

# Karcinom gušterače

---

Cipek Pedić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:989887>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Cipek Pedić**

**Karcinom gušterače**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Davora Hrabara, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis kratica

AJCC- *American Joint Committee on Cancer*, Američki odbor za rak

BMI- *body mass index*, indeks tjelesne mase

BRCA1/2- *Breast Cancer 1/2*, geni odgovorni za nasljedni rak dojke

CT- *computerized tomography*, računalna tomografija

DIK- diseminirana intravaskularna koagulacija

DNA- *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina

ERCP- *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

EUS- *endoscopic ultrasound*, endoskopski ultrazvuk

MR- magnetska rezonanca

MRCP- *magnetic resonance cholangiopancreatography*, kolangiopankreatografija magnetskom rezonancom

MSCT- *multi-slice computed tomography*, višeslojna kompjutorizirana tomografija

NSAID- *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, nesteroidni protuupalni analgetici

PET/CT- *positron emission tomography and computed tomography*, pozitronska emisijska tomografija združena s računalnom tomografijom

RTG- rendgensko snimanje

TNM- *tumor, nodes and metastases*, tumor, čvorovi, metastaze

UICC- *Union for International Cancer Control*, Međunarodna udruga za borbu protiv raka

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Epidemiologija.....	2
3. Rizični čimbenici .....	4
3.1. Promjenjivi čimbenici rizika .....	4
3.2. Nepromjenjivi čimbenici rizika .....	4
4. Patofiziologija .....	6
5. Klinička slika .....	7
6. Dijagnostika.....	9
7. Određivanje stadija bolesti .....	12
8. Liječenje .....	14
8.1. Kirurško liječenje.....	14
8.2. Radioterapija .....	15
8.3. Kemoterapija .....	16
8.4. Palijativna terapija .....	16
9. Praćenje oboljelih .....	18
10. Zahvala .....	19
11. Popis literature.....	20
12. Životopis.....	27

## **SAŽETAK**

**Naslov rada: Karcinom gušterače**

**Autor: Jelena Cipek Pedić**

Karcinom gušterače trenutačno je 12. najčešći karcinom u svijetu i prema projekcijama do 2030. trebao bi postati drugi najčešći uzrok smrti od karcinoma općenito. Većina oboljelih stariji su od 55 godina. Neki od čimbenika rizika za razvoj ovog karcinoma su pušenje, konzumacija alkohola, kronični pankreatitis, pozitivna obiteljska anamneza i dijabetes. Simptomi se javljaju kasno i nespecifični su, zbog čega se bolest često otkriva tek u uznapredovaloj fazi. Kao inicijalna pretraga zbog dostupnosti, neinvazivnosti i niskih troškova koristi se transabdominalni ultrazvuk. U slučaju pozitivnog nalaza oboljeli se upućuju na CT koji se koristi i za procjenu stadija bolesti. Procjena stadija prema TNM klasifikaciji najvažniji je korak u odabiru liječenja. Jedina kurabilna metoda je potpuna kirurška resekcija karcinoma. Praćenje bolesnika nakon resekcije i eventualno provedene kemoterapije ima za cilj pravodobno otkrivanje recidiva kako bi se oboljelima mogle pružiti terapijske opcije sa što povoljnijim ishodom. U slučaju neresektabilnih karcinoma provodi se palijativna skrb u cilju postizanja što bolje kvalitete života i produljenja preživljenja.

**Ključne riječi:** karcinom gušterače, dijagnostika, kirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija, palijativna terapija

## **Summary**

**Title: Pancreatic Cancer**

**Author: Jelena Cipek Pedić**

Pancreatic cancer is currently the 12<sup>th</sup> most common cancer in the world. According to projections, by 2030 it should become the second most common cause of cancer death in general. Majority of the patients are older than 55 years. Common risk factors for the development of this cancer are smoking, alcohol consumption, chronic pancreatitis, positive family history and diabetes. The disease is often discovered in an advanced stage due to late and non-specific symptoms. Transabdominal ultrasound is used as an initial examination due to availability, non-invasiveness, and low costs. In the case of a pathological finding, patients undergo a CT scan, which is also used to assess the stage of the disease. Stage assessment performed according to the TNM classification is a crucial step in the selection of treatment. The only curable method is complete surgical resection of the cancer. Patient follow-up after resection and chemotherapy is needed for timely detection of recurrence so that patients can be offered therapeutic options with the most favourable outcome. For unresectable cancers, palliative care is provided to achieve the best possible quality of life and prolong survival.

**Keywords:** pancreatic cancer, diagnostics, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy, palliative care

## 1. Uvod

Gušterača je organ smješten u trbuhu s endokrinom i egzokrinom funkcijom. Proizvodi enzime koji sudjeluju u digestiji sadržaja unutar probavne cijevi i hormone (inzulin i glukagon) koji nadziru koncentraciju glukoze u krvi. Dužine je 12 do 15 centimetara. Smještena je retroperitonealno u epigastriju i lijevom hipohondriju otprilike na razini transpilorične linije. Makroskopski se razlikuju 4 dijela gušterače: glava, vrat, tijelo i rep. Posjeduje dva izvodna voda: glavni izvodni vod (Wirsungi) i akcesorni vod (Santorini). Glavni izvodni vod spaja se sa zajedničkim žučovodom u hepatopankreatičnoj ampuli i zajedno s njim izljevaju se u dvanaesnik na mjestu papile Vateri, a akcesorni izvodni vod samostalno se izljevaju u dvanaesnik na mjestu male papile (1,2).

Tumori gušterače se mogu razviti iz njenog endokrinog i egzokrinog dijela. Najčešće dolazi do maligne preobrazbe epitelnih stanica duktusa (egzokrinog dijela gušterače) i posljedičnog razvoja adenokarcinoma (3). Pojam «karcinom gušterače» koristi se kao sinonim za adenokarcinom i čini oko 90% novotvorina gušterače (4,5). Najčešće je smješten u glavi gušterače gdje može dovesti do opstrukcije zajedničkog žučovoda. Makroskopski se prezentira kao zrnata, čvrsta, sivo-bijela masa slabo ograničena od okolnog tkiva (6).

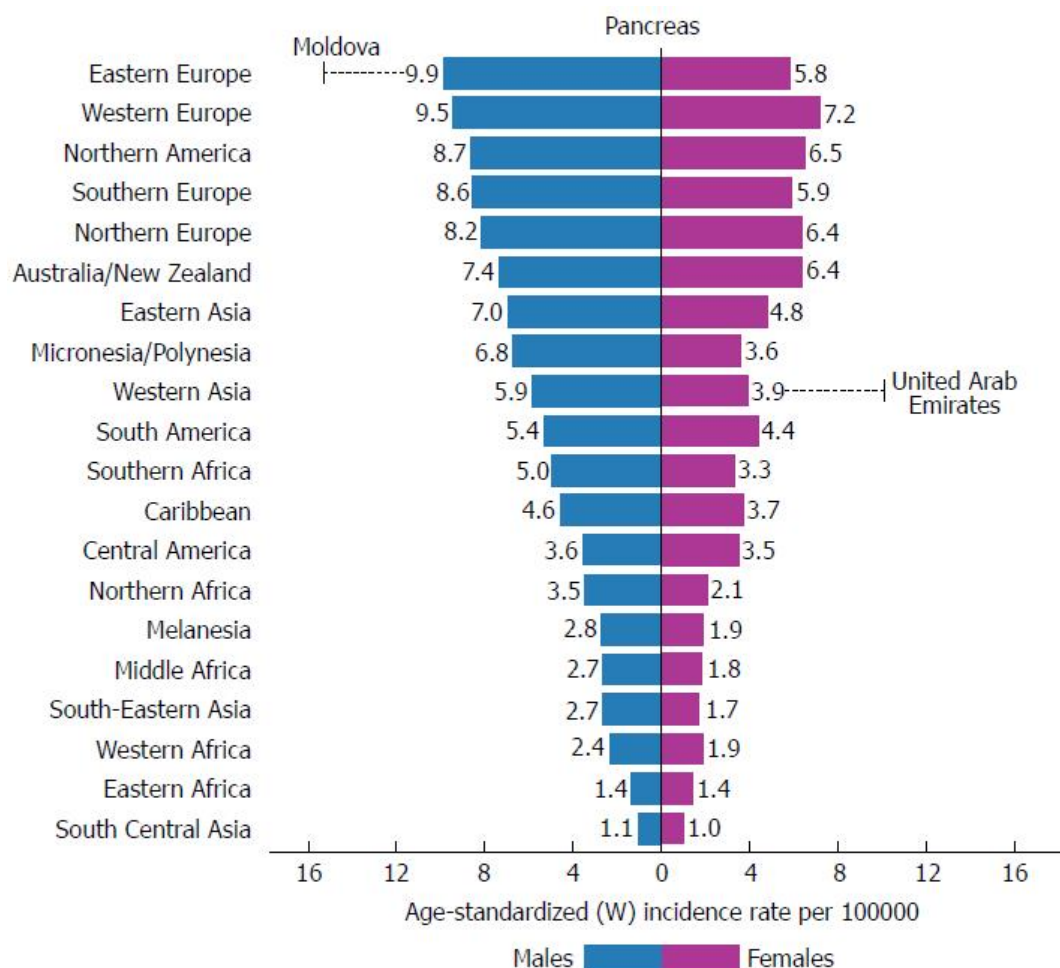
Okarakteriziran je kao smrtonosna bolest i jedna je od najagresivnijih i najsmrtonosnijih zloćudnih bolesti s petogodišnjom stopom preživljenja nižom od 10% (7). Zauzima sedmo mjesto prema uzroku smrtnosti od karcinoma općenito i drugo mjesto među karcinomima gastrointestinalnog sustava (8). Rijetko se pojavljuje prije 45. godine života. Učestalost se povećava zajedno s dobi te svoj vrhunac dostiže nakon 65. godine života (9). Jedina terapijska opcija koja potencijalno može dovesti do izlječenja je kirurška resekcija zahvaćenog dijela gušterače. Međutim, zbog nespecifičnih simptoma i kasne prezentacije samo 15-20% bolesnika kandidati su za operativni zahvat (11).



## 2. Epidemiologija

Karcinom gušterače 12. je najčešći karcinom u svijetu s dobno-standardiziranom stopom incidencije od 9.5 na 100000 i 7. je najčešći uzrok smrti od karcinoma u svijetu (12,13).

Stopa incidencije značajno varira između zemalja. Najviša incidencija zabilježena je u Sjevernoj Americi, te zapadnoj i istočnoj Europi (9,13). Općenito gledajući, češće se javlja u razvijenim, industrijaliziranim zemljama (9,13,14). 60% oboljelih muškog je spola (15). Učestalost se povećava s dobi i svoj vrhunac postiže nakon 65. godine života. Gotovo 90% oboljelih stariji su od 55 godina i vrlo rijetko obolijevaju mlađi od 45 (9,14).



Slika 1. Stopa incidencije oboljelih od karcinoma gušterače prema spolu u svijetu. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 2018;24(43):4846-4861 (13).

U trenutku dijagnosticiranja kirurška resekcija moguća je samo kod 15-20% bolesnika. Neresektabilnost je u većini slučajeva posljedica zahvaćanja vaskularnog sustava (16).

Petogodišnje preživljenje kreće se u rasponu od 2-9%, dok je dobno standardizirani mortalitet najviši u zapadnoj Europi i iznosi 7,4 na 100000 (17).

Zabrinutost izaziva povećanje incidencije karcinoma gušterače u zemljama zapadnog svijeta. Prema nekim projekcijama do 2030. godine karcinom gušterače postat će drugi najčešći uzrok smrti od karcinoma (18).

### 3. Rizični čimbenici

Čimbenici rizika za razvoj karcinoma gušterače mogu se podijeliti na promjenjive i nepromjenjive. Promjenjivi uključuju: pušenje, konzumaciju alkohola, kronični pankreatitis, pretilost, prehrambene navike, sastav crijevne mikroflore i infekcije. Nepromjenjivi čimbenici su: dob, spol, krvna grupa, pozitivna obiteljska anamneza i dijabetes (19).

#### 3.1. Promjenjivi čimbenici rizika

Od svih rizičnih čimbenika, smatra se da pušenje najviše pridonosi razvoju karcinoma gušterače. Procjena je da pušenje duhanskih proizvoda uzrokuje povećanje rizika za obolijevanje za 75% i da taj rizik traje najmanje 10 godina od prestanka pušenja (20). Pasivno pušenje također povećava rizik za obolijevanje i to za 50% (21).

Konzumacija više od 30g alkohola na dan značajno povećava rizik za obolijevanje. Nije dokazano povećava li rizik i konzumacija male do umjerene količine alkohola (22). Postoji sve više dokaza kako je kronični pankreatitis neovisni čimbenik rizika za obolijevanje od karcinoma gušterače. Može dovesti do oštećenja stanične DNA, kromosomskih mutacija i aktivacije onkogeni (23).

Pretilost je povezana s povećanim rizikom za obolijevanje od nekoliko vrsta karcinoma uključujući i karcinom gušterače. Prekomjerna tjelesna masa (BMI 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>) i pretilost (BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) tijekom rane odrasle dobi nose povećan rizik za obolijevanje od karcinoma gušterače, a pretilost u starijoj dobi (30-79 godina) povezana je i s nižim ukupnim preživljenjem (19).

Promjene crijevne mikroflore imaju utjecaj na početak i razvoj karcinoma gušterače. Kronična upala i mikrobiološki odgovor koji stvaraju metaboliti mikroorganizama moduliraju biološku aktivnost karcinoma gušterače (24).

#### 3.2. Nepromjenjivi čimbenici rizika

Učestalost karcinoma gušterače niža je u žena nego u muškaraca. U manje razvijenim zemljama ta je razlika još veća nego što je to slučaj u visoko razvijenima (13). Postoji pretpostavka da veće razine steroida prisutnih u žena imaju zaštitni učinak (19).

Osobe krvne grupe 0, AB0 sustava krvne grupe, imaju manji rizik za razvoj karcinoma

gušterače od osoba krvnih grupa A, B i AB (25).

Pozitivna obiteljska anamneza za karcinom gušterače uvelike povećava rizik za razvoj bolesti (19). 5 do 10% oboljelih navodi prisutnost bolesti u obitelji. Između njih razlikujemo one koji boluju od familijarnog karcinoma gušterače i one koji boluju od nekog sindroma ili mutacije gena koji pogoduju razvoju karcinoma. Peutz Jeghersov sindrom, obiteljska polipoza kolona i cistična fibroza primjeri su nasljednih bolesti koje pogoduju razvoju više vrsta karcinoma (15).

U slučaju dijabetesa tip 1, ukoliko bolest traje dulje od 10 godina, rizik za razvoj karcinoma gušterače povećava se za 5 do 10 puta. Ukoliko je bolesniku tek dijagnosticiran dijabetes, rizik za obolijevanje od karcinoma gotovo je 7 puta veći (19). Oralni antidijabetici i inzulin povezani su s manjim rizikom za obolijevanje (21).

#### 4. Patofiziologija

Karcinom gušterače razvija se uslijed niza genskih mutacija iz prekursorskih lezija od kojih je najčešća pankreatična intraepitelna neoplazija (PanIN) (13). Histološka progresija PanIN od minimalno displastičnog epitela (PanIN stupanj 1A i 1B) do značajnije displazije (PanIN stupanj 2 i 3) i u konačnici invazivnog karcinoma korelira s nakupljanjem sve većeg broja mutacija (26). Mutacije mogu dovesti do aktivacije onkogenih (K-ras), inaktivacije tumor supresorskih gena (TP53, p16/CDKN2, SMAD4) ili do inaktivacije gena popravljivača DNK i gena koji kontroliraju apoptozu (hMLH1, MSH2). Većina ovih mutacija su somatske mutacije, iako neke od njih mogu biti nositelji obiteljske predispozicije za razvoj karcinoma (26,27).

4 glavna pokretača tumorogeneze su mutacije gena K-ras, TP53, p16/CDKN2 i SMAD4. Aktivirani K-ras onkogen prisutan je u oko 90% slučajeva karcinoma gušterače. Pojavljuje se već i u ranim prekursorskim lezijama. Dovodi do proizvodnje abnormalnog Ras proteina koji ostaje trajno aktiviran i time potiče proliferaciju tumorskih stanica i njihovo preživljenje. Prevalencija ove mutacije raste s povećanjem stupnja displazije neinvazivnih lezija. TP53, p16/CDKN2 i SMAD4 spadaju u skupinu tumor supresorskih gena. Gen p16/CDKN2 inaktiviran je u gotovo svim slučajevima i dovodi do ubrzanja stanične proliferacije. Mutacija ovog gena može se naći i u sklopu obiteljskog sindroma displastičnih nevusa, stoga osobe s ovim sindromom imaju 20 do 34 puta veću vjerojatnost za obolijevanje od karcinoma gušterače. Inaktivacija TP53 nalazi se u 75 do 85% slučajeva i omogućuje izbjegavanje popravka DNA i apoptoze, dok se SMAD4 inaktivacija nalazi u oko 50% slučajeva i djeluje na signalni put TGF-beta (27).

Nasljedne mutacije gena BRCA-1 i BRCA-2 koji sudjeluju u mehanizmu popravka DNA, osim što nose povećan rizik za razvoj karcinoma dojke i jajnika, nose i povećan rizik za razvoj karcinoma gušterače. Ishod liječenja pritom je povoljniji u slučaju inaktivacije BRCA-2 (13).

Bolje poznavanje molekularne osnove potencijalno otvara nove mogućnosti za probir, rano otkrivanje i ciljano liječenje karcinoma (27).

## 5. Klinička slika

Klinički simptomi i znakovi karcinoma gušterače su heterogeni i nespecifični (28). Od simptoma najčešće se javljaju gubitak tjelesne mase, abdominalna bol i žutica, dok su najčešći znakovi hepatosplenomegalija, palpabilan i bezbolan žučni mjehur (*Courvoisierov* znak) i žutica.

Njihova pojava ovisi o lokalizaciji karcinoma (29). Otprilike 60 do 70% karcinoma smješteno je u glavi, 20 do 25% u tijelu i repu, a ostatak zahvaća cijeli organ (28,29). Tumori glave gušterače češće se prezentiraju žuticom, steatorejom i gubitkom kilograma. Steatoreja se može pripisati gubitku sposobnosti gušterače da izlučuje probavne enzime ili blokadi glavnog izvodnog kanala (30,31).

Bol je jedan od najčešće prijavljivanih simptoma i javlja se čak i kod tumora manjih od 2cm. Obično je podmukla, lokalizirana u epigastriju i širi se sa strane i/ili u leđa. Visceralnog je karaktera. Može biti povremena i pogoršavati se nakon jela i u ležećem položaju. U slučaju jake boli u leđima potrebno je posumnjati na karcinom tijela ili repa gušterače (30). Vrlo rijetko javlja se akutno kao posljedica akutnog pankreatitisa nastalog opstrukcijom glavnog izvodnog kanala karcinomom (32).

Žutica je obično opstruktivna i nastaje zbog začepljenja zajedničkog žučovoda tumorskom masom u glavi gušterače. U slučaju karcinoma tijela i repa gušterače javlja se u kasnijoj fazi bolesti, često tek nakon metastaza u jetra. Može biti praćena svrbežom, tamnom mokraćom i svijetlom stolicom. Hiperbilirubinemija je kolestatskog tipa, s povišenjem razine konjugiranog bilirubina. Tumori koji se prezentiraju bezbolnom žuticom imaju bolju prognozu od onih koji se prezentiraju abdominalnim bolovima i opstruktivnom žuticom (30).

Iako je dijabetes tip 2 sam po sebi vrlo čest u dobnoj skupini koju zahvaća karcinom gušterače, kod određenog broja bolesnika s novodijagnosticiranim dijabetesom unutar dvije godine može se očekivati pojava karcinoma (33).

Stanice karcinoma gušterače aktiviraju trombocite i nekoliko prokoagulantnih faktora, uključujući tkivni faktor i trombin, te mogu dovesti do tromboembolijskih događaja. Aktivacija koagulacije povezuje se i s rastom tumora i angiogenezom. Kliničke manifestacije hiperkoagulabilnosti mogu biti duboka venska tromboza, plućna embolija, DIK, površinski tromboflebitis, tromboza portalne vene i arterijska tromboembolija (34).

Kožne manifestacije javljaju se u nekih bolesnika kao paraneoplastični sindromi.

Opisuju se cikatricijalni i bulozni pemfigoid i panikulitis (35).

Znakovi metastatske bolesti mogu biti prvi znaci prepoznavanja bolesti. Metastaze karcinoma gušterače zahvaćaju jetru, pluća, peritoneum i kosti. Neki od znakova koji se javljaju su: palpabilna abdominalna masa, ascites, palpabilan lijevi supraklavikularni limfni čvor (*Virchowljev čvor*), palpabilna periumbilikalna masa (*čvor sestre Mary Joseph*) (35).

## 6. Dijagnostika

Karcinom gušterače nema ranih znakova i teško se otkriva u ranoj fazi bolesti (36). Simptomi i znakovi koji se pojavljuju u sklopu karcinoma gušterače pojavljuju se i kod drugih abdominalnih patoloških stanja, stoga je diferencijalna dijagnoza široka. Obrada bolesnika kod kojih postoji sumnja uključuje laboratorijske i slikovne pretrage (37).

Svim bolesnicima koji se prezentiraju žuticom i/ili epigastričnom boli potrebno je odrediti serumsku razinu aminotransferaza, alkalne fosfataze i bilirubina u cilju determiniranja kolestaze i/ili jetrene lezije (29,37).

Odabir slikovne pretrage ovisi o kliničkoj slici bolesnika. Zbog neinvazivnosti, dostupnosti i niskih troškova, najčešće se kao inicijalna slikovna pretraga u bolesnika sa žuticom ili bolovima u abdomenu koristi transabdominalni ultrazvuk (38,39). Osjetljivost i specifičnost ultrazvuka variraju ovisno o veličini tumorske mase, pa je tako za tumore veće od 3cm visoko osjetljiv i specifičan, dok su za manje tumore rezultati puno skromniji (40). Karcinom gušterače tipično se prikazuje kao žarišna, hipoehogena, hipovaskularna, solidna masa nepravilnih rubova. Nalaz proširenih žučnih vodova u nekim slučajevima također može sugerirati prisutnost tumora (37). Iskustvo dijagnostičara, retroperitonealni smještaj gušterače i količina plinova u probavnom sustavu znatno utječu na točnost ove slikovne metode (38,39). Zbog prekrivenosti repa gušterače probavnim plinovima, karcinomi smješteni u tom dijelu gušterače često se ne mogu prikazati ovom slikovnom metodom (37).

Nakon patološkog nalaza na ultrazvuku za potvrdu dijagnoze karcinoma i određivanje stadija proširenosti koristi se CT (15). Karcinom gušterače na CT-u se tipično prikazuje kao hipodenzna, slabo ograničena masa unutar gušterače. Manji tumori mogu biti izodenzni čime im se smanjuje vidljivost ovom pretragom. Sekundarni znakovi koji mogu ukazivati na njihovo postojanje su nagli prekid izvodnog kanala gušterače, dilatacija izvodnog kanala i zajedničkog žučovoda (tzv. znak dvostrukog kanala), atrofija parenhima i gubitak normalnih kontura gušterače. Osjetljivost pretrage za tumore veće od 2 cm je 100%, dok je za manje tumore 77% (41).

U slučaju sumnje na ekstrahepatalnu bilijarnu opstrukciju i potrebe za bilijarnom dekompresijom koristi se ERCP (15,37). S obzirom da potpornica može stvarati artefakt prilikom naknadnih slikovnih obrada i uzrokovati upalne promjene koje se ne mogu razlikovati od tumora preporučuje se, prije njegovog postavljanja unutar žučnog voda i dekompresije, napraviti CT (37). Neke od komplikacija ove invazivne pretrage



su krvarenje, pankreatitis i kolangitis (15). Prednost ove metode je mogućnost prikupljanja uzoraka tkiva za histološku i citološku dijagnostiku (37). ERCP se koristi i u slučajevima kada transabdominalnim ultrazvukom, CT-om i biopsijom nije razjašnjena dijagnoza (42).

Za prikaz kanalnog sustava gušterače i žučnih vodova koristi se MRCP koji ne zahtjeva iniciranje kontrastnog sredstva i uzrokuje manje komplikacija (37). Iako teoretski MR omogućuje ranije otkrivanje karcinoma gušterače, rezultati provedenih ispitivanja pokazuju da MR ima jednaku osjetljivost i specifičnost kao i CT u dijagnosticiranju i određivanju stupnja proširenosti bolesti. Zbog ograničene dostupnosti i visokih troškova, MR se rijetko koristi kao inicijalna pretraga nakon postavljanja sumnje na karcinom gušterače. Često se primjenjuje u slučajevima opravdane kliničke sumnje na karcinom unatoč tome što se na CT-u ne pronalazi lezija i u slučajevima postojanja kontraindikacije za CT (npr. alergija na kontrastno sredstvo) (43).

Nakon što se slikovnim dijagnostičkim postupkom prikaže nalaz tipičan za karcinom gušterače procjenjuje se stadij proširenosti bolesti i mogućnost resekcije. U slučaju netipičnog slikovnog prikaza i nemogućnosti utvrđivanja dijagnoze sa sigurnošću, pristupa se biopsiji te histološkoj ili citološkoj analizi. Predoperativna biopsija se preporučuje ukoliko prema prethodno dobivenim nalazima postoji mogućnost postojanja autoimunog ili kroničnog pankreatitisa koji mogu oponašati sliku karcinoma gušterače. Posebnu sumnju pobuđuju podatci iz anamneze poput mlađe životne dobi, alkoholizma ili postojanja neke druge autoimune bolesti. Biopsija se može izvršiti perkutano ili uz pomoć endoskopskog ultrazvuka. Perkutana biopsija se vrši pod nadzorom ultrazvuka ili CT-a (37). U teoriji postoji zabrinutost da prilikom perkutane biopsije može doći do diseminacije tumorskih stanica, pa se ovaj postupak izbjegava u pacijenata koji su kandidati za potpunu resekciju karcinoma (44). Trenutno je najbolja metoda za dobivanje tkiva za analizu biopsija vođena EUS-om. Ova metoda pogodna je i za lezije koje se zbog svoje veličine ne vide drugim radiološkim metodama. S obzirom da se provodi kroz stjenku probavnog sustava, manja je vjerojatnost intraperitonealne diseminacije (45).

Iako je poznato više tumorskih markera koji su povezani s karcinomom gušterače, nijedan nije dovoljno pouzdan da bi se koristio za postavljanje dijagnoze (37,43). U tom kontekstu se najviše istraživao tumorski marker CA 19-9 i do danas ga nijedan marker nije uspio zamijeniti u njegovoj ulozi (37). Njegova osjetljivost i specifičnost variraju od 70 do 90%. Ekspirira se u nizu drugih bolesti gušterače i hepatobilijarnog

sustava, ali i u slučajevima nekih drugih malignosti. Može biti lažno pozitivan u slučaju infekcije, upale i opstrukcije žučnog sustava, te ne ukazuje nužno na postojanje karcinoma. Zbog niske pozitivne prediktivne vrijednosti, pogotovo u asimptomatskih osoba, nema funkciju u probiru oboljelih (46). Serumska koncentracija CA 19-9 danas se koristi za prognoziranje tijeka bolesti i u praćenju recidiva nakon kirurške resekcije. U tu svrhu koncentraciju je potrebno odrediti prije početka adjuvantne kemoterapije (43). Za ekspresiju CA 19-9 potrebna je prisutnost *Lewisovog* antigena krvne grupe, koji ne posjeduje 5 do 10% populacije. Klinički značaj ovog tumorskog markera se u navedenih bolesnika u potpunosti gubi (47).

## 7. Određivanje stadija bolesti

Procjena stadija karcinoma gušterače provodi se prema TNM klasifikaciji Američkog odbora za rak (AJCC) i Međunarodne udruge za borbu protiv raka (UICC). Određivanje stadija odlučujući je podatak prilikom donošenja odluke o načinu liječenja.

Glavnu ulogu u klasifikaciji karcinoma imaju slikovne pretrage od kojih se preferira korištenje MSCT-a abdomena s kontrastom. Za postavljanje primarne dijagnoze i procjenu lokalne proširenosti EUS se smatra superiornijim od CT-a, ali ne omogućuje detekciju udaljenih metastaza (48). Iako je MR potencijalno najosjetljiviji za prikaz malih metastaza u jetri, nije superiorniji od CT-a u procjeni regionalne zahvaćenosti. Kombinirano korištenje CT-a i MR-a ne pruža puno više podataka u odnosu na svaku od tih pretraga pojedinačno (49). U cilju detekcije metastaza u plućima, preporučljivo je u preoperativnoj obradi učiniti i RTG ili CT prsnog koša (37).

Na temelju nalaza procjenjuje se mogućnost resekcije, kao jedinog načina za potpuno izlječenje, te se tumori svrstavaju u tri skupine, resektabilne, granično resektabilne i nereseptabilne. Lokalno su nereseptabilni najčešće zbog zahvaćanja krvnih žila koje su u bliskom kontaktu s gušteračom. Prisutnost metastaza u jetri, peritoneumu, omentumu, nereseptabilnim limfnim čvorovima ili bilo gdje drugdje izvan abdomena također svrstava tumor u nereseptabilne (37).

TNM klasifikacija uzima u obzir veličinu i lokalnu proširenost tumora (T), zahvaćenost limfnih čvorova (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M) (50).

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma gušterače (AJCC, 2016.). Prema Cong L, Liu Q, Zhang R, et al. *Tumor size classification of the 8<sup>th</sup> edition of TNM staging system is superior to that of the 7<sup>th</sup> edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. Sci Rep. 2018;8(1):10383 (50).*

Primarni tumor	
T1	maksimalni promjer tumora $\leq 2$ cm
T2	maksimalni promjer tumora $>2$ cm i $\leq 4$ cm
T3	maksimalni promjer tumora $>4$ cm
T4	tumor zahvaća celijačno stablo, zajedničku jetrenu arteriju ili gornju mezenteričnu arteriju

<b>Regionalni limfni čvorovi</b>	
N0	nisu zahvaćeni regionalni limfni čvorovi
N1	1-3 regionalna limfna čvora zahvaćeno metastazama
N2	≥4 regionalna limfna čvora zahvaćeno metastazama
<b>Metastaze</b>	
M0	bez udaljenih metastaza
M1	postoje udaljene metastaze

Na temelju TNM klasifikacije svakom oboljelom određuje se stadij karcinoma. Kriteriji za svaki pojedini stadij navedeni su u *Tablici 2*.

Tablica 2. Određivanje stadija karcinoma gušterače prema TNM klasifikaciji (AJCC, 2016.). Prema Cong L, Liu Q, Zhang R, et al. *Tumor size classification of the 8<sup>th</sup> edition of TNM staging system is superior to that of the 7<sup>th</sup> edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. Sci Rep. 2018;8(1):10383 (50).*

Stadij	TNM kriteriji		
	T	N	M
<b>Ia</b>	T1	N0	M0
<b>Ib</b>	T2	N0	M0
<b>Ila</b>	T3	N0	M0
<b>Ilb</b>	T1-3	N1	M0
<b>III</b>	T4 (ili bilo koji T ukoliko je N2)	N2 (ili bilo koji N ukoliko je T4)	M0
<b>IV</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1

## 8. Liječenje

U konvencionalne metode liječenja karcinoma gušterače pripadaju kirurška resekcija, kemoterapija, radioterapija i palijativno liječenje. Od navedenih je jedino kirurška resekcija potencijalno kurabilna. Novija istraživanja usmjerena su na mogućnosti ciljane terapije, imunoterapije i terapije mikrobiomom koje bi se u budućnosti potencijalno mogle kombinirati s konvencionalnim metodama (19).

### 8.1. Kirurško liječenje

Kirurško uklanjanje karcinoma gušterače značajno može produljiti život oboljelima, a u nekim slučajevima dovesti i do izlječenja. Resektabilni karcinomi su oni koji se mogu u cijelosti ukloniti prema procjeni kirurga. Većina karcinoma stadija Ia, Ib i IIa prema TNM sustavu pripadaju ovoj skupini. Prema slikovnim pretragama resektabilni tumori tijekom operativnog zahvata mogu se pokazati neresektabilnim. U tom slučaju resekcira se samo dio tkiva potreban za dobivanje patohistološke dijagnoze ukoliko ista nije dobivena preoperativnom biopsijom. Granično resektabilni tumori su oni koji su u kontaktu s krvnim žilama, ali prema mišljenju kirurga postoji mogućnost njihovog potpunog uklanjanja (51). U ovakvim slučajevima često se primarno provodi neoadjuvantna kemoterapija kako bi se smanjila tumorska masa. Nakon toga odlučuje se o daljnjim oblicima liječenja ovisno o rezultatima primijenjene kemoterapije (52). Iako se neresektabilni tumori ne mogu u cijelosti ukloniti, pristupa se operativnom zahvatu s ciljem olakšavanja simptoma i/ili sprječavanja komplikacija poput opstrukcije crijeva ili žučnog kanala (51).

Ako je to moguće, cilj resekcije uvijek je postizanje R0 resekcije (makroskopski potpuna resekcija, mikroskopski negativni resekcijski rubovi) koja je povezana sa značajno višim preživljenjem u usporedbi s R1 resekcijom (makroskopski potpuna resekcija, mikroskopski pozitivni resekcijski rubovi) (53).

Kirurške opcije za resekciju su pankreatikoduodenektomija (Whippleova operacija), totalna i distalna pankreatektomija (13).

Whippleova operacija se izvodi u slučaju karcinoma koji zahvaća glavu gušterače. Postoje dvije vrste ovog operativnog zahvata: opsežnija klasična Whippleova operacija i pankreatoduodenektomija s očuvanjem pilorusa. Klasična podrazumijeva uklanjanje glave gušterače, dvanaesnika, djela želudca, žučnog mjehura, dijela žučnog kanala i

limfnih čvorova hepatoduodenalnog ligamenta i gornjeg ruba gušterače. Kao što joj i samo ime kaže, u pankreatoduodenektomiji s očuvanjem pilorusa dio želudca je pošteđen od uklanjanja (54). Panreatoduodenektomiju moguće je izvesti i uz pomoć laparoscopa. Za sada se ova minimalno invazivna tehnika primjenjuje samo u centrima s velikim brojem takvih zahvata i još uvijek se istražuju njene prednosti i nedostaci (55,56).

Distalna pankreatektomija koristi se za uklanjanje karcinoma koji zahvaćaju tijelo i rep gušterače. Zbog kasnijeg javljanja simptoma bolesti, mogućnost resekcije ovih karcinoma obično je manja nego što je to slučaj s karcinomima glave gušterače. Razlikujemo 3 vrste distalne pankreatektomije: sa splenektomijom, sa očuvanjem slezene i njenih glavnih krvnih žila, te sa očuvanjem slezene i resekcijom njenih žila. Totalna pankreatektomija indicirana je u slučajevima kad karcinom zahvaća veći dio gušterače i širi se pankreatičnim vodom. Pritom se u potpunosti odstranjuje dvanaesnik, gušterača i slezena (56).

Neke od komplikacija nakon kirurškog zahvata su odgođeno pražnjenje želudca, pankreatična fistula, nešto rjeđe postoperativno krvarenje i intraabdominalne infekcije (57).

## 8.2. Radioterapija

Osnovni princip radioterapije je korištenje visokoenergetskih zraka za potpuno uništenje ili oštećenje tumorskih stanica onemogućavajući im tako daljnju proliferaciju. Tijekom radioterapije s vanjskim izvorom zračenja dolazi do opsežnog oštećenja okolnog tkiva i potrebno je više ciklusa liječenja (19). Kao izvor zračenja tijekom brahiterapije koristi se jod-125 (<sup>125</sup>I) koji se smješta u tkivo gušterače ili uz gušteraču. Brahiterapija može se primjenjivati samostalno ili zajedno s vanjskom radioterapijom (58). Indikacije za radioterapiju su granično resektabilni i lokalno uznapredovali tumori (19). Kao samostalna terapija primjenjuje se samo u okviru palijativne skrbi, dok se u kombinaciji s kemoterapijom može koristiti u neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju. Ne postoji konsenzus stručnjaka o korištenju kemoradioterapije, pa se ova metoda liječenja za sada koristi vrlo rijetko i to poglavito na području Sjeverne Amerike. Preporuka europskih stručnjaka je da se kemoradioterapija koristi u okviru kliničkih ispitivanja (59).

### 8.3. Kemoterapija

Kemoterapija u sklopu liječenja pacijenata s granično resektabilnim i resektabilnim karcinomom gušterače može se primjenjivati kao neoadjuvantna i adjuvantna. U pacijenata s neresektabilnim karcinomom čije opće stanje to dozvoljava, može se primjenjivati kao dio palijativnog liječenja s ciljem usporenja progresije bolesti i posljedično produljenjem života (60).

Neoadjuvantna kemoterapija teoretski može eliminirati mikrometastaze i dovodi do smanjenja primarnog tumora. Oba ova učinka povezana su sa smanjenom incidencijom recidiva (13). Komplikacije koje se mogu razviti tijekom primjene ove terapije mogu odgoditi, a u krajnjem slučaju i spriječiti kirurško liječenje. Postoji mogućnost i izostanka odgovora na terapiju, pa neki tumori, koji su u trenutku dijagnoze bili resektabilni, tijekom primjene neoadjuvantne kemoterapije napreduju u neresektabilne (61). Zbog navedenog se u slučaju resektabilnog karcinoma neoadjuvantnoj terapiji pristupa samo u slučaju visokog rizika za razvoj komplikacija tijekom operativnog zahvata (62). Fibroza koja se javlja u gušterači kao posljedica ove terapije može povećati stopu komplikacija nakon pankreatektomije (61). U većine pacijenata koji ga podnose liječenje se odvija prema FOLFIRINOX protokolu. U slučaju nepodnošenja, primjenjuje se protokol temeljen na gemcitabinu (62).

Nakon kirurškog uklanjanja resektabilnog tumora, danas se standardno nastavlja s adjuvantnom kemoterapijom (60). Kao i u slučaju neoadjuvantne kemoterapije najčešće se koristi FOLFIRINOX, odnosno gemcitabin. Preporuka je kemoterapiju započeti unutar 8 tjedana od operativnog zahvata i to u trajanju od 6 mjeseci (19).

### 8.4. Palijativna terapija

Palijativno liječenje karcinoma gušterače koji su metastazirali (stadij IV) i spadaju u neresektabilne tumore podrazumijeva kontrolu simptoma, liječenje žutice i primjenu palijativne kemoterapije (13).

Kontrola boli u početnoj fazi provodi se uz pomoć opioidnih analgetika i NSAID-a. Progresijom bolesti dolazi do jačanja boli i gubitka djelotvornosti analgetika. Kada farmakološka terapija više nema učinka, kontrolu boli moguće je postići blokadom celijačnog spleta uz pomoć injekcije otopine alkohola ili fenola pod kontrolom

endoskopskog ultrazvuka (63). Trajanje učinka blokade u većine pacijenata je od 3 do 4 mjeseca (64).

Žutica koja se javlja u sklopu kliničke slike karcinoma gušterače opstruktivnog je tipa i jedan je od najčešćih simptoma. Dekompresiju žučnih vodova moguće je provesti kirurškim putem stavljanjem premosnice i endoskopski ugradnjom potpornice.

Kaheksija se nastoji minimalizirati nadomjesnom prehranom i hidracijom oralnim putem ukoliko je to moguće. U kasnijim fazama korisna je i farmakoterapija.

Opstrukcija probavne cijevi javlja se kao kasna komplikacija i samo u 3% pacijenata s opstrukcijom potrebno je kirurško premoštenje suženja (63).

U palijativnoj kemoterapiji lijek izbora također je FOLFIRINOX koji ima nešto više nuspojava u odnosu na samostalnu primjenu gemcitabina (13). Medijan preživljenja u provedenom ispitivanju za FOLFIRINOX iznosio je 11.1 mjeseci, dok je za gemcitabin iznosio 6.8 mjeseci (65).



## 9. Praćenje oboljelih

Primarna svrha praćenja oboljelih nakon kirurške resekcije je pravodobno otkrivanje recidiva kako bi se oboljelima mogle pružiti terapijske opcije s eventualno povoljnijim ishodom.

Prema preporukama praćenje oboljelih u remisiji uključuje anamnezu i fizikalni pregled, te mjerenje serumskih razina C19-9 i slikovnu obradu CT-om. Odvija se u intervalima od 3 do 6 mjeseci tijekom prve dvije godine od oboljenja, a nakon toga jednom godišnje. Dosadašnje spoznaje nisu pokazale da ranije otkrivanje recidiva detekcijom povećane razine C19-9 i patološkim nalazom CT-a abdomena dovodi do boljih rezultata liječenja, stoga nije došlo do konsenzusa u preporukama za praćenje (66).

Prilikom uzimanja anamneze i fizikalnog pregleda potrebno je obratiti pozornost i na nutritivni i psihosocijalni status bolesnika. Oboljele je potrebno podučiti simptomima koji mogu upućivati na recidiv kako bi i oni sami pravodobno reagirali.

PET/CT nije indiciran za rutinsko praćenje oboljelih od karcinoma gušterače (67).

## **10. Zahvala**

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Davoru Hrabaru, prim. dr. med. na strpljenju i savjetima koji su mi bili od pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Mojoj obitelji i suprugu veliko hvala na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružili tijekom cijelog mog studija. Posebno zahvaljujem Jacinti i Tonki na iznimnom poticaju u ključnim trenucima moga obrazovanja. Svim mojim prijateljima hvala na svim uspomenama i doživljajima koje smo dijelili tijekom studija. Bez vas svih ne bih bila tu gdje jesam.

## 11. Popis literature

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 8. ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.
4. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. London: Elsevier; 2018.
5. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2010 Oct;21(10):2127]. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v55-v58. doi:10.1093/annonc/mdq165
6. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:50. Published 2019 Jun 27. doi:10.21037/tgh.2019.06.02
7. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2020;395(10242):2008-2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30974-0
8. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [published correction appears in Cancer Res. 2014 Jul 15;74(14):4006]. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-2921. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
9. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar;5(3):e2]. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(12):934-947. doi:10.1016/S2468-1253(19)30347-4
10. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607-620. doi:10.1016/S0140-6736(10)62307-0
11. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

- Global Cancer Observatory 2018;. Available from: URL: <http://gco.iarc.fr/>.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
  13. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-4861. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4846
  14. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-9705. doi:10.3748/wjg.v22.i44.9694
  15. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. Edinburgh: Saunders; 2012.
  16. Blackford AL, Canto MI, Klein AP, Hruban RH, Goggins M. Recent Trends in the Incidence and Survival of Stage 1A Pancreatic Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2021 Feb 1;113(2):216]. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(11):1162-1169. doi:10.1093/jnci/djaa004
  17. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4298-4321. doi:10.3748/wjg.v27.i27.4298
  18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387
  19. Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820962117. doi:10.1177/1533033820962117
  20. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535-545. doi:10.1007/s00423-007-0266-2
  21. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi:10.14740/wjon1166
  22. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and

- pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):765-776. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0880
23. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-1261. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068
  24. Li Q, Jin M, Liu Y, Jin L. Gut Microbiota: Its Potential Roles in Pancreatic Cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572492. Published 2020 Oct 7. doi:10.3389/fcimb.2020.572492
  25. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):424-431. doi:10.1093/jnci/djp020
  26. Hidalgo M. Pancreatic cancer [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):298]. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1605-1617. doi:10.1056/NEJMra0901557
  27. Molecular pathogenesis of exocrine pancreatic cancer – UpToDate [Internet]. [citirano 07. rujana 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-exocrine-pancreatic-cancer>
  28. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:82-84.
  29. Ivančević T. Principi interne medicine : Harrison. Split: Placebo; 2007.
  30. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005;7(5):189-197. doi:10.1007/BF02712816
  31. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer.* 1985;56(2):397-402. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<397::aid-cnrcr2820560232>3.0.co;2-i
  32. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas.* 2000;21(4):329-332. doi:10.1097/00006676-200011000-00001
  33. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas.* 2013;42(2):198-201. doi:10.1097/MPA.0b013e3182592c96

34. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol.* 2004;5(11):655-663. doi:10.1016/S1470-2045(04)01606-7
35. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005;7(5):189-197. doi:10.1007/BF02712816
36. Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(14):5619-5624. doi:10.7314/apjcp.2015.16.14.5619
37. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer - UpToDate [Internet]. [citirano 08. srpanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer?source=history\\_widget#H158747298](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer?source=history_widget#H158747298)
38. Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, Källskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology.* 1999;213(1):107-111. doi:10.1148/radiology.213.1.r99oc25107
39. Ashida R, Tanaka S, Yamanaka H, et al. The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel).* 2018;9(1):2. Published 2018 Dec 26. doi:10.3390/diagnostics9010002
40. Conrad C, Fernández-Del Castillo C. Preoperative evaluation and management of the pancreatic head mass. *J Surg Oncol.* 2013;107(1):23-32. doi:10.1002/jso.23165
41. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(3):619-623. doi:10.2214/ajr.182.3.1820619
42. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas.* 1992;7(1):66-86. doi:10.1097/00006676-199201000-00011
43. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2018;24(19):2047-2060. doi:10.3748/wjg.v24.i19.2047
44. Johnson DE, Pendurthi TK, Balshem AM, et al. Implications of fine-needle aspiration in patients with resectable pancreatic cancer. *Am Surg.* 1997;63(8):675-680.
45. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) and

- the management of pancreatic cancer. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000408. doi:10.1136/bmjgast-2020-000408
46. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg.* 2009;198(3):333-339. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.12.031
  47. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 1987;47(20):5501-5503.
  48. Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1301-1308. doi:10.1016/j.cgh.2008.09.014
  49. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology.* 2011;260(2):446-453. doi:10.1148/radiol.11103548
  50. Cong L, Liu Q, Zhang R, et al. Tumor size classification of the 8<sup>th</sup> edition of TNM staging system is superior to that of the 7<sup>th</sup> edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2018;8(1):10383. Published 2018 Jul 10. doi:10.1038/s41598-018-28193-4
  51. Pancreatic Cancer Stages [Internet]. [citirano 20. srpanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
  52. Versteijne E, van Eijck CH, Punt CJ, et al. Preoperative radiochemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):127. Published 2016 Mar 9. doi:10.1186/s13063-016-1262-z
  53. Demir IE, Jäger C, Schlitter AM, et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2018;268(6):1058-1068. doi:10.1097/SLA.0000000000002345
  54. D'Cruz JR, Misra S, Shamsudeen S. Pancreaticoduodenectomy. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 9, 2022.

55. Asbun HJ, Stauffer JA. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System. *J Am Coll Surg.* 2012;215(6):810-819. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.006
56. Masiak-Segit W, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Polkowski WP. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir.* 2018;90(2):45-53. doi:10.5604/01.3001.0011.7493
57. Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. *Int J Surg.* 2018;52:383-387. doi:10.1016/j.ijso.2018.01.041
58. Timmer FEF, Geboers B, Nieuwenhuizen S, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Percutaneous Management Using Ablation, Brachytherapy, Intra-arterial Chemotherapy, and Intra-tumoral Immunotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(6):68. Published 2021 Apr 17. doi:10.1007/s11912-021-01057-3
59. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv167-iv168]. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295
60. Loveday BPT, Lipton L, Thomson BN. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. *Aust J Gen Pract.* 2019;48(12):826-831. doi:10.31128/AJGP-06-19-4957
61. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10740-10751. doi:10.3748/wjg.v20.i31.10740
62. Oba A, Ho F, Bao QR, Al-Musawi MH, Schulick RD, Del Chiaro M. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:245. Published 2020 Feb 28. doi:10.3389/fonc.2020.00245
63. el-Kamar FG, Grossbard ML, Kozuch PS. Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care. *Oncologist.* 2003;8(1):18-34. doi:10.1634/theoncologist.8-1-18
64. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 1993;217(5):447-457. doi:10.1097/00000658-199305010-00004



65. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923
66. Castellanos JA, Merchant NB. Intensity of follow-up after pancreatic cancer resection. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):747-751. doi:10.1245/s10434-013-3289-7
67. Plavetić ND, Dražin RK, Dintinjana RD, et al. PRAĆENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a III. dio: neuroendokrine neoplazme, hepatocelularni karcinom, rak gušterače, rak žučnih vodova [CANCER PATIENTS FOLLOW-UP – CROATIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES Part III: neuroendocrine neoplasms, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, cancer of the bile ducts]. *Lijec Vjesn*. 2016;138(7-8):173-178.

## **12. Životopis**

Rođena sam u Kutini, gdje sam završila opću gimnaziju i potom upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Od 2017. radim na mjestu asistenta za klinička ispitivanja (CRA) i posjedujem certifikat iz Dobre kliničke prakse koji redovito obnavljam. Služim se engleskim i njemačkim jezikom.