

Razlike u ishodima liječenja otvorenom i laparoskopskom adrenalektomijom kod bolesnika s lokaliziranim adrenokortikalnim karcinomom

Kakarigi, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:708872>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Luka Kakarigi

**Razlike u ishodima liječenja otvorenom i laparoskopskom
adrenalektomijom kod bolesnika s lokaliziranim
adrenokortikalnim karcinomom**

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavod za endokrinologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Darka Kaštelana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACC	Adrenokortikalni karcinom
ENSAT	Europska mreža za proučavanje tumora nadbubrežne žlijezde (eng. E uropean N etwork for the S tudy of A drenal T umours)
ESE	Europsko društvo za endokrinologiju (eng. E uropean S ociety of E ndocrinology)
LA	laparoskopska adrenalektomija
OA	otvorena adrenalektomija
OS	ukupno preživljenje (eng. o verall s urvival)
RFS	preživljenje bez povratka bolesti (eng. r ecurrence- f ree s urvival)

SADRŽAJ RADA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ISPITANICI I METODE.....	2
2.1 Statistička analiza.....	3
3. REZULTATI.....	4
4. RASPRAVA.....	6
5. ZAKLJUČAK.....	10
6. ZAHVALE.....	11
7. POPIS LITERATURE.....	12
8. ŽIVOTOPIS.....	15

SAŽETAK

Luka Kakarigi

Razlike u ishodima liječenja otvorenom i laparoskopskom adrenalektomijom kod bolesnika s lokaliziranim adrenokortikalnim karcinomom

Cilj istraživanja bio je usporediti razlike u dugoročnim ishodima liječenja otvorenom i laparoskopskom adrenalektomijom kod bolesnika s lokaliziranim adrenokortikalnim karcinomom (ACC). Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 46 bolesnika s ACC ENSAT stadijem I-III, od čega je 23 bilo podvrgnuto otvorenoj (OA skupina) i 23 laparoskopskoj adrenalektomiji (LA skupina). Ishodi liječenja koji su bili analizirani su preživljenje bez povratka bolesti (RFS) i ukupno preživljenje (OS) te njihove razlike među grupama bolesnika liječenih OA i LA. Bolesnici OA skupine imali su veće tumore (120 [70-250] mm naspram 75 [26-110] mm; $P < 0.001$), viši Ki-67 indeks (16 [1-65] % naspram 10 [1-25] %; $P = 0.04$) i uznapređovaliji stadij bolesti ($P = 0.01$) u odnosu na bolesnike LA skupine. Medijan praćenja bolesnika OA skupine bio je 51 (12-174) mjesec, a bolesnika LA skupine 53 (5-127) mjeseca. U osmero bolesnika (5 OA i 3 LA) bolest je recidivirala, a šestero bolesnika (3 OA i 3 LA) je tijekom perioda praćenja umrlo. Nisu nađene razlike u RFS i OS između OA i LA skupine. Ovo istraživanje pokazalo je kako je, po pitanju RFS i OS, LA primjerena terapijska opcija u bolesnika s lokaliziranim ACC bez invazija ekstra-adrenalnog tkiva. Ipak, naši su rezultati ograničeni na referentne centre s velikim iskustvom u liječenju bolesnika s ACC i stoga nisu nužno primjenjivi na centre koji imaju manje iskustva u liječenju ovih bolesnika.

Ključne riječi: adrenokortikalni karcinom, hiperfunkcija nadbubrežne žlijezde, Cushingov sindrom, preživljenje bez bolesti, laparoskopna kirurgija, mitotan, preživljenje

SUMMARY

Luka Kakarigi

Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma

The purpose of the study was to compare the long-term outcomes of patients with localized adrenocortical carcinoma (ACC) subjected to open vs laparoscopic surgery. This retrospective study included 46 patients with the ACC ENSAT stage I- stage III of whom 23 underwent open surgery (OA group), whereas 23 were subjected to laparoscopic adrenalectomy (LA group). The main outcomes analysed in the study were differences between the OA and LA groups in recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS). Patients in OA group had larger tumours (120 [70-250] mm vs 75 [26-110] mm; $P < 0.001$), higher Ki-67 index (16 [1-65] % vs 10 [1-25] %; $P = 0.04$) and higher disease stage ($P = 0.01$) compared with patients in the LA group. The median duration of follow-up for patients that underwent OA and LA was 51 (12-174) and 53 (5-127) months, respectively. Eight patients (5 OA and 3 LA) experienced recurrence of disease, whereas six patients (3 OA and 3 LA) died during follow-up. No differences in RFS and OS were found between patients who underwent open or laparoscopic surgery. The study demonstrated that in patients with localized ACC and without invasion of extra-adrenal tissue, LA is a plausible treatment option in terms of RFS and OS. However, our results are limited to referral centres with large experience in management of patients with ACC and therefore may not necessarily apply to non-specialized centres.

Key words: adrenocortical carcinoma, adrenocortical hyperfunction, Cushing's syndrome, disease-free survival, laparoscopic surgery, mitotane, survival

1. Uvod

Adrenokortikalni karcinom (adrenocortical carcinoma - ACC) rijetka je, no agresivna, maligna bolest endokrinog sustava s rasponom 5-godišnje stope preživljenja od 13% do 81% ovisno o stadiju tumora (1). Zbog nepovoljne prognoze bolesti, kao i zbog ograničene koristi liječenja, potpuna kirurška resekcija tumora predstavlja jedinu mogućnost za dugoročno izlječenje. Otvorena adrenalektomija (OA) preferirana je kirurška tehnika u liječenju ACC jer omogućuje en-bloc resekciju tumora, regionalnih limfnih čvorova i okolnog retroperitonealnog masnog tkiva koje u nekim slučajevima biva infiltrirano mikroskopskim tumorskim infiltratima. Unatoč tome, unazad dva desetljeća prednost u liječenju tumora nadbubrežne žlijezde daje se laparoskopskoj adrenalektomiji (LA). Pokazalo se da je LA povezana sa skraćenim trajanjem operativnog zahvata i kraćim boravkom u bolnici, kao i s manjim gubitkom krvi, perioperativnim morbiditetima i troškovima (2). Usprkos mnogim prednostima, uloga LA u liječenju ACC predmet je rasprave. Nekoliko prvotnih istraživanja pokazalo je da je LA povezana s nepotpunom resekcijom tumora, povećanim rizikom peritonealne karcinomatoze i s kraćim vremenom do pojave recidiva bolesti (3-5). Shodno tome izdane su zajedničke smjernice za liječenje ACC od strane Europskog endokrinološkog društva (European Society of Endocrinology - ESE) i Europske mreže za istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde (European Network for the Study of Adrenal Tumours - ENSAT), koje predlažu OA za standardni kirurški pristup kod sumnje na ACC (6). S druge strane, usporedno s tehnološkim napretkom i sve većim iskustvom u laparoskopskoj kirurgiji, nekoliko nedavnih istraživanja iznijelo je ohrabrujuće rezultate u kojima ishod liječenja LA nije lošiji od onoga putem OA ukoliko se zahvat izvodi u referentnim centrima i ukoliko se poštuju principi resekcije tumora kod bolesnika s malignom bolesti (7-11). Suprotstavljeni rezultati mnogih istraživanja koja se bave problematikom liječenja ACC mogu se pripisati retrospektivnoj naravi istraživanja, ograničenom broju bolesnika koji su bili uključeni, naročito onih liječenih LA, relativno kratkom vremenu postoperativnog praćenja i odstupanjima u odabiru ispitanika (*referral bias*). Kako bismo doprinijeli postojećem znanju o ovoj temi, u ovu retrospektivnu analizu uključili smo sve bolesnike s dijagnosticiranim ACC koji su bili upućeni u KBC Zagreb. Cilj ovog istraživanja bio je usporediti dugoročne ishode u bolesnika s lokaliziranim ACC koji su liječeni OA ili LA.

2. Metode

U ovom retrospektivnom kohortnom istraživanju analizirana je medicinska dokumentacija svih bolesnika koji su, s dijagnozom ACC postavljenom u razdoblju između 2004. i 2018. godine, upućeni u Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za bolesti nadbubrežne žlijezde. Prikupljenim podacima obuhvatili smo demografska obilježjima bolesnika, rezultate radiološke dijagnostike, izmjerene vrijednosti hormona, učinjene operacije i patohistološke analize, adjuvantnu terapiju i vrijeme postoperativnog praćenja. U istraživanje su uključeni samo bolesnici s R0 resekcijom, koji su na procjenu upućeni prije operativnog zahvata (n=37) ili unutar 3 mjeseca nakon zahvata (n=9). Nakon što su bolesnici bili upućeni u Referentni centar, sve daljnje odluke koje su se ticale njihovog liječenja donošene su od strane multidisciplinarnog tima stručnjaka. Kriteriji na temelju kojih se odlučivalo hoće li bolesnik biti usmjeren na OA ili LA nisu bili unaprijed određeni, no svi bolesnici s tumorom većim od 11 cm usmjereni su na OA. Istraživanje je bilo odobreno od strane etičkog povjerenstva KBC Zagreb. Dijagnoza ACC postavljala se na temelju Weiss score-a (12), osim u bolesnika s onkocitnim tumorom nadbubrežne žlijezde kod kojih se primjenjivao Lin-Weiss-Bisceglia score (13,14). Stadij tumora određivao se temeljem ENSAT klasifikacije (6). Rezultati patohistoloških analiza svih subjekata istraživanja pregledani su od strane istog patologa. Postoperativno praćenje sastojalo se od biokemijskih i radioloških (CT toraksa, CT/MRI abdomena i zdjelice) pretraga koje su provođene svakih 3-6 mjeseci kroz prve dvije godine nakon operacije, zatim svakih 6-9 mjeseci kroz naredne tri godine, te nakon toga svaku 1-2 godine. Najvažniji predmet ovog istraživanja bile su razlike u preživljenju bez povratka bolesti (recurrence-free survival - RFS) i u ukupnom preživljenju (overall survival - OS) između grupe bolesnika operiranih OA, odnosno LA. U računanju RFS koristio se vremenski period od datuma operacije ACC do datuma recidiva tumora ili zadnje radiološke kontrole, a u računanju OS vremenski period od datuma operacije ACC do datuma smrtnog ishoda ili zadnje kontrole (follow-up).

2.1 Statistička analiza

U statističkoj analizi koristio se program SPSS, verzija 17.0 za Windows OS. Razlike među varijablama ispitane su pomoću Mann-Whitney testa ili hi-kvadrat testa. Analiza preživljenja provela se Kaplan-Meierovom metodom, i razlike u preživljenju ocijenjene su pomoću log-rank testa. Za multivarijantnu analizu koristio se Coxov regresijski model. Razina statističke značajnosti bila je postavljena na 0,05.

3. Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 46 bolesnika (14 muškaraca i 32 žene; medijan dobi 48 [17-74] godina) s utvrđenim ACC ENSAT stadijem I-III. Medijan veličine tumora iznosio je 92.5 mm (26-250), a Ki-67 indeksa 12% (1-65). Dvadeset i jedan bolesnik (46%) imao je simptome i znakove koji su upućivali na hormonsku hipersekreciju, od čega je njih 14 (30%) imalo Cushingov sindrom. Medijan trajanja praćenja bolesnika nakon dijagnoze ACC iznosio je 52 mjeseca (5-174). Grupa bolesnika operiranih OA sastojala se od 23 bolesnika od kojih je 14 operirano u KBC-u Zagreb, a ostalih 9 operirano je u drugim centrima. Kod 23 bolesnika operiranih LA svi su kirurški zahvati učinjeni od strane istog kirurga, transabdominalnim pristupom, u KBC Zagreb. Niti u jednom slučaju nije bila potrebna konverzija LA u OA. Bolesnici iz skupine operirane OA imali su veće tumore (120 [70-250] mm naspram 75 [26-110] mm; $P < 0.001$) i viši Ki-67 indeks (16 [1-65] % naspram 10 [1-25] %; $P = 0.01$). Dvadeset i sedam bolesnika (11 LA i 16 OA) primilo je adjuvantnu terapiju mitotanom. Među spomenutim bolesnicima u njih 26 terapija je započeta unutar mjesec dana od operacije, dok je u jednog bolesnika započeta 2 mjeseca nakon operacije. Troje bolesnika odbilo je terapiju, a u jednog bolesnika terapija je prekinuta nakon 2 mjeseca zbog hepatotoksičnosti. Terapija mitotanom trajala je 24 mjeseca u bolesnika s Ki-67 indeksom $\leq 20\%$ i 36 mjeseci u slučajevima kada je Ki-67 bio $> 20\%$. Kod dvadeset i dvoje bolesnika dosegnuta je i potom održavana ciljna koncentracija mitotana u krvi viša od 14 mg/L, dok podaci o koncentracijama za petero bolesnika operiranih u razdoblju od 2004. do 2009. godine nisu bili dostupni. U trenutku prikupljanja podataka za ovo istraživanje, u 17 bolesnika (6 LA i 11 OA) terapija je mitotanom bila prekinuta nakon što je proteklo 24 ili 36 mjeseci od trenutka njenog uvođenja. Demografske i kliničke osobine bolesnika prikazane su u Tablici 1. Što se tiče recidiva ACC, nije pronađena razlika u RFS između bolesnika liječenih otvorenom, odnosno laparoskopskom adrenalektomijom ($P = 0.556$; Slika 1). U ukupno osam bolesnika (17%) bolest je recidivirala. Od tih osam, tri recidiva (13%) dogodila su se u grupi liječenoj LA nakon 11, 28 i 45 mjeseci praćenja, a pet recidiva (22%) u grupi liječenoj OA nakon 4, 19, 22, 30 i 43 mjeseca praćenja. Kod troje bolesnika (1 LA i 2 OA) recidiv je bio lokalni, a u petero bolesnika (2 LA i 3 OA) pojavile su se udaljene metastaze. U bolesnika u kojih je bolest recidivirala uočen je viši Ki-67 indeks (18 [10-40] % naspram 11 [1-65] %), no ta razlika se nije pokazala značajnom ($P = 0.07$). Srednja vrijednost RFS iznosila je 109 mjeseci za LA i 129 mjeseci za OA. Šestero bolesnika (13%) umrlo je tijekom razdoblja praćenja, uključujući troje (13%) u skupini LA i troje (13%) u skupini OA. Od toga je troje umrlo zbog recidiva bolesti (1 LA i 2 OA), a ostalih troje umrlo

je zbog uzroka nevezanih za ACC (upala pluća, sepsa uzrokovana uroinfekcijom i moždani udar). Prosječni OS iznosio je 109 mjeseci za LA i 149 mjeseci za OA, bez statistički značajne razlike među grupama ($P= 0.767$; Slika 2). Po uvrštavanju vrijednosti Ki-67 indeksa i adjuvantne terapije mitotanom u multivarijantnu analizu, pokazalo se kako je dobiveni mortalitet bio povezan sa starijom životnom dobi ($P= 0.047$).

Tablica 1. **Demografske i kliničke karakteristike bolesnika s ACC.**

Variable	OA (n = 23)	LA (n = 23)	P value
Age (year)	51 (17-66)	43 (18-74)	.24
Female gender (n, %)	18 (78)	14 (61)	.2
Tumour size (mm)	120 (70-250)	75 (26-110)	<.001
ENSAT tumour stage (n, %)			
Stage I	0 (0)	6 (26)	.01
Stage II	14 (61)	14 (61)	
Stage III	9 (39)	3 (13)	
Excess hormone secretion (n, %)	11 (48)	10 (43)	.77
Excess glucocorticoid secretion (n, %)	8 (35)	6 (26)	.52
Ki-67 (%)	16 (1-65)	10 (1-25)	.04
Weiss score	6 (3-9)	6 (3-9)	.19
Adjuvant mitotane (n, %)	16 (70)	11 (48)	.13
Follow-up (months)	51 (12-174)	53 (5-127)	.26
Recurrence (n, %)	5 (22)	3 (13)	.44
Death (n, %)	3 (13)	3 (13)	1.0

4. Rasprava

Otvorena se adrenalektomija (OA) kroz vrijeme utvrdila kao standard u kirurškom liječenju ACC. Međutim, kroz zadnja dva desetljeća prepoznala se uloga laparoskopske adrenalektomije (LA) u liječenju tumora nadbubrežne žlijezde. Unatoč činjenici da je LA povezana s povoljnim ishodima što se tiče perioperativnog morbiditeta, postoji bojazan kako su bolesnici operirani LA pod većim rizikom recidiva bolesti. Ipak, rezultati ovog istraživanja, u koje je bilo uključeno 46 bolesnika s ACC ENSAT stadijem I-III, pokazali su kako laparoskopska operacija ACC ne kompromitira dugoročne ishode bolesnika budući da su i RFS i OS bili slični kod bolesnika liječenih OA i onih liječenih LA.

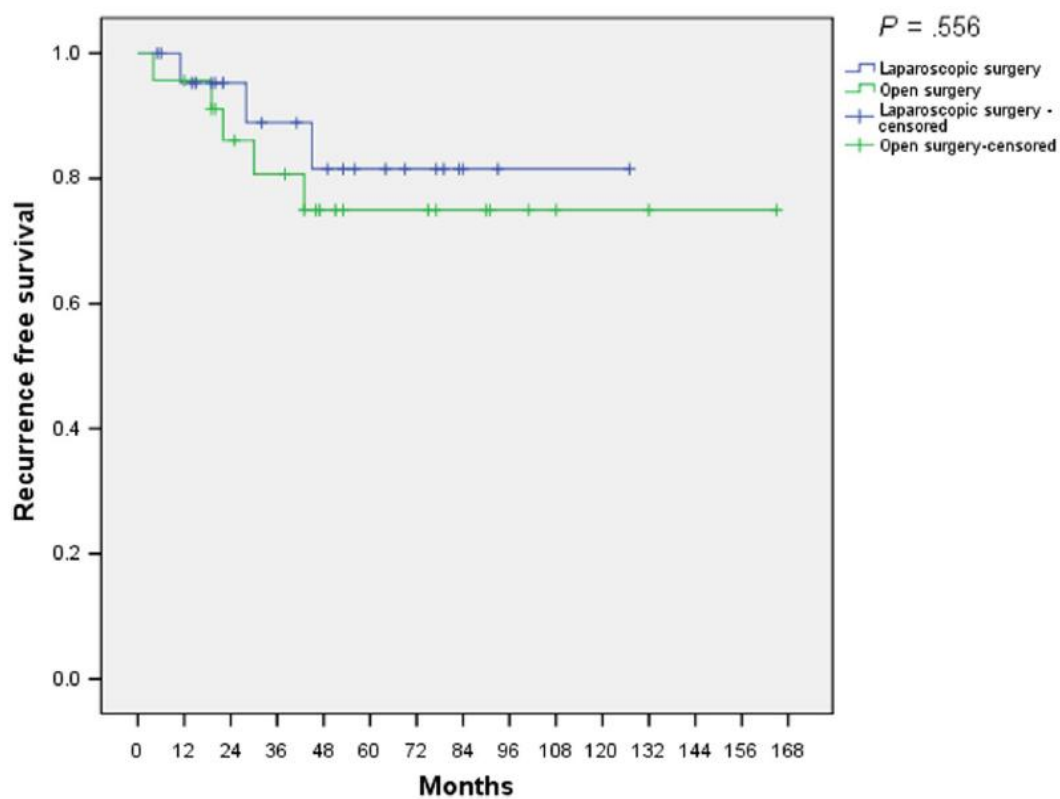
Općenito gledano, vrsta operativne tehnike može imati značajan utjecaj na rizik pojave lokalnog ili peritonealnog recidiva. Zbog ograničenja u vidu taktilnih povratnih informacija, korištenje endoskopskih instrumenata potencijalno može povećati rizik rupture kapsule tumora tijekom operacije i posljedično uzrokovati diseminaciju tumorskih stanica u peritonealnu šupljinu. U našem istraživanju, kod troje bolesnika (6.5%), i to jednog iz skupine LA i dvoje iz OA, pojavio se lokalni recidiv tumora, dok se ni u jednom slučaju nije pojavila karcinoza peritoneuma.

Podaci dostupni u literaturi o preferiranim kirurškim tehnikama u liječenju bolesnika s ACC uglavnom su dobiveni iz retrospektivnih istraživanja s ograničenim brojem sudionika, posebice onih operiranih LA, i s proturječnim rezultatima. Većina ranije provedenih istraživanja pokazala je da je laparoskopski pristup povezan s većom učestalošću nepovoljnih ishoda u smislu većeg broja lokalnih recidiva i peritonealnih karcinoma (3-5). Međutim, napredovanjem kirurških tehnika i porastom iskustva u izvođenju laparoskopskih zahvata, nedavna su izvješća pokazala slične ishode liječenja kod bolesnika podvrgnutih OA i LA (9, 10, 15). Uz to, nedavni sustavni pregled literature u koji je bilo uključeno 13 istraživanja s 1171 bolesnikom s ACC ENSAT stadijem I-III nije pokazao kako postoje razlike u R0 resekciji, ukupnom recidivu i postoperativnom OS i RFS između bolesnika liječenih otvorenim i laparoskopskim pristupom (11). Nadalje, u istraživanju temeljenom na podacima dobivenim iz Njemačkog registra za tumore nadbubrežne žlijezde (German Adrenocortical Carcinoma Registry) analizirao se utjecaj operativnih tehnika na dugoročne ishode kod 152 bolesnika (35 LA i 117 OA) s ACC ENSAT stadijem I-III i promjerom tumora ≤ 10 cm, te nije pronađena razlika u preživljenju specifičnom za bolest i RFS između bolesnika liječenih OA i LA. U navedenom istraživanju u analizi podataka koristila se ili multivarijantna analiza ili usklađivanje parova (7).

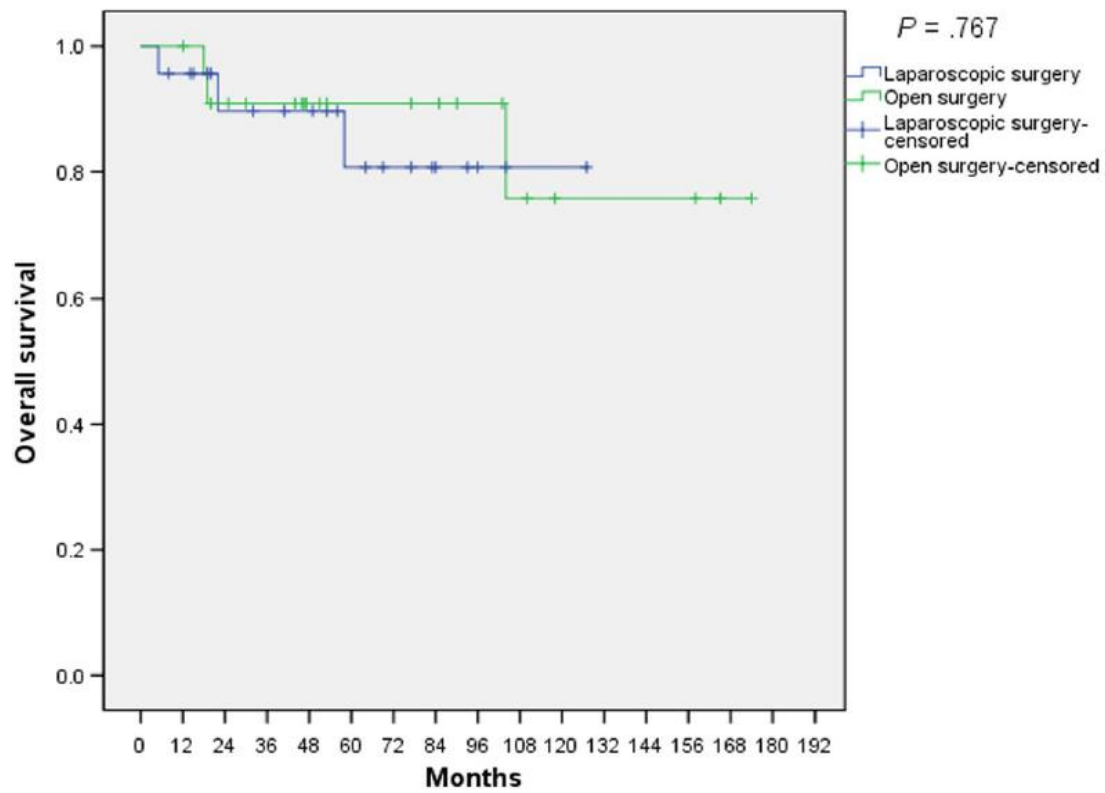
Uz iskustvo operatera, veličina tumora također se pokazala kao važan čimbenik koji utječe na preferirani kirurški pristup. U nedavno objavljenim smjernicama za liječenje ACC laparoskopija je adrenalektomija predložena za tumore manje od 6 cm (6). Međutim, nekoliko je istraživanja pokazalo kako je u specijaliziranim centrima laparoskopski pristup primjeren i za tumore veličine do 10 cm u promjeru, ukoliko se slijede principi onkološke kirurgije (10, 16). Tome u prilog govore i rezultati ovog istraživanja, iz kojih je vidljivo da je u većine bolesnika iz LA skupine (57%) tumor bio veći od 6 cm (7-11 cm) te je u samo jednog bolesnika iz te skupine bolest recidivirala 28 mjeseci nakon laparoskopске operacije. Također, recidiv se javio još u dvoje bolesnika iz LA skupine s primarnim tumorima manjim od 6 cm. U našoj kohorti, kroz vrijeme praćenja s medijanom od 52 mjeseca, ukupna je stopa recidiva (17%) bila značajno niža nego u nekim dosad objavljenim istraživanjima (3-5, 15, 17-19). To dijelom može biti posljedica toga što je 80% bolesnika iz našeg istraživanja (23/23 LA i 14/23 OA) operirano od strane istog kirurga koji ima veliko iskustvo u operacijama nadbubrežne žlijezde. Povrh toga, primjena adjuvantne terapije mitotanom u većine naših bolesnika s visokim rizikom za recidiv (Ki-67 >10%) vjerojatno je imala povoljan učinak na stopu recidiva tumora. To je u skladu s nedavnim istraživanjem koju su proveli Calabrese i suradnici koje je pokazalo potencijalnu učinkovitost adjuvantne terapije mitotanom u produljenju RFS u bolesnika s ACC nakon radikalne resekcije tumora (20). Nadalje, u svih je bolesnika iz naše kohorte, a za koje smo imali dostupne podatke o vrijednostima mitotana u krvi, postignuta i održavana ciljna koncentracija mitotana >14 mg/L, što je povezano s povoljnijim terapijskim odgovorom na adjuvantnu primjenu mitotana (21).

Na rezultate našeg istraživanja je u određenoj mjeri utjecala pristranost u odabiru, budući da su za laparoskopski zahvat odabrani bolesnici s manjim tumorom, ranijim stadijem bolesti i nižim Ki-67 indeksom. Slična su ograničenja također bila prisutna u ostalim spomenutim istraživanjima. Vjerojatno najbolja metoda za usporedbu ishoda liječenja između različitih kirurških pristupa bio bi randomizirani kontrolirani klinički pokus, no zbog rijetkog pojavljivanja ACC malo je vjerojatno da će se takvo istraživanje provesti. Još jedno ograničenje nalazimo u retrospektivnoj naravi istraživanja. No usprkos navedenim ograničenjima, značajnu snagu istraživanju daje činjenica da su svi bolesnici liječeni u istom bolničkom centru, pri čemu je praćen standardizirani protokol što se tiče adjuvantne terapije mitotanom i naknadnog praćenja bolesnika. Nadalje, vrijem praćenja u nekih je bolesnika bilo ograničeno, no većinu se bolesnika pratilo kroz vremensko razdoblje duže od tri godine, razdoblje kroz koje ACC uglavnom recidivira (ako do recidiva uopće dođe). Končano, KBC Zagreb je referentni centar s velikim protokom bolesnika s tumorima nadbubrežne

žlijezde, u kojem se godišnje izvede 50-60 laparoskopskih zahvata, te stoga rezultati ovog istraživanja nisu nužno primjenjivi na centre koji nisu specijalizirani za liječenje bolesnika s ACC.



Slika 1. Odnos preživljenja bez povratka bolesti kod laparoskopske i otvorene operacije



Slika 2. Odnos ukupnog preživljenja kod laparoscopske i otvorene operacije.

5. Zaključak

Zaključno, ovo istraživanje pokazalo je kako je, po pitanju RFS i OS, LA vrijedna terapijska opcija u bolesnika s lokaliziranim ACC bez invazija ekstra-adrenalnog tkiva. U bolesnika s većim tumorima laparoskopski zahvat je izvediv i siguran ukoliko se slijede načela onkokirurgije. Ipak, izvođenje ovog tipa kirurškog zahvata trebalo bi biti ograničeno na specijalizirane referentne centre s velikim iskustvom u laparoskopskoj kirurgiji i u liječenju bolesnika s ACC.

6. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Darku Kaštelanu, na ljubaznosti, suradnji i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog znanstvenog rada.

Zahvaljujem liječnicima Zavoda za endokrinologiju KBC-a Zagreb na njihovom doprinosu u izradi ovog znanstvenog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, a posebno svojoj supruzi Kristini, na nesebičnoj ljubavi i podršci.

7. Popis literature

1. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4551-64.
2. Kulis T, Knezevic N, Pekez M, Kastelan D, Grkovic M, Kastelan Z. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 306 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22:22-6.
3. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, i sur. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery.* 2005;138(6):1078-86.
4. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Goere D, Dromain C, i sur. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol.* 2010;162:1147-53.
5. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Bromme JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg.* 2010;34:1380-5.
6. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, i sur. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumours. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:G1-G46.
7. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, i sur. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and ocologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010;58:609-15.
8. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, i sur. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol.* 2010;57:873-8.
9. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, i sur. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:284-91.

10. Fosså A, Røsok BI, Kazaryan AM, Holte HJR, Brennhovd B, Westerheim O, i sur. Laparoscopic versus open surgery in stage I-III adrenocortical carcinoma – a retrospective comparison of 32 patients. *Acta Oncol.* 2013;52:1771-7.
11. Mpaili E, Moris D, Tsilimigras DI, Oikonomou D, Pawlik TM, Schizas D, i sur. Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized/locally advanced primary adrenocortical carcinoma (ENSAT I-III) in adults: is margin-free resection the key surgical factor that dictates outcome? A review of the literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28:408-14.
12. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery Jr AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:202-6.
13. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, i sur. Adrenocortical oncocytic tumours: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2004;12:231-43.
14. Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, Havlat M, McCallum D, Platten MA. Oncocytic adrenocortical neoplasms – a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. *Hum Pathol.* 2011;42:489-99.
15. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, i sur. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery.* 2012;152:1158-64.
16. Kostianen I, Hakaste L, Kejo P, Parviainen H, Laine T, Löyttyniemi E, i sur. Adrenocortical carcinoma: presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine.* 2019;65(1):166-74.
17. Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, Bendarski BK, Ying AK, Perrier ND, i sur. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg Endosc.* 2013;27:4026-32.
18. Wu K, Liu Z, Liang J, Tang Y, Zou Z, Zhou C, i sur. Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized (stage 1/2) adrenocortical carcinoma: Experience at a single, high-volume centre. *Surgery.* 2018;164:1325-29.

19. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT, i sur. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:263-70.
20. Calabrese A, Basile V, Puglisi S, Perotti P, Pia A, Saba L, i sur. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:387-96.
21. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, i sur. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:263-70.

8. Životopis

Rođen sam 21.01.1995. godine u Zagrebu gdje sam pohađao i završio osnovnu školu i opću gimnaziju. 2014. godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja objavio sam četiri znanstvena rada. Aktivno se služim engleskim (B2) i njemačkim (C1) jezikom.

Popis radova:

1. Kastelan D, Knezevic N, Zibar Tomsic K, Alduk AM, Kakarigi L, Kastelan M i sur. Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;93(4):404-8.
2. Solak M, Kraljevic I, Zibar Tomsic K, Kastelan M, Kakarigi L, Kastelan D. Neutrophil-Lymphocyte ratio as a Prognostic Marker in Adrenocortical Carcinoma. Endocr Res. 2021;46(2):74-9.
3. Kastelan M, Kakarigi L, Kraljevic I, Novak A, Dusek T. Current practice of croatian endocrinologists in the management of adrenal incidentaloma: results of online survey. Diabetol Croat. 2017;46(1):27-32.
4. Sola IM, Serman A, Karin-Kujundzic V, Paic F, Skrtic A, Slatina P, i sur. Dishevelled family proteins (DVL1-3) expression in IUGR placentas. Bosn J Basic Med Sci. 2021;21(4):447-53.