

# Evaluacija učinkovitosti stereotaktičke tjelesne radioterapije kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom gušterače

---

Rašić, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:823589>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet**

**Fran Rašić**

**Evaluacija učinkovitosti stereotaktičke tjelesne  
radioterapije kod pacijenata s lokalno  
uznapredovalim karcinomom gušterače**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj rad izrađen je na Katedri za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Leonarda Patrija, prim.dr.med., u sklopu istraživanja "Evaluacija učinkovitosti stereotaktičke tjelesne radioterapije kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom gušterače". Rad je nagrađen Dekanovom nagradom u akademskoj godini 2018./2019. i predan kao ekvivalent diplomskog rada u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

1. SBRT - „stereotactic body radiation therapy“ - stereotaktička tjelesna radioterapija
2. CFRT - „conventional fractionated radiation therapy“ - konvencionalna frakcionirana radioterapija
3. OS - „overall survival“ – ukupno preživljenje
4. LINAC - „linear accelerator“ – linearni akcelerator
5. NCI-CTCAE - „National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events” - preporuke za stupnjevanje težine komplikacija prema američkom nacionalnom institutu za tumore
6. MSCT - „multi slice computed tomography“ - višeslojna kompjuterska tomografija
7. ERCP - „endoscopic retrograde cholangiopancreaticography“ - endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija
8. MRCP - „magnetic retrograde cholangiopancreaticography“ - magnetnorezonantna kolangiopankreatografija
9. EUS - „endoscopic ultrasound“ - endoskopski ultrazvuk
10. Gy - Gray - mjerna jedinica ionizirajućeg zračenja
11. FFP - „freedom from progression“ – udio pacijenata bez progresije bolesti
12. FFLP - „freedom from local progression“ – udio pacijenata bez lokalne progresije bolesti
13. IQR - „interquartile range“ – interkvartilni raspon
14. CUM survival - „cumulative survival“ - kumulativno preživljenje
15. 1 - year OS - jednogodišnje ukupno preživljenje

## SADRŽAJ RADA

Sažetak

Summary

Uvod .....	1
Hipoteza .....	5
Ciljevi rada .....	5
Materijali i metode.....	6
Rezultati .....	10
Rasprava .....	19
Zaključci .....	21
Zahvale .....	22
Literatura .....	23
Životopis .....	29

# SAŽETAK

**Fran Rašić**

## **Evaluacija učinkovitosti stereotaktičke tjelesne radioterapije kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom gušterače**

Karcinom gušterače je četvrti vodeći uzročnik smrtnosti kod pacijenata oboljelih od maligne bolesti s petogodišnjim preživljenjem od oko samo 5-6%. Jedino potencijalno kurabilno liječenje predstavlja radikalna kirurška resekcija. Stopa operabilnosti prilikom otkrivanja bolesti je samo 25%. Za pacijente s inoperabilnim karcinomom gušterače kao mogućnost liječenja nude se kemoterapija i radioterapija s relativno skromnim ukupnim preživljenjem. Rezultati sve većeg broja studija dovode u pitanje učinkovitost klasične radioterapije (CFTR). U posljednjih desetak godina sve više se spominje i koristi stereotaktička tjelesna radioterapija (SBRT) kao nova, obećavajuća terapija pacijenata s uznapredovalim karcinomom gušterače. Cilj naše studije je bio istražiti učinkovitost SBRT terapije. Retrospektivno smo analizirali pacijente koji su zbog lokalno uznapredovanog karcinoma gušterače liječeni SBRT terapijom. Analizirano je ukupno 26 pacijenata. Središnje ukupno preživljenje je bilo 15 mjeseci (raspon 5 - 22, IQR 11,00 - 17,25) uz 1 – godišnje preživljenje od 73.07% (19/26). Izračunati 6- i 12- mjesečni FFLP je bio 95,8% i 84,2%, a FFP za isto razdoblje je bio 73,1% i 53,8%. Pacijenti s tumorom lociranim u glavi gušterače imali su statistički značajno dulje preživljenje od pacijenata s tumorom lociranim u trupu ili repu gušterače. SBRT je učinkovita metoda s izvrsnom lokalnom kontrolom bolesti, uz prihvatljivu stopu komplikacija.

**Ključne riječi:** karcinom gušterače, radioterapija, preživljenje

## **SUMMARY**

**Fran Rašić**

### **Evaluation of the effectiveness of stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer**

Pancreatic carcinoma is the fourth leading cause of mortality in patients with malignant disease with a 5 – year survival rate of only 5-6%. Radical surgical resection represents the only chance for a cure, but only 25% of patients are considered operable at the time of diagnosis. Chemotherapy and radiotherapy are offered as treatment modalities for patients with locally advanced pancreatic cancer with modest overall survival. In the last ten years stereotactic body radiation therapy (SBRT) has become a new, promising treatment modality. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of SBRT. Retrospectively we analyzed 26 patients treated with SBRT due to diagnosed locally advanced pancreatic cancer. The median overall survival was 15 months (range 5 - 22, IQR 11,00 - 17,25) with a 1 – year overall survival of 73,07%. Six and twelve – months FFLP was 95,8% and 84,2% respectively. FFP for the same period was 73,1% and 53,8%. We also found that patients with a tumor located in the head of the pancreas had a statistically significant longer overall survival. SBRT is an effective method of treatment with great local tumor control and an acceptable rate of complications.

Key words: pancreatic carcinoma, radiotherapy, survival

## UVOD

Karcinom gušterače je treći po učestalosti karcinom probavnog sustava s incidencijom od 7,3/100 000 u Europi.<sup>1</sup> Četvrti je vodeći uzročnik smrtnosti kod pacijenata oboljelih od maligne bolesti s petogodišnjim preživljenjem od oko samo 5-6%.<sup>2,3</sup> Tako loša prognoza je posljedica brzog širenja i kasnog dijagnosticiranja bolesti. Kada se govori o karcinomu pankreasa, uglavnom se misli na adenokarcinom porijeklom iz epitalnih stanica izvodnih kanalića gušterače (duktalni adenokarcinom) jer upravo on sačinjava oko 95% svih malignih tumora gušterače.<sup>4</sup>

Adenokarcinom gušterače je agresivni tumor koji je potpomognut retroperitonealnim smještajem, blazinom velikih krvnih žila (aorta, gornje mezenterične žile) te bogatom limfnom drenažom i brzo se širi s najčešćim sijelom udaljenih metastaza u jetri. Prvi simptomi bolesti se nažalost najčešće javljaju u već uznapredovaloj fazi bolesti. Kod tumora smještenih desno od gornjih mezenteričnih žila (glava gušterače) najčešći prvi simptom je bezbolni ikterus. Tumori locirani lijevo od gornjih mezenteričnih žila (trup i rep gušterače) još duže mogu rasti prije pojave prvih simptoma u obliku nespecifične boli u leđima ili gubitka na težini, što dodatno pogoršava prognozu.

Jedino potencijalno kurabilno liječenje karcinoma gušterače predstavlja radikalna kirurška resekcija sa mikroskopski zdravim rubovima resektata (R0 resekcija). Unatoč novim, liberalnijim smjericama s proširenim indikacijama za resekciju (zahvaćenost gornje mezenterične vene, zahvaćenost do 50% cirkumferencije gornje mezenterične arterije) stopa operabilnosti prilikom otkrivanja bolesti se ne podiže iznad 25%.<sup>5</sup> Ostalih 75% pacijenata smatra se inoperabilnim zbog lokalno uznapredovalog tumora gušterače ili zbog postojanja udaljenih metastaza. Resekcijske zahvate (najčešće cefalične duodenopankreatektomije ili distalne splenopankreatektomije)



karakterizira niska stopa R0 resekcija od samo oko 58%, 5-godišnje preživljenje od oko 20% i ukupno preživljenje od oko 15-20 mjeseci.<sup>6,7</sup>

Za pacijente s inoperabilnim karcinomom gušterače kao mogućnost liječenja nude se kemoterapija i radioterapija s relativno skromnim ukupnim preživljenjem od oko 5-16 mjeseci te samo iznimnim 5-godišnjim preživljenjem.<sup>8,9,10</sup> S razvojem novih kemoterapeutika, a posebice s uvođenjem protokola s više kemoterapeutika, primjećuje se sve bolja kontrola mikrometastatske bolesti sa sve dužim preživljenjem, što je dovelo u fokus interesa liječnika lokalnu kontrolu rasta primarnog tumora, gdje primarnu ulogu ima radioterapija. Primjenom radioterapije kod pacijenata s lokalno uznapredovalim primarnim tumorom s namjerom sprječavanja rasta ili smanjenja tumora potencijalno se produžuje preživljenje, ali i poboljšava kvaliteta ostatnog života. Činjenica da čak i do 35% pacijenata s karcinomom gušterače umre zbog progresije primarnog tumorskog procesa, a ne zbog metastatske bolesti, dodatno upućuje na potencijalnu korist od terapije zračenjem.<sup>11</sup> Nažalost, rezultati sve većeg broja studija dovode u pitanje prednost klasične radioterapije u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na primjenu samo kemoterapije kod pacijenata oboljelih od inoperabilnog karcinoma gušterače.<sup>12,13</sup> Naime, konvencionalna frakcionirana radioterapija („conventional fractionated radiation therapy“ – „CFRT“) ima svoje jasne nedostatke. Zbog širokog snopa djelovanja zračenja, doze korištene za tretman samog tumora ograničene su tolerabilnošću na zračenje okolnih zdravih organa (primarno duodenum, želudac, crijeva). Terapija se provodi u puno frakcija (25-40) s malim dozama zračenja kroz 4-8 tjedana, što može dovesti do razvoja radiorezistencije tumorskih stanica te se odgađa početak kemoterapije.

Upravo zato, u posljednjih desetak godina sve više se spominje i koristi stereotaktička tjelesna radioterapija („stereotactic body radiation therapy“ – SBRT) kao nova, obećavajuća terapija

pacijenata s uznapredovalim karcinomom gušterače, koja već sada jasno ističe svoje prednosti u odnosu na konvencionalnu radioterapiju (CFRT). Radi se o radiokirurškom zahvatu koji omogućuje precizno tretiranje samog tumora visokim dozama zračenja u samo nekoliko frakcija, a bez negativnog djelovanja na okolna zdrava tkiva.<sup>14</sup> Ovaj oblik liječenja je prvo primjenjivan kao terapija intrakranijalnih tumora.<sup>15</sup> Osnovna prepreka za proširenje indikacija za SBRT i na ekstrakranijalne tumore bila je fiziološka pomičnost intraabdominalnih organa tijekom disanja ili peristaltike. Danas, uz uporabu moderne radiološke tehnologije te postavljanje malih metalnih transpondera (markera) na sami tumor, terapijske zrake milimetarski točno prate pokrete ciljane regije zračenja. Ključna prednost SBRT-a u odnosu na CFRT jest mogućnost tretiranja tumora višim dozama zračenja u puno manje frakcija (1-5) kroz samo 1-2 tjedna. Time se prevenira razvoj radiorezistencije tumorskih stanica, ranije se započinje s kemoterapijom te je liječenje kraće i praktičnije, a posebice za pacijente koji žive udaljeno od mjesta liječenja.<sup>16,17,18</sup>

Do sada su brojne studije učinkovitosti SBRT-a kod pacijenata oboljelih od inoperabilnog karcinoma gušterače dokazale uspješnu lokalnu kontrolu bolesti, zadovoljavajuće ukupno preživljenje uz prihvatljive stope komplikacija. (Tablica 1)<sup>19-32</sup>

**Tablica 1.** Studije koje su istraživale učinkovitost SBRT terapije kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom gušterače

Studija	Vrsta studije	N	Uređaj korišten za SBRT	12 - mjesečni FFLP (%)	Prosječno ukupno preživljenje (OS) (mjeseci)	Akutna toksičnost* $\geq 3$ stupnja (%)	Akutna toksičnost* $\geq 2$ stupnja (%)
Koong et al. <sup>19</sup>	Prospektivna	6	Cyberknife	100	8	33	-
Schellenberg et al. <sup>20</sup>	Prospektivna	16	Cyberknife	100	11,4	19	47
Chang et al. <sup>21</sup>	Retrospektivna	77	Cyberknife	95	11,9	5	13
Schellenberg et al. <sup>22</sup>	Prospektivna	20	Cyberknife	94	11,8	15	20
Mahadeven et al. <sup>23</sup>	Retrospektivna	39	Cyberknife	85	20	0	9
Goyal et al. <sup>24</sup>	Retrospektivna	20	Cyberknife	65	14,4	0	16
Tozzi et al. <sup>25</sup>	Retrospektivna	30	Linac	86	11	20	0
Herman et al. <sup>26</sup>	Prospektivna	49	Linac	78	13,9	12	11
Lin et al. <sup>27</sup>	Retrospektivna	20	Cyberknife	83	20	0	0
Chuong et al. <sup>28</sup>	Retrospektivna	73	Linac	81	16,4	0	5
Mellon et al. <sup>29</sup>	Retrospektivna	159	Linac	78	18,1	2	6
Chuong et al. <sup>30</sup>	Retrospektivna	36	Linac	100	22,5	0	-
Lominska et al. <sup>31</sup>	Retrospektivna	28	Cyberknife	86	5,9	4	7
Dagoglu et al. <sup>32</sup>	Retrospektivna	30	Cyberknife	78	14	11	7

FFLP – „freedom from local progression“ – nepostojanje lokalne progresije tumora; OS – „overall survival“ – ukupno preživljenje; \*toksičnost stupnjevana prema smjernicama američkog nacionalnog instituta za maligne tumore (NCI – CTCAE)<sup>37</sup>

De Geus i suradnici su 2017. godine u velikoj američkoj nacionalnoj studiji, koja je obuhvatila 14331 pacijenta, usporedili rezultate pacijenata liječenih metodom SBRT u odnosu na pacijente liječene konvencionalnom radioterapijom.<sup>33</sup> U njihovoj studiji 38,1% pacijenata je liječeno samo

kemoterapijom, 44,8% pacijenata je liječeno kombinacijom kemoterapije i konvencionalne radioterapije (CFRT), 2,3% kemoterapijom i intraoperacijskom radioterapijom te 14,8% kombinacijom kemoterapije i SBRT-a. Za pacijente liječene SBRT-om prosječno preživljenje je bilo 13,9 mjeseci u odnosu na 9,9 i 10,9 mjeseci za pacijente liječene samo kemoterapijom i kombinacijom kemoterapije i konvencionalne radioterapije (CFRT). U drugoj velikoj studiji usporedbe SBRT-a s konvencionalnom radioterapijom (CFRT) pod vodstvom Jim Zhonga, također iz 2017. godine, analizirano je 8450 bolesnika s uznapredovalim karcinomom gušterače. 92,5% ispitanika liječeno je konvencionalnom radioterapijom (CFRT), a 7,5% SBRT-om.<sup>34</sup> Slično kao i u prvoj studiji, prosječno preživljenje pacijenata tretiranih SBRT metodom bilo je 13,9 mjeseci u odnosu na 11,6 mjeseci kod pacijenata liječenih konvencionalnom radioterapijom.

## **HIPOTEZA**

Upotreba stereotaktičke tjelesne radioterapije, u usporedbi s klasičnom radioterapijom, kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom gušterače produljuje životni vijek bolesnika, povećava kvalitetu života, te ima manju incidenciju komplikacija povezanih s liječenjem.

## **OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA**

**Opći cilj** naše studije je istražiti učinkovitost stereotaktičke tjelesne radioterapije (SBRT) kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom gušterače, te da li takva terapija dovodi do smanjenja samog tumora gušterače.

### **Specifični ciljevi naše studije su:**

1. istražiti uspješnost SBRT-a kod kontrole lokalnog rasta primarnog tumora gušterače
2. odrediti stopu nuspojava liječenja SBRT metodom
3. procijeniti korist indukcijske kemoterapije na ukupno preživljenje
4. procijeniti utjecaj lokacije tumora gušterače na prognozu bolesti

### **Očekivani znanstveni doprinos**

Stereotaktična tjelesna radioterapija (SBRT) ubraja se među najmodernije metode liječenja karcinoma gušterače. Naše istraživanje predstavlja studiju o uspješnosti SBRT metode kod liječenja pacijenata s inoperabilnim karcinomom gušterače, gdje analiziramo da li terapija SBRT dovodi do promjene volumena tumora u gušterači, te koliko je važna lokalizacija samog tumorskog procesa na preživljenje, a kada je primijenjen SBRT.

### **MATERIJALI I METODE**

Retrospektivno smo analizirali pacijente Klinike za kirurgiju u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ kojima je, u razdoblju između studenog 2016. i ožujka 2018. godine, na temelju kliničke slike i široke dijagnostičke obrade (MSCT angiografija, MRCP, ERCP, EUS, tumorski biljezi) verificiran inoperabilan karcinom gušterače zbog lokalne uznapredovalosti tumora. Inoperabilnost tumora je procijenjena na temelju današnjih standardnih onkološko kirurških smjernica (infiltracija dugog odsječka gornje mezenterične vene, infiltracija više od 50% cirkumferencije gornje mezenterične arterije, infiltracija trunkusa celijakusa, infiltracija velikih

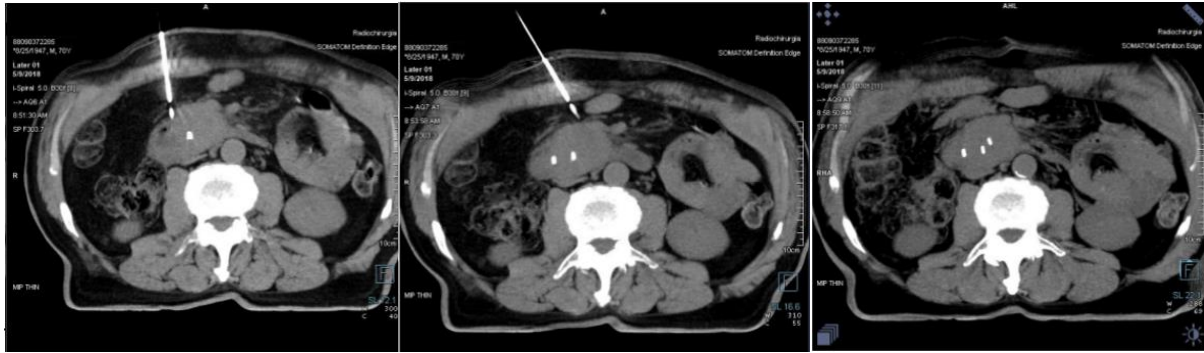
krvnih žila – aorte ili donje šuplje vene).<sup>35,36</sup> U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti koji su u trenutku otkrivanja bolesti imali znakove udaljenih metastaza ili malignog ascitesa, pacijenti s nepotpunom medicinskom dokumentacijom te pacijenti koji se nisu odazivali na redovite kontrole. Svim ispitanicima je temeljem odluke multidisciplinarnog onkološkog konzilija, sastavljenog od abdominalnog kirurga, onkologa, gastroenterologa, radiologa i patologa, donesena indikacija za stereotaktičku tjelesnu radioterapiju (SBRT). Za radiokirurški zahvat koristio se uređaj Calypso Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) koji terapijsko zračenje provodi na bazi linearnog akceleratora (LINAC). (Slika 1) Ovisno o veličini primarnog tumora te odnosa samog tumora prema okolnim strukturama, primarno dvanaesterca, određena je adekvatna doza zračenja i to 25-45 Gy podijeljeno u 3-5 frakcija. Prije početka zračenja perkutano je pod kontrolom MSCT-a postavljeno 3-5 metalnih transpondera (17G soft tissue Beacon Transponders Varian; Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA) na rubne dijelove tumora međusobno udaljenih minimalno 1 cm radi preciznog usmjeravanja zračenja na tumor tijekom fizioloških pokreta (disanje, peristaltika). (Slike 2,3)



**Slika 1.** Linearni akcelerator korišten za SBRT



**Slika 2.** Transponder



**Slika 3.** Postavljanje metalnih transpondera

Svi ispitanici su redovito kontrolirani u abdominalnoj ambulanti te je rađen kontrolni MSCT trbuha i prsišta, uz primjenu peroralnog ili intravenskog kontrasta svaka 3 mjeseca od početka SBRT terapije u svrhu praćenja promjene veličine tumora ili razvoja udaljenih metastaza. Redovitim kliničkim praćenjem pacijenata bilježile su se eventualne nuspojave terapije zračenjem (toksičnost), kao npr. vrijed dvanaesterca ili želuca, perforacija crijeva, upale crijeva i dr. Također je bilježen eventualni razvoj komplikacija rasta primarnog tumora, u smislu pojave ikterusa ili tumorske opstrukcije dvanaesterca.

Podaci o pacijentu, tijeku liječenja, progresiji tumora, pojavi metastaza, preživljenju, toksičnosti terapije te pojavi komplikacija tijekom liječenja prikupljeni su iz pacijentove medicinske dokumentacije.

Ukupno preživljenje (OS – “overall survival”) mjerilo se od dana postavljanja dijagnoze do dana smrti ili do dana zadnjeg kontrolnog pregleda (ukoliko je podatak o danu smrti bio nepoznat). Datum nastanka progresije bolesti bilježio se kao dan prve kontrole kada se MSCT-om verificirala progresija primarnog tumora ili pojava udaljenih metastaza. Datum nastanka lokalne progresije bolesti bilježio se kao dan prve kontrole kada se MSCT-om verificirala progresija rasta primarnog tumora.

FFP (“freedom from progression”) u vremenskim intervalima od 6 i 12 mjeseci nakon početka SBRT će se računati kao udio pacijenata bez lokalne progresije primarnog tumora i bez pojave metastaza u dotadašnjim kontrolnim pregledima. FFLP (“freedom from local progression”) u također 6 i 12 mjesečnim intervalima računat će se kao udio pacijenata bez lokalne progresije primarnog tumora zabilježene u dotadašnjim kontrolnim pregledima. Zbog točnijeg prikaza učinkovitosti terapije prilikom određivanja FFLP iz izračuna će biti isključeni pacijenti koji su ranije umrli od metastatske bolesti, a bez znakova lokalne progresije tumora.

Težina gastrointestinalne toksičnosti SBRT terapije stupnjevala se prema smjernicama Američkog nacionalnog instituta za maligne tumore (NCI – CTCAE).<sup>37</sup> Akutnom toksičnošću su se smatrale nuspojave nastale unutar 3 mjeseca od SBRT terapije, a kasne su bile one nastale nakon 3 mjeseca. Komplikacije nastale tijekom liječenja, a koje nisu izravna posljedica terapije zračenjem (npr. opstruktivni ikterus ili tumorska opstrukcija dvanaesterca), smatrale su se komplikacijama lokalnog rasta primarnog tumora, a ne toksičnosti terapije.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice „Sveti Duh“.

Prilikom statističke obrade podataka koristile su se metode deskriptivnog prikaza podataka, te metode inferencijalne statistike. U sklopu deskriptivne analize podaci su bili prikazani tablično u obliku apsolutnih frekvencija, postotaka i mjera centralne tendencije (putem medijana i interkvartilnog raspona), te grafički pomoću stupčastih dijagrama. Testiranje između promatranih skupina provedeno je Mann-Whitneyevim U testom, a sve izračunate p vrijednosti su dvostrane. Analiza preživljavanja prikazana je usporednim Kaplan-Meier dijagramima. U svrhu statističke analize korišten je statistički program SPSS (inačica 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).



## REZULTATI

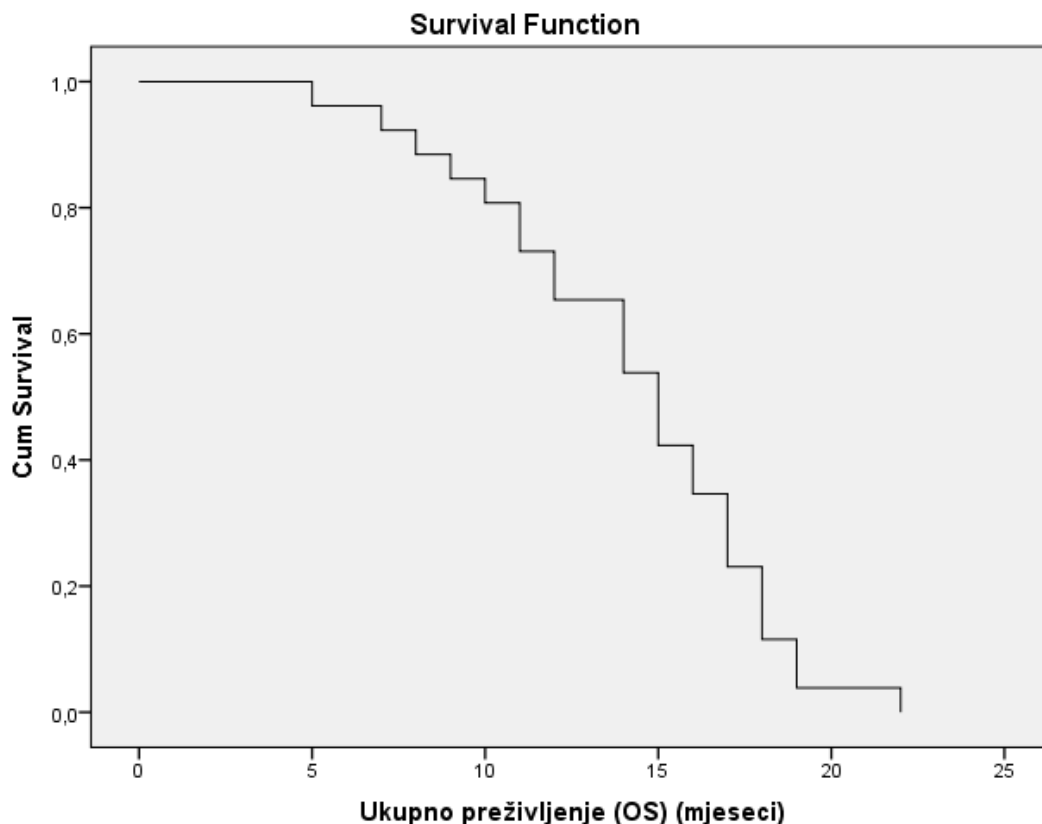
Analizirano je 26 pacijenata koji su zadovoljili uključene kriterije, od kojih je bilo 16 (61,5%) muškaraca te 10 (38,5%) žena. Srednja dob ispitanika bila je 73 godine (raspon 49 - 83, IQR 63,50 - 78,25). Kod 17 (65,4%) pacijenata je tumor bio lociran u glavi gušterače, a u 9 (34,6%) slučajeva u trupu ili repu gušterače.

Indukcijska kemoterapija je provedena kod 17 (65,4%) pacijenata. U 10 (58,82%) slučajeva je korišten kao kemoterapeutik gemcitabin, dok je u 7 (41,17%) pacijenata korišten gemcitabin u kombinaciji s capecitabinom. Središnje vrijeme od dana dijagnoze do početka SBRT je bilo 10,5 tjedana (raspon 2 - 15, IQR 4,00 - 13,25).

Prosječno ukupno preživljenje (OS) za sve ispitanike od trenutka dijagnoze bolesti je bilo 14,1 mjeseci (medijan 15,00, raspon 5 - 22, IQR 11,00 - 17,25). (Tablica 2, Slika 4)

**Tablica 2.** Ukupno preživljenje za sve ispitanike (OS) (mjeseci)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Ukupno preživljenje (OS) (mjeseci)	15,00 (11,00 - 17,25)	5 - 22



**Slika 4.** Kaplan-Meier krivulja za sve promatrane ispitanike prilikom postavljanja dijagnoze

Ukupno preživljenje od minimalno 12 mjeseci (“1 year OS”) je doživjelo 19 (73,07%) pacijenata.. (Tablica 3)

**Tablica 3.** 12-mjesečno ukupno preživljenje.

		N	%
Ukupno preživljenje (OS) (mjeseci)	0 - 11 mjeseci	7	26,93%
	≥12 mjeseci	19	73,07%
	Ukupno	26	100,0%

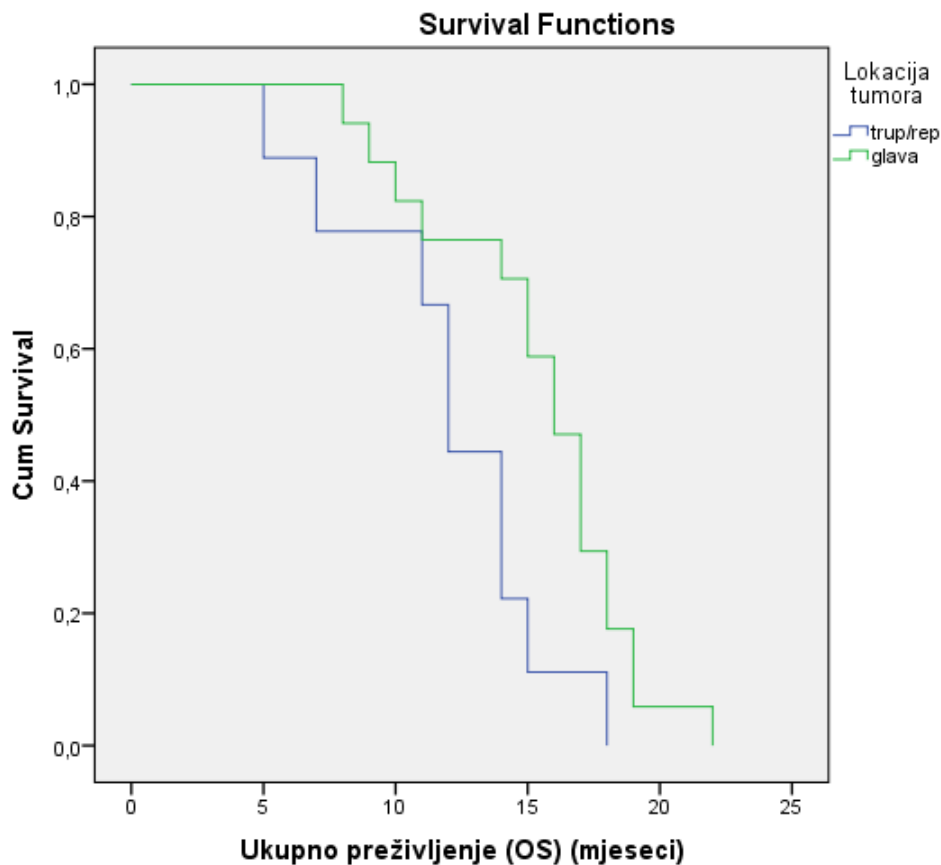
Uspoređujući ukupno preživljenje kod pacijenata s tumorom glave gušterače u odnosu na pacijente kojima je tumor lociran na trupu ili repu gušterače uočena je značajna razlika, pri čemu

je ukupno preživljenje značajno duže kod ispitanika koji su imali tumor glave gušterače (Mann-Whitney U test,  $p = 0,045$ ) (Tablica 4, Slika 5).

**Tablica 4.** Usporedba ukupnog preživljenja prema lokaciji tumora

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Trup/rep gušterače	Glava gušterače	Ukupno	
Ukupno preživljenje (OS) (mjeseci)	12,00 (9,00 - 14,50)	16,00 (12,50 - 18,00)	15,00 (11,00 - 17,25)	<b>0,045</b>

\* Mann–Whitney U test



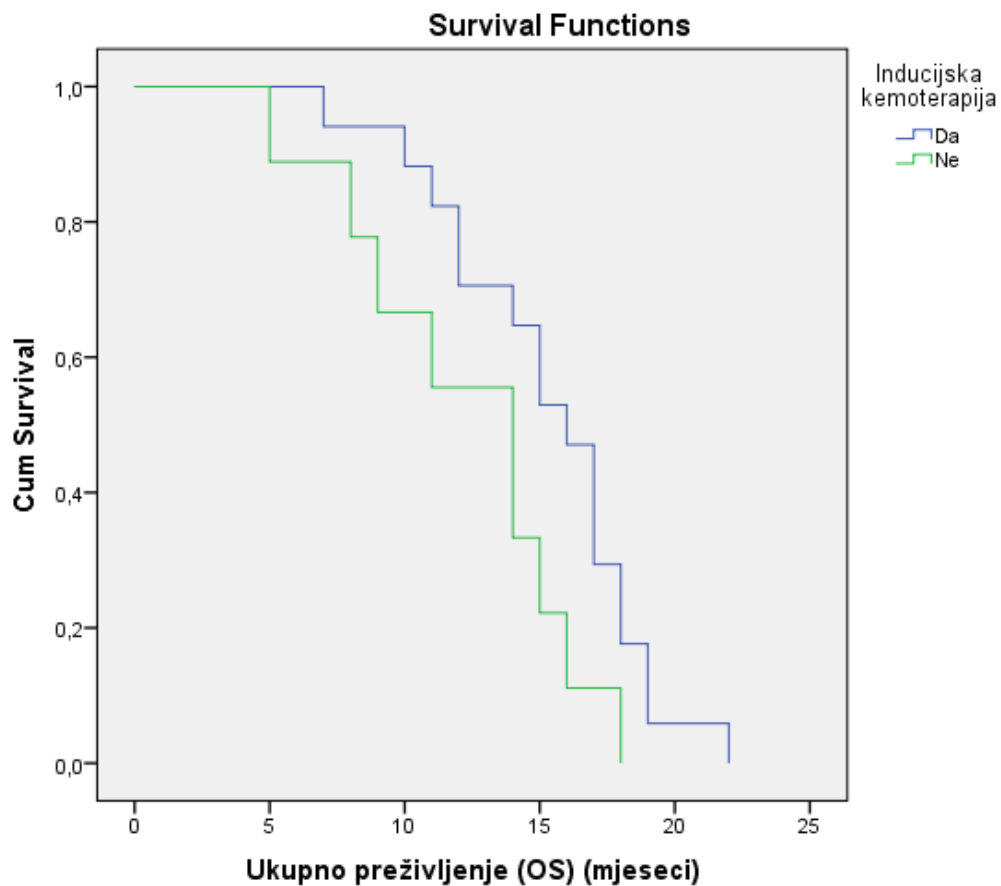
**Slika 5.** Ukupno preživljenje s obzirom na lokaciju tumora u trenutku postavljanja dijagnoze

Uspoređujući ukupno preživljenje kod pacijenata kod kojih je provedena indukcijska kemoterapija, u odnosu na one kod kojih nije provedena, nije uočena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ), međutim, razlika u rasponu ipak je zabilježena, pri čemu je ukupno preživljenje nešto duže kod ispitanika koji su primili kemoterapiju (medijan je 16 mjeseci u odnosu na 14 mjeseci kod ispitanika koji nisu bili na indukcijskoj kemoterapiji). (Tablica 5, Slika 6)

**Tablica 5.** Usporedba prema provođenju indukcijske kemoterapije.

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Indukcijska kemoterapija - DA	Indukcijska kemoterapija - NE	Ukupno	
Ukupno preživljenje (OS) (mjeseci)	16,00 (12,00 -18,00)	14,00 (8,50 - 15,50)	15,00 (11,00 - 17,25)	<b>0,079</b>

\* Mann–Whitney U test



**Slika 6.** Ukupno preživljenje s obzirom na provođenje indukcijske kemoterapije u trenutku postavljanja dijagnoze.

Analizom podataka vezanih za progresiju bolesti u tromjesečnim intervalima nakon početka SBRT dobili smo rezultate kao što je prikazano u tablicama 6 i 7.

**Tablica 6.** Prisutnost lokalne progresije tumora po promatranim mjesecima nakon početka SBRT.

		N	%
3 mjeseca nakon SBRT; lokalna progresija tumora	Da	0	0,0%
	Ne	26	100,0%
	Ukupno	26	100,0%
6 mjeseci nakon SBRT; lokalna progresija tumora	Da	1	4,2%
	Ne	23	95,8%
	Ukupno	24	100,0%
9 mjeseci nakon SBRT; lokalna progresija tumora	Da	1	5,0%
	Ne	19	95,0%
	Ukupno	20	100,0%
12 mjeseci nakon SBRT; lokalna progresija tumora	Da	1	7,1%
	Ne	13	92,9%
	Ukupno	14	100,0%
15 mjeseci nakon SBRT; lokalna progresija tumora	Da	2	33,3%
	Ne	4	66,7%
	Ukupno	6	100,0%
18 mjeseci nakon SBRT; lokalna progresija tumora	Da	0	0,0%
	Ne	1	100,0%
	Ukupno	1	100,0%

**Tablica 7.** Pojava metastaza po promatranim mjesecima nakon početka SBRT.

			N	%
3 mjeseca SBRT; metastaza	nakon pojava	Da	2	7,7%
		Ne	24	92,3%
		Ukupno	26	100,0%
6 mjeseci SBRT; metastaza	nakon pojava	Da	4	16,7%
		Ne	20	83,3%
		Ukupno	24	100,0%
9 mjeseci SBRT; metastaza	nakon pojava	Da	3	15,0%
		Ne	17	85,0%
		Ukupno	20	100,0%
12 mjeseci SBRT; metastaza	nakon pojava	Da	3	21,4%
		Ne	11	78,6%
		Ukupno	14	100,0%
15 mjeseci SBRT; metastaza	nakon pojava	Da	2	33,3%
		Ne	4	66,7%
		Ukupno	6	100,0%
18 mjeseci SBRT; metastaza	nakon pojava	Da	1	100,0%
		Ne	0	0,0%
		Ukupno	1	100,0%

Slijedom navedenog, u intervalima od 6 i 12 mjeseci nakon početka SBRT, lokalna kontrola bolesti (6- i 12- mjesečni FFLP) je postignuta u 95,8% i 84,2% slučajeva, dok je u istim intervalima postignuta opća kontrola bolesti (FFP) (pacijenti bez progresije lokalnog tumora i bez metastatske bolesti) u 73,1% i 53,8% ispitanika. (Tablice 8 i 9) - (primjer regresije tumora kod jednog ispitanika prikazan na slikama 7 - 10)

**Tablica 8.** Pacijenti bez progresije bolesti (FFP).

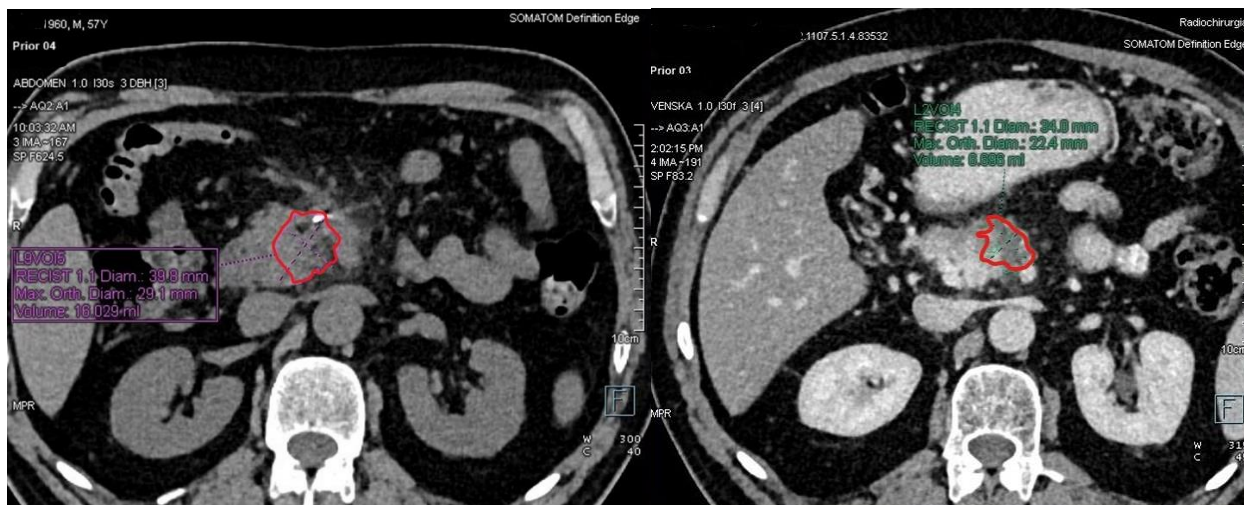
		N	%
Progresija bolesti nakon 6 mjeseci	Da	7	26,9%
	Ne	19	73,1%
	Ukupno	26	100,0%
Progresija bolesti nakon 12 mjeseci	Da	12	46,2%
	Ne	14	53,8%
	Ukupno	26	100,0%

**Tablica 9.** Pacijenti bez lokalne progresije tumora (FFLP).

		N	%
Lokalna progresija tumora nakon 6 mjeseci	Da	1	4,1%
	Ne	23	95,8%
	Ukupno*	24	100,0%
Lokalna progresija tumora nakon 12 mjeseci	Da	3	15,7%
	Ne	16	84,2%
	Ukupno*	19	100,0%

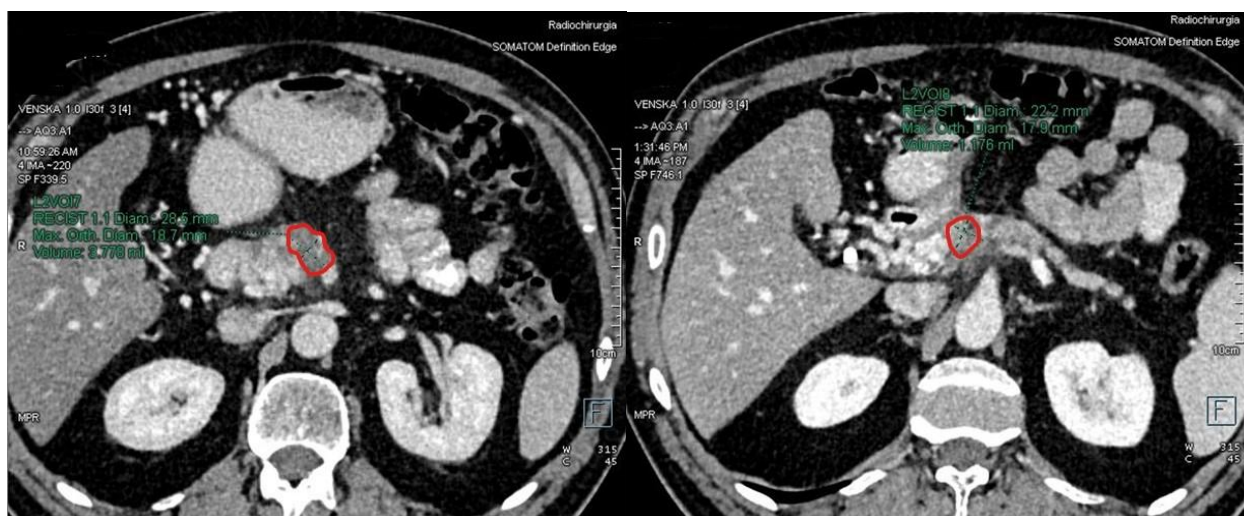
\*iz izračuna su isključeni pacijenti koji su ranije umrli od metastatske bolesti, a bez znakova lokalne progresije tumora





**Slika 7.** Inicijalna veličina tumora 16,029 cm<sup>3</sup>

**Slika 8.** Nakon 3 mjeseca veličina tumora 6,7 cm<sup>3</sup>



**Slika 9.** Nakon 6 mjeseci veličina tumora 3,78 cm<sup>3</sup>

**Slika 10.** Nakon 9 mjeseca veličina tumora 1,18 cm<sup>3</sup>

Analizirajući pojavu nuspojava terapije (toksičnost terapije) uočavamo da su se pojavile akutne komplikacije u 3 ispitanika (11,53%) i to: u dva pacijenta toksičnost 2. stupnja (gastritis) te kod jednog pacijenta komplikacija 3. stupnja (krvareći vrijed želuca).

Kao posljedica lokalnog rasta primarnog tumora u jednog pacijenta (3,84%) se pojavio opstruktivski ikterus, kojeg pacijent prilikom početka SBRT terapije nije imao. (Tablica 10)

**Tablica 10.** Pojava komplikacija liječenja ili rasta tumora.

			N
Toksičnost SBRT-a	Stadij 2, rana komplikacija	Gastritis	2 (7,69%)
	Stadij 3, rana komplikacija	Krvareći ulkus duodenuma	1 (3,84%)
Komplikacije lokalnog rasta tumora	Opstruktivni ikterus		1 (3,84%)

## RASPRAVA

Analiza rezultata našeg istraživanja govori u prilog učinkovitosti SBRT terapije za pacijente s inoperabilnim karcinomom gušterače uz prihvatljive stope komplikacija. Središnje ukupno preživljenje od 15 mjeseci uz visoku stopu jednogodišnjeg preživljenja od 73%, prati rezultate svjetskih studija te je znatno više od objavljenih rezultata preživljenja za pacijente liječene klasičnom radioterapijom (CFRT), samo kemoterapijom ili kombinacijom klasične radioterapije i kemoterapije.<sup>33,34</sup> Izvršna lokalna kontrola bolesti sa 6 – mjesečnom i 12 – mjesečnom stopom pacijenata bez lokalne progresije tumora od 95,8% i 84,2% ukazuje na izrazitu prednost hipofrakcionirane radioterapije s višim dozama preciznijeg zračenja samog tumora u odnosu na klasičnu radioterapiju. Većina naših umrlih bolesnika je podleglo diseminaciji maligne bolesti s udaljenim metastazama u jetri, dok je kod samo 3 pacijenta unutar 12 mjeseci od početka SBRT terapije zabilježen lokalni rast primarnog tumora. Kod svih ostalih pacijenata praćena je regresija odnosno smanjenje volumena primarnog tumora, što ne rezultira samo duljim preživljenjem već i boljom palijacijom i kvalitetnijim ostatnim životom. Kod samo jednog pacijenta se pojavila

opstruktivna žutica kao posljedica rasta tumora. Nijedan pacijent nije doživio razvoj opstrukcije dvanaesterca rastućim tumorom, što je inače relativno česta komplikacija inoperabilnih karcinoma gušterače.<sup>38</sup> Niska toksičnost terapije (2 pacijenta s komplikacijama 2. stupnja i 1 pacijent s komplikacijom 3. stupnja) upućuje na veliku preciznost zračenja, uz očuvanje okolnih zdravih organa.

S obzirom na lokaciju tumora uočeno je znatno dulje ukupno preživljenje (medijan 16 u odnosu na 12 mjeseci) kod ispitanika kod kojih je tumor lociran u glavi u gušterače u odnosu na one kojima se tumor nalazi na trupu ili repu gušterače. Takva je opservacija donekle očekivana, ponajprije zbog prolaska glavnog žučnog voda (koledohusa) kroz glavu gušterače. Može se zaključiti da što se tumor nalazi bliže glavnom žučnom vodu to će prije doći do razvoja opstrukcije istoga te će se pacijent u ranijem stadiju bolesti manifestirati sa simptomom opstruktivne žutice, što mu poboljšava prognozu. S druge strane, tumori trupa i repa gušterače mogu puno dulje rasti prije pojave simptoma. S obzirom na udaljenost od glavnog žučnog voda i duodenuma prvi simptom nastane tek kada tumor svojom veličinom počne komprimirati retroperitonealne živčane plexuse s posljedičnim nespecifičnim bolovima u leđima, koji se često krivo interpretiraju kao bol vertebralnog porijekla.

Iako naša studija nije pokazala statistički značajnu prednost indukcijske kemoterapije (središnje OS pacijenata sa i bez indukcijske kemoterapije je 16 i 14 mjeseci,  $p > 0,05$ ) ipak smatramo da su potrebne veće randomizirane prospektivne studije, koje će dokazati učinkovitost provođenja kraće indukcijske kemoterapije prije početka SBRT terapije.

Uz danas sve veću primjenu laparoscopske kirurgije i za maligne bolesti počinju se uočavati prednosti minimalno invazivnog pristupa u odnosu na klasičnu kirurgiju i to ne samo u smislu estetskog rezultata i bržeg oporavka već i onkoloških rezultata. Naime, postaje sve jasnije da

preživljenje pacijenata oboljelih od karcinoma ne ovisi samo o adekvatnom kirurškom odstranjenju tumora i pratećih limfnih čvorova, već i o brojnim drugim faktorima od kojih je jedan od bitnijih imunološki odgovor organizma na kirurški stres.<sup>39</sup> Brojne su studije već dokazale puno veći stres odgovor organizma kod pacijenata operiranih klasičnim pristupom, koji uključuje veliku laparotomiju u odnosu na minimalno invazivne zahvate. Upravo takav jedan veliki stres na imunološki sustav organizma znatno otežava borbu samog tijela protiv karcinoma te omogućava diseminaciju mikrometastaza.<sup>40-42</sup> U tom svjetlu nameće se SBRT terapija kao učinkovita minimalno invazivna procedura s minimalnim imunološkim odgovorom organizma. Kako je u našoj studiji kod samo 3 pacijenta unutar prvih 12 mjeseci od početka terapije zabilježen rast tumora, a kod svih ostalih smanjenje i u nekoliko slučajeva MSCT-om potvrđena potpuna regresija tumora, ističe se u budućnosti SBRT, uz daljnji napredak u tehnologiji, kao potencijalna čak i primarna terapija tumora parenhimatoznih organa kao što je gušterača.

## ZAKLJUČCI

Incidencija karcinoma gušterače je u porastu te je sve više ljudi s dijagnozom lokalno uznapredovanog tumora osuđeno na lošu prognozu. Unatoč napredcima u modalitetima liječenja ukupno preživljenje tih pacijenata i dalje nije zadovoljavajuće. SBRT je učinkovita i sigurna metoda liječenja te u kombinaciji s kemoterapijom predstavlja za sada najučinkovitiji model liječenja pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom gušterače. Prednost SBRT terapije se očituje u odličnoj lokalnoj kontroli bolesti uz osiguranje duljeg i kvalitetnijeg preživljenja dok kontrola metastatske bolesti ostaje problematična, a što smo i utvrdili u našem istraživanju. U budućnosti, uz razvoj učinkovitijih kemoterapeutika i bolju kontrolu metastaza dodatno bi se istaknula uloga SBRT terapije te bi potencijalno mogla konkurirati i kirurškoj resekciji.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem na pomoći, savjetima i podršci koju mi je pružio mentor ovog rada prof.dr.sc. Leonardo Patrlj. Također, veliku zahvalnost iskazujem doc.dr.sc. Marku Severu, koji je preuzeo ulogu mentora zbog nemogućnosti prof.dr.sc. Patrlja da nastavi svoje mentorstvo.

Zahvaljujem djelatnicima Klinike za kirurgije KB „Sveti Duh“, koji su mi pomogli pri izradi ovog rada, a posebno Branku Bakuli, dr. med., specijalistu abdominalne kirurgije.

Neizmjerno hvala mojoj obitelji na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom mog školovanja. Bez njih ne bi bilo ni mojih uspjeha.

## LITERATURA

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(44): 9694–9705.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M I et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136: E359–E386.
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1605–1617.
4. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011; 378: 607-620.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277–300.
6. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2016; 10(9): 1199–1210.
7. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006; 244: 10-15
8. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer.* 2007; 110(1): 47–55.
9. Chan SL, Chan ST, Chan EH, He ZX. Systemic treatment for inoperable pancreatic adenocarcinoma: review and update. *Chin J Cancer.* 2014; 33(6): 267–276.

10. Johung K, Saif MW, Chang BW. Treatment of locally advanced pancreatic cancer: the role of radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82(2): 508–518.
11. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1806–1813.
12. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 2008; 19: 1592-1599.
13. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 1844-1853.
14. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U et al. Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2014; 190(1): 26–33.
15. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol.* 2015; 17(1): 29–44.
16. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994; 33(6): 677-83.

17. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Fritz P, Höss A et al. Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(2): 329-35.
18. Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Olshausen B, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol.* 2000; 57(2): 225-36.
19. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C et al: Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(4): 1017-1021.
20. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(3): 678-686.
21. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer.* 2009; 115(3): 665-672.
22. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, Chun CL, Columbo LA, Ford JM et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(1): 181-188.
23. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4):e615-e622.



24. Goyal K, Einstein D, Ibarra RA, Yao M, Kunos C, Ellis R et al. Stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the pancreas. *J Surg Res.* 2012; 174(2): 319-325.
25. Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, Iftode C, Mancosu P et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: Preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol.* 2013; 8(1): 148.
26. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2015; 121(7): 1128-1137.
27. Lin JC, Jen YM, Li MH, Chao HL, Tsai JT. Comparing outcomes of stereotactic body radiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(3): 259-264.
28. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86(3): 516-522.
29. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2015; 54(7): 979-985.
30. Chuong MD, Frakes JM, Figura N, Hoffe SE, Shridhar R, Mellon EA et al. Histopathologic tumor response after induction chemotherapy and stereotactic body

- radiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7(2): 221-227.
31. Lominska CE, Unger K, Nasr NM, Haddad N, Gagnon G. Stereotactic body radiation therapy for reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas. *Radiat Oncol*. 2012; 7: 74.
32. Dagoglu N, Callery M, Moser J, Tseng J, Kent T, Bullock A et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) reirradiation for recurrent pancreas cancer. *J Cancer*. 2016; 7(3): 283-288.
33. de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, Ng SC, Kent TS, Mancias JD et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer*. 2017; 123(21): 4158-4167.
34. Zhong J, Patel K, Switchenko J, Cassidy RJ, Hall WA, Gillespie T et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotacticbody radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer*. 2017; 123(18): 3486-3493.
35. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23(7): 33-40.
36. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018; 18(1): 2-11.
37. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC et al. Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of

the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(9): 244.

38. Shah A, Fehmi A, Savides TJ. Increased rates of duodenal obstruction in pancreatic cancer patients receiving modern medical management. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(9): 2294-8.
39. Karanika S, Karantanos T, Theodoropoulos GE. Immune response after laparoscopic colectomy for cancer: a review. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2013; 1(2): 85–94.
40. Wind J, Tuynman JB, Tibbe AG, Swennenhuis JF, Richel DJ, van Berge Henegouwen MI et al. Circulating tumour cells during laparoscopic and open surgery for primary colonic cancer in portal and peripheral blood. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35: 942–50.
41. Galon J, Fridman WH, Pagès F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer Res.* 2007; 67: 1883–86.
42. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, Donahue J, Fowler R, Munger C et al. Postoperative cell-mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc.* 2003; 17: 972–78.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 01.10.1996. god. u Zagrebu. Osnovno i srednjoškolsko obrazovanje završio sam u Velikoj Gorici s prosjekom 5,0. Državnu maturu položio sam s odličnim uspjehom. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na brojnim županijskim i državnim natjecanjima. Pohađao sam školu stranih jezika, te iz engleskog jezika imam položen C1 stupanj, a talijanskog B1. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2015.god. Tijekom studija zainteresirao sam se za pisanje znanstvenih radova, te sam u akademskoj godini 2018./2019. nagrađen Dekanovom nagradom za najbolji studentski znanstveni rad. Aktivno sam sudjelovao na CROSS-u 15 i CROSS-u 16, prezentirajući svoje sažetke kliničkih istraživanja iz područja abdominalne i vaskularne kirurgije. Kao autor i koautor sudjelovao sam u izradi 4 stručna i znanstvena rada objavljena u medicinskim časopisima. Također, autor ili koautor sam 18 kongresnih sažetaka.