

# Kirurško liječenje karcinoma glave gušterače

---

**Bardek, Dorotea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:105:780806>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dorotea Bardek

Kirurško liječenje karcinoma glave gušterače

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom mentora dr. sc. Igora Petrovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## KRATICE

a. – iz lat. *arteria*

AJCC – iz eng. *American Joint Committee on Cancer*

BIS – bolnički informacijski sustav

CA 19-9 – karbohidratni antigen 19-9 (iz eng. *carbohydrate antigen 19-9*)

DAPPR – iz eng. *disconnection of anastomosis with preservation of a pancreatic remnant*

DGE – odgođeno pražnjenje želuca (iz eng. *delayed gastric emptying*)

DM – iz lat. *diabetes mellitus*

DRL – desni rebreni luk

DSA – digitalna subtrakcijska angiografija

CT – kompjutorizirana tomografija (iz eng. *computed tomography*)

CTA – iz eng. *computed tomography angiography*

EEA – enteroenteralna anastomoza

EUS – endoskopski ultrazvuk (iz eng. *endoscopic ultrasound*)

GEA – gastroenteralna anastomoza

GIST – gastrointestinalni stromalni tumor

IPNM – intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma

ISGPF – iz eng. *International Study Group for Pancreatic Fistula*

ISGPS – iz eng. *International Study Group for Pancreatic Surgery*

IUCC – iz eng. *Union for International Cancer Control*

KBC – klinički bolnički centar

kiU/L – iz eng. *kilo-international units per litre*

LDH – laktatna dehidrogenaza

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti

MR – magnetska rezonancija

MSCT – višeslojna kompjuterska tomografija (iz eng. *multi-slice computer tomography*)

NEC – neuroendokrini karcinom (iz eng. *neuroendocrine carcinoma*)

NET – neuroendokrini tumor

NGS – nazogastrična sonda

PD - pankreatikoduodenektomija

PHD – patohistološka dijagnoza

POD – postoperativni dan

PPPD – pankreatikoduodenektomija kojom se čuva pilorus (iz eng. *pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy*)

PV – portalna vena

SEMS – iz eng. *self-expandable metal stent*

SV – splenična vena

SMA – gornja mezenterična arterija (iz eng. *superior mesenteric artery*)

SMV – gornja mezenterična vena (iz eng. *superior mesenteric vein*)

SPN – solidna pseudopapilarna neoplazma

TC – iz lat. *truncus celiacus*

TNM – tumor, čvorovi, metastaze (iz eng. *tumour, node, metastasis*)

UZV – ultrazvuk

# SADRŽAJ

KRATICE

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1 Anatomija gušterače .....	1
1.2 Karcinom gušterače – epidemiologija i dijagnostika .....	3
1.3 Staging i resektabilnost karcinoma gušterače .....	7
1.4 Kirurški zahvati karcinoma gušterače .....	8
1.5. Komplikacije kirurških zahvata karcinoma gušterače .....	12
2. MATERIJALI I METODE .....	15
3. REZULTATI .....	16
3.1. Adenokarcinom gušterače.....	17
3.2. Periampularni adenokarcinom.....	17
3.2.1. Dob i spol.....	17
3.2.2. Simptomi.....	18
3.2.3. Tumorski markeri.....	19
3.2.4. Operativni zahvati i inoperabilni adenokarcinomi.....	19
3.2.5. Kemoterapijski protokol, <i>follow-up</i> , smrtni ishod .....	19
3.3. Pankreatikoduodenektomija po Whipple-u.....	20
3.3.1. Veličina tumora, limfni čvorovi, resekcijski rub .....	20
3.3.2. Perineuralna/limfovaskularna invazija, metastatska bolest, TNM klasifikacija .....	21
3.3.3. Postoperativne komplikacije .....	22
3.3.3. Smrtnost.....	25
4. RASPRAVA .....	26
5. ZAKLJUČAK.....	30
6. ZAHVALA.....	31
7. POPIS LITERATURE.....	32
8. ŽIVOTOPIS .....	34

# SAŽETAK

Naslov: Kirurško liječenje karcinoma glave gušterače

Autor: Dorotea Bardek

Periampularni adenokarcinomi su maligni tumori koje se najčešće javljaju u pacijenata starije dobi. Uz duktalni adenokarcinom glave gušterače, pojmom periampularnog adenokarcinoma obuhvaćamo adenokarcinom papillae Vateri, adenokarcinom distalnog koledokusa i adenokarcinom duodenuma. Ovi se tumori liječe radikalnim operativnim zahvatom cefalične pankreatikoduodenektomije po Whipple-u.

U ovom je diplomskom radu prikazana analiza pacijenata kojima je u razdoblju 1.1.2015. do 31.12.2019. dijagnoza pri otpustu bila jedan od periampularnih adenokarcinoma te pominja analiza pacijenata koji su podvrgnuti operativnom zahvatu pankreatikoduodenektomije po Whipple-u.

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi udio pacijenata s periampularnim adenokarcinomom u ukupnom broju obuhvaćenih pacijenata, uvrđiti dobno-spolnu raspodjelu, simptome, udio resektabilnih adenokarcinoma, udio pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima, udio R0 resekcija te učestalost pojavljivanja postoperativnih komplikacija.

Rezultati pokazuju da je među pacijentima s periampularnim adenokarcinomima, 75,2% adenokarcinoma glave gušterače, 12,8% adenokarcinoma papile, 8,3% adenokarcinoma terminalnog koledokusa, 3,7% adenokarcinoma duodenuma. Prosječna dob pacijenata je 67,05 godina. Najčešći simptom je opstruktivski ikterus (n = 70, 64,2%). Tumorski marker Ca 19-9 povišen je u 60,6% pacijenata. U 14 pacijenata (12,8%) bolest je u trenutku dijagnoze ograničena na primarno sijelo. Dvadeset sedam pacijenata (24,8%) ima proširenu bolest i podvrgnuti su palijativnim operativnim zahvatima, a njih 82 (75,2%) operativnom zahvatu pankreatikoduodenektomije po Whipple-u. Prosječna duljina hospitalizacije za pacijente koji su podvrgnuti operaciji po Whipple-u iznosila je 19 dana (medijan 15 dana). 55 pacijenata (67,1%) imalo je pozitivne limfne čvorove. U 79,3% učinjena je R0 resekcija. Utvrđena je učestalost postoperativnih komplikacija kako slijedi: DGE (n = 9; 11,0%), pankreatična fistula (n = 21; 25,6%), postoperativno krvarenje (n = 11; 13,4%), infekcija rane (n = 9; 11,0%).

Zaključujemo da su rezultati ovog rada u korelaciji s literaturom i rezultatima inozemnih studija. Postoji prostor za poboljšanje dostupnosti informacija o pacijentima između bolnica unutar RH radi adekvatnijeg praćenja pacijenata te ispitivanje mogućnosti laparaskopskog liječenja ove patologije.

Ključne riječi: pankreas, periampularni adenokarcinom, pankreatikoduodenektomija Whipple

## SUMMARY

Title: Surgical treatment of pancreatic head carcinoma

Author: Dorotea Bardek

Periampullary adenocarcinoma are malignancies that are most often seen in elderly patients. Along with ductal adenocarcinoma, term periampullary adenocarcinoma includes adenocarcinoma of Vater ampulla, distal choledochus adenocarcinoma and duodenal adenocarcinoma. These tumours are treated by radical surgical procedure called Whipple pancreaticoduodenectomy.

In this paper patients that had periampullary adenocarcinoma diagnosed between 1.1.2015 and 31.12.2019 are analysed and those who underwent Whipple pancreaticoduodenectomy are analysed in more details.

The aim of this paper was to determine the portion of patient with periampullary adenocarcinoma within all analysed patients, age and sex distribution, symptoms, portion of resectable adenocarcinomas, portion of patients with positive lymph nodes, portion of R0 resections and frequency of postoperative complications.

The result showed that among patients with periampullary adenocarcinoma, there is 75,2% pancreatic head adenocarcinoma, 12,8% adenocarcinomas of Vater ampulla, 8,3% of distal choledochus adenocarcinoma and 3,7% duodenal adenocarcinomas. Mean age was 67,05 years. Most common symptom is obstructive icterus (64,2%). Tumour marker Ca 19-9 was elevated in 60,6% patients. In 14 (12,8%) patients the tumour was limited to primary site when diagnosed. Twenty-seven patients (24,8%) had disease spread to other organs and underwent palliative surgical procedures. 82 (75,2%) of them underwent Whipple pancreaticoduodenectomy. Mean hospitalization length was 19 days (median 15 days). 55 patients (67,1%) had positive lymph nodes. 79,3% patients had R0 resection. Frequency of postoperative complication was as it follows: 11,0% DGE, 25,6% pancreatic fistula, 13,4% postoperative bleeding and 11,0% wound infection.

We can conclude that results of this paper are correlating with those from literature and foreign studies. The information sharing between hospitals of Croatia could improve and that would enable better patient follow-up. There is also a possibility to test laparoscopic surgical treatment of this pathology.

Key words: pancreas, periampullary adenocarcinoma, Whipple pancreaticoduodenectomy



Izrazi koji se koriste u ovom diplomskom radu, a imaju rodno značenje, odnose se jednako na muški i ženski rod.

## 1. UVOD

### 1.1 Anatomija gušterače

Gušterača je žlijezda probavnog sustava koja ima egzokrinu i endokrinu funkciju. Smještena je sekundarno retroperitonealno u konkavnom zavoju duodenuma, duga je oko 15 cm i teži oko 80 g. Anatomski se dijeli na tri dijela: glavu (*caput pancreatis*) s kukastim nastavkom (*processus uncinatus*), tijelo (*corpus pancreatis*) i rep (*cauda pancreatis*). Izlučivanje gušteračnih probavnih sokova odvija se kroz glavni gušteračni vod (*ductus pancreaticus major* Wirsungi) koji prolazi cijelom dužinom stražnjeg dijela gušterače i netom prije ulaska u silazni dio duodenuma (*pars descendens duodeni*) kroz veliku duodenalnu papilu (*papilla duodeni major* Vateri) spaja se s glavnim žučovodom (*ductus choledochus*). U nešto manje od polovice ljudske populacije nalazimo dodatni gušteračni vod (*ductus pancreaticus accessorius*) koji zasebno ulazi u duodenum kroz malu duodenalnu papilu (*papilla duodeni minor* Santorini) smještenu netom iznad velike duodenalne papile. Sjedinjenje gušteračnog voda sa žučovodom klinički je značajno zbog mogućnosti razvoja pankreatitisa uzrokovanog začepljenjem zajedničkog voda žučnim kamencem, ali i razvojem ikterusa uzrokovanom opstrukcijom vodova tumorskim tkivom gušterače. Organ je obavijen fibroznom kapsulom (*capsula fibrosa*) od koje septa ulaze u parenhim i dijele ga na makroskopski vidljive režnjice građene od nekoliko stotina acinusa – završnih dijelova žlijezde čije stanice sadržavaju sekretorna zrnca ispunjena neaktivnim enzimima koji se aktiviraju promjenom fizioloških uvjeta izvan gušterače. Endokrina uloga gušterače potječe od sinteze inzulina i ostalih hormona u staničnim agregatima (Langerhansovim otočićima) koji se u najvećem broju nalaze u repu gušterače, a u odraslog čovjeka sveukupno ih je oko milijun. (1)

Gušteraču s prednje strane prekriva peritonej u području ovalnog i trokutastog polja sekundarnog peritoneja. Ovalno polje prekriva gornji dio glave gušterače iznad hvatišta transverzalnog mezokolona, vrat i trup gušterače, a trokutasto polje prekriva donji dio glave gušterače ispod hvatišta transverzalnog mezokolona i kukastog nastavka. Stražnji dio gušterače odvojen je od stražnje trbušne stijenke i struktura iza gušterače vezivnim tkivom – Treitzovom fascijom. Dio glave gušterače na mjestu hvatišta velikog omentuma za glavu gušterače, dio glave na mjestu hvatišta mezokolona transverzuma na glavu gušterače te dio trupa na mjestu hvatišta mezokolona transverzuma nisu pokriveni peritonejem. (2)

Krvna opskrba gušterače odvija se preko „pankreatične arterijske arkade“. Glavu gušterače opskrbljuju prednja i stražnja gornja pankreatikoduodenalna arterija (*arteriae pancreaticoduodenales superiores anterior et posterior*) koje su ogranci gastroduodenalne

arterije i donja pankreatikoduodenalna arterija (*arteria pancreaticoduodenalis inferior*) koja je ogranak gornje mezenterične arterije. Dvije gornje pankreatikoduodenalne arterije anastomoziraju s prednjim i stražnjim ogranakom donje pankreatikoduodenalne arterije i tako tvore dvostruku krvožilnu petlju. Gornja mezenterična arterija odvaja se od abdominalne aorte u visini L1 kralješka, ispod polazišta celijačnog arterijskog stabla, iza tijela gušterače, ispred lijeve bubrežne vene, usmjerena prema distalno i naprijed. Uz nju se neposredno desno nalazi gornja mezenterična vena. Arterija i vena zatim zajedno prolaze kroz urez gušterače (*incisura pancreatis*), križaju vodoravni dio dvanaesnika i pristupaju u duplikaturu peritoneja mezenterija tankog crijeva. Arterija teče prema distalno desno i proksimalno od ileocekalnog prijelaza anastomozira s ileokoličnom arterijom. Zajedno s abdominalnom aortom, gornja mezenterična arterija čini „vaskularna kliješta“ kroz koja prolazi vodoravni dio duodenuma i lijeva renalna vena. (2) Uz gornji rub tijela i glave gušterače teče splenična arterija. U razini incisure splenična arterija (*a. splenica*) daje dorzalnu pankreatičnu arteriju (*a. pancreatica dorsalis*) koja može anastomozirati s prednjom gornjom pankreatikoduodenalnom arterijom. U području repa splenična arterija daje ogranak veliku pankreatičnu arteriju (*arteria pancreatica magna*) koja s dorzalnom pankreatičnom arterijom uz donji rub gušterače tvori donju pankreatičnu arteriju (*a. pancreatica inferior*). (1)

Venska odvodnja iz glave gušterače odvija se kroz *vv. pancreaticoduodenales* u *v. mesenterica superior*. Odvodnja iz tijela i repa gušterače odvija se kroz *vv. pancreaticae* u *v. splenica*. *V. splenica* teče dorzalnom stranom gušterače i u području trupa spaja se s venom *v. mesenterica inferior*, a iza glave gušterače s venom *v. mesenterica superior* i ulijeva se u *v. portae*. *Vena mesenterica superior* u svom završnom toku križa s prednje strane vodoravni dio dvanaesnika te prolazi iza glave gušterače gdje se spaja s *v. splenica*. (1, 2)

Limfna odvodnja iz glave gušterače odvija se kroz *nodi lymphoidei pancreaticoduodenales superiores et inferiores* uz pankreatikoduodenalne arterije i otječe dalje u *nodi lymphoidei mesenterici superiores* te u *nodi lymphoidei coeliaci*. Uzduž splenične arterije nalaze se *nodi lymphoidei pancreatici superiores*, a uzduž donje pankreatične arterije *nodi lymphoidei pancreatici inferiores*. U te se limfne čvorove ulijeva limfa iz tijela i repa gušterače i otječe dalje do *nodi lymphoidei coeliaci*. (1)

Topografski, glava gušterače je svojom gornjom stranom u dodiru s gornjim, desno sa silaznim, a dolje s horizontalnim dijelom duodenuma. S prednje strane hvata se transverzalni mezokolon i veliki omentum, a prolaze *a. pancreaticoduodenalis superior anterior* i *v. gastroepiploica dextra*. Sa stražnje strane protječu portalna vena, zajednički žučni vod, donja šuplja vena, lijeva i desna renalna vena, a anastomoziraju i *a. pancreaticoduodenalis superior posterior* i *r. posterior a. pancreaticoduodenalis inferior*. (2)

## 1.2 Karcinom gušterače – epidemiologija i dijagnostika

Adenokarcinom gušterače maligni je tumor egzokrinog dijela gušterače podrijetlom uglavnom iz stanica pankreatičnog voda i čini oko 85% svih neoplazmi gušterače. Najčešće ima lošu prognozu zbog kasne prezentacije i postavljanja dijagnoze te time malim brojem potencijalno izlječivih karcinoma. Petogodišnje je preživljenje nakon R0 resekcije za pacijente s negativnim limfnim čvorovima 30%, a za pacijente s pozitivnim limfnim čvorovima 10%. (3)

Prema podacima GLOBOCAN-a, u 2018. godini u svijetu je dijagnosticirano 458 918 novih slučajeva malignoma gušterače i time su zauzeli 12. mjesto na ljestvici učestalosti novootkrivenih malignoma iza pluća, dojke, kolorektuma, prostate, želuca, jetre, jednjaka, vrata maternice, štitnjače, mokraćnog mjehura i non-Hodgkin limfoma. No, u 2018. godini u svijetu su umrla 432 242 pacijenta od malignih tumora pankreasa i time se oni nalaze na 7. mjestu uzroka smrti od malignih bolesti iza raka pluća, kolorektuma, želuca, jetre, dojke i jednjaka. Incidencija (na 100 000 stanovnika) karcinoma gušterače nešto je viša u muškaraca (0,65) nego u žena (0,45), a omjer je sličan i kad govorimo o mortalitetu (0,59 u muškaraca te 0,41 u žena). Podaci o incidenciji i mortalitetu za centralnu i srednju Europu pokazuju kako su na tom području, na kojem se nalazi i Republika Hrvatska, incidencija i mortalitet znatno viši nego u svijetu. Tako je incidencija malignih tumora gušterače u muškaraca za centralnu i istočnu Europu 1,23/100 000, a za žene 0,70/100 000, dok je mortalitet za muškarce 1,22/100 000, a za žene 0,67/100 000. Dobno standardizirana stopa (svjetska standardna populacija) iznosi 9,9/100 000 za muškarce i 5,8/100 000 za žene, što smješta centralnu i istočnu Europu na sam vrh liste dobno standardiziranih stopa incidencije u svijetu. U Hrvatskoj je prevalencija malignih tumora gušterače u 2016. 8,0/100 000 stanovnika što ga također smješta na 12. mjesto svih malignih tumora. U Hrvatskoj, od sveukupnog broja novootkrivenih malignih tumora u 2016. godini, maligni tumori gušterače nalaze se na 10. mjestu i čine 3,3% svih novootkrivenih tumora. Od 791 novog slučaja malignih tumora pankreasa 9,5% je lokalizirano, 18,1% regionalno prošireno, 23,4% ima udaljene metastaze, a za 49,1% nije poznat stupanj bolesti. Stopa incidencije (dobno standardizirana) je 18,9/1000 000 stanovnika. Od svih smrti uzrokovanih malignim bolestima u Hrvatskoj, maligni tumori gušterače nalaze se na 5. mjestu i čine 5,3% smrti od malignih bolesti. (4, 5)

Rizični čimbenici za razvoj adenokarcinoma gušterače prepoznati su, no nisu patofiziološki razjašnjeni. Uključuju uznapredovalu dob, diabetes mellitus, pretilost, upotrebu duhana, kronični pankreatitis te opterećenu obiteljsku anamnezu ili genetičku predispoziciju. Najugroženija etnička skupina su Afroamerikanci s najvišim mortalitetom i najkraćim

preživljenjem. Budući da je među Ashkenazi Židovima povećana frekvencija BRCA2 mutacija, povećan je i rizik za razvoj karcinoma pankreasa. Najbolje preživljenje imaju pacijenti azijskog porijekla i to uglavnom zbog pojave manje agresivnih oblika karcinoma. Uglavnom obolijevaju stariji od 50 godina, rijetko mlađi od 40 godina. Omjer šansi razvoja adenokarcinoma u pušača u odnosu na nepušače iznosi oko 1,8. Patofiziološki taj se rizik objašnjava bilijarno-pankreatičnim refluksom kojim karcinogeni sastojci duhanskog dima, koji se izlučuju putem žuči, dolaze u doticaj s parenhimom gušterače. Spomenuti karcinogeni sastojci mogu do parenhima gušterače dospjeti i hematogeno. Budući da dim cigareta sadrži preko 60 karcinogena koji se vežu za DNA i uzrokuju oštećenja, ukoliko ne dođe do popravka oštećene DNA, nastaje karcinom. Drugi patofiziološki mehanizam mogao bi početi s povišenim razinama kolesterola koje se nalaze u gotovo svih pušača, a potiču indukciju karcinoma pankreasa. (6, 7) Rizik za obolijevanje u osoba koje imaju prvog srodnika oboljelog od karcinoma gušterače je 1,8 do 2,3 puta veći, uzevši u obzir da se radi od sporadičnog karcinomu, a ako se radi o dva prva srodnika on se penje i do 6,4 puta. U osoba koje imaju prvog srodnika oboljelog od familijarnog karcinoma gušterače rizik je čak 9 puta veći. Osobe s pozitivnom mutacijom gena BRCA1 imaju 3,5 puta veći rizik za razvoj tumora pankreasa, dok kod mutacije BRCA2 gena taj rizik može biti i do 10 puta veći. Mutacije BRCA2 nađu se u 6 do 19% obiteljskih karcinoma pankreasa. Mutacije STK11/LKB1 gena uzrokuju rijetki autosomno dominantni poremećaj poznat pod nazivom sindrom Peutz-Jegher koji nosi 132 puta veći rizik od razvoja dukalnog adenokarcinoma pankreasa. Mutacije CDKN2A uzrokuju FAMM sindrom (eng. *Familial atypical multiple mole melanoma*) koji se očituje pojavom atipičnih nevusa, povećanim rizikom od razvoja melanoma, ali i 20-30 puta većim rizikom od razvoja karcinoma pankreasa. Mutacije APC gena uzrokuju familijarnu adenomatoznu polipozu s 4,5 puta većim rizikom od razvoja raka gušterače, mutacije MSH2, MLH1/HNPCC tj. sindrom Lynch uzrokuju 8,6 puta veći rizik od dukalnog adenokarcinoma pankreasa, a mutacija gena PRSS1 koja je uzrok hereditarnog pankreatitisa nosi sa sobom čak 50-80 puta veći rizik od nastanka karcinoma pankreasa. Istraživanja mutacija pokazala su kako od inicijacije do razvoja klinički vidljivog primarnog tumora gušterače prođe prosječno 11,7 godina, a za razvoj metastaza još dodatnih 6,8 godina što može poslužiti kao vremenski prozor za program ranog otkrivanja karcinoma pankreasa. (6, 7)

Što se tiče lokalizacije, karcinom gušterače najčešće se javlja u glavi gušterače (60-70%), a mnogo rjeđe u tijelu ili u repu gušterače. Periampularnim karcinomom naziva se karcinom glave pankreasa, distalnog dijela koledokusa, Vaterove papile ili primarni adenokarcinom duodenuma, a među navedenima svakako je najčešći pankreatični duktalni

karcinom kojeg slijedi ampularni adenokarcinom, zatim distalni kolangiokarcinom, a najrjeđi je entitet primarni adenokarcinom duodenuma. (7, 8)

Karcinomi pankreasa, pogotovo oni manjih dimenzija, uglavnom su asimptomatski, a što se tiče malignih promjena periampularnog područja, uglavnom je teško razlučiti egzokrini karcinom pankreasa od malignih tumora bilijarnog stabla, ampule ili duodenuma do patohistološke dijagnoze, a ponekad se, zbog slabe diferenciranosti tumora, ni patohistološki ne mogu razlučiti spomenuti entiteti. Najčešći simptom je bol u epigastriju, s mogućim širenjem lateralno i prema leđima, no ona je obično podmukla i u vrijeme postavljanja dijagnoze obično već traje oko 2 mjeseca. Rijetko bol može biti akutna, uzrokovana akutnim pankreatitisom koji se razvija zbog oštećenja stanica acinusa i time aktivacije dotad neaktivnih enzima koji razaraju tkivo gušterače i potencijalno okolne organe. Akutni se pankreatitis češće razvija kod pacijenata s primarnim sijelom u glavi gušterače koji uzrokuje kompresiju zajedničkog voda. U takvih je tumora najčešći simptom bezbolni ikterus zbog opstrukcije puta drenaže žuči, a javljaju se i taman urin, svijetla stolica tj. steatoreja, pruritus i gubitak na težini. Tumori koji uzrokuju opstrukciju duodenuma manifestiraju se mučninom i povraćanjem. Jaki bolovi u leđima češće se javljaju kod primarnog sijela u trupu i repu gušterače. Mogu se javiti i iznenadni razvoj DM-a, jaka abdominalna bol, tromboembolijske komplikacije i kožne manifestacije u sklopu paraneoplastičnog fenomena. Rutinski laboratorijski nalazi nisu specifični za adenokarcinom gušterače, ali u sklopu kliničke slike i ostalih rezultata dijagnostičkih testova mogu pomoći u postavljanju diferencijalne i konačne dijagnoze. Najčešće su to povišeni bilirubin u serumu, povišene vrijednosti alkalne fosfataze i blaga anemija. (3, 7)

Budući da su simptomi karcinoma periampularnog područja često nespecifični, diferencijalna dijagnoza može biti složena. Kako se često prezentiraju opstrukcijskim ikterusom, diferencijalnodijagnostički u obzir dolaze kolelitijaza, intrahepatička kolestaza, oštećenje hepatocita te maligni i benigni tumori bilijarnog sustava ili duodenuma. Bol u epigastriju potrebno je diferencirati prema trajanju, učestalosti, lokalizaciji i tipu kako bi se suzio široki spektar mogućih dijagnoza. U prilog malignoj naspram benignih tvorbi govori gubitak tjelesne mase, iako on može biti i posljedica endokrinopatije ili nekih psihijatrijskih poremećaja i bolesti. Slučajno utvrđena tvorba na pankreasu može se, na temelju izgleda na radiološkim prikazima, okarakterizirati kao cistična ili solidna. Cistične mase mogu biti benigne (prava cista, retencijska cista) i cistične neoplazme (intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma, serozni cistični tumori, mucinozne cistične neoplazme). Solidne mase dijele se na primarne egzokrine pankreatične karcinome, neuroendokrine tumore i, rjeđe, limfome, metastatske tumore, fokalni kronični pankreatitis i autoimuni pankreatitis. (3) Prvi pregled gušterače izvodi se ultrazvukom pri čemu se ona uspješno prikazuje u 85%

slučajeva. Ultrazvukom se dobro može prikazati i ductus pancreaticus čija normalna širina iznosi 2-3 mm te eventualna dilatacija bilijarnog sustava. Tumori veći od 1 cm vidljivi su na UZV-u i obično se prikazuju kao solidna hipoehogena struktura neravnih kontura u odnosu na okolno tkivo gušterače. Za tvorbe manje od 1 cm korisna pretraga može biti endoskopski ultrazvuk. Pri pregledu ultrazvukom mogu se obojenim doplerom analizirati i peripankreatične krvne žile – *v. cava inferior*, *a. mesenterica superior*, *v. mesenterica superior*, *a.* i *v. splenica*. Kompjutorizirana tomografija omogućuje jasniji prikaz gušterače zbog prikaza okolnog masnog tkiva, a isto tako dilatacija ili zrak u crijevima te okolni edemi neće ometati prikaz što je slučaj pri upotrebi ultrazvuka. Na CT-u glava gušterače je promjera 3-4 cm, trup 2-3 cm, rep 1-2 cm, a upotrebom kontrasta moguće je detektirati i vrlo male tumore. Na nativnoj snimci tumor izgleda kao fokalno uvećanje koje se nakon primjene intravenskog kontrasta imbibira sporije i slabije od okolnog tkiva. Na magnetskoj rezonanci tumor je hipointenzivan na T1, a na T2 njegov izgled ovisi o tome nalaze li se u tumoru krvarenja, nekroza ili upalne promjene. (9) Pri snimanju CT-om ili MR-om, hipodenzitivet/hipointenzitet samog tumora vidljiv je u takozvanoj „pankreatičnoj fazi“ (oko 45 sekundi nakon primjene kontrastnog sredstva). Efekt mase tumora uzrokuje pojavu takozvanog znaka dvostrukog duktusa (*double-duct sign*), a podrazumijeva prestenotičku dilataciju pankreatičnog voda i koledokusa te intrahepatičnih žučnih vodova. (7) U pojave simptoma tipičnih za karcinom u pacijenata mlađe dobi, alkoholičara ili onih koji u anamnezi imaju neku autoimunu bolest, treba najprije posumnjati na neki od oblika pankreatitisa, a što se može potvrditi slikovnom metodom, najčešće EUS-om s biopsijom, eventualno ERCP-om ili MRCP-om. (3)

U konačnici, svakog pacijenta koji se prezentira s ikterusom i bolovima u epigastriju treba podvrgnuti sljedećim pretragama: kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, aminotransferaze u serumu, alkalna fosfataza u serumu, koncentracije bilirubina, lipaze u serumu i transabdominalni ultrazvuk. U slučaju da rezultati navedenih pretraga ukazuju na kolestazu, dijagnostički postupak nastavlja se ERCP-om ili MRCP-om. Važno je napomenuti da u pacijenata u kojih postoji sumnja na malignu tvorbu nije preporučljivo raditi ERCP ili MRCP s postavljanjem stenta prije MSCT-a zbog stvaranja artefakta u području glave pankreasa. Pacijentima koji se prezentiraju s boli u epigastriju i gubitkom tjelesne težine sa ili bez ikterusa, preporuča se učiniti MSCT abdomena. (7) Ukoliko se na MSCT-u verificira tvorba izgleda tipičnog za karcinom, a bolest nije proširena tj. pacijent je kandidat za radikalnu resekciju karcinoma, daljnji dijagnostički postupci nisu potrebni. U pacijenata u kojih MSCT-om nije ustanovljeno postojanje maligne tvorbe, a ostali nalazi odgovaraju toj dijagnozi ili smo pretragama isključili ostale moguće uzroke stanja, preporučljivo je učiniti EUS kojim će se, u rukama iskusnijeg endoskopičara, moći indentificirati manje, CT-u teže dostupne tvorbe, a prilikom istog moguće je učiniti i tankoigleni biopsiju te na taj način doći do patohistološke dijagnoze. U pacijenata u kojih postoji sumnja na maligni proces

pankreeasa, korisno je provjeriti koncentraciju karbohidratnog antigena CA 19-9 u serumu. Osjetljivost i specifičnost ovog testa iznose oko 80%. Pozitivna prediktivna vrijednost testa je niska zbog čega se ne preporuča koristiti ga kao test probira. Također, ovaj test nije dovoljno osjetljiv za manje tumore, a može biti povišen i u pacijenata sa ostalim stanjima gušterače i ostalim malignim bolestima. Ipak, serumska koncentracija CA 19-9 odličan je pokazatelj pri praćenju bolesti. (3)

Karcinom pankreeasa širi se izravno, prema okolnim strukturama – koledokusu i duodenumu, portalnoj veni, veni kavi inferior; putem limfe u regionalne limfne čvorove, putem krvi, najčešće u jetru i pluća te ascitesom čime nastaju metastaze peritoneja. Metastaze se nađu u velikog broja pacijenata pri postavljanju dijagnoze, čak do njih 75%, a najčešće se nalaze u jetri, peritoneju i plućima. Palpatorna abdominalna masa, ascites, Virchowljev čvor u lijevoj supraklavikularnoj jami i palpabilna periumbilikalna masa (*Sister Mary Joseph node*) znakovi su uznapredovale bolesti. Tek u 10% pacijenata u trenutku dijagnoze možemo govoriti o lokaliziranom tumoru. (2, 7, 8)

### 1.3 Staging i resektabilnost karcinoma gušterače

Staging ili određivanje stadija bolesti za tumore pankreeasa (egzokrine tumore i neuroedokrine) provodi se prema osmoj revidiranoj TNM klasifikaciji Američkog komiteta za rak (AJCC) i Međunarodne udruge za borbu protiv raka (UICC). Određivanje stadija bolesti odlučujući je podatak kojim se koristimo pri odluci o obliku liječenja za pojedinog pacijenta. Tako izdvajamo pacijente čija je bolest ograničena i time su oni kandidati za radikalnu resekciju, pacijente kojima će eventualno biti potrebna neoadjuvantna ili adjuvantna kemoterapija i pacijente koji će biti liječeni palijativno, a time dobivamo i podatke o prognozi bolesti (3, 7)

Temelj određivanja stadija bolesti su slikovne metode, u prvom redu već spomenuti MSCT abdomena kojim se utvrđuje lokalna proširenost bolesti te eventualni regionalni rasap. Točnost određivanja resektabilnosti tumora na temelju trodimenzionalnog prikaza MSCT-a je preko 90%. Za detekciju i evaluaciju metastaza u jetri, najosjetljiviji dijagnostički test je MR. Maligna limfadenopatija procjenjuje se prema kriteriju veličine limfnog čvora pa je svaki limfni čvor promjera većeg od 10 mm suspektno maligno promijenjen. Sumnja na karcinomu peritoneja postavlja se na temelju nalaza kao što su prisutnost ascitesa, imbibicija peritoneja na kontrastnim slikovnim prikazima, povećanje limfnih čvorova ili zadebljanje omentuma. U sklopu preoperativne obrade preporučljivo je učiniti i rendgen pluća ili CT toraksa, iako je pojava izolirane metastatske bolesti pluća, bez karcinoze peritoneja, rijetka. (7, 10)

Prema smjernicama NCCN-a, resektabilnost tumora određuje se prema kriterijima koji moraju biti raspravljani na razini multidisciplinarnog tima. Resektabilni su tumori oni koji ne

zahvaćaju TC, SMA, SMV, zajedničku jetrenu arteriju ili PV ili zahvaćaju spomenute vene manje od 180°. Lokalno uznapredovali tumori su tumori koji zahvaćaju SMA ili TC u cirkumferenciji više od 180° i oni kod kojih ne postoji mogućnost rekonstrukcije vena. Pri raspravi o resektabilnosti tumora, dolazimo do problematike takozvanih „granično resektabilnih“ (*borderline resectable*) tumora. Prema smjernicama NCCN-a granično resektabilni tumori su tumori glave gušterače koji su u kontaktu sa zajedničkom jetrenom arterijom, ali ne šire se do TC ili bifurkacije hepatične arterije, tumori koji su u kontaktu sa SMA manje od 180°, tumori koji su u kontaktu s varijabilnog arterijom, tumor u kontaktu s donjom šupljom venom, tumori koji su u kontaktu sa SMV ili PV više od 180° ili su u kontaktu manje od 180° pri čemu proksimalno i distalno od mjesta zahvaćanja vena postoji adekvatno tkivo za rekonstrukciju vena. Pacijente čiji je tumor granično resektabilan, obično se primarno liječi neoadjuvatnom kemoterapijom, nakon čega se, ovisno o učinkovitosti iste, nastavlja s radikalnim kirurškim zahvatom, palijativnim zahvatom, adjuvantnom kemoterapijom ili u slučaju značajnog napredovanja bolesti, simptomatskom terapijom. (11)

#### 1.4 Kirurški zahvati karcinoma gušterače

U pacijenata s karcinomima glave gušterače koji su prema prethodno navedenim kriterijima pogodni za operativno liječenje, izvodi se pankreatikoduodenektomija – resekcija glave gušterače i dvanaesnika koja se još naziva i Whippleovom operacijom. (8)

Prva uspješna operacija periampularnog karcinoma izvedena je još 1898. godine u bolnici Johns Hopkins u Marylandu, a pacijent je preživio 7 mjeseci. Jedanaest godina kasnije, 1909. godine, izvedena je pankreatikoduodenektomija u dva akta, a 1914. u jednom aktu, a potom je pacijent preživio jednu godinu iza operacije. 1935. godine Allen Whipple usavršava postupak tako da on postaje primjenjiviji i sigurniji, no s još uvijek vrlo visokom smrtnošću što ga čini nepoželjnim i diskutabilnim za izvođenje. Osamdesetih godina prošlog stoljeća pod vodstvom Johna Camerona u bolnici John Hopkins postupak doživljava daljnja poboljšanja kao i postoperativna skrb – čime se smrtnost snižava na 1-3% – i postaje temelj kirurškog liječenja periampularnih karcinoma. (7)

Whippleova operacija sastoji se od 3 faze: eksploracije trbušne šupljine i procjene proširenosti bolesti, resekcije tumora i rekonstrukcije gastrointestinalnog trakta. U trbušnu šupljinu pristupa se medijanom laparotomijom. Alternativni, ali rjeđi, je pristup bilateralnom subkostalnom incizijom. Postavljanjem samodržjećeg retraktora omogućava se lakša vizualizacija operacijskog polja. Ulaskom u abdominalnu šupljinu vrši se inspekcija i palpacija jetre, omentuma, parijetalnog i visceralnog peritoneja, zdjelice, tankog i debelog crijeva kako bi se utvrdilo postojanje ili odsutnost metastaza. Svaka se suspektna lezija šalje na intraoperativnu patohistološku analizu.



Na gušteraču je moguće pristupiti kroz gastrokolični ligament, hepatogastrični ligament, kroz avaskularnu zonu kolona transverzuma ili mobilizacijom duodenuma. Nakon mobilizacije desnog i transverzalnog kolona, odiže se duodenum i glava gušterače iz retroperitoneja (Kocherov manevar) te se identificira SMA koja se obično nalazi unutar masnog tkiva na bazi transverzalnog mezokolona u području vrata gušterače. Time se omogućuje procjena širenja procesa u retroperitonej i odnos tumora s SMA. Ovdje možemo inspekcijom utvrditi odnose SMA i učiniti disekciju desno lateralno kako bi se isključila infiltracija i takav se pristup naziva *artery-first approach*, prvi put opisan 2006. (Pessaux i sur.). Kako bi omogućili sigurniji pristup na donji dio gušterače, potrebno je odijeliti i desnu *v. gastromentalis* i *v. colica media* koje se ulijevaju u prednji dio SMV. (7, 8, 10, 12)

Slijedi kolecistektomija – žučni mjehur odvaja se od jetre, ligiraju se cistična arterija i *ductus cysticus*. Pritom je potreban oprez zbog mogućnosti ozljede desne hepaticke arterije koja protječe ispod *ductus choledochus* ili *ductus hepaticus dexter*. Identificira se *a. gastrica dextra* i *a. hepatica communis* na kojoj anteriorno leži *node of importance*, limfni čvor za koji se smatra da ima prognostičko značenje u pacijenata s karcinomom pankreasa. Zatim se odvaja *a. gastroduodenalis*, testira se protok kroz *a. hepatica propria* i, ukoliko je protok uredan, *a. gastroduodenalis* se ligira. Zatim se odsijeca distalni dio želuca, a aboralno od duodenojejunalnog ligamenta presijeca se jejunum. Pri klasičnoj pankreatikoduodenektomiji linearnim staplerom odstranjujemo 30-40% distalnog dijela želuca, dok u PPPD odstranjujemo samo proksimalni dio duodenuma u razini 2-3 cm ispod pilorusa. Prema rezultatima prospektivnih randomiziranih studija, nema prednosti za pojedini pristup s onkološkog ili funkcionalnog aspekta. Kontinuitet jejunuma prekida se 20-30 cm distalno od Treitzovog ligamenta. Pritom valja oprezno odvojiti vaskularne strukture mezenterija odstranjenog duodenuma i jejunuma. Od gušterače se odvajaju SMV i PV, ona se odsijeca u visini vrata i odstranjuje se zajedno s uncinantnim nastavkom. Postavljaju se hemostatski šavi na području reza tkiva gušterače, pritom pazeći da ne zatvorimo *ductus pancreaticus*. U bloku odstranjujemo glavu gušterače, *processus uncinatus*, *antrum ventriculi*, duodenum, duodenojejunalnu fleksuru i dio jejunuma. Osigurava se hemostaza i operacijsko se polje ispiru toplom otopinom. (7, 8, 10) Budući da je gušterača u bliskom kontaktu s PV i SMV, često je tijekom pankreatikoduodenektomije potrebno napraviti resekciju i rekonstrukciju spomenutih vena. Razlikujemo dva tipa venske resekcije: parcijalnu resekciju i segmentnu resekciju koja se još dijeli na 4 podtipa (jednostavna resekcija portalne vene, jednostavna resekcija SMV, T resekcija utoka SMV/SV/PV i resekcija trupa i ogranaka SMV. Važno je učiniti anastomozu bez napetosti što se postiže artifičijalnim ili autolognim graftom ako je resektirani dio duži od 3 cm, odnosno *end-to-end* anastomozom kad je resektirani dio kraći od 3 cm. Kao autologni graftovi koristi se *v. saphena magna*, *vena jugularis interna* ili *vena renalis*. Rjeđe se za rekonstrukciju radi *end-to-side* SMV na venu kavu. (12)

Nakon toga pristupa se rekonstrukciji pri kojoj se uspostavlja drenaža pankreasnog, žučnog i želučanog sadržaja u crijeva pri čemu se drenaža pankreasnog sadržaja i žuči mora uspostaviti proksimalno od gastrojejunooanastomoze. Pri tome oblikujemo pankreatikojejunalnu, hepatikojejunalnu i gastrojejunalnu anastomozu, osim u slučaju PPPD kada se konstruira duodenojejunalna anastomoza. Uspješnost i dugotrajnost anastomoze može se postići pažljivim rukovanjem pankreatičnim tkivom, pričvršćivanjem bez tenzije, dobrom perfuzijom i izbjegavanjem distalne opstrukcije. Može se izvoditi tehnikom invaginacije (*dunking procedure*) ili formiranjem anastomoze između duktusa i mukoze (*duct-to-mucosa anastomosis*). Batrljak jejunuma provlači se kroz mezokolon do *a. colica media*. Kod formiranja anastomoze duktusa i mukoze, u vanjskom sloju spaja se kapsula pankreasa i seromuskularni sloj jejunuma. Zatim se formira otvor u jejunumu i u punu debljinu stijenke ušije se *ductus pancreaticus*. Ovdje se može postaviti i stent, duljine 6 cm, jednom polovicom u *ductus pancreaticus*, a drugom u jejunum. Kod tehnike invaginacije, pankreatikojejunalna može se formirati kao *end-to-end* ili *end-to-side* anastomoza. Tom se tehnikom u vanjskom sloju pripaja kapsula pankreasa za seromuskularni sloj jejunuma, a u unutarnjem rezna ploha vrata pankreasa i puna debljina stijenke jejunuma. Bilijarna anastomoza postavlja se 5-10 cm distalno od pankreatikojejunalne kao *end-to-side* anastomoza postavljanjem šavova u jednom sloju. Duodenojejunalna ili gastrojejunalna anastomoza postavlja se 10-15 cm distalno od bilijarne anastomoze, proksimalno ili distalno od defekta mezokolona kroz koji prolazi vijuga jejunuma. Drenovi se postavljaju na mjesta pankreatične i bilijarne anastomoze. (7, 8, 10)

Postoperativno 1-2 dana pacijent se hrani parenteralno nakon čega se postupno uvodi tekućina, a zatim i kruta hrana. Valja napomenuti da je tolerancija uvođenja enteralne prehrane individualna za svakog pacijenta i na takav se način treba i pristupiti svakom pacijentu. Noć iza operativnog zahvata postavlja se nazogastrična sonda radi dekompresije želuca. Nazogastrična sonda uklanja se sljedeće jutro, a drenovi nakon uspostavljanja enteralne prehrane bez pojave tekućine bogate amilazama ili bilijarnog sadržaja na drenove. (7, 10)

Godine 2012., Adham i suradnici prvi su opisali pristup totalnom mezopankreatičnom ekscizijom. Prikaz 52 pacijenta kod kojih je primijenjen pristup totalnom mezopankreatičnom ekscizijom pokazao je vrlo visok udio R0 resekciju (80,7%), a petogodišnje je preživljenje značajno poraslo. Autori Wang i Liu razvili su koncept prednjeg i stražnjeg mezopankreasa pri čemu prednji mezopankreas podrazumijeva: transverzalni mezokolon desno od *v. colica media*, veliku trbušnu maramicu desno od *a. gastroepiploica*, malu trbušnu maramicu i portalnu venu desno od *a. gastrica sinistra*, limfno i masno tkivo oko *a. hepatica* te antrum, duodenum, zajednički žučni vod i priležeća tkiva. Stražnji mezopankreas podrazumijeva

područje između *a. mesenterica inferior* i priležećeg veziva dolje, 2 cm iznad TC i priležećeg veziva gore, te lijevo do *v. testicularis/ovarica sinistra*. Ekscizija prednjeg mezopankreasa podrazumijeva uklanjanje limfatičnog tkiva, a ekscizija stražnjeg mezopankreasa uklanjanje živčanih spletova. Time se uklanjaju dva primarna mjesta širenja karcinoma glave gušterače, odnosno tkiva posteriorno od glave pankreasa, SMV i PV te tkiva oko SMA, TC te abdominalne aorte. (12)

Resekcijski rub se pri PHD analizi operativnog materijala može karakterizirati kao R0 ili R1 resekcija. Resekcija je R0 (*R0-wide*) ako nema tumorskih stanica unutar 1 mm od ruba resekcije, a R1 ako su tumorske stanice prisutne na samom resekcijskom rubu. Ukoliko su tumorske stanice unutar 1 mm od resekcijskog ruba, ali ne na samom rubu, on se klasificira kao *R1-1 mm/R0-narrow*. (18)

Posljednjih su godina provedena mnogobrojna istraživanja u vezi s primjenom minimalno invazivnih tehnika u liječenju karcinoma gušterače. Nekoliko je meta-analiza (od kojih su dvije uključile takozvane hibridne metode, tj. zahvat asistiran laparoskopski (*laparoscopic-assisted techniques*)) pokazalo kako je minimalno invazivna pankreatikoduodenektomija izvediva i moguće povezana s boljim ishodom, ukupno manje komplikacija, kao što su smanjeni gubitak krvi i skraćeni postoperativni boravak u bolnici, ali i da postupak traje dulje, da je isti potrebno izvoditi u institucijama s velikim brojem takvih zahvata te da je u istraživanjima prisutna sustavna pogreška (*selection bias*) koja ograničava donošenje zaključaka. (10) Daljnja istraživanja tek će pokazati sve prednosti minimalno invazivne kirurgije, a napretkom tehnologije i edukacijom liječnika uklonit će se nedostaci, kao što je cijena opreme, manjak medicinskih, kao i nemedicinskih stručnjaka, te time dugotrajnost operativnog zahvata.

U pacijenata s karcinomima glave gušterače koji prema kriterijima nisu pogodni za radikalnu resekciju izvode se palijativni operacijski postupci kojima se uglavnom uspostavlja adekvatna bilijarna i/ili gastroduodenalna drenaža. Ovim postupcima ne produžuje se život pacijenata, već se, uklanjanjem simptoma (žutica, ileus), poboljšava kvaliteta života. Među palijativnim zahvatima je i endoskopska retrogradna bilijarna drenaža ERCP-om koja pruža privremeno rješenje za problem drenaže. Plastični stent mora se zamijeniti svaki 3-6 mjeseci, a može se komplicirati opstrukcijom stenta, pomicanjem stenta, ozljedom ili rupturom crijeva stentom. Druga je metoda SEMS (eng. *self-expandable metal stent*) koja osigurava dugotrajniju drenažu i manje komplikacija te se koristi u pacijenata s prognozom duljom od 6 mjeseci. Problem žutice i opstrukcije duodenuma rješava se metodom dvostrukog *bypassa* – formiranjem bilioenterične i gastroenterične anastomoze – i osigurava održavanje drenaže

žučni i prohodnost probavnog sustava u 95% pacijenata. Ukoliko je pacijentu potrebno učiniti bilijarno-enteričnu anastomozu rutinski se izvodi i gastrojeunalna radi profilakse. (8, 12)

### 1.5. Komplikacije kirurških zahvata karcinoma gušterače

Mortalitet nakon pankreatikoduodenektomije u velikim je centrima na minimalnih 2-3%, no nekoliko postoperativnih komplikacija još uvijek otežavaju oporavak pacijenata. Najčešće su to odgođeno pražnjenje želuca (DGE od eng. *delayed gastric emptying*), pankreatična fistula, nešto rjeđe postoperativno krvarenje koje doduše može biti letalno za pacijenta te intraabdominalne infekcije. (7, 12)

Prema ISGPS (iz eng. *International Study Group of Pancreatic Surgery*) DGE se definira kao nemogućnost povratka standardnim prehrambenim navikama do kraja prvog postoperativnog tjedna što zahtijeva primjenu nazogastrične sonde. Učestalost DGE procjenjuje se na 12-15%, a prema ISGPS dijeli se u 3 kategorije kako slijedi. Kategoriji A pripadaju pacijenti koji ne mogu tolerirati oralni unos do 7. POD-a i/ili njihovo stanje zahtijeva primjenu NGS između 4. i 7. POD-a. Kategoriji B pripadaju pacijenti koji ne toleriraju oralni unos do 14. POD-a i/ili zahtijevaju primjenu NGS 8.-14. POD ili ponovnu primjenu iza 7. POD-a. Kategoriji C pripadaju pacijenti koji ne toleriraju oralni unos do 21. POD-a i ne može im se ukloniti NGS ili ju je potrebno uvesti iza 14. POD-a. U pacijenata koji pripadaju kategoriji B i C često se javljaju mučnina i povraćanje. Nema razlike u učestalosti pojave DGE u pacijenata nakon PD i PPPD. DGE liječi se prokineticima i promjenom u prehrani. (7)

Pankreatična fistula je abnormalna veza između duktalnog epitela gušterače i nekog drugog epitela čime je omogućena drenaža pankreatičnog sadržaja izvan crijeva. Nastaje kao rezultat nepotpunog cijeljenja pankreatikojeunalne anastomoze ili curenja iz parenhima gušterače nevezano uz anastomozu. Javlja se 3-45% slučajeva nakon pankreatikoduodenektomije. Ukoliko se ne liječi pankreatična fistula može dovesti do intraabdominalnih infekcija, krvarenja i sepse, a mortalitet je 1%. Prognostički faktori koji se povezuju s pankreatičnom fistulom su meka tekstura pankreasa, promjer pankreatičnog voda <5 mm, intraoperativni gubitak krvi >400 mL i visokorizični patološki tipovi (ampularni ili duodenalni adenokarcinom, adenoakrcinom distalnog dijela duktusa koledokusa, intradukalna papilarna mucinozna neoplazma, cistadenomi pankreasa, duodenalni adenomi). Koncentracija amilaza u sadržaju abdominalnog drena 3 puta veća od one u serumu 3. POD ili kasnije smatra se patognomoničnom za pankreatičnu fistulu. Prema ISGPF (iz eng. *International Study Group on Pancreatic Fistula*) pankreatične fistule dijele se u tri stupnja. Pankreatična fistula niskog ili stupnja A ne zahtijeva nikakvu intervenciju, u pacijenata ne izaziva nikakve tegobe i danas se označava kao „biokemijski leak“. Pankreatična fistula B stupnja može zahtijevati primjenu parenteralnih pripravaka u prehrani ili eventualno drenažu

kako bi zacijelila, pacijenti su zadovoljavajućeg kliničkog stanja, no poželjno je period drenaže produžiti na 3 tjedna. Pacijenti s pankreatičnom fistulom C stupnja lošeg su općeg stanja koje zahtijeva primjenu parenteralne prehrane, drenažu fistule, a u nekim slučajevima i reoperacijski zahvat. Ukoliko je pacijent klinički stabilan primjenjuje se tzv. *step-up* pristup – minimalno invazivne tehnike drenaže (drenaža pod kontrolom CT-a i UZV-a), a ako time ne uspijemo sanirati fistulu ili se pojavi krvarenje kojem angiografijom ne možemo identificirati izvor, jedini izbor je reoperacija. Kirurško liječenje može se provesti: pankreatektomijom, peripankreatičnom drenažom i DAPPR-om (iz eng. *disconnection of anastomosis with preservation of a pancreatic remnant*). Pri tome valja imati na umu da svaka od njih nosi svoje komplikacije npr. povećan rizik od pankreatitisa, sepse i krvarenja (DAPPR), visokom smrtnošću i endokrinom disfunkcijom (pankreatektomija), potrebom reoperacije i povišenim mortalitetom (peripankreatična drenaža u pankreatičnih fistula stupnja C). Shodno svemu navedenom, jasno je da je pankreatična fistula povezana s produljenim postoperativnim boravkom u bolnici. (7, 12)

Postoperativno krvarenje rijetka je komplikacija, no s visokim mortalitetom. Prema ISGPS postoperativno krvarenje očituje se padom hemoglobina  $>30$  g/L i/ili pojavom hemodinamskih promjena. Blaža krvarenja očituju se padom koncentracije hemoglobina za manje od 30 g/L i blagom kliničkom slikom, a ozbiljna se krvarenja očituju padom koncentracije hemoglobina za više od 30 g/L, hipovolemijskih šokom i zahtijevaju embolizaciju ili reoperaciju. Prema vremenu nastanka postoperativna se krvarenja dijele na rana ( $<24$  h) i kasna ( $\geq 24$  h). Kasna postoperativna krvarenja uzrokovana su najčešće nastankom pseudoaneurizme u području pankreatične fistule ili lokalnom infekcijom pri kojoj dolazi do erozije krvnih žila. Postoperativna krvarenja mogu uzrokovati kliničku sliku krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava, hemodinamsku nestabilnost ili mogu biti potpuno asimptomatska s padom koncentracije hemoglobina. Kategorizirana su u 3 stupnja: stupanj A (rana blaga), stupanj B (rana ozbiljna i kasna blaga), stupanj C (kasna ozbiljna krvarenja). Postoperativna krvarenja dijele se na arterijska, kapilarna i krvarenja iz ulkusa u području anastomoze. Arterijska krvarenja najčešće potječu iz gastroduodenalne arterije (49,5%), zatim *a. hepatica communis* (20,8%), *a. hepatica propria* (10,9%), *a. splenica* (7,9%), *a. mesenterica superior* (7,9%) i ostalih arterija (3%). Rana postoperativna krvarenja najčešće se su povezana s preoperativnim opstruktivnim ikterusom, malnutricijom, koagulopatijom i/ili lošom hemostazom intraoperativno, nepotpunim zatvaranjem anastomoze i nepotpunom ligacijom pa se rizik od ranog postoperativnog krvarenja može smanjiti redukcijom koncentracije bilirubina, poboljšanjem nutritivnog statusa i koagulacije preoperativno te preciznošću i točnošću pri izvođenju operacijskog zahvata. Kasna postoperativna krvarenja nastaju zbog erozije okolnih krvnih žila probavnim sokovima iz

fistule ili ulceracije neke od formiranih anastomoza, zbog pankreatične fistule, intraabdominalnih krvarenja ili apscesa koji oštećuju okolne krvne žile i lošeg pozicioniranja drenažnih cijevi s kompresijom krvnih žila. Dijagnoza postoperativnog krvarenja postavlja se na temelju kliničke slike, fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza i slikovnim metodama endoskopije, DSA, CTA ili relaparotomijom. Preporučljivo je postoperativna krvarenja liječiti arterijskom embolizacijom (uz iznimku pacijenata koji nisu stabilnog stanja za zahvate intervencijske radiologije i u kojih se onda izvodi kirurška eksploracija), endoskopskom hemostazom i endovaskularnim stentom. No, iako su neinvazivne metode povoljnije, kirurška je hemostaza nezamjenjiva metoda za postizanje hemodinamske stabilnosti. Krvarenja koja su udružena s pankreatičnom fistulom i/ili intraabdominalnom infekcijom saniraju se ektrapankreatičnom drenažom, *bridging* drenažom, pankreatogastričnom anastomozom i pankreatektomijom. Mortalitet je kod pojave postoperativnih krvarenja visok i iznosi 30-50%. (7, 12)

## 2. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog diplomskog rada učinjena je retrospektivna analiza pacijenata koji su liječeni operacijski u KBC Zagreb, a kojima je dodijeljena dijagnoza C25. Zloćudna novotvorina gušterače, C17.0 Zloćudna novotvorina dvanaesnika (duodenuma) i C24. Zloćudna novotvorina ostalih i nespecificiranih dijelova bilijarnoga trakta prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10). Podaci su preuzeti iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC Zagreb za razdoblje između 1.1.2015. i 31.12.2019. godine. Od gore navedenih pacijenata detaljno smo analizirali pacijente s dijagnozama *Adenocarcinoma capitis pancreatis* te ostalih periampularnih tumora: *Adenocarcinoma duodeni*, *Adenocarcinoma papillae Vateri* i *Adenocarcinoma ducti choledochi terminalis*. Zasebno smo analizirali pacijente koji su podvrgnuti cefaličnoj pankreatikoduodenektomiji po Whipple-u.

Za svakog pacijenta analizirani su sljedeći podaci: spol, dob pri prijemu u godinama kao razlika između datuma rođenja i datuma prijema, duljina hospitalizacije u danima kao razlika između datuma prijema i datuma otpusta, simptomi koji su prethodili postavljanju dijagnoze, vrijednosti tumorskih markera, učinjeni operacijski postupak, veličina primarnog tumora, TNM klasifikacija i lokalizacija metastaza, broj izoliranih limfnih čvorova, reseksijski rub, postoperativne komplikacije, primjena kemoterapijskog protokola, daljnje praćenje (do lipnja 2020.) i preživljenje. Posljednji je parametar precizno određen za pacijente koji su preminuli u KBC Zagreb, a okvirno za osobe koje su nastavile liječenje u KBC Zagreb. Okvirno vrijeme smrti odredili smo tako da smo kao vrijeme smrti uzeli razdoblje u kojem su se zadnji puta javili na kontrolu/liječenje u KBC Zagreb.

Izračunata je prosječna dob svih pacijenata i prosječna dob među ženama odnosno muškarcima pri postavljanju dijagnoze, udio pacijenata s pojedinom dijagnozom među ukupnim brojem pacijenata, među pacijentima oboljelima od periampularnih adenokarcinoma te među pacijentima podvrgnutima operaciji cefalične pankreatikoduodenektomije. Za pacijente s dijagnozom periampularnog adenokarcinoma izračunata je učestalost pojave pojedinih simptoma, udio pacijenata s pozitivnim tumorskim markerom Ca 19-9, udio pacijenata koji su podvrgnuti pankreatikoduodenektomiji i palijativnim zahvatima, udio pacijenata koji su imali proširenu bolest u trenutku dijagnoze te udio pacijenata koji su podvrgnuti adjuvantnoj kemoterapiji. Za pacijente koji su podvrgnuti operativnom zahvatu cefalične pankreatikoduodenektomije izračunata je prosječna veličina tumora, udio R0 resekcija, učestalost pojedinih postoperativnih komplikacija, udio pojedinih stupnjeva među postoperativnim komplikacijama za koje postoji klasifikacija, petogodišnje preživljenje te medijan preživljenja.

### 3. REZULTATI

Između 1.1.2015. i 31.12.2019. u KBC Zagreb 218 pacijenata vođeno je pod dijagnozama C25 Zloćudna novotvorina gušterače, C17.0 Zloćudna novotvorina dvanaesnika (duodenuma) i C24 Zloćudna novotvorina ostalih i nespecificiranih dijelova bilijarnoga trakta.

Među 218 pacijenata vođenih pod ovim dijagnozama, udio pojedinih dijagnoza određenih pri otpustu je sljedeći: **81** *Adenocarcinoma capitis pancreatis*, **1** *Adenocarcinoma capitis et corporis pancreatis*, **17** *Adenocarcinoma corporis pancreatis*, **6** *Adenocarcinoma corporis et caudae pancreatis*, **6** *Adenocarcinoma caudae pancreatis*, **4** *Adenocarcinoma duodeni*, **14** *Adenocarcinoma papillae Vateri*, **9** *Adenocarcinoma ducti choledochi terminalis*, **10** *Cholangiocarcinoma confluentis ducti hepatici (Tm. Klatzkin)*, **32** NET, među kojima 5 NEC, a prema lokalizaciji 16 je zahvaćalo glavu, 7 rep, 5 tijelo pankreasa, po 1 pacijent glavu i tijelo odnosno tijelo i rep pankreasa, 1 duodenum i 1 Vaterovu papilu, **5** *Adenocarcinoma vesicae fellae*, **2** *Adenoma papillae Vateri*, **1** *Adenoma ducti choledochi*, **5** GIST duodeni, **10** ostale bolesti pankreasa među kojima 3 *Pancreatitis chronica*, 2 *Adenoma serosum*, 1 *Cystis capitis pancreatis*, 1 IPNM, 1 SPN, 1 *Neoplasma capitis pancreatis* – histološki neverificirana, **6** tumori s drugim primarnim sijelom (2 želudac, 1 kolon, 1 jetra, 2 bubreg, 1 cerviks), u **1** histološki nije nađen tumor, **1** *Adenocarcinoma ductus hepaticus communis*. **Sedmero** pacijenata smo isključili jer primarno nisu operirani u zadanom periodu.

Tablica 1. Broj pacijenata s pojedinom dijagnozom pri otpustu

Dijagnoza pri otpustu	Broj pacijenata
<i>Adenocarcinoma capitis pancreatis</i>	81
<i>Adenocarcinoma capitis et corporis pancreatis</i>	1
<i>Adenocarcinoma corporis pancreatis</i>	17
<i>Adenocarcinoma corporis et caudae pancreatis</i>	6
<i>Adenocarcinoma caudae pancreatis</i>	6
<i>Adenocarcinoma duodeni</i>	4
<i>Adenocarcinoma papillae Vateri</i>	14
<i>Adenocarcinoma ducti choledochi terminalis</i>	9
<i>Adenocarcinoma vesicae fellae</i>	5
<i>Adenocarcinoma ductus hepaticus communis</i>	1
<i>Cholangiocarcinoma confluentis ducti hepatici (Tm. Klatzkin)</i>	10



<i>Adenoma papillae Vateri</i>	2
<i>Adenoma ducti choledochi</i>	1
NET	32
GIST <i>duodeni</i>	5
ostale bolesti pankreasa	10
tumori s drugim primarnim sijelom	6
histološki nije nađen tumor	1
isključeno	7
<b>UKUPNO</b>	<b>218</b>

### 3.1. Adenokarcinom gušterače

Prosječna dob pacijenata s adenokarcinomom gušterače ili drugim periampularnim adenokarcinomom (138 pacijenata) je 66,82 godina. Među tim je pacijentima 70 žena prosječne dobi 68,33 godine i 68 muškaraca prosječne dobi 65,26 godina.

Među 111 pacijenata s adenokarcinomom gušterače, u 73,0% pacijenata adenokarcinom je lokaliziran na glavi gušterače, u 15,3% u trupu gušterače, u 5,4% u repu gušterače, a 6,3% su preklapajući procesi.

### 3.2. Periampularni adenokarcinom

#### 3.2.1. Dob i spol

Detaljnija analiza učinjena je za 109 pacijenata s periampularnim adenokarcinomom kojima je dijagnoza pri otpustu *Adenocarcinoma capitis pancreatis* (n = 82), *Adenocarcinoma papillae Vateri* (n = 14), *Adenocarcinoma ducti choledochi terminalis* (n = 9) i *Adenocarcinoma duodeni* (n = 4). Za potrebe ovog rada podatke jednog pacijenta s preklapajućom lezijom glave i tijela gušterače analizirali smo s podacima pacijenata s lezijom glave gušterače.

Među pacijentima s periampularnim adenokarcinomima, 75,2% je slučajeva adenokarcinoma glave gušterače, 12,8% adenokarcinoma papile, 8,3% adenokarcinoma terminalnog koledokusa te 3,7% adenokarcinoma duodenuma.

Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze u pacijenata s periampularnim karcinomom je 67,05 godina. Najmlađi pacijent bio je dobi 35,31 godina, a najstariji 83,48 godina, a više od 60% pacijenata starije je od 65 godina. Od 109 pacijenata, 58 je žena (53,2%) prosječne dobi 69,09 godina i 51 muškarac (46,8%) prosječne dobi 64,72 godina.

### 3.2.2. Simptomi

Daleko najčešći simptom kojim se prezentiraju pacijenti s periampularnim adenokarcinomom je opstruktivni ikterus. Od 109 pacijenata, njih 70 (64,2%) prezentiralo se opstruktivnim ikterusom pri čemu je u više od polovice njih to bio jedini simptom. Od ostalih češćih simptoma, 32 pacijenta (29,4%) prezentirala su se bolovima u abdomenu, vrlo često u kombinaciji s drugim simptomima, a najčešće (u 10 pacijenata odnosno njih 9,2%) u kombinaciji s gubitkom na tjelesnoj masi. Njih je 11 (10,1%) imalo dispeptične tegobe tj. nelagodu ili pečenje u epigastriju i mučninu. Šest je pacijenata kao simptom prijavilo povraćanje, a u svih je istome prethodila bol u abdomenu ili dispeptične tegobe. Sveukupno je 16 pacijenata (14,7%) primijetilo je gubitak na tjelesnoj masi. Devet se pacijenata (8,3%) prezentiralo bolovima pod desnim rebrenim lukom, a 6 (5,5%) bolovima u leđima. Tri pacijenta (2,8%) prezentirala su se akutnim kolangitisom, od čega 1 recidivirajućim kolangitisima, a u istom postotku (2,8%) kao prvi simptom javio se i akutni pankreatitis. Po 1 pacijent (0,9%) prezentirao se kašljem i novootkrivenom šećernom bolešću. U 9 pacijenata (8,3%) tvorba gušterače, kasnije histološki verificirana kao adenokarcinom, nađena je slučajno tijekom dijagnostičke obrade zbog nekog drugog zdravstvenog razloga. Za dvoje pacijenata o simptomima koji su prethodili dijagnozi bolesti nema podataka jer su obrađivani u drugoj ustanovi, a rezultati te obrade nisu uneseni u BIS KBC-a Rebro. Ovdje je važno napomenuti kako zbroj pacijenata s ovim simptomima ne odgovara ukupnom zbroju analiziranih pacijenata zbog preklapanja simptoma (jedan pacijent = više simptoma).

Tablica 2. Učestalost pojedinih preoperativnih simptoma

<b>Preoperativni simptom</b>	<b>Broj pacijenata</b>
opstruktivni ikterus	70
bolovi u abdomenu	32
gubitak na tjelesnoj masi	16
dispeptične tegobe	11
bolovi pod DRL	9
slučajno otkriven tijekom dijagnostičke obrade	9
povraćanje	6
bolovi u leđima	6
akutni kolangitis	3
akutni pankreatitis	3
novootkriveni DM	1
kašalj	1

### 3.2.3. Tumorski markeri

Od 109 pacijenata, u njih 66 (60,6%) vrijednosti tumorskog markera Ca 19-9 bile su povišene, prosječno 832,1 kIU/L. Među pacijentima s povišenim tumorskim markerom Ca 19-9, najveća vrijednost je 7144 kIU/L, a najmanja tek 38 kIU/L. Među pacijentima s operabilnim tumorom prosječna vrijednost Ca 19-9 je 582,04 kIU/L, a u pacijenata s inoperabilnim tumorom 652,8 kIU/L. U pacijenata kojima je utvrđena metastatska bolest (preoperativno ili tijekom operativnog zahvata) Ca 19-9 prosječno iznosi 738,11 kIU/L. U 26 pacijenata (23,9%) vrijednosti tumorskog markera Ca 19-9 bile su unutar referentnog intervala. U 4 pacijenata nije učinjena pretraga Ca 19-9. Za 13 pacijenata podataka o vrijednostima tumorskih markera nema jer su obrađivani u drugoj ustanovi, a rezultati te obrade nisu uneseni u BIS KBC-a Rebro.

### 3.2.4. Operativni zahvati i inoperabilni adenokarcinomi

Od 109 pacijenata s periampularnim karcinomom, njih 82 (75,2%) podvrgnuto je operativnom zahvatu cefalične pankreatikoduodenektomije po Whipple-u, dok je njih 27 (24,8%) u trenutku dijagnoze imalo inoperabilni tumorski proces zbog čega su podvrgnuti palijativnim operativnim zahvatima. Među palijativnim zahvatima učinjeno je 20 hepatikojejunoanastomoza po Roux-u i 17 gastroentero- i enteroenteroanastomoza po Braun-u pri čemu je u 7 pacijenata učinjena samo hepatikojejunoanastomoza, a u njih 4 samo GEA i EEA, to jest u 13 su pacijenata učinjene obje anastomoze.

Tek je 14 pacijenata (12,8%) kod kojih bolest nije bila proširena izvan primarnog sijela. Pacijenti koji su imali inoperabilni periampularni adenokarcinom (n = 27) zbog proširene bolesti, najčešće su imali metastaze jetre (n = 15). Od ostalih struktura/organa najčešće su bili zahvaćeni SMA i/ili SMV (n = 8) i peritonej (n = 5). Rjeđe su bili zahvaćeni PV (n = 3), jetrena arterija (n = 3), transverzalni kolon (n = 2), pluća (n = 2), bilijarni trakt (n = 2). Ovdje je važno napomenuti da zbroj pacijenata s utvrđenom proširenom bolešću ne odgovara ukupnom zbroju analiziranih pacijenata jer je 17 pacijenata u trenutku dijagnoze imalo zahvaćeno više od jedne ovdje navedenih struktura/organa. Ovdje je također važno napomenuti da broj izvedenih cefaličnih pankreatikoduodenektomija po Whipple-u u navedenom razdoblju u KBC Zagreb iznosi 119, a ovdje razmatramo samo pacijente koji su zahvatu podvrgnuti zbog dijagnoze periampularnog adenokarcinoma.

### 3.2.5. Kemoterapijski protokol, *follow-up*, smrtni ishod

Od 109 pacijenata oboljelih od periampularnog adenokarcinoma, 51 je započeo adjuvantnu kemoterapiju, najčešće monoterapijom gemcitabinom (n = 24). Četrdeset troje (n = 43) pacijenata nije podvrgnuto kemoterapiji, od kojih u njih 6 kemoterapija nije bila indicirana

zbog lošeg općeg stanja i/ili komorbiditeta, a njih 3 je odbilo adjuvantno liječenje.

Petnaestero (n = 15) je pacijenata nastavilo liječenje u drugoj ustanovi ili se nisu javili na planirani pregled onkologa u KBC Zagreb, stoga ne postoji informacija o eventualnom daljnjem liječenju. Pri kasnijem praćenju (*follow-up*) u 35 pacijenata (32,1%) je nađena udaljena metastaza ili progresija osnovne bolesti.

Petogodišnje preživljenje za pacijente s periampularnim adenokarcinomom iznosi 14,7%, a medijan preživljenja 9,3 mjeseca. Medijan preživljenja za pacijente koji su imali inoperabilni tumor, a nastavili su se liječiti u KBC Zagreb iznosi 3,3 mjeseca.

### 3.3. Pankreatikoduodenektomija po Whipple-u

Među 82 pacijenata koji su u razdoblju 1.1.2015. do 31.12.2019. podvrgnuti operativnom zahvatu cefalične pankreatikoduodenektomije po Whipple-u zbog periampularnog adenokarcinoma bilo je 55 pacijenata s adenokarcinomom glave gušterače (67,1%), 14 s adenokarcinomom Vaterove papile (17,1%), 9 s adenokarcinomom distalnog koledokusa (10,9%) i 4 s adenokarcinomom duodenuma (4,9%).

Među njima su bile 43 žene prosječne dobi 70,50 godina i 39 muškaraca prosječne dobi 65,21 godina dok je ukupna prosječna dob u trenutku prijema iznosila 67,98 godina.

Prosječna duljina hospitalizacije u ovih pacijenata iznosila je 19 dana (medijan 15 dana), pri čemu je najdulja hospitalizacija iznosila 83 dana, a najkraća 10 dana. Među ovim je pacijentima 39 pacijenata koji su bili hospitalizirani 14 dana ili manje i 45 pacijenata koji su bili hospitalizirani dulje od 14 dana. Ovdje je važno napomenuti da su u pacijenata koji su hospitalizirani dulje od 14 dana razlog bile postoperativne komplikacije pri čemu se duljina hospitalizacije produživala proporcionalno težini komplikacija.

U 8 pacijenata učinjena je venska resekcija, od čega je u njih 4 resecirana PV, a u ostalih 4 SMV.

#### 3.3.1. Veličina tumora, limfni čvorovi, reseksijski rub

Analizom patohistoloških nalaza, prosječna veličina tumora u najvećem promjeru iznosila je 2,8 cm, pri čemu je najmanji tumor bio veličine 1 cm, a najveći 7 cm. Određivanjem stadija bolesti na temelju PHD-a, 1 je pacijent imao *adenocarcinoma in situ*, 8 pacijenata stupanj T1, 29 pacijenata stupanj T2, 38 pacijenata stupanj T3 i 6 pacijenata stupanj T4.

Tablica 3. Pregled raspodjele stupnja T prema TNM klasifikaciji

Stupanj T prema PHD-u	Broj pacijenata
Tis	1
T1	8
T2	29
T3	38
T4	6
<b>UKUPNO</b>	<b>82</b>

Tijekom operacijskog postupka cefalične pankreatikoduodenektomije prosječno je na patohistološku analizu poslano 17 limfnih čvorova, najmanje 1, a najviše 40. Pritom je 55 pacijenata (67,1%) imalo barem 1 pozitivan limfni čvor, a prosječan broj pozitivnih limfnih čvorova bio je 4 pri čemu je najveći broj pozitivnih limfnih čvorova bio 13. Prema analizi PHD vidljivo je da je 26 pacijenata imalo stupanj N0, odnosno nije imalo pozitivnih limfnih čvorova, 46 pacijenata stupanj N1, a 9 pacijenata stupanj N2.

Tablica 4. Pregled raspodjele stupnja N prema TNM klasifikaciji

Stupanj N prema PHD-u	Broj pacijenata
N0	26
N1	46
N2	9
<b>UKUPNO*</b>	<b>81</b>

\*1 pacijent imao je Tis pa je ukupan zbroj 81 umjesto 82

U 65 pacijenata (79,3%) PHD analizom utvrđeno je da je reseksijski rub negativan (R0 resekcija), dok je u 17 (20,7%) pacijenata reseksijski rub bio pozitivan (R1 resekcija). Od pacijenata s pozitivnim reseksijskim rubom, 11 je primilo adjuvantnu kemoterapiju, 2 je odbilo adjuvantno liječenje, 2 nije liječeno zbog kontraindikacija za kemoterapiju, a 2 je nastavilo liječenje u drugoj ustanovi.

### 3.3.2. Perineuralna/limfovaskularna invazija, metastatska bolest, TNM klasifikacija

Na temelju PHD analize utvrđeno je da u 56 pacijenata bila prisutna perineuralna i/ili limfovaskularna invazija pri čemu u njih sveukupno 44 limfovaskularna, a njih 49 perineuralna. Među tim je pacijentima njih 12 koji nisu imali pozitivne limfne čvorove i 44 koji su imali barem 1 pozitivan limfni čvor. Tijekom operacije u 3 je pacijenta nađena metastatska bolest i u svih se radilo o metastazama u jetri.

Raspodjela pacijenata prema TNM klasifikaciji prikazana je u tablici 5.

Tablica 5. Raspodjela pacijenata podvrgnutih cefaličnoj pankreatikoduodenektomiji po Whipple-u prema TNM klasifikaciji

<b>TNM klasifikacija</b>	<b>Broj pacijenata</b>
Tis	1
T1N0M0	5
T1N1M0	3
T2N0M0	11
T2N1M0	13
T2N2M0	5
T3N0M0	9
T3N1M0	24
T3N1M1	2
T3N2M0	2
T3N2M1	1
T4N0M0	1
T4N1M0	4
T4N2M0	1
<b>UKUPNO</b>	<b>82</b>

### 3.3.3. Postoperativne komplikacije

Što se tiče postoperativnih komplikacija, među 82 pacijenata 35 (42,7%) nije imalo nikakve postoperativne komplikacije i njihova prosječna duljina hospitalizacije iznosila je 13 dana.

U 47 pacijenata razvile su se postoperativne komplikacije navedene u tablici 6 i niže detaljnije analizirane. Ovdje je važno napomenuti da zbroj pacijenata s postoperativnim komplikacijama navedenih u tablici ne odgovara ukupnom zbroju analiziranih pacijenata koji su razvili neku postoperativnu komplikaciju jer je 18 pacijenata razvilo više od jedne ovdje navedene postoperativne komplikacije.

Tablica 6. Učestalost pojedinih postoperativnih komplikacija u pacijenata podvrgnutih cefaličnoj pankreatikoduodenektomiji po Whipple-u

Postoperativna komplikacije	Broj pacijenata
bez postoperativnih komplikacija	35
pankreatična fistula	21
postoperativno krvarenje	11
infekcija rane	9
odgođeno pražnjenje želuca (DGE)	9
pozitivna hemokultura	7
uroinfekcija	5
dehiscijencija rane	4
pneumonija	2
pneumotoraks	2
infekcija gornjih dišnih puteva	1
TIA, rekurirajuća	1
pleuralni izljevi (drenaža)	1
tromboza portalne veze	1
bolovi u truhu neutvrđenog podrijetla	1

#### ODGOĐENO PRAŽNJENJE ŽELUCA

U 71 pacijenta (86,6%) je unutar 7 POD uvedena enteralna prehrana, a u njih 9 (11,0%) se postoperativni tijek komplicirao odgođenim pražnjenjem želuca. Među tim je pacijentima 1 imao DGE stupnja A, 6 DGE stupnja B, 2 DGE stupnja C.

#### PANKREATIČNA FISTULA

U 21 pacijenta (25,6%) postoperativni tijek komplicirao se razvojem pankreatične fistule i za ovu je skupinu pacijenata prosječna hospitalizacija bila znatno produljena u odnosu na pacijente koji nisu imali postoperativnih komplikacija i iznosila je 28 dana. Među pacijentima koji su razvili pankreatičnu fistulu, prema ISGPF klasifikaciji, 10 je pacijenata (47,6%) koji su imali pankreatičnu fistulu stupnja A, 6 pacijenata (28,6%) s pankreatičnom fistulom stupnja B, od kojih je kod jednog došlo do formiranja inficirane intraabdominalne kolekcije, te 5 pacijenata (23,8%) s pankreatičnom fistulom stupnja C, od kojih je u četvero došlo do formacije inficirane intraabdominalne kolekcije. Pankreatične fistule stupnja B liječene su uglavnom konzervativno (n = 4), a u 2 pacijenata izvršena je drenaža. Svi pacijenti s

pankreatičnom fistulom stupnja C su reoperirani te je u njih 4 izvršena drenaža, a u jednog totalna pankreatektomija.

Tablica 7. Raspodjela i način liječenja pankreatičnih fistula prema stupnjevima ISGPF klasifikacije

Stupanj pankreatične fistule	Broj pacijenata	Liječenje	Reoperacija
A	10	-	-
B	6	konzervativno drenaža pomoću UZV/CT	-
C	5	drenaža totalna pankreatektomija	+

#### POSTOPERATIVNO KRVARENJE

U 11 pacijenata (13,4%) koji su podvrgnuti operaciji cefalične pankreatikoduodenektomije po Whipple-u postoperativni se tijekom komplikirao postoperativnim krvarenjem. U 7 se pacijenata ono, prema ISGPS klasifikaciji, može klasificirati kao postoperativno krvarenje stupnja B, a u njih 4 kao postoperativno krvarenje stupnja C. Sedam je pacijenata imalo ozbiljna krvarenja (4 kasna ozbiljna, 3 rana ozbiljna) i oni su podvrgnuti reoperaciji radi postizanja hemostaze. Sva su ozbiljna krvarenja povezana s nalazom intraabdominalnog hematoma, od kojih je 1 inficiran pri čemu se radilo o miješanoj infekciji uzročnicima *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus species*.

#### INFEKCIJA I DEHISCIJENCIJA RANE

Devet je pacijenata (11,0%) u postoperativnom tijeku imalo infekciju rane. Iz rane izolirani uzročnici bili su: *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus spp.* te ostale miješane infekcije *Enterococcus faecium* + MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, + *Enterococcus faecalis* VRE, *Enterococcus faecium* + *Enterobacter asburiae* te *Lactobacillus rhamnosus* + *Gemella spp.* U dvoje je pacijenata s inficiranom ranom došlo do dehiscijencije rane, a još je dvoje pacijenata imalo dehiscijenciju rane bez dokazane infekcije (ukupno 4 pacijenta odnosno njih 4,9%).

#### OSTALE POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

Od ostalih postoperativnih komplikacija u 7 je pacijenata dokazan uzročnik u hemokulturi, 5 je razvilo uroinfekciju, a 2 pneumoniju od kojih je jedna povezana s razvojem septičkog šoka,



a druga s leukopenijom. U jednoj je pacijenta dokazana infekcija nozokomijalnim uzročnikom *Acinetobacter baumannii* u gornjim dišnim putevima. Dvoje je pacijenata razvilo pneumotoraks. Jednom su pacijentu postoperativno dijagnosticirane rekurirajuće TIA-e. Jedan je pacijent razvio obilne pleuralne izljeve koji su zahtijevali torakalnu drenažu. U jednog se pacijenta razvila tromboza portalne vene, dok su se kod jednog javljali bolovi u trbuhu neutvrđenog podrijetla.

### 3.3.3. Smrtnost

Od 82 pacijenata koji su podvrgnuti cefaličnoj pankreatikoduodenektomiji po Whipple-u, 3 (3,7%) je preminulo u postoperativnom periodu. Uzrok smrti je u svih navedenih pacijenata multiorgansko zatajenje usred maligne bolesti. Šesnaest je pacijenata u trenutku završetka praćenja za potrebe ovog diplomskog rada (lipanj 2020.) u aktivnom praćenju u KBC Zagreb i među njima 2 ima aktivnu metastatsku bolest. Za 32 pacijenta procijenili smo vrijeme smrti kako je navedeno u poglavlju Materijali i metode.

Petogodišnje preživljenje pacijenata koji su nastavili liječenje u KBC Zagreb je 19,5% pri čemu u pacijenata s negativnim reseksijskim rubom ono iznosi 21,5%, a u pacijenata s pozitivnim reseksijskim rubom 11,7%. Medijan preživljenja je 16,1 mjesec, a prikaz preživljenja u mjesecima za pojedini stadij bolesti navedena je u tablici 8.

Tablica 8. Medijan preživljenja u mjesecima prema TNM klasifikaciji

TNM klasifikacija	Medijan preživljenja u mjesecima
T1N0M0	5,6
T1N1M0	16,9
T2N0M0	11,37
T2N1M0	9,78
T2N2M0	8,17
T3N0M0	29,13
T3N1M0	8,90
T3N2M0	17,8
T4N0M0	18,4
T4N1M0	25,4
T4N2M0	10,6
TxNxM1	10,3

Dvadeset se pacijenata nastavilo liječiti u drugoj ustanovi i sukladno tome za iste nemamo podatke o mogućem smrtnom ishodu.

## 4. RASPRAVA

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi udio pacijenata s periampularnim adenokarcinomima u ukupnom broju pacijenata s patologijom gušterače i periampularnog područja, utvrditi njihovu dobno-spolnu raspodjelu, najčešće preoperativne simptome, udio resektabilnih novodijagnosticiranih adenokarcinoma te udio pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima, udio pozitivnih/negativnih resekcijskih rubova (udio R0 resekcija), učestalost pojavljivanja pojedinih postoperativnih komplikacija i povezanost istih s produljenjem trajanja hospitalizacije te utvrditi preživljenje.

Rezultate ovog diplomskog rada usporedili smo s rezultatima 5 inozemnih studija od kojih su se dvije studije bavile tematikom samog operativnog postupka pankreatikoduodenektomije po Whipple-u, a tri studije resekcijom periampularnih adenokarcinoma. Usporedba rezultata s navedenim studijama vidljiva je u Tablici 9.

Ovim smo radom potvrdili da je adenokarcinom glave gušterače najčešći patohistološki entitet među periampularnim adenokarcinomima, a isto tako da su periampularni adenokarcinomi najčešća indikacija za pankreatikoduodenektomiju po Whipple-u. Od 119 cefaličnih pankreatikoduodenektomija izvedenih u KBC Zagreb, 82 (68,9%) su izvedene s indikacijom periampularnog karcinoma. Također, pokazali smo da se periampularni karcinomi najčešće javljaju u pacijenata starije dobi. Ono što iznenađuje i ne slaže se s rezultatima ostalih studija s kojima smo usporedili rezultate jest spolna raspodjela u kojoj imamo 53,2% žena, odnosno više je žena nego muškaraca oboljelih od periampularnih adenokarcinoma. Udio pacijenata s tumorom ograničenim isključivo na primarno sijelo slaže se s podacima iz literature, koji navode postotak od 10%, i iznosi povoljnih 12%. Vidljiva je i podudarnost činjenica o dijagnostičkoj vrijednosti tumorskih markera koji nisu nužno pozitivni u osoba koje imaju patologiju gušterače/periampularnog područja gdje je u 28% osoba koje su imale periampularni adenokarcinom vrijednost tumorskog markera Ca 19-9 bila unutar referentnog intervala. Ipak, velika je važnost tumorskih markera u praćenju kada su odličan pokazatelj povrata bolesti i time indikacija za daljnju slikovnu obradu.

Što se tiče samog operacijskog postupka cefalične pankreatikoduodenektomije po Whipple-u indicirane periampularnim adenokarcinomom, rezultati se slažu s onim iz usporednih studija i prosječna je veličina tumora blizu 3 cm, a udio R0 resekcija kreće se oko 80%. Rezultati učestalosti postoperativnih komplikacija podudaraju se s podacima iz studija kod komplikacije infekcije rane i iznose nešto više od 10%. Od podataka koji odudaraju od podataka studija koje obrađuju učestalost komplikacija nakon pankreatikoduodenektomije neovisno o indikaciji za taj operativni zahvat, rezultati ovog rada pokazuju veću učestalost pankreatične fistule, a manju odgođenog pražnjenja želuca. To možemo objasniti činjenicom

da smo u ovom diplomskog radu obradili samo dio odrađenih pankreatikoduodenektomija. Naime, obradom podataka za pankreatikoduodenektomije kojima je indikacija periampularni adenokarcinom, među kojima su ampularni, duodenalni adenokarcinom i adenokarcinom distalnog koledokusa u kojih je rizik za razvoj pankreatične fistule veći, kao što je rečeno u uvodu ovog rada, dobili smo veću učestalost te postoperativne komplikacije, nego kad bismo obradili sve učinjene pankreatikoduodenektomije, neovisno o indikaciji. Vidljivo je i da je medijan duljine trajanja hospitalizacije veći u studijama koje su se bavile analizom pankreatikoduodenektomije zbog periampularnih adenokarcinoma, nego u studijama koje su analizirale sve pankreatikoduodenektomije što također možemo objasniti većim brojem postoperativnih komplikacija koje su povezane s pojedinim tipovima periampularnih adenokarcinoma kao što je gore objašnjeno. Prethodno navedeno slaže se s rezultatima ovog rada koji čak pokazuju nešto manji medijan trajanja hospitalizacije nego u ovdje uspoređenoj nizozemskoj studiji. Rezultati ovog rada također pokazuju nešto veći udio pacijenata s perineuralnom i mikrovaskularnom invazijom te veću postoperativnu smrtnost u usporedbi s inozemnim studijama što ne možemo precizno objasniti, no moglo bi biti povezano s kasnijim postavljanjem dijagnoze i time opsežnijim širenjem bolesti, a time i povećanim potrebama za radikalnim zahvatima i razvojem težih postoperativnih komplikacija. Petogodišnje preživljenje te medijan preživljenja pacijenata približno odgovara onom iz inozemnih studija, uzevši u obzir da za 20 pacijenata nemamo dostupnih podataka budući da su se nastavili liječiti u drugoj ustanovi. Medijan preživljenja pacijenata prema TNM klasifikaciji nije uobičajen pa tako pacijenti s višim stadijem bolesti imaju veći medijan preživljenja od onih s nižim stadijem bolesti, a takva se greška može pripisati već navedenom nedostatku podataka koji znatno narušava ovakav izračun.

Tablica 9. Usporedba rezultata s inozemnim studijama

Parametar	Cameron, He i sur. 2015. (14)	Cameron, Riall i sur. 2006 (15)	He, Ahuja i sur., 2014. (13)	Riall, Cameron i sur. 2006 (16)	Van Roest, Gouw i sur. 2008 (17)	rezultati
Udio adenokarcinoma pankreasa u periampularnim karcinomima	70,9%	62,1%	66%	73%	42%	67,1%
Udio adenokarcinoma Vaterove papile u periampularnim karcinomima	12,1%	17,3%	16%	11,5%	25%	17,1%
Udio adenokarcinoma distalnog koledokusa u periampularnim karcinomima	11,4%	14,6%	12%	11%	16%	10,9%
Udio adenokarcinoma duodenuma u periampularnim karcinomima	5,6%	6%	6%	4%	17%	4,9%
Udio pacijenata s pankreatičnom fistulom	18%	12%	9%	/	/	25,6%
Udio pacijenata s DGE	24%	18%	16%	/	/	11%
Udio pacijenata s postoperativnim krvarenjem	/	/	/	/	/	13,4%

Udio pacijenata s infekcijom rane	11%	7%	12%	/	/	11%
Pozitivan resekcijski rub	19%	/	21%	25%	22,3%	20,7%
Udio pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima	75%	73%	76%	/	53,7%	67,1%
Prosječna dob pacijenata (u godinama)	66	63,4	67	64,9	/	67,98
Udio muškaraca među oboljelima	54,8%	54,9%	56%	55%	60%	47,6%
Prosječna veličina tumora (cm)	/	/	2,75	2,8	/	2,8
Udio pacijenata s mikrovaskularnom invazijom	/	/	32,3%	/	28,9%	53,7%
Udio pacijenata s perineuralnom invazijom	/	/	47,5%	/	48,8%	59,8%
Postoperativna smrtnost	2%	1%	1%	2,3%	4%	3,7%
Prosječna duljina hospitalizacije (medijan u danima)	10	9	/	/	24	15
5-godišnje preživljenje	/	/	26%	23%	32,6%	19,5%
Medijan preživljenja (u mjesecima)			22	19	20,7	16,1

## 5. ZAKLJUČAK

Ovim smo diplomskim radom prikazali da je patohistološka i dobna raspodjela u pacijenata s dijagnozom periampularnog karcinoma podudarna s podacima iz literature i inozemnih studija, dok je spolna raspodjela obrnuta, odnosno među oboljelima je veći broj žena. Simptomatologija koja dovodi ljude u bolnicu te vrijednost tumorskih markera u dijagnostičkom postupku, ali i njihove vrijednosti pri praćenju također su u skladu s dosadašnjim saznanjima o ovim malignim bolestima. Udio operabilnih adenokarcinoma ovog područja odgovara dosadašnjim znanjima, a ostaje otvoreno pitanje adekvatnog praćenja bolesnika radi točnijeg utvrđivanja eventualnih posljedica bolesti, u ovom slučaju preživljenja. Ovom prilikom možemo naglasiti potrebu uniformiranja podataka o zdravstvenoj zaštiti te dostupnosti informacija o pacijentima između zdravstvenih ustanova u RH radi povećanja mogućnosti analize podataka i time donošenja adekvatnijih zaključaka. Nadalje, valjalo bi utvrditi razloge odstupanja podataka patohistološki utvrđenih perineuralnih i mikrovaskularnih invazija. Također, ostaje precizno utvrditi učestalost postoperativnih komplikacija i postoperativne smrtnosti u pacijenata koji su podvrgnuti pankreatikoduodenektomiji bez obzira na indikaciju, tj. obuhvatiti sve učinjene pankreatikoduodenektomije. Daljnjim praćenjem novih podataka i napretkom kirurških tehnika možemo, ako se to pokaže opravdanim, očekivati i primjenu laparoskopskih pankreatikoduodenektomija.

## 6. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru, dr.sc. Igoru Petroviću na prilici za pisanje diplomskog rada na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Kliničkog bolničkog centra Zagreb, omogućavanju pristupa svim potrebnim resursima, uloženom vremenu, pruženoj inspiraciji, pomoći, savjetima i strpljenju koje je pokazao za vrijeme pisanja ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem Jurici Žedelju, dr. med. na dodatnoj pomoći i savjetima u vezi analize podataka i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem ostalim članovima povjerenstva na evaluaciji i ocjeni rada.

Zahvaljujem i svojoj profesoricu Mišeli Lokotar, prof. koja je u samim počecima mog školovanja usadila ljubav prema prirodnim znanostima.

Zahvaljujem članovima svoje uže i šire obitelji i svojim bližnjima koji su mi omogućili da upišem i privedem kraju svoj studij i koji su mi tijekom istog, a posebno u onim najtežim trenucima, pružali potporu i bodrili me da, bez obzira na sve, nastavim svoj put.

Ipak najveće hvala mojoj majci, koja je uz mene prolazila svaki trenutak mog školovanja, na bezbroj sati brige i svakoj pomoći pri učenju, a najviše na tome što me naučila da prije svega budem dobar čovjek, cijenim pravdu i borim se protiv nepravde i čija mi je bezuvjetna podrška uvijek bila poticaj da učinim nešto više i bolje za sebe i ljude oko sebe.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch j, Maio G, Mayerhofer A. Duale Reihe: Anatomija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
2. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga, 2005.
3. Fernandez-Del Castillo C. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer U: Post TW, ur. UpToDate, UpToDate, Waltham, MA, 2019 [pristupljeno 15.10.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer>
4. World Health Organization. GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2019. [pristupljeno 25.12.2019.]. Dostupno na: <http://gco.iarc.fr/>
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016., Bilten 41, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019. [pristupljeno 25.12.2019.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2016\\_zavrсна.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2016_zavrсна.pdf)
6. Jarnagin W, ur., Blumgart, L, Allen P, ur., Chapman W, ur., D'Angelica M, ur., DeMatteo R, ur. i sur. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas, 6. izd. Philadelphia: Elsevier, 2017.
7. Yeo CJ, ur. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 8. izd. Philadelphia: Elsevier, 2019.
8. Prpić I, Alfirević I, Anić D, Antoljak T, Bolčić-Wickerhauser J, Borčić V i sur. Kirurgija za medicinare. 3. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
9. Hebrang A, Klarić-Čustović R, ur. Radiologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
10. Jarnagin W, ur., Blumgart, L, Allen P, ur., Chapman W, ur., D'Angelica M, ur., DeMatteo R, ur. i sur. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas, 6. izd. Philadelphia: Elsevier, 2017.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site, Pancreatic adenocarcinoma. [Internet] Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network; 2019. [pristupljeno 05.01.2020.] Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
12. Liu YB, ur. Surgical Atlas of Pancreatic Cancer. Singapore: Springer, 2019.



13. He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Frederic EE, Choti MA, et al. 2564 Resected Periapillary Adenocarcinomas at a Single Institution: Trends Over Three Decades. *HPB*. 2014; 16(1):83-90.
14. Cameron JL, He J. Two Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*. 2015; 220(4):530-6
15. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006; 244(1):10-5.
16. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006; 140(5):764-72.
17. van Roest MHG, Gouw ASH, Peeters PMJG, Porte RJ, Slooff MJH, Fidler V, et al. Results of Pancreaticoduodenectomy in Patients With Periapillary Adenocarcinoma: Perineural Growth More Important Prognostic Factor Than Tumor Localization. *Ann Surg*. 2008; 248(1):97-103.
18. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4: 50

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNJE INFORMACIJE

Ime i prezime: Dorotea Bardek

Email: dora.bardek@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 16.08.1995., Koprivnica, Republika Hrvatska

### OBRAZOVANJE

09/2014–07/2020 redovni student Medicinskog fakulteta u Zagrebu

09/2010–05/2014 Gimnazija "Fran Galović", Koprivnica (smjer Prirodoslovno-matematički)

9/2002–06/2010 Osnovna škola „Đuro Ester“, Koprivnica

MATERINJI JEZIK: hrvatski

STRANI JEZICI: engleski (B2), njemački (B1)

- odslušala UNICEF-ov program o mirnom rješavanju sukoba
- sudjelovala kao prezentator na Smotri nacionalnog programa odgoja i obrazovanja za ljudska prava i demokratsko građanstvo (tema: HPV)
- volontirala kao instruktora različitih predmeta tijekom cjelokupnog školovanja
- višestruka županijska prvakinja na natjecanjima iz hrvatskog jezika i biologije
- kao članica udruge CroMSIC (Croatian Medical Students' International Committee) sudjelovala na mnogobrojnim javnim događanjima kao volonter (World AIDS day, National Organ Donation day, World Diabetes Day)
- demonstratorica na Zavodu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu
- u više navrata volontirala na danima otvorenih vrata Medicinskog fakulteta u Zagrebu
- mentorica studentima prve godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu
- sudjelovala na radionicama kao članica Studentske sekcije za kirurgiju (Primarna obrada rane, Napredni tečaj šivanja, Tečaj lokalnih režnjeva)
- rad na temu Samoprocjena vještina studenta medicine prije i poslije nastave iz obiteljske medicine prezentiran na XI. Kongresu Društva nastavnika opće/obiteljske medicine
- posjedujem izuzetno razvijene vještine organizacije timskog rada i vlastitih radnih obaveza
- obavljala više studentskih poslova tijekom studija, posljednji u hotelu Esplanade, Zagreb