UČINKOVITOST STEREOTAKSIJSKE ABLATIVNE RADIOTERAPIJE NERESEKTABILNOG LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA GUŠTERAČE ESKALACIJOM DOZE UZ KONTINUIRANO INTRAFRAKCIJSKO PRAĆENJE

Kaučić, Hrvoje

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:599064

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Hrvoje Kaučić

UČINKOVITOST STEREOTAKSIJSKE ABLATIVNE RADIOTERAPIJE NERESEKTABILNOG LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA GUŠTERAČE ESKALACIJOM DOZE UZ KONTINUIRANO INTRAFRAKCIJSKO PRAĆENJE

Doktorska disertacija

OSIJEK, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Hrvoje Kaučić

UČINKOVITOST STEREOTAKSIJSKE ABLATIVNE RADIOTERAPIJE NERESEKTABILNOG LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA GUŠTERAČE ESKALACIJOM DOZE UZ KONTINUIRANO INTRAFRAKCIJSKO PRAĆENJE

Doktorska disertacija

OSIJEK, 2022.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Dragan Schwarz, dr. med.

Rad ima 95 listova.

Rad je izrađen u Specijalnoj bolnici Radiochirurgia Zagreb.

SADRŽAJ

1. UVOD…….....1

1.1 Epidemiologija i rizični čimbenici……...1

1.2. Dijagnoza i stadij bolesti…….....2

1.3. Liječenje raka gušterače ……...8

1.3.1. Liječenje resektabilne bolesti ……...10

1.3.2. Liječenje granično resektabilne bolesti ……..14

1.3.3. Liječenje neresektabilne lokalno uznapredovale bolesti …… 15

1.3.4. Liječenje metastatske bolesti ……...20

1.4. Stereotaksijska ablativna radioterapija neresektabilnog lokalno uznapredovalog raka gušterače…….....22

2. HIPOTEZA ……...28

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA ……...29

4. ISPITANICI I METODE …….....30

4.1. Ustroj studije ……..30

4.2. Ispitanici ……31

4.3. Metode……...34

4.3.1. Stereotaksijska ablativna radioterapija…….....34

4.3.2. Calypso® Extracranial Tracking ……...38

4.3.3. Optical Surface Management System® (OSMS®)…….……39

4.3.4. Posebnosti planiranja i praćenja micanja u slobodnom disanju.....….40

4.3.5. Praćenje bolesnika nakon stereotaksijske ablativne radioterapije..…....41

4.4. Statističke metode ……...41

5. REZULTATI …….....43

5.1. Ispitanici i kontrolna skupina ……..43

5.2. Ishodi liječenja …….....47

5.3. Utjecaj promatranih parametara na preživljenje bolesnika ……...50

5.4. Korelacije mjerenih parametara 54

6. RASPRAVA ……..56

7. ZAKLJUČCI ……...65

8. SAŽETAK ……..66

9. SUMMARY ……67

10. LITERATURA ……68

11. ŽIVOTOPIS ...……..83

POPIS KRATICA

AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BED	Biological effective dose
BRCA1/2	breast cancer susceptibility gene-1 and -2
CA	celijačni aksis (arterija)
CA 19-9	karbohidratni antigen 19-9
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical target volume
Dmax	Maximum dose
DVH	Dose-volume histogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCP	endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija
EUS	endoskopski ultrazvuk
FDR	fixed-dose-rate
FNA	fine-needle aspiration
GMA	gornja mezenterijska arterija
GMV	gornja mezenterijska vena
GTV	Gross tumor volume
GV1001	antitumorsko cjepivo (peptid od 16-aminokiselina)
Gy	Gray (Joule/kg)
IMRT	Intense-modulated radiotherapy
IPMN	intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma

ITV	Integrated (internal) tumour volume
KCV	klinički ciljni volumen
LAPC	locally advanced pancreatic cancer
MCN	mucinozna cistična neoplazma
NAB	nanoparticle albumin-bound
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NET	neuroendokrini tumor
OAR	organs at risk
OSMS	Optical Surface Monitoring System
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PET CT	Positron emission tomography/computer tomography
PTV	planning target volume
PCV	planirani ciljni volumen
PV	portalna vena
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
SABR	Stereotactic ablative radiotherapy
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
V(dose)	Volume receiving dose
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
ZHA	zajednička hepatička arterija

POPIS TABLICA I SLIKA

Tablica 1.1. Sustav stupnjevanja tumora gušterače prema AJCC-u

Tablica 1.2. Histološka klasifikacija tumora gušterače prema AFIP-u

Tablica 1.3. Medijani mjeseca preživljenja prema kirurškom liječenju i AJCC stadiju

Tablica 1.4. Kriteriji za resektabilnost kod dijagnoze

Tablica 1.5. Vrste kirurških zahvata

Tablica 1.7. Randomizirane studije faze III sustavnog liječenja lokalno uznapredovalog i metastatskog raka gušterače

Tablica 1.8. Sustavno liječenje lokalno uznapredovalog raka gušterače

Tablica 1.9. Načela planiranja radioterapije

Tablica 1.10. Sustavno liječenje metastatske bolesti

Tablica 1.11. Načela palijativnog liječenja

Tablica 1.12. Rezultati studija SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače

Tablica 1.13. Načela SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače

Tablica 4.1. Osobine ispitanika i kontrolne skupine

Tablica 4.2. Metode isporuke doze i praćenja micanja tijekom SABR-a

Tablica 4.3. BED_{10} i broj bolesnika

Tablica 4.4. Dozno-volumna ograničenja za pojedini organ od rizika

Tablica 5.1. Rezultati deskriptivne statistike ispitivane i kontrolne skupine

Tablica 5.2. Ishodi liječenja ispitanika i kontrolne skupine

Tablica 5.3. Korelacija mjerenih parametara ispitivane skupine

Tablica 5.4. Korelacija mjerenih parametara kontrolne skupine

Slika 5.1. Kutijasti dijagram raspodjele dobi ispitivane i kontrolne skupine

Slika 5.2. Kutijasti dijagram raspodjele volumena tumora (kliničkog ciljnog volumena) ispitivane i kontrolne skupine

Slika 5.3. Kutijasti dijagram raspodjele kemoterapije ispitivane i kontrolne skupine

Slika 5.4. Kutijasti dijagram raspodjele planiranog ciljnog volumena ispitivane i kontrolne skupine

Slika 5.5. Kutijasti dijagram raspodjele biološke efektivne doze ispitivane i kontrolne skupine

Slika 5.6. Kutijasti dijagram raspodjele lokalnog statusa bolesti ispitivane i kontrolne skupine

Slika 5.7. Kutijasti dijagram raspodjele preživljenja ispitivane i kontrolne skupine

Slika 5.8. Biološka efektivna doza i Kaplan-Meierova krivulja preživljenja ispitivane skupine

Slika 5.9. Biološka efektivna doza i Kaplan-Meierova krivulja preživljenja kontrolne skupine

Slika 5.10. Patohistološka dijagnoza i Kaplan-Meierova krivulja preživljenja kontrolne skupine

1. UVOD

1.1 Epidemiologija i rizični čimbenici

Rak gušterače značajan je javnozdravstveni problem u svijetu, te jedna od najsmrtonosnijih malignih bolesti uopće, s ukupnim 5-godišnjim preživljenjem od oko 6 – 10% (1, 2). Četvrti je uzrok smrti među malignim tumorima (3). Značajan skok incidencije raka gušterače javlja se nakon 65. godine života. Osobe mlađe od 45 godina obolijevaju vrlo rijetko, a mlađi od 20 godina gotovo i ne obolijevaju. Muškarci obolijevaju nešto češće nego žene, a stope smrtnosti posljednjih godina uglavnom su neizmijenjene (4, 5). U SAD-u, u 2017. godini stopa incidencije iznosila je 12,7/100 000 stanovnika, a stopa mortaliteta 11,08/100 000 stanovnika, a za 2020. se godinu predviđalo kako će rak gušterače činiti 3.2% svih novootkrivenih malignih tumora i 7,8% smrti od malignih tumora (6). U Republici Hrvatskoj, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2020. godinu, rak gušterače bio je sedmo najčešće sijelo raka u oba spola, dobno standardizirana stopa incidencije raka gušterače na 100 000 stanovnika iznosila je 19,6 (bila je na desetom mjestu, iza raka bubrega), a stopa mortaliteta iznosila je 17,8 i bila je na petom mjestu, iza raka dojke u žena (7).

Rak gušterače povezan je s pušenjem, iako s malim pripisivim rizikom (8 – 13). Izloženost određenim kemikalijama i teškim metalima, poput beta-naftilamina, benzidina, pesticida, azbesta, benzena i kloriranih karbohidrata povezuje se s povećanim rizikom za razvoj raka gušterače (14, 15). Alkoholizam i pretilost se također opisuju kao jedan od rizičnih čimbenika (8, 10, 16 - 18). U jednoj studiji kronični pankreatitis je predstavio 7,2 puta povećani rizik za razvoj raka gušterače (19), a jedna metaanaliza je pokazala značajnu povezanost raka gušterače s infekcijom hepatititsom B (20).

Postoji i povezanost raka gušterače s dijabetesom melitusom – studija na 2122 bolesnika s dijabetesom dijagnosticiranim prije 50. godine života pokazala je rizik za razvoj raka gušterače u idućem trogodišnjem razdoblju života tih bolesnika od oko 1% (21), a metaanaliza studija na više od 38 000 bolesnika od raka gušterače u SAD-u pokazala je kako pridruženi dijabetes pogoršava i ishod bolesti (22).

Prisutnost raka gušterače u obitelji povisuje cjeloživotni rizik za razvoj raka gušterače u osobe te se opisuje oko 4,6 puta veći rizik ako u anamnezi postoji rođak u prvom koljenu s rakom gušterače te oko 6,4 puta veći rizik ako postoje dva rođaka u prvom koljenu (23). Obiteljski sindrom malignog melanoma (također poznat i kao „Melanoma-Pancreatic cancer syndrome“) genetski je uvjetovan, i povezan je s 20 – 47 puta većim rizikom za razvoj raka gušterače (24, 25). Mikrosatelitska nestabilnost, iako općenito vrlo povezana s razvojem raka probavnog sustava, nije značajan prognostički čimbenik za rak gušterače. Povećana učestalost raka gušterače opisuje se u obiteljima s BRCA1/2 (breast cancer susceptibility gene-1 and -2) te je rizik u tih osoba povećan 2 – 6 puta, a i bolest se javlja u ranijoj životnoj dobi (26, 27).

Premaligne lezije u gušterači, mucinozna cistična neoplazma (MCN) i intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN) male su cistične lezije (u pravilu asimptomatske i slučajan nalaz), pojavljuju se u glavnom gušteračnom vodu ili njegovim ograncima, uz rizik razvoja maligniteta za IPMN oko 62%, a za MCN oko 15% (28).

Općenito, nema preporuka za probir raka gušterače u asimptomatskih osoba.

1.2. Dijagnoza i stadij bolesti

American Joint Committee on Cancer (29) razvio je sustav stupnjevanja bolesti prema kriterijima primarnog tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i udaljenim metastazama - TNM (Tumor/Node/Metastasis) sustav (tablica 1.1).

Tablica 1.1. Sustav stupnjevanja tumora gušterače prema AJCC-u

Primarni tumor (T)			
Tx	Primarni se tumor ne može utvrditi		
T0	Nema vidljivoga primarnog tumora		
Tis	Karcinom in situ (uključujući pankreatične intreaepitelialne neoplazme visokog stupnja, intraduktalnu papilarnu mucionoznu neoplazmu s displazijom visokog stupnja, intraduktalnu tubulopapilarnu mucionoznu neoplazmu s displazijom visokog stupnja i mucinoznu cističnu neoplazmu s displazijom visokog stupnja)		
T1	Tumor 2 cm ili manji u najvećem promjeru: T1a – tumor ≤ 0,5 cm u najvećem promjeru T1b – tumor > 0,5 cm i < 1 cm u najvećem promjeru T1c – tumor 1 – 2 cm u najvećem promjeru		
T2	Tumor veći od 2 cm, ali manji ili jednak 4 cm u najvećem promjeru		
T3	Tumor veći od 4 cm u najvećem promjeru		
T4	Tumor zahvaća celijačni aksis, gornju mezenterijsku arteriju i/ili zajedničku hepatičku arteriju, neovisno o veličini		
Regionalni limfni čvorovi (N)			
Nx	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se utvrditi		
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima		
N1	Metastaze u 1 do 3 regionalna limfna čvora		
N2	Metastaze u 4 ili više regionalnih limfnih čvorova		
Udaljene metastaze (M)			
M0	Bez udaljenih metastaza		
M1	Udaljene metastaze		
Stadiji			
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T2	N0	M0
Stadij IIA	T3	N0	M0
Stadij IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadij III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Bilo koji N	M0
Stadij IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Kliničku sliku u bolesnika čine sljedeći simptomi: gubitak tjelesne mase, žutica, poremećaji ritma i konzistencije stolice, abdominalna bol, poremećaji probave, mučnine, povraćanja te ponekad pankreatitis. Nema jasnih ranih specifičnih simptoma ni znakova raka gušterače. U osoba s naglom pojavom dijabetesa tipa 2 moguće je da

se u pozadini radi o raku gušterače. Također, u osoba s prethodno dijagnosticiranim dijabetesom melitusom, a koje razviju opisane simptome, potrebno je isključiti, odnosno potvrditi rak gušterače.

Dijagnoza i stadij bolesti ponajprije se postavljaju slikovnim metodama, koje su i najvažnije za utvrđivanje bolesnika koji su resektabilni, odnosno kandidati za radikalno kirurško liječenje, naspram onih koji nisu resektabilni. Prednost se daje specifičnosti pred osjetljivosti metoda, kako se bolesnicima s potencijalno resektabilnom bolešću ne bi uskratilo kirurško liječenje (30). Svi bolesnici u kojih je postavljena sumnja na rak gušterače, moraju se podvrgnuti „multi-slice“ kompjuterskoj tomografiji (MSCT) abdomena po protokolu za gušteraču (31). Po provedenoj lokalnoj slikovnoj obradi, potrebno je dodatno učiniti MSCT prsišta i zdjelice te magnetsku rezonanciju (MR) abdomena radi otkrivanja mogućih metastaza u jetri, a u bolesnika pod rizikom udaljenih metastaza i pozitronsku emisijsku tomografiju MSCT-om (PET CT). Prema kliničkoj indikaciji, potrebno je učiniti endoskopski ultrazvuk (EUS) s biopsijom lezije, a u slučaju bilijarne opstrukcije, endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP) s postavljanjem endobilijarnog stenta. Laboratorijska obrada sastoji se od analize jetrenih enzima, CA 19-9, te prema indikaciji, daljnjeg genetskog savjetovanja.

Optimalna dijagnostička MSCT obrada sastoji se od CT angiografije na 1-milimetarskim slojevima, s dvofaznim protokolom za gušteraču (pankreatična i venska faza s kontrastom) koristeći višeslojne rekonstrukcije. Razlika u kontrastnom prikazu između tumora i okolnog parenhima najizraženija je u pankreatičnoj fazi. Potreban je jasan prikaz odnosa tumora s mezenterijskom krvnim žilama (celijačna arterija, gornja mezenterijska arterija, hepatička arterija, te splenična vena, portalna vena i gornja mezenterijska vena) radi procjene zahvaćenosti tumorom, a također je potreban prikaz mogućih metatstatskih depozita manjih od 1 cm (30 – 32). Radiološka analiza treba uključivati morfološki opis, veličinu (u milimetrima) i lokaciju tumora te moguću prisutnost suženja ili prekida lumena gušteračnog voda i bilijarnog stabla. Treba opisati anatomske varijacije krvnih žila, kao i prisutnost tumorskih tromba. Što se tiče mogućeg širenja tumora izvan gušterače, potrebna je analiza limfnih čvorova peritonuma, utvrđivanje mogućih jetrenih sekundarizama te ascitesa. Sve navedeno nužno je u radiološkoj procjeni resektabilnosti tumora. Procjenjuje se kako svega 70 – 85% bolesnika u kojih je MSCT obradom utvrđena resektabilna bolest, u konačnici biva

uistinu resektabilno (33 – 37). Od MSCT obrade do planiranog kirurškog zahvata ne bi smjelo proći više od četiri tjedna (38). Ako bolesniku MSCT nije rađen po protokolu za gušteraču, pouzdanost radiološke procjene resektabilnosti pada za oko 56% (39). MSCT ima nisku osjetljivost za manje lezije u jetri, kao i patološke limfne čvorove u peritoneumu. MR po protokolu za gušteraču s kontrastom dopunska je dijagnostička metoda MSCT-u u određivanju stadija bolesti i prikazu mogućih metastaza u jetri te peritonealnog rasapa bolesti (koji ne moraju biti vidljivi na MSCT-u), a indicirana i u slučajevima kada se primarni tumor jasno ne prikazuje na MSCT-u (40, 41).

Endoskopski ultrazvuk također se smatra dopunskom dijagnostičkom metodom MSCT-u po protokolu za gušteraču. Glavna mu je uloga u postupku dobivanja tkiva za patohistološku analizu tumora, a dodatna je metoda procjene izraženosti suženja ili struktura (42) i morfologije periampularnih lezija. Uz dijagnostičku, EUS ima i terapijsku ulogu, primjerice u provođenju celijačne neurolize ili evakuacije ascitesa. Za T1 i T2 lezije osjetljivost EUS-a je 0,72 uz specifičnost 0,90, a za T3 i T4 lezije osjetljivost je 0,90 uz specifičnost 0,72 (43 – 47). Ne preporučuje se kao samostalna dijagnostička metoda.

Uloga ERCP-a ponajprije je terapijska, i koristi se kao metoda bilijarne dekompresije, dok je sama dijagnostička vrijednost ove metode relativno mala (48).

Vrijednost PET CT-a je značajna u otkrivanju metastatske bolesti u bolesnika sa sumnjom na diseminaciju. Procjenjuje se kako dodatak PET CT-a MSCT-u po protokolu za gušteraču mijenja kliničku odluku o daljnjem liječenju u oko 11% bolesnika (49). Osjetljivost kombinacije obje metode je 87%. PET CT se ne može koristiti kao samostalna zamjena za MSCT po protokolu za gušteraču, a u glavne indikacije za PET CT spadaju vrlo visoka vrijednost CA 19-9, vrlo veliki primarni tumori, značajna peritonealna limfadeopatija i vrlo izražena klinička slika.

Laparoskopija također ima dodanu vrijednost MSCT-u po protokolu za gušteraču, ponajprije za utvrđivanje peritonealnog, kapsularnog i seroznog rasapa bolesti, kao i zasijavanja površine jetre metastazama, što može promaknuti MSCT-u (50 – 52). U studiji provedenoj u razdoblju 1999. – 2005. godine, nakon prvotne procjene resektabilne bolesti temeljem slikovne obrade, u 14% bolesnika dodatna laparoskopija utvrdila je neresektabilnost, koja se kasnije potvrdila tijekom kirurškog zahvata (53). Iako postoje određen empirijske bojazni opisane u literaturi, nema

dokaza kako laparoskopija može pridonijeti peritonealnom rasapu bolesti (54). Laparoskopiju treba koristiti samo ako se ne može sa sigurnošću odrediti postojanje metastaske bolesti u abdomenu temeljem slikovne obrade.

Ako liječenje počinje neoadjuvantnom terapijom, prije početka liječenja nužna je citološka ili patohistološka potvrda maligne bolesti. Ona se dobiva temeljem uzorka tkiva tumora dobivenog aspiracijom tankom iglom (fine-needle aspiration – FNA) pod navođenjem EUS-om ili CT-om. Prednost se daje navođenju EUS-om u bolesnika s resektabilnom bolešću, zbog veće dijagnostičke vrijednosti, sigurnosti i moguće manjeg rizika peritonealnog širenja bolesti (55 – 57). Najveći rizik EUS-om navođene biopsije su krvarenja i infekcije. EUS-FNA ima visoku vrijednost u postavljanju konačne dijagnoze, s osjetljivošću od 90,8% i specifičnošću od 96,5% (58). Ako EUS-FNA nije dostupna, alternativno se može uzorak tkiva uzeti endoskopskom kolangioskopijom, perkutanim pristupom ili tijekom laparoskopije (59, 60). Preporučuje se ponavljanje biopsije, ako se ne prvi put ne potvrdi maligna bolest u bolesnika s jasnom radiološkom i kliničkom slikom. Histološka potvrda maligne bolesti nije nužna ako liječenje počinje kirurškim zahvatom.

Brojni su tumorski biomarkeri proučavani u vezi s rakom gušterače, poput karcinoembrionijskog antigena, pankreasnog anti-onkofetalnog antigena, tkivnog polipeptidnog antigena, karcinom antigena CA 125 i karbohidratnog antigena CA 19-9. Najkorisniji i klinički najprimjenjivaniji biomarker je karbohidratni atigen CA 19-9, poznat i kao sialilatni Lewis antigen krvne grupe A. Uobičajeno je izražen u bolestima gušterače i hepatobilijarnog sustava, ali i u brojnim malignim bolestima te nije tumor specifičan. U slučaju bolesti gušterače, značajna je razlika u razini CA 19-9 između raka gušterače i pankreatitisa, stoga je koristan u diferencijalnoj dijagnozi (61). CA 19-9 je dobar dijagnostički pokazatelj s osjetljivošću 79 – 81% i specifičnošću 80 – 90% u simptomatskih bolesnika, međutim nije se pokazao kao dobar biomarker za probir (screening) (62). Sveukupno, ima važnu ulogu u dijagnosticiranju, određivanju stadija bolesti, procjeni resektabilnosti te kao prognostički pokazatelj odgovora na kiruršku resekciju i kemoterapiju (63). Prijeoperativna razina CA 19-9 vrlo dobro korelira s TNM stadijem bolesti i resektabilnošću te daje dodatne informacije za određivanje stadija bolesti (65 – 67). Ima prognostičku vrijednost za preživljenje nakon kirurškog zahvata u resektabilnih bolesnika, jer se pokazalo kako bolesnici koji nakon resekcije imaju razinu CA 19-9 < 180 U/ml imaju i značajnije bolji medijan preživljenja (64 – 73).

Bolesnici koji imaju razinu CA 19-9 < 90 U/ml nakon resekcije imaju i bolji odgovor na adjuvantnu kemoterapiju (72). U granično operabilnih bolesnika, koji su nakon neoadjuvantne terapije imali razinu CA 19-9 < 40 U/ml, zabilježeno je značajno veće preživljenje i u grupi koja je potom išla na resekciju i u grupi koja nije (73). Bolesnicima s lokalno uznapredovalom bolešću razina CA 19-9 prije liječenja prognostički je pokazatelj preživljenja, koje je predvidivo bolje ako dolazi do pada razine tijekom liječenja (74 – 79). Bolesnici koji su negativni na Lewis antigen mogu imati nemjerljive vrijednosti CA 19-9 u krvi. Također CA 19-9 može biti značajno povišen u upalnih i infektivnih bolesti bilijarnog sustava te opstrukcija, stoga povišena razina CA 19-9 samostalno ne ukazuje nužno na malignu bolest (80, 81).

Prema Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (82), histološki se tumorske lezije gušterače dijele na tumore egzokrinog epitelijalnog podrijetla, benigne i maligne, tumore endokrinog sustava gušterače, benigne i maligne te ostale tumorske lezije gušterače, koje su benigne (tablica 1.2). Duktalni adenokarcinom i maligni oblik neuroendokrinog tumora gušterače (NET) koji se još naziva i karcinom stanica otočića gušterače (islet cell carcinoma) sveukupno čine više od 90% malignih tumora gušterače.

Tablica 1.2. Histološka klasifikacija tumora gušterače prema AFIP-u

<table>
<tr><th colspan="2">EGZOKRINI EPITELIJALNI TUMORI</th><th colspan="2">ENDOKRINI TUMORI</th><th rowspan="2">TUMORSKE LEZIJE</th></tr>
<tr><td>Benigni</td><td>Maligni</td><td>Benigni</td><td>Maligni</td></tr>
<tr><td>Duktalni (tubularni) adenom</td><td>Duktalni (tubularni) adenokarcinom</td><td rowspan="10">Islet cell adenom</td><td rowspan="10">Islet cell karcinom (NET)</td><td>Nodularna hiperplazija acinarnih stanica</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Acinarni adenom</td><td>Acinarni karcinom</td><td>Duktalna hiperplazija</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Nediferencirani (anaplastični) karcinom</td><td>Kronični pankreatitis</td></tr>
<tr><td>Heterotopni pankreas</td></tr>
<tr><td>Pankreasni steatitis</td></tr>
<tr><td>Kongentitalne ciste</td></tr>
<tr><td>Retencijske ciste</td></tr>
<tr><td>Pseudociste</td></tr>
<tr><td>Nesidioblastoza</td></tr>
</table>

1.3. Liječenje raka gušterače

Cjelokupna dijagnostička, klinička, radiološka, te laboratorijska obrada potrebni su kako bi se pouzdano utvrdili bolesnici koji imaju resektabilnu bolest. Ishod bolesti, odnosno medijani preživljenja uvelike ovise o stadiju bolesti i operabilnosti tumora (83) (tablica 1.3).

Tablica 1.3. Medijani mjeseca preživljenja prema kirurškom liječenju i AJCC stadiju

Stadij bolesti	**Neresecirani bolesnici**	**Resecirani bolesnici**	**Svi bolesnici**
Ia	6,8	24,1	10,0
Ib	6,1	20,6	9,1
IIa	6,2	15,4	8,1
IIb	6,7	12,7	9,7
III	7,2	10,6	7,7
IV	2,5	4,5	2,5
Ukupno	3,5	12,6	4,4

Kirurško liječenje zlatni je standard za resektabilne bolesnike, s 5-godišnjim preživljenjem do 20%. Značajna većina bolesnika (više 60 – 70%) ima neresektbilnu bolest u trenutku dijagnoze, zbog lokalne uznapredovalosti bolesti ili udaljenih metastaza (84). Prije odluke o daljnjem liječenju, temeljem kliničke, radiološke i laboratorijske obrade, svakog bolesnika s histološki potvrđenim malignim tumorom gušterače potrebno je klinički svrstati u jednu od četiri skupine:

1. resektabilna bolest (očekuje se R0 resekcija)
2. granično resektabilna bolest (nije jasno je li moguće postići R0 resekciju)
3. lokalno uznapredovala neresektabilna bolest (jasno je kako nije moguće postići R0 resekciju)
4. metastatska bolest.

Kirurški kriteriji za resektabilnost ponajprije ovise o odnosu tumora prema okolnim arterijskim i venskim strukturama (85) (tablica 1.4)

Tablica 1.4. Kriteriji za resektabilnost kod dijagnoze

Status	Arterijski	Venski
Resektabilan	Bez kontakta tumora s celijačnim aksisom (CA), gornjom mezenterijskom arterijom (GMA), ili zajedničkom hepatičkom arterijom (ZHA)	Bez kontakta tumora sa gornjom mezenterijskom venom (GMV) ili portalnom venom (PV) ili kontakt ≤ 180° bez invazije vena
Granično resektabilan	Proces glave gušterače ili uncinatnog nastavka: • Kontakt tumora sa ZHA bez ekstenzije prema CA ili račvištu hepatičke arterije koji omogućava sigurnu i kompletnu resekciju i rekonstrukciju • Kontakt tumora s GMA ≤ 180° • Kontakt tumora s anatomskim varijacijama drugih arterija (npr.: akcesorna desna hepatička arterija, ektopična desna hepatička arterija, ili njihova polazišta, ektopična ZHA), potrebno je označiti ako utječe na planiranje zahvata Proces trupa ili repa gušterače: • Kontakt tumora s CA ≤ 180° • Kontakt tumora s CA ≥ 180° bez zahvaćanja aorte i s netaknutom gastroduodenalnom arterijom koji omogućava modifikaciju procedure po Appelbyju	• Kontakt tumora s GMV ili PV ≥ 180° • Kontakt tumora ≤ 180° s invazijom ili trombozom vene, ali uz proksimalni i distali odsječak vene pogodan za sigurnu i kompletnu resekciju i rekonstrukciju • Kontakt tumora s donjom šupljom venom
Lokalno uznapredovao (neresektabilan)	Proces glave gušterače ili uncinatnog nastavka: • Kontakt tumora s GMA ≥ 180° • Kontakt tumora s CA ≥ 180° Proces trupa ili repa gušterače: • Kontakt tumora s GMA ≥ 180° • Kontakt tumora s CA ≥ 180° • Kontakt tumora s CA i zahvaćanjem aorte	• Nemogućnost rekonstrukcije GMV i/ili PV zbog zahvaćanja tumorom ili okluzije (tumorom ili trombom)

1.3.1. Liječenje resektabilne bolesti

Bolesnici koji su kandidati za primarno radikalno kirurško liječenje s namjerom izlječenja moraju imati lokalno resektabilnu bolest prema navedenim kriterijima, uz odsutnost regionalnih i udaljenih metastaza. Najvažniji cilj kirurškog zahvata je postizanje R0 resekcije. Smatra se da više od 80% bolesnika ne može biti izliječeno samo kirurškim zahvatom te će trebati adjuvantno liječenje u nastavku (86).

Perioperatvni mortalitet povezan s različitim kirurškim procedurama varira, a smatra se kako je prihvatljivo nizak (< 5%) u velikim kirurškim onkološkim centrima s velikim iskustvom (87, 88). Analiza Memorial Sloan Kettering Cancer Centra pokazala je ulogu veličine i iskustva centara u snižavanju perioperativnog mortaliteta – centri s više od 50 zahvata godišnje imali su 4% mortaliteta naspram centara s manje zahvata, 12,3% (89). Druga studija je pokazala kako je u SAD-u perioperatvni mortalitet u centrima s vrlo malim iskustvom oko 16%, u centrima s malim iskustvom oko 12%, dok je u centrima s velikim iskustvom perioperatvni mortalitet oko 4% (90). Čak i u optimalnim uvjetima, i uz adjuvantno liječenje prema indikaciji, medijan preživljenja nakon resekcije varira 20,1 – 28 mjeseci (91).

Glavni pokazatelji boljeg ishoda liječenja su postignuta R0 resekcija, povoljni histološki pokazatelji primarnog tumora, mali volumen tumora te odsutnost pozitivnih limfnih čvorova u histološkom preparatu (92 – 94). Postignuta R1 resekcija značajno pogoršava ishod bolesti, na onaj usporediv s radiokemoterapijom bez kirurškog liječenja (95 – 97).

Kirurške procedure dijele se na radikalne, koje za cilj imaju izlječenje bolesnika i palijativne, kojima je cilj olakšavanje tegoba i simptoma bolesnika. Palijativni zahvati mogu prethoditi radikalnima, prema kliničkoj procjeni (85, 98) (tablica 1.5).

Tablica 1.5. Vrste kirurških zahvata

Radikalni zahvati	**Palijativni zahvati**
Whippleov zahvat (pankreatikoduodenektomija) • Standardni Whippleov zahvat • Whippleov zahvat s očuvanjem pilorusa	Postavljanje stenta
Distalna pankreatektomija • Otvorena distalna pankreatektomija sa splenektomijom • Laparoskopska distalna pankreatektomija	Izvođenje premosnica • „Bypass“ kirurgija • Želučana (gastrična) premosnica • Bilijarna premosnica
Totalna pankreatektomija	„Staging“ laparoskopija
Enukleacija tumora	

Whippleov zahvat (pankreatikoduodenektomija) indiciran je u bolesnika s tumorom lokaliziranim u glavi gušterače i uncinatnom nastavku, a glavni mu je cilj postizanje je R0 resekcije. Status limfnih čvorova najvažniji je prognostički pokazatelj preživljenja nakon Whippleovog zahvata. Standardni Whippleov zahvat sastoji se od resekcije glave gušterače (sa ili bez resekcije trupa), žučnog mjehura, žučovoda, pilorusa i dijela tankog crijeva te okolnih limfnih čvorova. Ostatak gušterače nastavlja vršiti endokrinu i egzokrinu funkciju. Whippleov zahvat s očuvanjem pilorusa jednak je standardnom, uz očuvanje pilorusa. Preostali žučovod s gušteračnim vodom spaja se na tanko crijevo (biliodigestivna anastomoza), koje se spaja na preostali želudac (gastrojejunoanastomoza). Perioperativni mortalitet zahvata u manje iskusnim centrima je oko 15%, dok je u iskusnim centrima < 5%. Glavne komplikacije Whippleove procedure su: pankreatična fistula (curenje žuči na mjestima anastomoze), infekcije, krvarenja, gastropareza, smetnje pasaže hrane iz želuca, smetnje probave, gubitak tjelesne mase, smetnje motiliteta crijeva, dijabetes.

Distalna pankreatektomija indicirana je u bolesnika s tumorima trupa i repa gušterače. Glavni cilj je postizanje R0 resekcije. Trup i rep gušterače se reseciraju, sa ili bez resekcije slezene. Otvorena distalna pankreatektomija sa splenektomijom otvorena je resekcija trupa i repa gušterače uz resekciju slezene, a laparoskopska distalna pankreatektomija je resekcija trupa i repa gušterače laparoskopskim putem. Zbog splenektomije bolesnici su nakon zahvata podložniji infekcijama te se moraju preoperativno cijepiti. Ostale komplikacije uključuju: krvarenja i smetnje motiliteta crijeva.

Totalna pankreatektomija indicirana je u bolesnika s tumorima proširenima na veći dio gušterače ili multiple lezije gušterače, ako se bolest procjenjuje resektabilnom. Glavni cilj zahvata postizanje je R0 resekcije. Ovim zahvatom odstranjuje se kompletna gušterača, žučni mjehur, dio želuca i tankog crijeva te slezena. Najrjeđe je korištena procedura, jer se nije pokazala značajna prednost nad ostalim procedurama, a ima i izražene nuspojave uz perioperatvni mortalitet > 8%. Posljedica totalne pankreatektomije su potpuni gubici endokrine i egzokrine funkcije gušterače. Potrebna je postoperativna doživotna nadomjesna terapija gušteričinim enzimima i inzulinska terapija dijabetesa. Zbog splenektomije bolesnici su nakon zahvata podložniji infekcijama, te se moraju preoperativno cijepiti. Glavne komplikacije totalne pankreatektomije su: infekcije, krvarenja, gastropareza, smetnje pasaže hrane iz želuca, smetnje probave, gubitak tjelesne mase, smetnje motiliteta crijeva, dijabetes, sklonost infekcijama

Enukleacija tumora ekstirpacija je samo tumorske lezije i provodi se kod vrlo malih tumora, najčešće neuroendokrinog porijekla.

Postavljanje stenta palijativni je zahvat. Najčešće se ne izvodi otvoreno kirurški. Svrha zahvata je postizanje bilijarne drenaže, odnosno postavljanje stenta u tumorom opstruirani žučovod, najčešće endoskopski, ili perkutanim transhepatičnim pristupom. Bilijarna drenaža može biti unutarnja, dreniranjem u tanko crijevo ili vanjska, u vanjsku vrećicu. Često prethodi radikalnom kirurškom zahvatu, kao postupak rješavanja opstruktivne žutice (ikterusa), u svrhu smanjenja postoperativnih komplikacija.

Izvođenje premosnica grupa je palijativnih zahvata. „Bypass“ kirurgija označava izvođenje drenaže žuči iz zajedničkog voda u tanko crijevo. Želučana (gastrična) premosnica označava izravno spajanje želuca na distalnije tanko crijevo u slučaju opstrukcije dvanaestnika. Bilijarna premosnica izvodi se kod tumorske opstrukcije tankog crijeva i zastoja žuči; žučni mjehur ili žučovod se spajaju izravno na tanko crijevo. Zahvati se mogu se izvoditi otvorenim kirurgijom, laparoskopski ili endoskopski. Dodatno se tijekom izvođenja premosnica mogu provesti i palijativni zahvati poput neuroliza ili alkoholne infiltracije živca.

„Staging“ laparoskopija služi kao dopuna slikovnoj obradi za određivanje stadija bolesti i optimalnog kirurškog zahvata, tijekom kojeg se mogu provesti i palijativni zahvati prema indikaciji.

Čak i s postignutom R0 resekcijom povrat bolesti je vrlo čest, zbog čega se preporučuje adjuvantno liječenje za sve operirane bolesnike. Rezultati brojnih analiza studija pokazali su kako dodano postoperativno adjuvantno liječenje poboljšava ukupni ishod liječenja, neovisno o kirurškoj proceduri, no još uvijek nema standardiziranih preporuka za adjuvantno liječenje. Dodavanje radiokemoterapije uz kemoterapiju se općenito prepoučuje, ali bez jasnih pokazatelja je li korisnije prije ili poslije adjuvantne kemoterapije. Glavni preporučeni adjuvantni kemoterapijski protokoli uključuju: gemcitabin u monoterapiji, 5-FU/leukovorin, kombinaciju gemcitabina i kapecitabina, kontinuiranu infuziju 5-FU te kapecitabin u monoterapiji. Rezultati studije PRODIGE 24/CCTG PA.6 faze III sugeriraju kako adjuvantni protokol s fluorouracilom, leukovorinom, irinotekanom i oksaliplatinom (FOLFIRINOX) u usporedbi s gemcitabinom daje bolje rezultate liječenja u bolesnika dobrog općeg stanja u ukupnom preživljenju (medijan 54,4 mjeseci naspram 35 mjeseci), ali uz povećanu toksičnost liječenja gradusa 3 i 4 (75,5% naspram 51,1%) (99).

Od samog protokola liječenja, za ishod bolesti važnije je provođenje adjuvantnog liječenja u cijelosti, koje se pokazalo i kao pozitivan neovisan prognostički čimbenik, međutim optimalno vrijeme od operacije do započinjanja adjuvantnog liječenja nije točno utvrđeno (100). Rezultati sugeriraju da kompletan oporavak bolesnika nakon operacije moguće poboljšava ishod liječenja, stoga se preporučuje započinjanje adjuvantnog liječenja unutar dvanaest tjedana od operacije uz kompletan oporavak bolesnika.

Nema jasnih pokazatelja korisnosti neoadjuvantne terapije u bolesnika s klinički, radiološki i biokemijski dokazanom resektabilnom bolešću. Postoje studije koje su pokazale da postoji veća šansa postizanja R0 resekcije nakon neoadjuvantnog liječenja (101, 102). Druge studije su pokazale kako je nakon neoadjuvantnog liječenja u 15 – 25% bolesnika nakon reevaluacije bolesti došlo do progresije, te kako je bolest postala neresektabilna (103 – 105) te kako nema statistički značajne razlike u postizanju R0 resekcije nakon neoadjuvantnog liječenja (106). Najčešće opisani neoadjuvantni protokoli uključuju gemcitabin i cisplatinu sa ili bez radiokemoterapije s gemcitabinom nakon kemoterapije te radiokemoterapiju samu. S obzirom na nekonzistentne rezultate do sada provedenih istraživanja, smjernice onkološkog liječenja ne preporučaju rutinsko neoadjuvantno liječenje u resektabilnih bolesnika, već samo u sklopu kliničkih studija.

1.3.2. Liječenje granično resektabilne bolesti

Svi bolesnici s granično operabilnom bolesti trebali bi započeti liječenje neoadjuvantno. Resekcija se prema smjernicama, od 2016. godine više ne preporučuje kao inicijalno liječenje u tih bolesnika. Više studija pokazalo je kako je neoadjuvantno liječenje u granično resektabilnih bolesnika efikasno i kako se dobro tolerira (107 – 114). Po provedenom adjuvantnom liječenju, potrebno je napraviti radiološku i kliničku reevaluaciju bolesti i utvrditi stadij bolesti. U bolesnika u kojih je došlo do regresije bolesti potrebno je razmotriti resekciju. Kirurški pristup bolesnicima u kojih je granično neresektabilna bolest prevedena u resektabilnu ne razlikuje se od pristupa bolesnicima s inicijalno resketabilnom bolešću.

Studije su pokazale kako u 15 – 40% bolesnika nakon neoadjuvantnog liječenja granično resektabilna bolest prelazi u procijenjeno resektabilnu (115 – 117) te kako se u 53% tih bolesnika potom uspijeva postići R0 resekcija (118). Metaanaliza devetnaest kohortnih studija pokazala je kako je jednogodišnje preživljenje granično resektabilnih bolesnika reseciranih nakon neoadjuvantnog liječenja usporedivo s onima koji su bili inicijalno resektabilni (117). Iako nema definitivnog stava koji protokol liječenja se preporučuje u neoadjuvantnom pristupu, najčešće korišteni protokoli su gemcitabin (sam ili u kombinaciji s radioterapijom), oksaliplatin te sama radioterapija. FOLFIRINOX pokazuje obećavajuće rezultate u usporedbi s gemcitabinom i oksaliplatinom, no ostaje problem visoke (gradus 3 – 4) toksičnosti ovog protokola, zbog čega se preporučuje samo bolesnicima dobrog općeg stanja (119 – 121). Novije studije pokazuju kako bi neodjuvantni pristup s kemoterapijom praćenom SBRT-om mogao imati najbolje rezultate (122, 123), no potrebno je još istraživanja kako bi ušao u definitivne smjernice za neoadjuvantno liječenje granično resektabilnog raka gušterače.

Bolesnici u kojih je bolest stacionarna nakon neoadjuvantnog liječenja i reevaluacije bolesti, dalje se liječe po smjernicama za lokalno uznapredovalu bolest. U bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti nakon neoadjuvantnog liječenja, nakon reevaluacije bolesti primjenjuju se smjernice liječenja lokalno uznapredovalog raka gušterače ili metatstatskog raka gušterače, u skladu sa stadijem bolesti koji je utvrđen.

1.3.3. Liječenje neresektabilne lokalno uznapredovale bolesti

Povijesno gledano, bolesnici s lokalno uznapredovalom bolešću u pravilu su se liječili jednako kao metastatski bolesnici, ovisno o općem stanju, statusu bilijarne drenaže i uhranjenosti. Najveći broj primao je protokole s gemcitabinom u monoterapiji ili u kombinacijama s drugim citostaticima. Iz povijesnog prikaza (tablica 1.7) najvažnijih randomiziranih studija faze III liječenja sustavnom terapijom za bolesnike s lokalno uznapredovalom i metastatskom bolešću razvidno je kako je u tih bolesnika odgovor na terapiju bivao u rasponu 0 – 31,6%, uz preživljenje u rasponu 4,4 – 11,1 mjeseci (85).

Tablica 1.7. Randomizirane studije faze III sustavnog liječenja lokalno uznapredovalog i metastatskog raka gušterače

Studija	Protokol	Ukupni broj bolesnika	Broj bolesnika s LAPC (%)	Odgovor (%)	Preživljenje (mjeseci)	P - vrijednost
Burris i sur. (1997)	Gemcitabin	63	-	5,4	5,65	0,0025
	Bolus 5-FU	63	-	0	4,41	
Moore i sur. (2007)	Gemcitabin	284	67 (25)	8,0	5,91	0,038
	Gemcitabin + erlotinib	285	71 (24)	8,6	6,24	
Cunningham i sur. (2009)	Gemcitabin	266	76 (29)	12,4	6,2	0,08 (metaanaliza = 0.02)
	Gemcitabin + kapecitabin	267	80 (30)	19,1	7,1	
Conroy i sur. (2011)	Gemcitabin	171	0	9,4	6,8	< 0,001
	5-Fu / leukovorin + irinitekan + oksaliplatin	171	0	31,6	11,1	
Von Hoff i sur. (2013)	Gemcitabin	430	0	7	6,7	< 0,001
	Gemcitabin + NAB paklitaksel	431	0	23	8,5	
Middleton i sur. (2014)	Gemcitabin + kapecitabin	358	111 (31)	10	7,9	0,64
	Gemcitabin + kapecitabin + sekvencijski GV1001	350	104 (30)	7	6,9	
	Gemcitabin + kapecitabin + konkomitantni GV1001	354	110 (31)	8	8,4	

Liječenje lokalno uznapredovale bolesti vrlo je raznoliko, od čistih kemoterapijskih protokola, kombinacija kemoterapije i radiokemoterapije do kombinacija kemoterapije i SBRT. Ovisno o odgovoru na inicijalno liječenje, u nastavku se indicira kirurška resekcija ako se reevaluacijom utvrdi resektabilna bolest, po istim načelima kao za granično resektabilnu bolest.

Sustavno liječenje u lokalno uznapredovale bolesti još uvijek je osnova i standard, s kojim se kombiniraju ostali oblici liječenja: radioterapija, radiokemoterapija i SBRT. Glavni kriterij smjernica u odabiru protokola sustavnog liječenja je opće stanje bolesnika (124) (tablica 1.8).

Tablica 1.8. Sustavno liječenje lokalno uznapredovalog raka gušterače

	Preferirani protokoli	**Ostali preporučeni protokoli**
Dobro opće stanje	• FOLFIRINOX ili modificirani FOLFIRINOX • Gemcitabin + NAB/paklitaksel **Za BRCA1/2 ili PALB2 mutacije** • FOLFIRINOX ili modificirani FOLFIRINOX • Gemcitabin + cisplatina	• Gemcitabin + erlotinib • Gemcitabin + kapecitabin • Gemcitabin • Kapecitabin • 5-FU u kontinuiranoj infuziji • Fixed-dose-rate gemcitabin, docetaksel, kapecitabin • 5-FU + oksaliplatin • Kapecitabin + oksaliplatin
Loše opće stanje	• Gemcitabin • Fixed-dose-rate gemcitabin • Kapecitabin • 5-FU u kontinuiranoj infuziji	-

Unazad nekoliko godina postoje brojni dokazi kako agresivniji kemoterapijski protokol, FOLFIRINOX, daje bolje rezultate u liječenju u odnosu na standardno liječenje gemcitabinom. Tako je studija Massachusetts General Hospital Cancer Centra iz 2012. pokazala odgovor na FOLFIRINOX u 27% bolesnika, medijan vremena do progresije bolesti od 11,7 mjeseci te prevođenje bolesti u resektabilnu u 23% bolesnika (125). Za bolesnike dobrog općeg stanja preferira se sustavno liječenje po protokolu FOLFIRINOX, koji je u multicentričnoj studiji faze II pokazao obećavajući odgovor na liječenje (126). Kasnije se pokazalo da je stopa odgovora bolesnika na FOLFIRINOX veća od 30% (127). U bolesnika dobrog općeg stanja randomizirana studija faze III PRODIGE pokazala je prednost pred standardnim liječenjem

gemcitabinom u vremenu do progresije bolesti i medijanu preživljenja (128). FOLFIRINOX kao indukcijska terapija pokazao je učinak u smislu 30%-tne regresije volumena tumora u 29% bolesnika, od kojih je pola prevedeno u resektabilnu bolest (129). Snaga pokazatelja iz PRODIGE studije dovela je do toga da danas onkološke smjernice navode FOLFIRINOX protokol kao prvi izbor sustavnog liječenja za lokalno uznapredovalu bolest u bolesnika dobrog općeg stanja. Postoje određena ograničenja u primjeni ovog protokola, ponajprije zbog zabilježene visoke (gradus 3 i 4) toksičnosti, no autori Memorial Sloan Kettering Cancer Centra preporučaju da se on daje kada god se klinički procijeni kako se toksičnost može držati pod kontrolom simptomatskom terapijom (130). Modificirani FOLFIRINOX protokol, s 25% redukcijom doze 5-FU i irinotekana, ima usporediv učinak uz značajno manje nuspojava – neutropenija, fatiguea, mučnina i povraćanja (131).

Gemcitabin u kombinaciji s paklitakselom vezanim na albumin (nanoparticle albumin-bound paclitaxel – NABpaclitaxel) drugi je preferirani protokol sustavnog liječenja u bolesnika dobrog općeg stanja. Studija faze I/II pokazala je djelomičan odgovor na liječenje lokalno uznapredovalog raka gušterače u 48% bolesnika, te stabilnu bolest u 20% bolesnika tijekom više od 16 mjeseci (132). Gemcitabin s NABpaklitakselom pokazao je bolje ishode liječenja u jednogodišnjem i dvogodišnjem preživljenju, u odgovoru na liječenje i vremenu do progresije bolesti u odnosu na gemcitabin u monoterapiji (133). Ova kombinacija također je pokazala općenito i nižu toksičnost, uz razvoj periferne neuropatije samo kod dužeg davanja (134). Onkološke smjernice navode, nakon FOLFIRINOX-a, kombinaciju gemcitabin + NABpaklitaksel kao sljedeći preferirani protokol liječenja za bolesnike dobrog općeg stanja. Kombinacija gemcitabina s cisplatinom te već opisani FOLFIRINOX, preferirani su protokoli u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću koji su nositelji BRCA ili PALB2 mutacija (135 – 137). Podskupina bolesnika s poznatim BRCA ili PALB2 mutacijama općenito pokazuju dobar odgovor na kemoterapiju baziranu na platini. Prema izvještaju Memorial Sloan Kettering Cancer Centra, djelomični radiološki odgovor na kombinaciju gemcitabina s cisplatinom se postigao u 83% bolesnika s navedenim mutacijama (138). Gemcitabin u monoterapiji standard je u liječenju lokalno uznapredovalog raka gušterače u bolesnika dobrog i lošeg općeg stanja (139). Često je osnova kojoj se dodaju drugi citostatici ili ciljana biološka terapija. Koristi se i kao samostalno definitivno liječenje, i u sklopu neoadjuvantnog liječenja i konkomitantno s

radioterapijom. Infuzija gemcitabina u fiksiranoj kontunuiranoj dozi (engl. fixed-dose-rate – FDR) pokazala je bolju učinkovitost od davanja gemcitabina tijekom 30 minuta, jer se na taj način povećava intracelularna koncentracija fosforiliranog oblika gemcitabina, koji je i aktivni oblik lijeka (140). Kombinacije gemcitabina s ciljanom biološkom terapijom pokazuju obećavajuće rezultate, no samo se kombinacija s erlotinibom pokazala kao statistički značajno učinkovitija od monoterapije gemcitabinom u preživljenju i vremenu do progresije bolesti (141 – 145). Kombinacije gemcitabina s bevacizumabom i cetuksimabom, kao i s drugim biološkim lijekovima (inhibitorima neoangiogeneze, tirozinkinaznim inhibitorima, Src-kinaznim inhibitorima, monoklonskim antitijelima na receptore faktora rasta) nije pokazala statistički značajno bolje rezultate. Dodavanje kapecitabina gemcitabinu dovodi do boljeg odgovora na liječenje i dužeg vremena do progresije bolesti, ali bez statistički značajnije boljeg preživljenja (146). Kombinacija gemcitabina i 5-FU/leukovorina u bolusu nije pokazala statistički značaju korist ni u jednom ishodu liječenja (147). Kapecitabin i 5-FU u monoterapiji ne pokazuju značajnije bolje učinke liječenja u odnosu na gemcitabin, ali zbog relativno povoljnog profila toksičnosti preporučuju se u liječenju bolesnika lošeg općeg stanja. Kombinacija 5-FU/leukovorina ili kapecitabina s oksaliplatinom u bolesnika lošijeg općeg stanja pokazuje nešto bolji ishod liječenja u odnosu na suportivno i simptomatsko liječenje (148, 149).

Radioterapija i radiokemoterapija konvencionalne su metode liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću, iako je korisnost ovog liječenja još uvijek proturječna (150). Tablica 1.9 prikazuje načela planiranja radioterapije u bolesnika s rakom gušterače (124).

Tablica 1.9. Načela planiranja radioterapije

Simulacija	• Za lokaliziranu bolest preporučuje se implantacija fiducijala (najmanje 3) u tumor ili neposredno uz tumor • Postavljeni stentovi nisu pouzdani kao fiducijali • Pacijent je u supinacijskom položaju, na ležaju za fiksaciju • CT-simulacija (nativni CT, najviše 2-3 mm debljine sloja) se nadopunjuje multifaznim CT-om uz davanje i.v. i p.o. kontrasta (prema procjeni radioonkologa), ili MR-om • Može se koristiti i recentna dijagnostička slikovna obrada za bolju vizualizaciju
Praćenje micanja	• Za praćenje disanja potrebno je napraviti 4D CT • Respiratorni gating, zadržavanje udaha, praćenje disanja ili abdominalna kompresa mogu se koristiti kao metode praćenja micanja • Potrebna je provjera položaja bolesnika i fiducijala prije svake frakcije cone beam CT-om, radioskopski, ili kV imagingom • IMRT i SBRT u zadržavanju udaha poboljšavaju pokrivenost ciljnog volumena
Doza i frakcioniranje	• Nužna je evaluacija dozno-volumnih histograma (DVH) radi provjere odgovarajuće zaštite organa od rizika – duodenuma, želuca, jetre, bubrega, leđne moždine i crijeva • Trenutno nema konačnih preporuka ni ograničenja doze u ciljni volumen • Doza ponajprije ovisi o veličini ciljnog volumena i zaštiti organa od rizika

Metaanaliza petnaest studija na ukupno 1128 bolesnika pokazala je prednost radiokemoterapije nad radioterapijom u preživljenju, ali bez prednosti nad kemoterapijom (151). Brojne su studije istraživale optimalnu kombinaciju radioterapije i citostatika, te se pokazala prednost konkomitantnih fluoropirimidina (5-FU, kapecitabin) nad gemcitabinom u ishodima liječenja (152 – 154). Optimalni slijed radioterapije ili radiokemoterapije te kemoterapije još uvijek se utvrđuje. Randomizirana studija faze III ECOG-4201 pokazala je kako je skupina bolesnika liječena inicijalno radiokemoterapijom te potom kemoterapijom imala bolje preživljenje u odnosu na skupinu liječenu samo kemoterapijom (155). Retrospektivna GERCOR studija pokazala je kako inicijalno provođenje kemoterapije i potom reevaluacija bolesti, može biti dobra strategija za odabir bolesnika koji će imati koristi od radiokemoterapije (156). Francuski autori pokazali su kako je radiokemoterapija povezana i sa značajno većom toksičnošću u odnosu na kemoterapiju (157). Onkološke smjernice preporučuju inicijalnu radiokemoterapiju praćenu kemoterapijom

u bolesnika koji imaju bol i/ili lokalnu invaziju tumorom s krvarenjima, a inicijalnu kemoterapiju praćenu radiokemoterapijom u bolesnika bez navedenih simptoma.

Posljednjih godina stereotaksijska ablativna radioterapija (SABR) odnosno radiokirurško liječenje lokalno uznapredovalog raka gušterače se sve više istražuje. Rezultati brojnih studija SABR-a u lokalno uznapredovale bolesti pokazuju vrlo ohrabrujuće rezultate, u usporedbi s rezultatima sustavnog i kombiniranog sustavnog liječenja s radiokemoterapijom. Stereotaksijska ablativna radioterapija lokalno uznapredovalog raka gušterače bit će detaljno opisano u zasebnom poglavlju.

1.3.4. Liječenje metastatske bolesti

Prije odluke o terapijskom pristupu bolesniku koji u trenutku dijagnoze ima metastasku bolest, potrebno je procijeniti očekivanu korist i cilj liječenja, ovisno ponajprije o općem stanju bolesnika. Općenito, bolesnici s metastatskom bolešću nisu kandidati za radikalno kirurško liječenje, već samo palijativne zahvate. Također, radikalna radioterapija se ne indicira, već samo ciljana palijativna (158). Produženje života aktivnim liječenjem u pravilu se očekuje samo u bolesnika dobrog općeg stanja s dobrom bilijarnom drenažom i uhranjenošću. Smjernice za sistemsku terapiju bolesnika dobrog općeg stanja gotovo su jednake onima za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolešću (124) (tablica 1.10).

Tablica 1.10. Sustavno liječenje metastatske bolesti

	Preferirani protokoli	**Ostali preporučeni protokoli**
Dobro opće stanje	• FOLFIRINOX ili modificirani FOLFIRINOX • Gemcitabin + NAB/paklitaksel **Za BRCA1/2 ili PALB2 mutacije** • FOLFIRINOX ili modificirani FOLFIRINOX • Gemcitabin + cisplatina	• Gemcitabin + erlotinib • Gemcitabin + kapecitabin • Gemcitabin • Fixed-dose-rate gemcitabin, docetaksel, kapecitabin • 5-FU + oksaliplatin • Kapecitabin + oksaliplatin
Loše opće stanje	• Gemcitabin • Fixed-dose-rate gemcitabin • Kapecitabin • 5-FU u kontinuiranoj infuziji	-

Bolesnici lošeg općeg stanja u pravilu se liječe palijativno i suportivno. Potrebno je utvrditi glavne tegobe takvih bolesnika i liječenje ciljano usmjeriti prema rješavanju tih tegoba. Ponekad sustavno liječenje može imati palijativni učinak te se preporučuje uz ostale palijativne metode liječenja. Prikazan je pristup ciljanom palijativnom liječenju prema simptomima i znakovima bolesti (124) (tablica 1.11). U liječenje bolesnika s metastaskom bolešću potrebno je, uz onkološki, uključiti širi tim – psihologa, psihijatra te palijativni tim.

Tablica 1.11. Načela palijativnog liječenja

Simptom	**Terapija**
Bilijarna opstrukcija	• Metalni endobilijarni stent • Perkutana unutarnja ili vanjska bilijarna drenaža • Otvorena bilijarno-enterala premosnica
Opstrukcija želuca ili duodenuma	Dobro opće stanje • Gastrojejunostoma (otvorena ili laparoskopska) sa ili bez formiranja Ω ili J-vijuge • Enteralni stent Loše opće stanje • Enteralni stent • Perkutana endoskopska gastrotomija
Izražena abdominalna tumorska bol koja ne odgovara na analgeziju lijekovima ili bolesnik ima nuspojave analgetika	• Neuroliza celijačnog pleksusa • Palijativna radioterapija +/- kemoterapija
Depresija, bol i kaheksija	• Konzultacija tima za palijativnu medicinu • Konzultacija dijetetičara
Nedostatak egzokrine funkcije gušterače	• Nadomjesna terapija enzima gušterače
Tromboembolijska bolest	• Niskomolekularni heparin (prednost pred varfarinom) • Oralni antikoagulansi za određene bolesnike
Krvarenje iz primarnog tumora	• Terapijska endoskopija prema kliničkoj indikaciji • Palijativna radioterapija • Angiografija s embolizacijom prema kliničkoj procjeni

1.4. Stereotaksijska ablativna radioterapija neresektabilnog lokalno uznapredovalog raka gušterače

S obzirom kako je SABR lokalno uznapredovalog raka gušterače predmet ove disertacije, bit će detaljno opisan u ovom zasebnom poglavlju.

Pojmovi stereotaksijska ablativna radioterapija (engl. stereotactic ablative radiotherapy - SABR), stereotaksijska tjelesna radioterapija (engl. stereotactic body radiotherapy - SBRT) i radiokirurgija su sinonimi, tehnički i klinički se ne razlikuju, a u disertaciji se koriste jednakovrijedno. Pojam SBRT naglašava kako je riječ o stereotaksijskoj radioterapiji u tijelu, odnosno metodi liječenja ekstrakranijskih ciljnih volumena. Ovaj naziv je stariji, češće se koristi u literaturi, a primarno ističe razliku od intrakranijske stereotaksijske radiokirurgije koja je izumljena prije, 1950-ih godina, kao neurokirurška metoda liječenja intrakranijskih lezija. Pojam SABR u svom nazivu naglašava kako je riječ o stereotaksijskoj radioterapiji s ablativnim učinkom na tkivo, što je bliže konceptu kirurškog liječenja, odnosno ablacije tumora. Pojam radiokirurgija također naglašava bliskost s kirurškim konceptom liječenja, odnosno ablacijom tkiva.

SABR se sve više koristi u modernim radioterapijskim centrima kao modalitet lokalnog ablativnog liječenja lokalno uznapredovalog raka gušterače u sklopu ukupnog onkološkog liječenja. Unazad desetak godina sve je više dokaza kako je SABR učinkovito i isplativo liječenje za takve bolesnike, ali da je toksičnost, osobito kasna, još uvijek značajna (159 – 162). Iako za sada nema definitivnih preporuka za režime frakcioniranja, u praksi se SABR najčešće provodi u pet frakcija (163, 164). SABR pokazuje bolje rezultate u odnosu na radiokemoterapiju u ukupnom ishodu bolesti, uz naglasak na bolju kvalitetu života bolesnika, a može se kombinirati i sa sustavnim liječenjem (kemoterapijom i ciljanom biološkom terapijom) te se čini da se tako postižu ukupno najbolji rezultati liječenja (165, 166).

Prikazani su rezultati novih i najvažnijih studija SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače: broj bolesnika, lokalna kontrola, preživljenje, toksičnost, praćenje i aplicirani BED_{10} (tablica 1.12).

Tablica 1.12. Rezultati studija SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače

Studija	**Broj bolesnika N**	**Lokalna kontrola nakon jedne godine (%)**	**Preživljenje - medijan (mjeseci)**	**Toksičnost liječenja gradus ≥ 3 (%)**	**Praćenje (mjeseci)**	**BED_{10} (Gy)**
Mahadevan A i sur. 2011. (167)	39	85	20	41	-	43,2 – 79,2
Rwigema J i sur. 2011. (168)	71	64,8	10,3	0	12,7	50,4 – 87,5
Gurka M i sur. 2013. (169)	11	40	12,2	0	-	87,5
Tozzi A i sur. 2013. (170)	30	85	19,5	20	11	57,6 – 102,6
Chuong M i sur. 2013. (171)	73	81	15	0	10,5	37,5 - 100
Herman JM i sur. 2015. (172)	49	78	13,9	0	13,9	54,8
Moningi S i sur. 2015. (173)	88	-	18,4	3,4	14,5	48
Comito T i sur. 2017. (174)	45	90	19	0	13,5	78
Seo J i sur. 2017. (175)	134 (metaanaliza)	96	16	4	11	68,5
Zaorsky NG i sur. 2017. (176)	508 (metaanaliza)	66	13,3	0	9,1	48
Mazzola R i sur. 2018. (177)	33	81	-	0	18	70
Moningi S i sur. 2019. (178)	-	-	21	-	13,8	100
Park HH i sur. 2019. (179)	95	-	17,3	1	15	62

Glavni izazov SABR-a je poboljšanje lokalne kontrole bolesti uz smanjenje toksičnosti liječenja. Smatra se kako je eskalacija doze, to jest aplikacija što veće biološki efektivne doze (engl. Biological effective dose - BED) u tumor uz adekvatno štićenje okolnog zdravog tkiva najvažniji čimbenik poboljšanja lokalne kontrole bolesti.

Radiobiološki, BED označava apliciranu efektivnu dozu u tkivo uzimajući u obzir ukupnu propisanu dozu, način (režim) frakcioniranja i osjetljivost pojedinog tkiva na zračenje. Osjetljivost pojedinog tkiva na zračenje svojstvo je tog tkiva, a radiobiološki se uobičajeno opisuje linearno-kvadratnim modelom. Linearno-kvadratni model iskazuje osjetljivost tkiva alfa/beta omjerom u Grayima (Gy), koji može biti u rasponu 1 – 10 Gy. Viša vrijednost alfa/beta omjera označava veću osjetljivost tkiva na zračenje (radiosenzitivnost). Tumori općenito imaju alfa/beta = 10 Gy, a zdrava okolna tkiva 1 - 9 Gy. Za svako tkivo se uz BED dodaje pripadajuća vrijednost alfa/beta te se tako za tumor iskazuje BED_{10}. Smatra se kako tek aplicirani BED_{10} > 60 Gy postiže poboljšanu lokalnu kontrolu bolesti u lokalno uznapredovalog raka gušterače, nadalje, kako BED_{10} > 70 Gy ne doprinosi značajnije povećanju lokalne kontrole bolesti, već kako tek BED_{10} > 100 Gy postiže siguran ablativni efekt na tumor, uz posljedično povećanje lokalne kontrole (180 – 182). Zdrave okolne strukture, odnosno organi od rizika (engl. organs at risk – OAR) u blizini tumora glavni su limitirajući čimbenik aplikacija ekstremno visokih doza u tumor, zbog oštećenja koje na njima SABR izaziva. Bolesnici kojima su, anatomski, organi od rizika neposredno u blizini tumora, ponajprije duodenum te tanko i debelo crijevo, predstavljaju najveći izazov za aplikaciju visokih ablativnih doza u tumor (183).

Tumori u abdomenu općenito pa tako i tumor gušterače, imaju značajna intrinzička (sebi svojstvena) gibanja, izazvana ponajprije respiratornim i peristaltičkim micanjem. Tijekom radioterapije javljaju se i dodatna nepredvidiva iznenadna gibanja bolesnika (poput kašljanja, meškoljenja i slično) koja doprinose ukupnom gibanju tumora. Postoji više tehnika kako se nositi s tim problemom u tijeku SABR-a, a dijele se u dvije skupine – interfrakcijske i intrafrakcijske metode praćenja micanja (engl. motion management).

U interfrakcijske metode praćenja spadaju:

1. Kompenzacija micanja tumora dodavanjem velike margine oko samog tumora (engl. Gross tumor volume – GTV) i aplikacijom doze u takav prošireni volumen (engl. Planning target volume – PTV). Dodana margina se izračunava pomoću 4D CT-a. Margine ovisno o anatomiji variraju 10 – 15 mm u svim smjerovima (anteriorno-posteriornim, kranio-kaudalnim, latero-lateralnim) i višestruko povećavaju zračeni volumen. Takvom tehnikom se značajno ozračuju i okolni OAR

koji neizbježno ulaze u PTV, te je ovom tehnikom praktički nemoguće postići značajniju eskalaciju doze u tumor.

2. Djelomična redukcija gibanja tumora, koja je i značajno bolja tehnika. Ona se postiže u pravilu abdominalnom kompresom koja bitno smanjuje amplitudu disanja, ali uz minimalnu redukciju peristaltičkog i ostalih gibanja tumora. PTV margina u svim smjerovima u ovom slučaju značajno je manja (5 – 10 mm), zračeni volumen je posljedično manji te se omogućuje ograničena eskalacija doze u tumor uz bolju zaštitu okolnih OAR.

3. Praćenje faza disanja (engl. Respiratory gating). Metoda ima elemente intrafrakcijskog praćenja, ali kako ne prati micanje samog tumora tijekom SABR-a, već micanje bolesnika, ne može se svrstati u prave intrafrakcijske metode. Planiranje se provodi 4D CT-om te se potom izabere zadana, anatomski najpogodnija faza udaha ili izdaha bolesnika. Tijekom SABR-a posebnim sustavima (radiografski ili optički) prati se trenutak kada je bolesnik u zadanoj fazi, te se zračenje provodi samo u tom trenutku („beam on-off“ tehnika). PTV margina u svim smjerovima u ovom slučaju također je značajno manja (5 – 10 mm), zračeni volumen je posljedično manji te se omogućuje ograničena eskalacija doze u tumor uz bolju zaštitu okolnih OAR. Glavni nedostatak ove metode praćenja je značajno produžavanje trajanja SABR-a.

Intrafrakcijsko praćenje micanja (engl. intrafractional motion management) najbolja je, ali u praksi najrjeđe korištena i najmanje istražena metoda. Riječ je o neposrednom praćenju micanja tumora u tijeku SABR-a. To se postiže na dva načina:

1. Implantacijom fiducijala u tumor ili njegovu neposrednu blizinu. Micanje implantiranih fiducijala u pravilu vrlo vjerno odražava micanje samog tumora. Fiducijali, najčešće zlatna zrnca, radiološki su vidljiva te se njihovo micanje tijekom SABR-a može pratiti radioskopski ili pomoću CT-a u stvarnom vremenu. Praćenje ne može biti kontinuirano, zbog opasnosti od prevelike izloženosti bolesnika dodatnom ionizirajućem zračenju, već samo intermitentno. PTV margina se kod ove tehnike može dalje reducirati, na 3 – 5 mm. Ukupno zračeni volumen u organizmu je značajno manji, te se može postići eskalacija tumorske doze uz vrlo dobru zaštitu okolnih OAR. U studiji na 10 bolesnika objavljenoj 2018. Nakamura A i sur. prikazali su praćenje implantiranih Visicoil fiducijala putem tri izvora kV

zračenja tijekom IMRT-a raka gušterače. Aplicirali su medijan od 48 Gy u 15 frakcija, a u studiju je bio uključen veći broj bolesnika i s regionalnom bolešću (184).

2. Praćenje micanja tumora na tzv. „MR-Linac“ uređajima, odnosno linearnim akceleratorima opremljenim posebnim MR uređajem (engl. cine – MR) koji prate micanje tumora tijekom radioterapije ili SABR-a. Lagerwaard F i sur. prikazali su u case reportu objavljenom 2018. prvo kombinirano inter- i intrafrakcijsko MR praćenje lokalno uznapredovalog raka gušterače. Aplicirali su 40 Gy u 5 dnevnih frakcija te dijeljenjem svake frakcije u 2 (ukupno 10 frakcija), uz MR provjeru položaja PTV-a prije druge dnevne frakcije. Iako nisu postigli značajno bolju pokrivenost ciljnog volumena, postigli su manju distribuciju visokih doza u dvanaestnik (185).

Hoyer M i sur. objavili su 2005. studiju u kojoj su opisali apliciranje ekstremno visoke doze zračenja (BED_{10} = 112,5 Gy) u 22 bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom gušterače, koristeći interfrakcijske metode praćenja te su dobili gotovo lošije ishode liječenja od sustavnog (medijan ukupnog preživljenja 5,7 mjeseci i jednogodišnje preživljenje od 5%) i vrlo veliku (gradus ≥ 3 u 44% bolesnika) toksičnost liječenja (186).

U disertaciji pod pojmom „standardne“ smatra stereotaksijska ablativna radioterapija koja se najčešće opisuje u literaturi i koristi u praksi, u dozama prema međunarodnim smjernicama i uz interfrakcijske tehnike praćenja. Međunarodne smjernice za lokalno uznpredovali rak gušterače preporučuju standardnu BED_{10} u rasponu 37,5 – 112 Gy, a eskalaciju BED_{10} ograničavaju mogućnošću zaštite organa od rizika. Prikazana su načela SABR-a u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom gušterače (124) (tablica 1.13)

Tablica 1.13. Načela SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače

Indikacije	• SABR može biti definitivni lokalni tretman • SABR može slijediti iza indukcijske kemoterapije • Preporučuje se provođenje SABR-a u „high-volume“ centrima s iskustvom
Doze i frakcionacije	• Nema konačnih preporuka doza za SABR • Opisuju se ukupne doze 30 – 45 Gy u 3 frakcije i 25 – 45 Gy u 5 frakcija • U slučaju apliciranja viših bioloških doza potrebno je strogo poštovanje ograničenja za organe od rizika

Za sada nema objavljenih studija koji opisuju postupak i ishode SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače uz upotrebu sustava Calypso® Extracranial Tracking (Calypso®) za kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora.

2. HIPOTEZA

Postoji značajno veća učinkovitost stereotaksijske ablativne radioterapije eskalacijom biološki efektivne doze uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja neresektabilnog lokalno uznapredovalog raka gušterače u glavnim ishodima liječenja: lokalnoj kontroli bolesti, ukupnom preživljenju i toksičnosti, u usporedbi sa standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom konvencionalnim dozama.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Temeljem hipoteze doktorske disertacije određuju se ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi ishode liječenja: lokalnu kontrolu bolesti, ukupno preživljenje i toksičnost, u skupini ispitanika, kojima je lokano uznapredovali rak gušterače liječen stereotaksijskom ablativnom radioterapijom eskalacijom biološki efektivne doze uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora
2. Utvrditi ishode liječenja: lokalnu kontrolu bolesti, ukupno preživljenje i toksičnost, u bolesnika kontrolne skupine, kojima je lokano uznapredovali rak gušterače liječen standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom konvencionalnim dozama.
3. Statistički usporediti navedene ishode liječenja.
4. Utvrditi temeljem dobivenih podataka je li eskalacija biološki efektivne doze u tumor neovisni prognostički čimbenik ukupno boljeg ishoda liječenja
5. Utvrditi postoji li povezanost preživljenja u obje skupine bolesnika s promatranim parametrima: dob i spol bolesnika, volumen primarnog tumora i planiranog ciljnog volumena, primjena sustavnog liječenja, lokalna kontrola, sustavna progresija bolesti i patohistologija tumora.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao retrospektivna studija praćenja ishoda liječenja - preživljenja i lokalne kontrole bolesti te toksičnosti liječenja. Stoga je od termina zadnjeg provedenog liječenja do početka provođenja istraživanja izabrano minimalno vrijeme praćenja od godinu dana.

Iz baze podataka Aria® (Varian Medical Systems, Palo Alto, California) Specijalne bolnice Radiochirurgia Zagreb uzeti su podaci bolesnika s dijagnosticiranim neresektabilnim lokalno uznapredovalim rakom gušterače, koji su liječeni stereotaksijskom ablativnom radioterapijom tijekom trideset mjeseci, od travnja 2017. godine do listopada 2019. godine u Specijalnoj bolnici Radiochirurgia Zagreb, prema slijedećim uključnim kriterijima:

1. bolesnici stariji od 18 godina
2. patohistološki ili citološki potvrđen adenokarcinom gušterače ili maligni oblik neuroendokrinog tumora gušterače (islet cell carcinoma)
3. radiološki i od strane kirurškog tima potvrđen neresektabilan lokalno uznapredovali rak gušterače
4. dobro opće stanje (ECOG 0-2)
5. radiološki (MSCT ili MR) isključena regionalna ili udaljena bolest
6. radiološki (MSCT ili MR) isključena infiltracija tumorom gastrointestinalnog sustava
7. bez konkomitantnog sustavnog liječenja
8. redovito praćeni radiološki i klinički
9. potpisan Informirani pristanak za liječenje stereotaksijskom ablativnom radioterapijom.

Temeljem podataka svih bolesnika koji su zadovoljili kriterije ustroja studije formirane su dvije skupine bolesnika:

1. Ispitanici: bolesnici liječeni stereotaksijskom ablativnom radioterapijom uz eskalaciju doze i kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora sustavom Calypso© Extracranial Tracking
2. Kontrolna skupina: bolesnici koji su liječeni standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom

Temeljem definiranih glavnih i sporednih ciljeva istraživanja, provodi se statistička obrada i usporedba prikupljenih podataka skupine ispitanika i kontrolne skupine.

4.2. Ispitanici

Pretragom baze podataka Specijalne bolnice Radiochirurgia Zagreb, utvrđeno je kako je u razdoblju od travnja 2017. godine do listopada 2019, godine SABR-om liječeno ukupno devedeset i sedam bolesnika s dijagnozom raka gušterače. Od tog broja bolesnika, šezdeset i devet bolesnika (71%) imalo je dijagnozu lokalno uznapredovalog raka gušterače. Preostalih 28 bolesnika (29%) imali su resektabilnu ili granično resektabilnu bolest, regionalno proširenu bolest ili udaljeni rasap bolesti. Ukupno šezdeset i devet bolesnika oba spola (muškarci : žene = 41 : 28) prosječne dobi šezdeset i šest godina s rasponom dobi od 45 do 87 godina zadovoljilo je navedene kriterije ustroja studije.

Trideset i četiri bolesnika liječeno je stereotaksijskom ablativnom radioterapijom uz eskalaciju doze i intrafrakcijsko praćenje micanja tumora Calypso© sustavom, te su uvršteni u skupinu ispitanika. Prije SABR-a svim su ispitanicima u tumor implantirani Calypso© Beacon transponderi - fiducijali za potrebe praćenja micanja. Trideset i pet bolesnika liječeno je standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom te su uvršteni u kontrolnu skupinu. U tablici 4.1 prikazane su osobine ispitanika i kontrolne skupine.

Tablica 4.1. Osobine ispitanika i kontrolne skupine

	Ispitanici	**Kontrolna skupina**
Broj bolesnika	34	35
Srednja dob (raspon) godine	67 (45 – 87)	66 (46 – 85)
Spol (M:Ž)	23 : 11	18 : 17
Primarno sijelo		
• Glava	25	26
• Trup/Rep	9	9
Histološki tip tumora		
• Adenokarcinom	30	30
• Neuroendokrini tumor (islet cell carcinoma)	4	5
CA 19-9 prije SABR-a		
• Medijan (U/ml)	177	160,2
• < 300 U/ml	16	17
• > 300 U/ml	12	8
• Nepoznato	6	10
Sustavna terapija		
• Gemcitabin/kombinacije	11	10
• FOLFIRINOX	5	2
• Ostali	0	3
• Bez sustavnog liječenja	18	20
GTV medijan (raspon) cm^3	41,6 (6,4 – 126,1)	42,9 (7,2 – 136,2)
PTV medijan (raspon) cm^3	62,4 (10,4 – 161,6)	102,3 (32,8 – 217,6)
Biološki efektivna doza (Gy), medijan (raspon)	112,5 (85,5 – 129)	72 (72 – 85,5)

Bolesnicima iz kontrolne skupine nije bilo moguće implantirati fiducijale iz sljedećih razloga:

1. Objektivna nedostupnost intervencijskog radiologa u vrijeme planiranja SABR-a
2. Odbijanje implantacije fiducijala (invazivnog postupka) od strane bolesnika
3. Procjena intervencijskog radiologa kako se zbog nepovoljnih anatomskih odnosa u abdomenu implantacija fiducijala ne može provesti
4. Medicinske kontraindikacije za implantaciju fiducijala pod kontrolom CT-a (koagulopatija, netolerancija kontrastnog sredstva)

Osim objektivne mogućnosti implantacije fiducijala, nije nađen drugi kriterij po kojem se odlučivalo liječiti li bolesnike standardnim stereotaksijskom ablativnom

radioterapijom ili eskalacijom doze uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje. S obzirom kako je dijagnoza lokalno uznapredovalog raka gušterače općenito rijetka, te kako se, osim u Specijalnoj bolnici Radiochirurgia Zagreb, nigdje u Republici Hrvatskoj ne provodi liječenje SABR-om, u istraživanje su uključeni svi tako liječeni bolesnici (cijela populacija). Razlika između ispitivane i kontrolne skupine bila je samo u prisutnosti implantiranih fiducijala u ispitivanoj skupini, koja je omogućavala eskalaciju doze zračenja uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje. Kontrolna skupina (iz prethodno navedenih razloga) nije imala implantirane fiducijale te se liječenje eskalacijom doze uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje nije moglo provesti, zbog čega su liječeni SABR-om standardnim dozama zračenja. Skupine su bile dobro ujednačene temeljem spola, dobi, veličine primarnog tumora, patohistološke dijagnoze i primjene sustavnog liječenja. Broj bolesnika nije bio samo određen bolesnicima u bolničkoj arhivi (prigodni uzorak), već je provedena i provjera je li taj broj dovoljan za vjerodostojnost statističkih rezultata primijenjenih testova, što je opisano u poglavlju STATISTIČKE METODE.

Svi bolesnici iz obje skupine završili su planirani SABR unutar predviđenog roka i dolazili su na redovne tromjesečne kontrole, odnosno praćenje. U potpunosti je bila dostupna cjelovita medicinska dokumentacija iz bolničke baze za svakog bolesnika prema ustroju studije: povijest bolesti, nalazi citološke ili patohistološke potvrde malignog tumora gušterače, radiološki nalazi, laboratorijski nalazi te mišljenje abdominalnog kirurga o neresektabilnosti bolesti.

Praćenje rezultata liječenja bolesti provodilo se radiološki (MSCT-om ili MR-om abdomena) i kliničkim pregledom radioterapijskog onkologa uz, prema potrebi, rutinske laboratorijske analize krvi. Prvo praćenje je bilo dogovoreno tri mjeseca iza provedenog SABR-a te potom iduće kontrole svaka tri mjeseca. U vrijeme provođenja istraživanja živo je bilo i zadnju kontrolu je obavilo petnaest (44%) bolesnika iz skupine ispitanika te deset (29%) bolesnika iz kontrolne skupine. Za umrle bolesnike se datum smrti utvrdio telefonskim razgovorom s obitelji ili liječnikom obiteljske medicine.

Sustavno liječenje za svakog bolesnika indiciralo se i provodilo prema odluci i pod nadzorom nadležnog onkološkog tima u nadležnom onkološkom centru. Iz skupine ispitanika osamnaest (53%) bolesnika nije primalo sustavno liječenje, a šesnaest (47%) je primalo sustavno liječenje na bazi gemcitabina ili FOLFIRINOX. Iz

kontrolne skupine dvadeset (57%) bolesnika nije primalo sustavno liječenje, a petnaest (43%) je primalo sustavno liječenje na bazi gemcitabina, 5-FU, pembrolizumab ili FOLFIRINOX. Sustavno liječenje svim bolesnicima u studiji završavalo je najmanje sedam dana prije ili započinjalo najmanje sedam dana nakon SABR-a. Istovremena primjena sustavnog liječenja (konkomitantno) uz SABR nije se provodila, prema ustroju studije, zbog opasnosti od moguće združene toksičnosti.

Svi bolesnici potpisali su standardni Informirani pristanak na SABR Specijalne bolnice Radiochirurgia Zagreb nakon kliničkog pregleda i razgovora s radioterapijskim onkologom te upoznavanja s očekivanim ishodima i rizicima SABR-a. Poseban obrazac pristanka na SABR uz eskalaciju doze i intrafrakcijsko praćenje micanja tumora Calypso© sustavom nije bio uveden, jer je riječ o liječenju prema međunarodno propisanim onkološkim smjernicama.

4.3. Metode

4.3.1. Stereotaksijska ablativna radioterapija

Stereotaksijska ablativna radioterapija svih bolesnika (ispitanika i kontrolne skupine) provodila se na Varian EDGE© linearnom akceleratoru (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, SAD). Položaj bolesnika na linearnom akceleratoru tijekom zahvata bio je supinacijski, na pomagalu za fiksaciju „wing bord“, s rukama iznad glave. Nije se provodila imobilizacija bolesnika.

Za potrebe planiranja SABR-a svih bolesnika napravljen je slijed nativnih MSCT-a abdomena (engl. planning MSCT) koji se sastojao od:

1. MSCT-a u slobodnom disanju (engl. free breathing MSCT),
2. MSCT-a u zadržavanju dubokog udaha (engl. deep breath hold MSCT),
3. 4D CT-a s rekonstrukcijama položaja tumora u određenoj fazi udaha ili izdaha (prospektivno planiranje)

4. 4D CT-a s formiranjem integriranog ciljnog volumena (ITV-a), rekonstrukcijom integralnog položaja tumora u svim fazama respiratornog ciklusa (retrospektivno planiranje)

Prema potrebi, radi bolje vizualizacije tumora i organa od rizika, dodatno su rađeni i kontrastni MSCT ili MR abdomena. Bolesnici su tijekom planiranja bili u jednakom položaju kao tijekom zahvata.

Planiranje SABR-a provodilo se na računalnom sustavu Eclipse® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, SAD). Radioterapijski onkolog konturirao je GTV i organe od rizika na nativnim MSCT slojevima, uz koregistraciju s kontrastnim MSCT i MR snimkama. Klinički ciljni volumen bio je jednak GTV-u. Volumen tumora i planiranog ciljnog volumena (PTV-a) mjerio se na planning MSCT-u računalnim sustavom Eclipse®, tijekom izrade plana SABR-a. Isporuka doze u ciljni volumen na linearnom akceleratoru provodila se jednom od dviju tehnika:

1. Lučnom terapijom (engl. Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT)
2. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)

Obje tehnike su jednakovrijedne u samoj isporuci doze u ciljni volumen, a prednost se davala lučnoj terapiji isključivo iz razloga brže isporuke doze i kraćeg trajanja zahvata. U bolesnika obje skupine koji su mogli adekvatno zadržavati duboki udah tijekom zahvata koristila se lučna terapija u zadržavanju dubokog udaha. U ispitanika koji nisu mogli adekvatno zadržavati duboki udah tijekom zahvata koristila se lučna tehnika u slobodnom disanju. Bolesnicima koji zadržavaju udah, neovisno o tehnici praćenja micanja, kao i bolesnicima kojima se u slobodnom disanju prate samo incidentna gibanja, ciljni je volumen većinu vremena tijekom SABR-a u terapijskom položaju, a u tim uvjetima lučna terapija ima povoljniju distribuciju zračenja u ciljni volumen uz posljedičnu bolju zaštitu okolnih tkiva te ima bržu isporuku doze uz kraće trajanje zahvata. U bolesnika ispitivane skupine koji nisu mogli adekvatno zadržavati duboki udah tijekom zahvata koristila se tehnika IMRT. Razlog je što u slobodnom disanju tih bolesnika ciljni volumen tijekom SABR-a često izlazi iz terapijskog položaja, što detektira Calypso® i gasi terapijski snop. U tim uvjetima lučna terapija ima fizikalno značajno nepouzdaniju isporuku doze te se IMRT-om postizala bolja distribucija doze u ciljni volumen i bolja zaštita okolnih struktura. Odabir optimalne tehnike isporuke doze bio je u nadležnosti radioterapijskog onkologa i medicinskog fizičara, a donosio

se nakon provjere mogućnosti svakog pojedinog bolesnika da adekvatno surađuje, odnosno zadržava duboki udah prema uputama radioloških tehnologa tijekom izvođenja SABR-a.

Za praćenje micanja u ispitanika korišten je Calypso® Extracranial Tracking sustav, a u kontrolnoj skupini korištene su prema kliničkoj procjeni radioterapijskog onkologa i medicinskog fizičara standardne interfrakcijske metode uz optičko praćenje micanja površine tijela bolesnika sustavom Optical Surface Monitoring System® (OSMS®). Metode praćenja micanja bit će detaljno opisane u nastavku teksta u zasebnim poglavljima. Tablica 4.2 prikazuje metode isporuke doze i praćenja micanja tumora u ispitanika i kontrolne skupine tijekom provođenja SABR-a.

Tablica 4.2. Metode isporuke doze i praćenja micanja tijekom SABR-a

Ispitanici	**Kontrolna skupina**
U zadržavanju dubokog udaha • Isporuka doze lučnom tehnikom (Arc Therapy) • Terapijski položaj tumora je u dubokom udahu • Praćenje micanja tumora sustavom Calypso® • „Beam on-off“ tehnika s gašenjem snopa u trenutku izlaženja tumora iz terapijskog položaja	U zadržavanju dubokog udaha • Isporuka doze lučnom tehnikom (Arc Therapy) • Terapijski položaj tumora je u dubokom udahu • Praćenje micanja sustavom OSMS® • Kompenzacija micanja tumora dodavanjem 5 mm margine na GTV • „Beam on-off“ tehnika s gašenjem snopa u trenutku prestanka zadržavanja dubokog udaha
U slobodnom disanju • Isporuka doze IMRT-om (Intensity modulated radiotherapy) • Terapijski položaj tumora je u zadanoj fazi udaha ili izdaha • Praćenje micanja tumora sustavom Calypso® • „Beam on-off“ tehnika s gašenjem snopa u trenutku izlaženja tumora iz terapijskog položaja	U slobodnom disanju • Isporuka doze lučnom tehnikom (Arc Therapy) • Terapijski položaj tumora je ITV • Praćenje micanja sustavom OSMS® • Kompenzacija micanja tumora provodi se formiranjem ITV-a • Zahvat se provodi kontinuirano zračenjem ITV-a, a snop se gasi samo u slučaju incidentnog gibanja bolesnika

Koristila su se po tri različita režima frakcioniranja u svakoj skupini, s različitim propisanim ukupnim dozama. Radi lakšeg uspoređivanja biološkog efekta zračenja u tumorsko tkivo, za svaki režim ukupna doza se u disertaciji iskazuje ekvivalentnom,

biološki efektivnom dozom za tumorsko tkivo, BED_{10}. Režim frakcioniranja radioterapije i sigurnosna margina za formiranje PTV-a određivali su se individualno za svakog bolesnika, ovisno prvenstveno o mogućnostima adekvatne zaštite organa od rizika, prema smjernicama medicinske fizike (185, 186).

Prikazani su biološki efektivna doza za tumor (BED_{10}) i režim frakcioniranja za ispitanike i kontrolnu skupinu, te broj bolesnika iz odgovarajuće skupne (tablica 4.3):

Tablica 4.3. BED_{10} i broj bolesnika

Ispitanici		**Kontrolna skupina**	
BED_{10} (režim)	Broj bolesnika	BED_{10} (režim)	Broj bolesnika
85,5 Gy (5 x 9 Gy)	16	72 Gy (5 x 8 Gy)	21
112,5 Gy (3 x 15 Gy)	16	79,2 Gy (3 x 12 Gy)	7
129 Gy (1 x 32 Gy)	2	85,5 Gy (5 x 9 Gy)	7

Frakcije su se aplicirale svaki dan, s pauzama tijekom vikenda. Nominalna doza propisivala se kao srednja doza zračenja (average dose) u PTV.

Doza zračenja u PTV aplicirala se visoko heterogeno, na način da 99,5% volumena PTV-a primi najmanje 80% propisane doze. Maksimalna doza u PTV iznosila je u pravilu više 120% – 150% propisane doze, kako bi središnji dijelovi tumora, koji su hipoksični i rezistentniji na zračenje, primili što veću dozu zračenja.

U onkološkim smjernicama nema jasno preporučenih gornjih granica doza zračenja ciljnog volumena, već se visina biološki efektivne doze ograničava isključivo mogućnostima poštivanja doznih ograničenja za pojedini organ od rizika, prema navedenim smjernicama medicinske fizike. Ograničenja za organe od rizika se definiraju kao maksimalna doza zračenja koju smije primiti određeni volumen tkiva (D_{max}) i maksimalni volumen tkiva u koji smije primiti određenu dozu ($V_{(dose)}$) (tablica 4.4). U interesu bolesnika biološki efektivna doza se uvijek određivala po kriteriju najviše moguće uz strogo poštivanje zaštite organa od rizika.

Tablica 4.4. Dozno-volumna ograničenja za pojedini organ od rizika

Organ od rizika	1 frakcija	3 frakcije	5 frakcija
Želudac, dvanaesnik, tanko crijevo	D_{max} (0,03 cm^3) < 23 Gy $V_{(20Gy)}$ < 3,3 cm^3 $V_{(15Gy)}$ < 9,1 cm^3	$V_{(31,4\ Gy)}$ < 1cm^3 $V_{(23,3Gy)}$ < 5 cm^3 $V_{(16,1Gy)}$ <10 cm^3	$V_{(42\ Gy)}$ < 1 cm^3 $V_{(25,4\ Gy)}$ < 5 cm^3 $V_{(17,6\ Gy)}$ <10 cm^3
Jetra	$V_{(9,1Gy)}$ < 700 cm^3	$V_{(17\ Gy)}$ < 700 cm^3	$V_{(21\ Gy)}$ < 700 cm^3
Velike krvne žile	D_{max} < 37 Gy	D_{max} < 45 Gy	D_{max} < 53 Gy
Leđna moždina	D_{max} < 14 Gy	D_{max} < 22 Gy	D_{max} < 30 Gy
Bubrezi	$V_{(8,4\ Gy)}$ < 200 cm^3	$V_{(14,4\ Gy)}$ < 200 cm^3	$V_{(17,5\ Gy)}$ < 200 cm^3

Prije svake frakcije zračenja, u svakog bolesnika provođena je kontrola položaja računalnom fuzijom cone beam CT-a (CBCT) na linearnom akceleratoru s planning CT-om te namještanjem položaja fiducijala u ispitanika i namještanjem koštanih struktura te mekih tkiva u kontrolne skupine (engl. image guiding).

4.3.2. Calypso® Extracranial Tracking

Calypso® Extracranial Tracking (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, SAD) sustav je za kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora u stvarnom vremenu, razvijen od strane Varian Medical Systems, te je međunarodno odobren za upotrebu tijekom SABR-a (189, 190). Sustav se sastoji od elektromagnetskih fiducijala s ugrađenom zavojnicom (Calypso Beacon® transponders) i detektorske ploče (Array). Detektorska ploča postavlja se iznad bolesnika te prati položaj i micanje fiducijala u tri osovine i u tri ravnine, kontinuirano u stvarnom vremenu, frekvencijom 20 Hz i submilimetarskom preciznošću. Sustav radi u radiofrekventnom području te nema nikakvog dodatnog ionizacijskog zračenja za bolesnika. Potrebno je implantirati optimalno tri, a najmanje dva fiducijala kako bi praćenje micanja bilo moguće. Fiducijali trebaju biti međusobno udaljeni najmanje 1 cm, a najviše 7 cm, prema uputama proizvođača. Podaci o položaju fiducijala dobiveni iz Calypso® sustava računalno se u stvarnom vremenu integriraju u cjelokupni računalni sustav linearnog akceleratora tijekom SABR-a. Terapijski položaj tumora odgovara anatomskom položaju tumora na MSCT-u u trenutku planiranja, a širina preporučenih margina na GTV iznosi 2 mm. Zračenje ciljnog volumena provodi se samo za vrijeme dok su fiducijali, odnosno tumor

u terapijskom položaju, a snop zračenja se isključuje kada fiducijali izađu izvan terapijskog položaja („beam on/off“ tehnika).

Punkcijsku implantaciju fiducijala u tumor ili neposrednu blizinu tumora provodio je educirani intervencijski radiolog pod kontrolom CT-a uz lokalnu anesteziju. Svi bolesnici iz skupine ispitanika zadovoljili su kriterije za implantaciju (odsutnost aktivne infektivne bolesti na dan implantacije, koagulopatije, neuromuskularne bolesti te opće kontraindikacije za MSCT s kontrastom) prema procjeni radiologa koji je obavljao implantaciju. Nakon implantacije fiducijala, slijedilo je preporučeno sigurnosno razdoblje od dva tjedna, potrebno kako bi se fiducijali fiksirali u tkivu te izbjegla njihova moguća migracija tijekom SABR-a. Fiducijali su napravljeni od inertnog materijala i nisu alergeni, a ostaju u bolesniku doživotno na mjestu implantacije. Svaki bolesnik dobio je, prema uputama proizvođača, standardiziranu karticu s opisom fiducijala.

4.3.3. Optical Surface Management System® (OSMS®)

Optical Surface Management System® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, SAD) optički je sustav razvijen za praćenje micanja površine bolesnika tijekom radioterapije. Sastoji se od izvora posebnog svjetlosnog uzorka koji obasjava tijelo bolesnika i tri detektora svjetlosnog uzorka. Detektori računalno u tri dimenzije rekonstruiraju siluetu bolesnika i prate svako odstupanje od zadane siluete u stvarnom vremenu frekvencijom 5 – 10 Hz, submilimetarskom preciznošću. Zadana silueta bolesnika je silueta u vremenu kada je tumor u terapijskom položaju. Ako tijekom SABR-a dođe do promjene zadane siluete u sustavu, odnosno do pomicanja bolesnika, OSMS® isključuje snop zračenja („beam on-off“ tehnika). Sustav OSMS® koristio se u kontrolnoj skupini.

Kada se koristi metoda praćenja bolesnika u zadržavanju dubokog udaha, terapijski položaj tumora odgovara anatomskom položaju tumora na MSCT-u u trenutku planiranja u dubokom udahu. Zračenje se provodi samo dok sustav prepoznaje zadanu siluetu u dubokom udahu, a snop se gasi čim dođe do promjene siluete bolesnika. Na taj se način kompenziraju micanja tumora izazvana disanjem. S obzirom na moguća dodatna gibanja tumora u organizmu, preporučena sigurnosna margina na GTV-u iznosi 5 mm. Za provođenje optičkog praćenja bolesnika OSMS®-om u zadržavanju dubokog udaha potrebna je aktivna suradnja bolesnika i mogućnost

opetovanih zadržavanja dubokog udaha tijekom SABR-a. Za bolesnike koji ne mogu zadržavati udah tijekom planiranja, OSMS® sustav služi samo za praćenje mogućih incidentnih micanja bolesnika u slobodnom disanju (primjerice kašljanja) te u tim trenucima isključuje terapijski snop. Sustav se namješta na način da tolerira micanja siluete bolesnika izazvana slobodnim disanjem.

4.3.4. Posebnosti planiranja i praćenja micanja u slobodnom disanju

Za bolesnike koji SABR provode u slobodnom disanju potrebno je napraviti 4D CT, koji prati i prikazuje anatomski položaj tumora u pojedinim fazama ciklusa disanja. Sustav za 4D planiranje rekonstruira sinusoidnu krivulju slobodnog disanja bolesnika na CT uređaju. Konvencionalno se uzlazne i silazne krivulje udaha i izdaha tijekom ciklusa disanja računalno dijele u pet faza ili sekvencija u razmacima od 20%. Snimanje se izvodi ciklički, počevši od potpunog izdaha, u fazama do punog udaha, i dalje u fazama do potpunog izdaha. Tako dobiveni MSCT slojevi se potom rekonstruiraju na dva načina:

1. MSCT za planiranje se rekonstruira u jednoj izabranoj fazi udaha ili izdaha što se naziva prospektivno 4D CT planiranje.
2. MSCT za planiranje rekonstruira se sumacijski, u svim fazama ciklusa disanja, što se naziva retrospektivno 4D CT planiranje, a tako dobiveni ciljni volumen se naziva integrirani ciljni volumen (ITV).

Ispitanicima koji su SABR provodili u slobodnom disanju radila se rekonstrukcija u jednoj od faza udaha ili izdaha. Anatomski položaj tumora u toj fazi odredio se kao terapijski položaj, uz sigurnosnu marginu, prema preporukama, od 2 mm. Micanje tumora se pratilo sustavom Calypso®. Bolesnicima iz kontrolne skupine koji su SABR provodili u slobodnom disanju radila se sumacijska rekonstrukcija s formiranjem ITV-a. ITV se odredio kao terapijski položaj tumora, uz sigurnosnu marginu, prema preporukama, od 3 mm. Praćenje micanja bolesnika provodilo se OSMS®-om.

4.3.5. Praćenje bolesnika nakon stereotaksijske ablativne radioterapije

Bolesnici iz obje skupine su dolazili na praćenje svaka tri mjeseca nakon provedenog SABR-a. Praćenje se sastojalo od kontrastnog MSCT-a abdomena, prema procjeni radiologa i kontrastnog MR-a abdomena te kliničkog pregleda radioterapijskog onkologa. Lokalna i udaljena kontrola bolesti definirala se prema RECIST kriterijima (191). Rana i kasna toksičnost liječenja se bodovala prema kriterijima National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0.26.

4.4. Statističke metode

Prije početka istraživanja, provedena je analiza snage *t*-testa za uspoređivane skupine od po 34 ispitanika. Vjerojatnost snage testa kreće se od 0 do 1. Što je snaga testa veća, to je veća vjerojatnost da će rezultat biti vjerodostojniji. Procijenjena je snaga *t*-testa, uz prihvaćenu vrijednost 70 – 80 %. Za potrebe statističke analize i ujednačavanja broja bolesnika u obje skupine, iz kontrolne skupine izbačen je metodom slučajnog izbora jedan bolesnik. Broj od 34 kontrolne i 34 ispitivane osobe bio je dovoljan, jer je provjerena snaga testa 0,928, što znači da taj test 92,8 % određuje mjereno svojstvo.

Testom Kolmogorov-Smirnov ispitana je normalnost raspodjele podataka. Rezultati deskriptivne statistike sadržavaju broj ispitanika, frekvencije parametra, njihove srednje vrijednosti, standardne devijacije, minimalne i maksimalne vrijednosti. Parametri su preoblikovani u binarne podatke. Binomnim testom određene su unutarnje proporcije svakog parametara i određena statistička značajnost proporcije.

Studentovim *t*-testom i Mann-Whitheyjevim U testom utvrđivalo se postojanje statistički značajne razlike između istraživanih parametrima dviju skupina. Rezultati su prikazani kutijastim dijagramom.

Utjecaji mjerenih parametara na preživljenje ispitivanih skupina prikazani su Kaplan-Meierovim krivuljama. Povezanost i smjer povezanosti parametara utvrđeni se Spearmanovim rang korelacijskim koeficijentom rho i prikazani su tabelarno. Vrijednosti vjerojatnosti događaja $P \leq 0,05$ računala se obostrano i na toj razini je smatrana statistički značajnim.

Podatci su analizirani statističkim programima Microsoft Excel 2019 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD), MedCalc (inačica 19.0.4 Copyright© 1993-2019 MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija) te IBM SPSS (inačica 26.0, Copyright© 1989-2019 SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

5. REZULTATI

5.1. Ispitanici i kontrolna skupina

Prikazani su rezultati deskriptivne statistike ispitivane i kontrolne skupine: broj bolesnika N, minimalna i maksimalna vrijednost, prosjek i standardna devijacija SD (tablica 5.1). Normalna statistička raspodjela potvrđena je Kolmogorov-Smirnovim testom u kontrolnim i ispitivanim skupinama za: dob, PTV i volumen tumora. Ostali parametri nisu imali normalnu statističku raspodjelu.

Tablica 5.1 . Rezultati deskriptivne statistike ispitivane i kontrolne skupine

	N	**Minimum**	**Maksimum**	**Prosjek**	**SD**
Dob (godine) ispitanici	34	45	87	67,35	11,03
Dob (godine) kontrola	34	46	85	65,79	8,64
BED_{10} (Gy) ispitanici	34	85,5	129	100,76	15,1
BED_{10} (Gy) kontrola	34	72	85	76,1	5,62
Preživljenje (mjeseci) ispitanici	34	7	42	21,32	9,94
Preživljenje (mjeseci) kontrola	34	6	36	15,06	6,82
Volumen tumora (cm^3) ispitanici	34	6,4	126,1	45,7	29,76
Volumen tumora (cm^3) kontrola	34	7	136	45,92	27,95
PTV (cm^3) ispitanici	34	10,4	161,6	67,04	39,94
PTV (cm^3) kontrola	34	32,8	217,6	114,07	48,28

Analiza frekvencije parametara rađena je za sljedeće parametre: dob, spol, BED_{10}, preživljenje, lokalna kontrola bolesti, sustavna progresija bolesti, primjena kemoterapije, volumen tumora, PTV, toksičnost i patohistološka dijagnoza tumora. Svaki parametar podijeljen je u 2 skupine N. Statistička značajnost omjera unutar skupine rađena je binomnim testom, a izražena vjerojatnošću P. Testna proporcija bila je 0,50.

U skupini ispitanika postojala je statistički značajna razlika unutar parametara:

1. preživljenje (P = 0,024),
2. lokalna kontrola bolesti (P = 0,000)
3. PTV (P = 0,000)
4. patohistološka dijagnoza (P = 0,000).

Unutar ostalih parametara nije bilo statistički značajne razlike.

U kontrolnoj skupini postojala je statistički značajna razlika unutar parametara:

1. lokalna kontrola bolesti (P = 0,000)
2. patohistološka dijagnoza (P = 0,000)

Unutar ostalih parametara nije bilo statistički značajne razlike.

Studentovim *t*-testom i Mann-Whitneyjevim U testom (MWU-test) testirala se raspodjela dobi i spola ispitivane i kontrolne skupine te raspodjela volumena tumora (KCV ili CTV) i planiranog ciljnog volumena (PCV ili PTV), primjene sustavnog liječenja (kemoterapije) i patohistologije tumora ispitivane i kontrolne skupine.

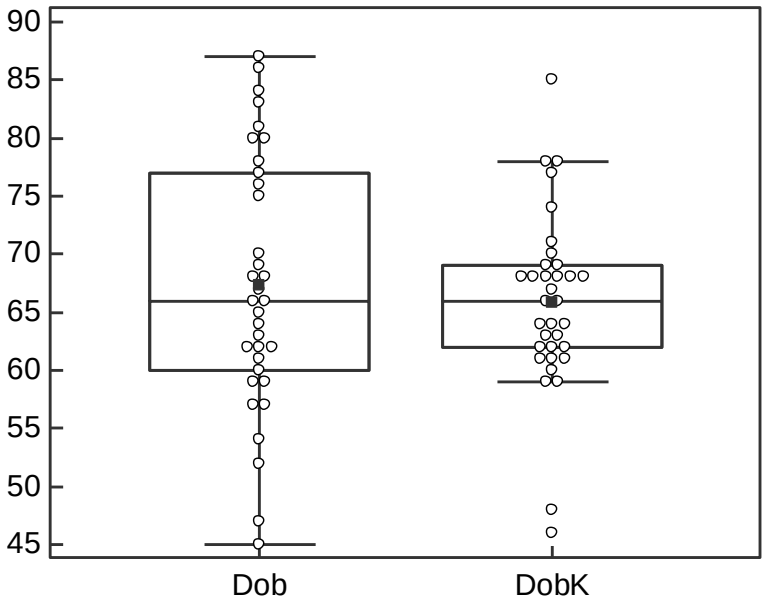
Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine u raspodjeli:

1. dobi (*t*-test = - 0,677, df = 60, P = 0,5)
2. spola (MWU-test = 476, Z = 1,446, P = 0,1483)
3. volumena tumora (*t*-test = 0,031, df = 66, P = 0,975)
4. patohistologije tumora (MWU-test = 478, Z = 0,000, P = 1,000)

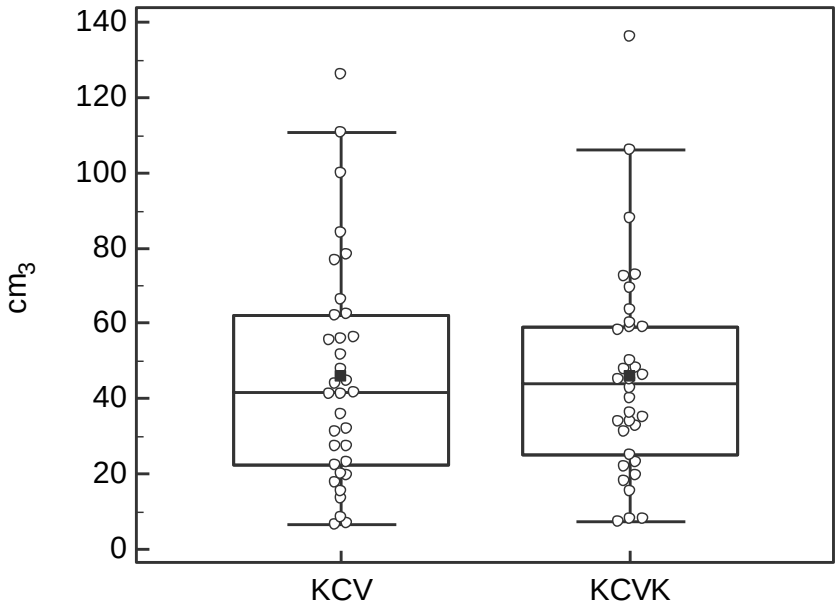
Nađena je statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne skupine u raspodjeli:

1. planiranog ciljnog volumena (PTV) (*t*-test = 4,38, df = 66, P = 0,0001)
2. primjeni protokola sustavnog liječenja (MWU-test = 407, Z = 2,099, P = 0,0358).

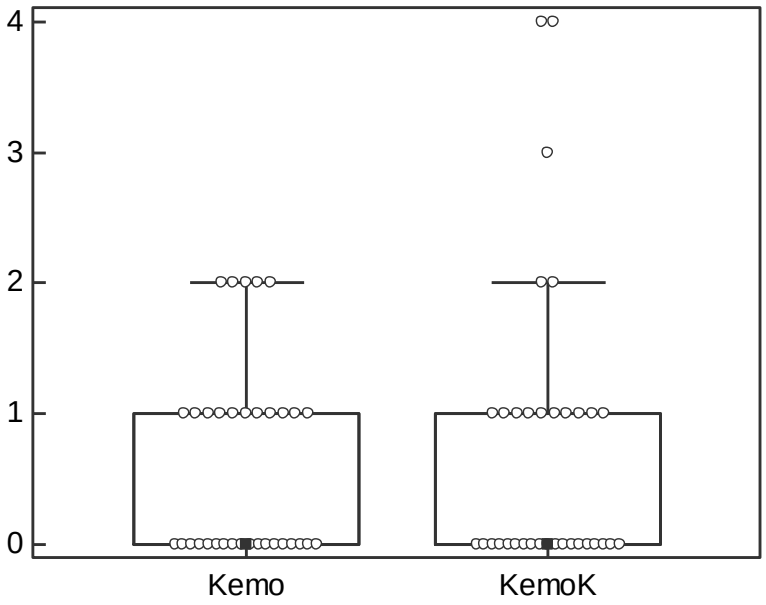
Rezultati su prikazani kutijastim dijagramima (slika 5.1, slika 5.2, slika 5.3, slika 5.4).



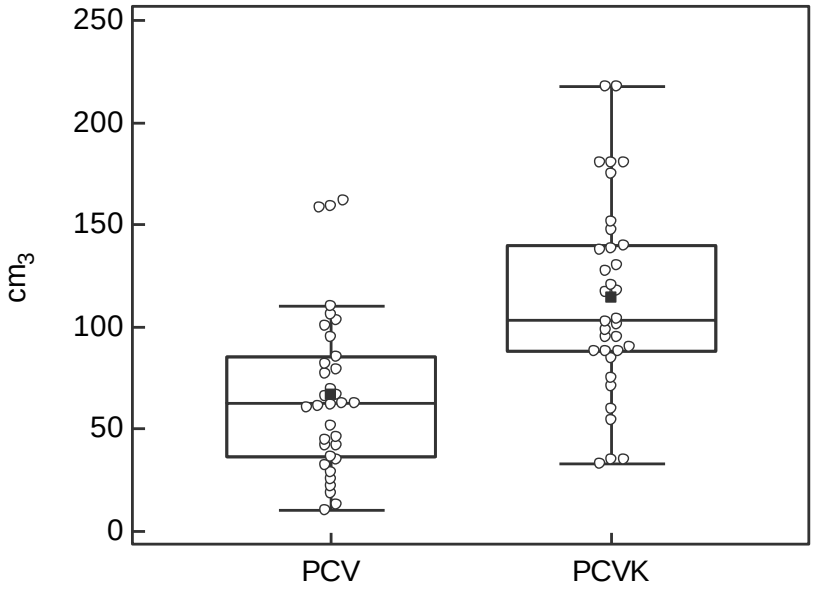
Slika 5.1. Kutijasti dijagram raspodjele dobi ispitivane (Dob) i kontrolne (DobK) skupine. Nema statistički značajne razlike između skupina *(t-test = - 0,677, df = 60, P = 0,5)*. Crni kvadratić označava aritmetičku sredinu (67,35 i 65,79 godina), a kružići pojedinačne vrijednosti.



Slika 5.2. Kutijasti dijagram raspodjele volumena tumora (kliničkog ciljnog volumena - KCV) ispitivane i kontrolne skupine. Nema statistički značajne razlike između skupina *(t-test = 0,031, df = 66, P = 0,975).* KCV = klinički ciljni volumen ispitanika, KCVK = klinički ciljni volumen kontrolne skupine. Crni kvadratić označava aritmetičku sredinu (45,7 i 45,92 cm^3), a kružići pojedinačne vrijednosti.



Slika 5.3. Kutijasti dijagram raspodjele kemoterapije ispitivane (Kemo) i kontrolne (KemoK) skupine. Postoji statistički značajna razlika između skupina *(MWU-test = 407, Z = 2,099, P = 0,0358)*. Vrste kemoterapije predstavljaju vrijednosti na ordinati: 0 = bez kemoterapije, 1 = gemcitabin, 2 = FOLFIRINOX, 3 = pembrolizumab, 4 = 5-FU. Bez kemoterapije je u ispitivanoj skupini bilo 18, a u kontrolnoj 19 osoba. Crni kvadratić označava medijan, a kružići pojedinačne vrijednosti.



Slika 5.4. Kutijasti dijagram raspodjele planiranog ciljnog volumena (PTV) ispitivane - PCV i kontrolne skupine (PCVK). Postoji statistički značajna razlika između skupina *(t-test = 4,38, df = 66, P = 0,0001*). Crni kvadratić označava aritmetičku sredinu (67,04 i 114,07 cm^3), a kružići pojedinačne vrijednosti.

5.2. Ishodi liječenja

Medijan praćenja ispitanika od dijagnoze iznosio je 16,5 mjeseci (raspon 5 – 40 mjeseci), a kontrolne skupine 13 mjeseci (raspon 5 – 36 mjeseci). Ishodi liječenja, odnosno ukupno preživljenje od dijagnoze, jednogodišnje preživljenje, jednogodišnja lokalna kontrola, lokalni status bolesti, sustavni status bolesti i toksičnost u ispitanika i kontrolne skupine prikazani su tablici 5.2. Jednogodišnje preživljenje izraženo je kao omjer broja bolesnika preživjelih najmanje 12 mjeseci i ukupnog broja bolesnika skupine, a lokalna kontrola bolesti izražena je kao omjer broja bolesnika s lokalnom regresijom ili stacionarnim stanjem i ukupnog broja bolesnika u skupini. S obzirom kako je praćenje od zadnjeg provedenog SABR-a do analize iznosilo trinaest mjeseci, oba ishoda izražavaju se kao jednogodišnji. Lokalni status bolesti (regresija, stacionarno ili progresija) te sustavni status bolesti (progresija ili stacionarno) prikazani su na dan zadnjeg radiološkog i kliničkog praćenja za svakog bolesnika. Toksičnost liječenja je prikazana kao najviša zabilježena tijekom praćenja.

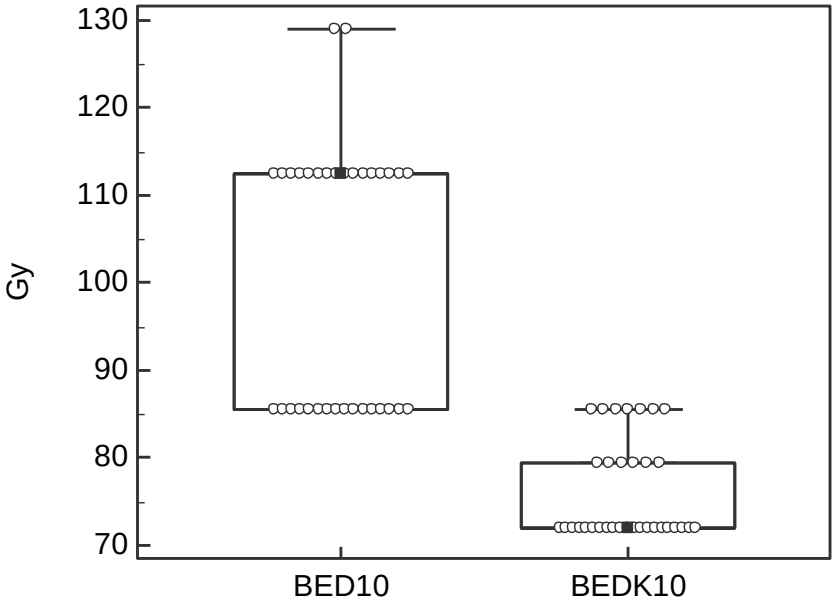
Tablica 5.2. Ishodi liječenja ispitanika i kontrolne skupine

Ishodi liječenja	**Ispitanici**	**Kontrolna skupina**
Ukupno preživljenje (mjeseci), medijan i raspon	19 (raspon 7 – 42)	15 (raspon 6 – 36)
Jednogodišnje preživljenje	85,3%	61,8%
Lokalna kontrola u prvoj godini	100%	94%
Lokalna regresija bolesti, broj bolesnika (%)	17 (50%)	8 (24%)
Lokalno stacionarna bolest, broj bolesnika (%)	16 (47%)	23 (68%)
Lokalna progresija bolesti, broj bolesnika (%)	1 (3%)	3 (9%)
Sustavna progresija bolesti, broj bolesnika (%)	15 (44%)	14 (41%)
Sustavno stacionarna bolest, broj bolesnika (%)	19 (56%)	20 (59%)
Bez toksičnosti liječenja, broj bolesnika (%)	19 (56%)	15 (44%)
Toksičnost liječenja gradusa 1, broj bolesnika (%)	11 (32%)	15 (44%)
Toksičnost liječenja gradusa 2, broj bolesnika (%)	4 (12%)	4 (12%)

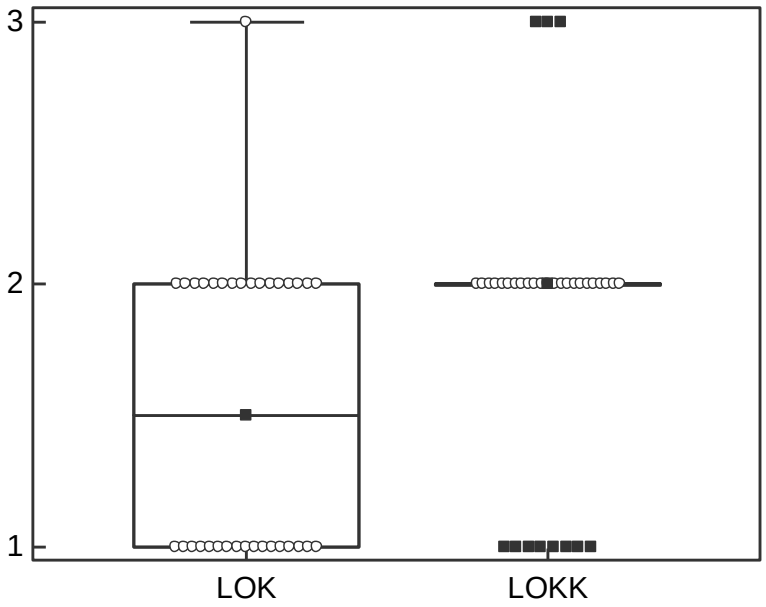
Mann-Whitneyjevim U testom (MWU-test) testirale su se raspodjele biološki efektivne doze (BED_{10}), lokalni status bolesti, preživljenja, sustavne progresije bolesti te toksičnosti liječenja.

Kutijastim dijagramima (slika 5.5, slika 5.6, slika 5.7) prikazane su raspodjele koji su Mann-Whitneyjevim U testom imale statistički značajne razlike:

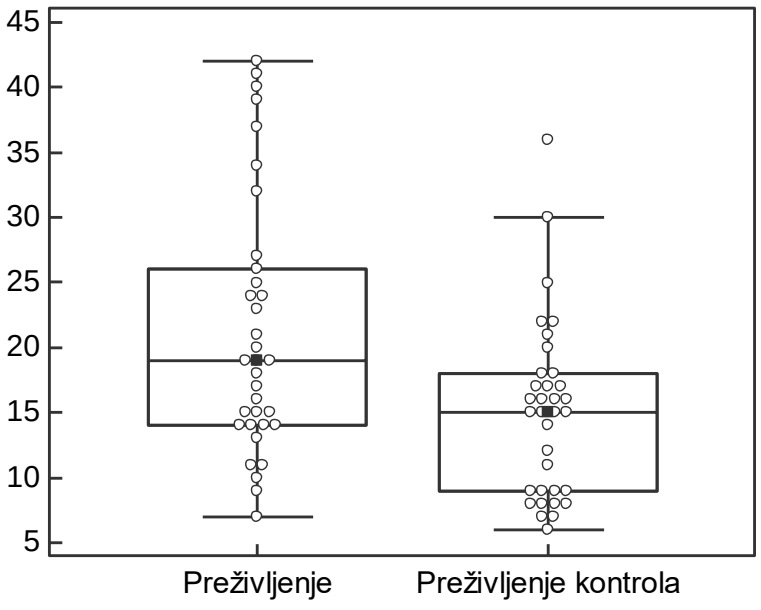
1. BED_{10} (MWU-test = 56, Z = 6,64, P = 0,0001)
2. lokalni status bolesti (MWU-test = 412,5, Z = 2,296, P = 0,0217)
3. preživljenje bolesnika (MWU-test = 365, Z = 2,614, P = 0,009)



Slika 5.5. Kutijasti dijagram raspodjele biološke efektivne doze ispitivane (BED10) i kontrolne skupine (BEDK10). Postoji statistički značajna razlika između skupina *(MWU-test = 56, Z = 6,64, P = 0,0001).* Crni kvadratić označava medijan (112,5 Gy i 72 Gy), a kružići pojedinačne vrijednosti.



Slika 5.6. Kutijasti dijagram raspodjele lokalnog statusa bolesti ispitivane (LOK) i kontrolne (LOKK) skupine. Postoji statistički značajna razlika između skupina *(MWU-test = 412,5, Z = 2,296, P = 0,0217)*. Vrijednosti na ordinati: 1 = regresija, 2 = stacionarno, 3 = progresija. Crni kvadratić označava medijan, a kružići pojedinačne vrijednosti.



Slika 5.7. Kutijasti dijagram raspodjele preživljenja ispitivane i kontrolne skupine. Postoj statistički značajna razlika između skupina *(MWU-test = 365, Z = 2,614, P = 0,009).* Crni kvadratić označava medijan (19 i 15 mjeseci), a kružići pojedinačne vrijednosti.

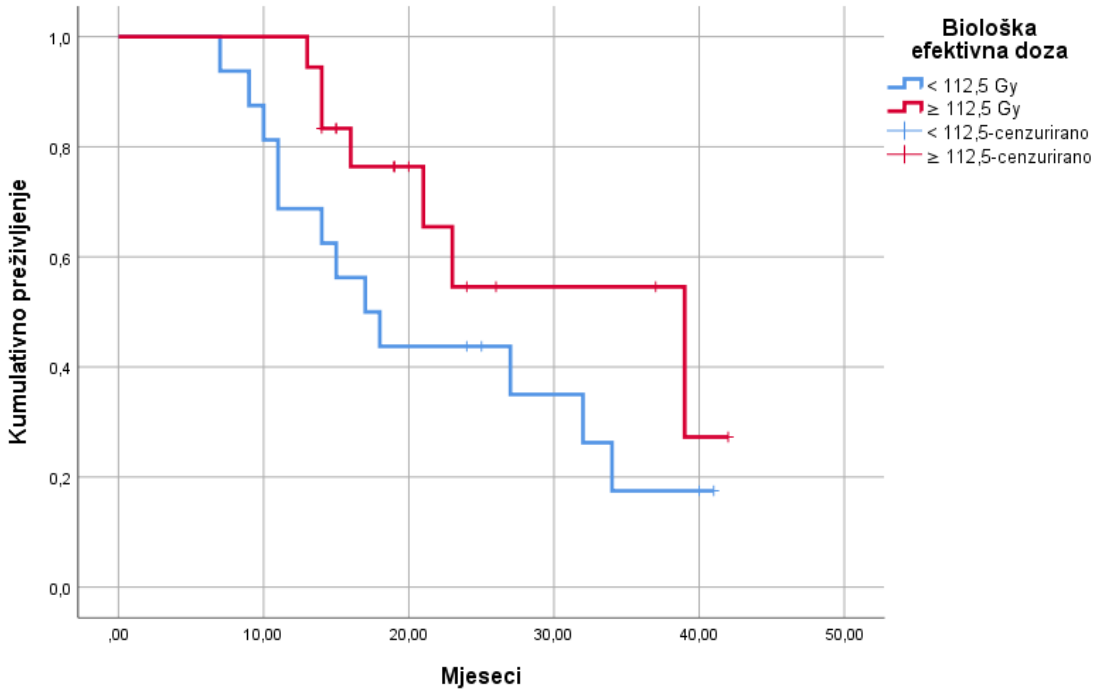
Mann-Whitneyjevim U testom nije nađena statistički značajna razlika u raspodjeli:

1. sustavne progresije bolesti ispitivane i kontrolne skupine (MWU-test = 493, Z = 1,187, P = 0,2351)
2. toksičnosti liječenja u ispitivanoj i kontrolnoj skupini (MWU-test = 518, Z = 0,505, P = 0,4206).

5.3. Utjecaj promatranih parametara na preživljenje bolesnika

Rađena je analiza utjecaja promatranih parametara na preživljenje bolesnika, posebno u skupini ispitanika i posebno u kontrolnoj skupini: dob, spol, biološki efektivna doza (BED_{10}), lokalna kontrola bolesti, sustavna progresija bolesti, primjena kemoterapije, volumen tumora (klinički ciljni volumen), planirani ciljni volumen, toksičnost liječenja i patohistologija tumora. Najvažniji rezultati utjecaja parametara prikazani su i grafički, Kaplan-Meierovim krivuljama.

U skupini ispitanika nije nađen statistički značajan utjecaj visine primjene biološki efektivne doze (BED_{10}) (Log rank (Mantel-Cox) $\chi^2 = 2,368$ (1); P = 0,124.) (slika 5.8).

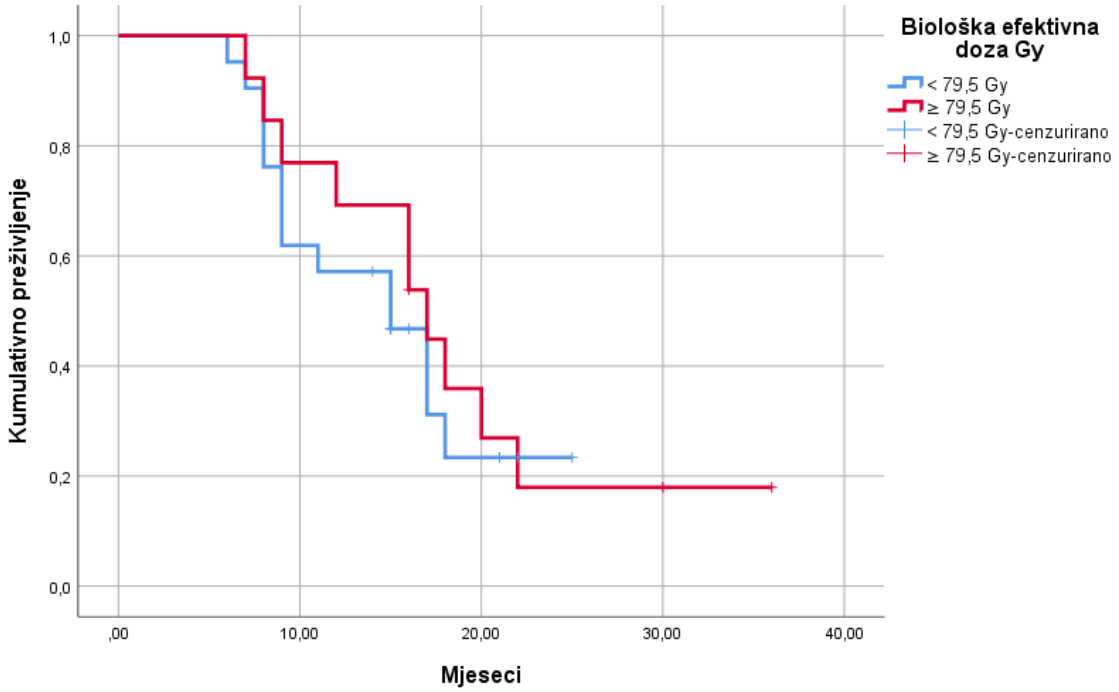


Slika 5.8. Biološka efektivna doza i Kaplan-Meierova krivulja preživljenja. Bolesnici s BED_{10} < 112,5 Gy imaju 50 % preživljenja 22,3 ± 3,1 mjesec, a medijan 17. Bolesnici s BED_{10} ≥ 112,5 Gy imaju 50 % preživljenja 30,3 ± 3,3, a medijan 39 mjeseci. Razlika nije statistički značajna. *Log rank (Mantel-Cox)* $\chi^2 = 2,368$ *(1); P = 0,124.*

Za ostale promatrane parametre u ispitanika nije nađen statistički značajan utjecaj:

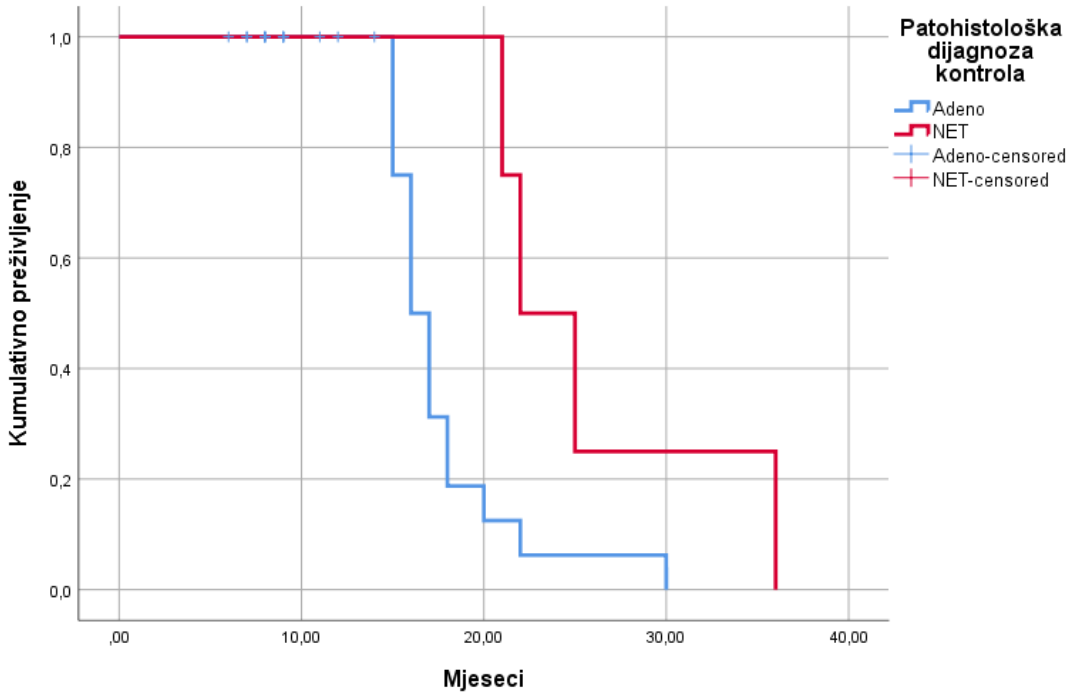
1. dob (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 0,176 (1); P = 0,675.),
2. spol (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 1,013 (1); P = 0,314.),
3. lokalna kontrola bolesti (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 0,025 (1); P = 0,875),
4. sustavna progresija bolesti (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 1,033 (1); P = 0,309),
5. primjena kemoterapije (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 0,035 (1); P = 0,852),
6. volumen tumora (klinički ciljni volumen) (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 0,038 (1); P = 0,846),
7. planirani ciljni volumen (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 0,163 (1); P = 0,68),
8. toksičnost liječenja (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 0,041 (1); P = 0,839),
9. patohistologija tumora (Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 1,764 (1); P = 0,184).

U kontrolnoj skupini nije nađen statistički značajan utjecaj visine primjene biološki efektivne doze (BED_{10}) (Log rank (Mantel-Cox) $\chi^2 = 0,204$ (1); P = 0,652.) (slika 5.9).



Slika 5.9. Biološka efektivna doza i Kaplan-Meierova krivulja preživljenja. Bolesnici s BED_{10} < 79,5 Gy imaju 50 % preživljenja 15 ± 1,5 mjeseci, a medijan 15. Bolesnici s BED_{10} ≥ 79,5 Gy imaju 50 % preživljenja 18,6 ± 2,7, a medijan 17 mjeseci. Razlika nije statistički značajna. *Log rank (Mantel-Cox)* $\chi^2 = 0,204$ *(1); P = 0,652.*

U kontrolnoj skupini nađen je statistički značajan utjecaj patohistologije tumora (Log rank (Mantel-Cox) $\chi 2 = 5,397$ (1); P = 0,020) (slika 5.10).



Slika 5.10. Patohistološka dijagnoza i Kaplan-Meierova krivulja preživljenja (kontrolna skupina). Adenokarcinom ima medijan preživljenja 16 mjeseci, a NET 22 mjeseca. Razlika je statistički značajna. *Log rank (Mantel-Cox) χ2 = 5,397 (1); P = 0,020.*

Za ostale promatrane parametre u kontrolnoj skupini nije nađen statistički značajan utjecaj:

1. dob (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 0,007 (1); P = 0,934),
2. spol (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 0,002 (1); P = 0,966),
3. lokalna kontrola bolesti (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 0,099 (1); P = 0,753),
4. sustavna progresija bolesti (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 0,114 (1); P = 0,736),
5. primjena kemoterapije (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 0,000 (1); P = 0,993),
6. volumen tumora (klinički ciljni volumen) (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 1,494 (1); P = 0,222),
7. planirani ciljni volumen (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 1,157 (1); P = 0,282),
8. toksičnost liječenja (Log rank (Mantel-Cox) χ^2 = 1,561 (1); P = 0,212).

5.4. Korelacije mjerenih parametara

U ispitanika nađena je statistički značajna negativna korelacija između primjene kemoterapije i dobi (rho = -0,349, P = 0,043), a pozitivna između muškog spola i kliničkog ciljnog volumena (rho = 0,579, P < 0,001), toksičnosti i primjene kemoterapije (rho = 0,349, P = 0,043) te planiranog kliničkog volumena i kliničkog ciljnog volumena (rho = 0,372, P = 0,030) (tablica 5.3).

Tablica 5.3. Korelacija mjerenih parametara ispitivane skupine

Varijable ispitivani		Dob	Spol		BED_{10}	Preživljenje	Lokalno	Sustavno	Kemoterapija	CTV		PTV	Toksičnost	PHD
1. Dob	Spearman's rho	—												
	P-value	—												
2. Spol	Spearman's rho	-0,235	—											
	P-value	0,182	—											
3. BED_{10}	Spearman's rho	NaN	NaN		—									
	P-value	NaN	NaN		—									
4. Preživljenje	Spearman's rho	0,076	-0,170		NaN	—								
	P-value	0,667	0,335		NaN	—								
5. Lokalno	Spearman's rho	0,155	0,120		NaN	0,112	—							
	P-value	0,382	0,498		NaN	0,527	—							
6. Sustavno	Spearman's rho	-0,046	-0,019		NaN	-0,076	0,196	—						
	P-value	0,798	0,917		NaN	0,667	0,267	—						
7. Kemoterapija	Spearman's rho	**-0,349**	0,022	*	NaN	0,221	0,185	0,112	—					
	P-value	**0,043**	0,901		NaN	0,210	0,296	0,529	—					
8. KCV	Spearman's rho	-0,099	**0,579**	***	NaN	0,015	0,208	0,099	0,169	—				
	P-value	0,577	**<0,001**		NaN	0,931	0,238	0,577	0,339	—				
9. PCV	Spearman's rho	-0,141	0,215		NaN	-0,027	-0,054	-0,276	-0,086	**0,372**	*	—		
	P-value	0,425	0,222		NaN	0,881	0,761	0,114	0,630	**0,030**		—		
10. Toksičnost	Spearman's rho	-0,046	-0,019		NaN	-0,206	0,196	0,284	**0,349**	-0,021	*	-0,068	—	
	P-value	0,798	0,917		NaN	0,241	0,267	0,103	**0,043**	0,905		0,704	—	
11. PHD	Spearman's rho	0,324	-0,138		NaN	0,236	-0,064	-0,324	-0,344	-0,120	*	0,208	-0,324	—
	P-value	0,061	0,437		NaN	0,180	0,721	0,061	0,046	0,499		0,237	0,061	—

[a] Varijanca u BED_{10} je 0

* P < .05, ** P < .01, *** P < .001

U kontrolnoj skupini nađena je statistički značajna negativna korelacija je između primjene kemoterapije i preživljenja (rho = -0,581, P < 0,001), a pozitivna između planiranog ciljnog volumena i kliničkog ciljnog volumena (rho = 0,943, P < 0,001) te toksičnosti i primjene kemoterapije (rho = 0,670, P < 0,001) (tablica 5.4).

Tablica 5.4. Korelacija mjerenih parametara kontrolne skupine

Varijable kontrola		**Dob**	**Spol**	**BED_{10}**	**Preživljenje**	**Lokalno**	**Sustavno**	**Kemoterapija**	**CTV**	**PTV**	**Toksičnost**	**PHD**
1. Dob	Spearman's rho	—										
	P-value	—										
2. Spol	Spearman's rho	0,236	—									
	P-value	0,180	—									
3. BED_{10}	Spearman's rho	0,080	0,123	—								
	P-value	0,654	0,488	—								
4. Preživljenje	Spearman's rho	0,169	0,120	0,118	—							
	P-value	0,339	0,501	0,507	—							
5. Lokalno	Spearman's rho	0,086	0,104	-0,013	0,050	—						
	P-value	0,630	0,559	0,943	0,781	—						
6. Sustavno	Spearman's rho	0,169	-0,239	0,118	-0,214	0,260	—					
	P-value	0,339	0,173	0,507	0,224	0,137	—					
7. Kemoterapija	Spearman's rho	-0,230	0,296	-0,036	**-0,581** ***	-0,068	0,142	—				
	P-value	0,190	0,089	0,838	**<0,001**	0,704	0,424	—				
8. KCV	Spearman's rho	0,000	0,294	0,246	0,000	0,311	-0,120	-0,059	—			
	P-value	1,000	0,091	0,160	1,000	0,073	0,501	0,739	—			
9. PCV	Spearman's rho	-0,056	0,236	0,290	-0,049	0,330	-0,049	-0,007	**0,943** ***	—		
	P-value	0,755	0,180	0,096	0,782	0,057	0,782	0,969	**<0,001**	—		
10. Toksičnost 1	Spearman's rho	-0,244	0,178	0,036	-0,262	0,068	0,099	**0,670** ***	-0,059	0,007	—	
	P-value	0,164	0,315	0,838	0,134	0,704	0,577	**<0,001**	0,739	0,969	—	
11. PHD	Spearman's rho	-0,022	0,000	-0,079	0,306	0,208	-0,251	-0,141	0,000	0,022	-0,227	—
	P-value	0,904	1,000	0,658	0,079	0,237	0,152	0,428	1,000	0,904	0,196	—

* P < .05, ** P < .01, *** P < .001

6. RASPRAVA

Stereotaksijska ablativna radioterapija, odnosno radiokirurgija, vrlo je mlada onkološka disciplina u usporedbi s kirurškim i citostatskim liječenjem raka gušterače. Primjerice, kirurška procedura pankreatikoduodenektomija prvi se puta spominje krajem devetnaestog stoljeća, u opisima talijanskog kirurga Alessanda Codiville iz 1898. godine. Prvu resekciju periampularnog raka gušterače izveo je njemački kirurg Walther Kausch 1909. godine, dok je američki kirurg Allen Whipple (po kojem je zahvat i nazvan) proceduru unaprijedio 1935. godine u Columbia-Presbyterian Medical Centru u New Yorku. Sustavno liječenje raka gušterače počinje ubrzo nakon registracije citostatika 5-fluorouracila 1957. godine, koji postaje osnova sustavnog liječenja do 1996. godine, kada je registriran citostatik gemcitabin koji potom postupno preuzima vodeće mjesto u sustavnom liječenju raka gušterače.

Prva objavljena studija SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače, ali i raka gušterače uopće, datira iz 2004. godine, autora Koong AC i sur. (192). U studiju je bilo uključeno petnaest bolesnika koji su primali tri biološki efektivne doze u jednoj frakciji u ciljni volumen po načelu dozne eskalacije. Tri je pacijenta primilo BED_{10} = 37,5 Gy, pet pacijenata je primilo BED_{10} = 60 Gy i sedam pacijenata BED_{10} = 87,5 Gy. Primijećeno je kako su pacijenti koji su primili najvišu dozu imali i najdužu lokalnu kontrolu, do zadnjeg praćenja (medijan 4,5 mjeseci), ili do smrti, uz medijan ukupnog preživljenja od 8 mjeseci. Zabilježena je, doduše i značajna (u 33% bolesnika) toksičnost liječenja gradusa 3. Važnost ove studije očituje se već iduće godine, citatom u uredničkom komentaru autora Cheek BS i Sccruggs RP, iz 2005. godine (193), u kojem se komentira uloga SABR-a u liječenju metastaza mozga, pluća i jetre te primarnih tumora pluća i gušterače.

U idućima godinama slijedi zamah istraživanja SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače. Tako su Koong AC i sur. 2005. godine (194) u studiji na devetnaest bolesnika, svima aplicirali BED_{10} = 87,5 Gy u tumor, u jednoj frakciji, i dobili 94% lokalnu kontrolu u prvoj godini, uz medijan preživljenja od 8 mjeseci te značajno nižu gradus 3 toksičnost liječenja, ispod 12,5%. Već spomenuti Hoyer i sur. (186) iste su godine, aplikacijom vrlo visokog BED_{10} = 112,5 Gy u tri frakcije, u studiji na dvadeset i dva bolesnika, dobili vrlo loše rezultate, jednogodišnju lokalnu kontrolu od 57%, medijan ukupnog preživljenja od svega 5,7 mjeseci i vrlo visoku, gradus 3 i 4

gastrointestinalnu toksičnost liječenja od 79%. Smatra se kako su autori neadekvatno pratili micanje tumora te su, aplicirajući vrlo visoke doze u vrlo prošireni ciljni volumen, značajno prekoračili ograničenja zračenja u okolne organe od rizika, ponajprije dvanaesnik i tanko crijevo te da je za određeni dio bolesnika smrtni ishod nastupio uslijed komplikacija liječenja.

Razvojem tehnologije i poboljšanjima tehničkih mogućnosti SABR-a, raste i svjesnost o važnosti balansiranja između adekvatne zaštite organa od rizika uz gušteraču i aplikacije visokih, ablativnih doza u tumor, od kojih su se očekivali bolji ishodi liječenja. Schellenberg D i sur. 2008. godine (195) u studiji na šesnaest bolesnika, svima su aplicirali u tumor BED_{10} = 87,5 Gy u jednoj frakciji, pritom koristeći intermitentno fiducijalno praćenje tumora i smanjenu marginu čime su značajno bolje štitili okolne organe. Rezultati su bili značajno bolji, autori su postigli 100% lokalnu kontrolu u prvoj godini, medijan preživljenja od 11,4 mjeseci i toksičnost liječenja gradusa 3 od 19%. Chang DT i sur. (196) u velikoj studiji 2009. godine na sedamdeset i sedam bolesnika također su koristili intermitentno fiducijalno praćenje tumora i smanjenu marginu te su uz aplicirani BED_{10} = 87,5 Gy u jednoj frakciji u tumor, dobili 84% jednogodišnju lokalnu kontrolu, 11,4 mjeseci medijana preživljenja te vrlo nisku toksičnost liječenja gradusa 3, od svega 5%. Zanimljive su dvije studije iz 2010. godine. Autori Polistina F i sur. (197) u studiji na trideset i tri bolesnika te Didolkar M i sur. (198) u studiji na osamdeset i pet bolesnika, aplicirali su nešto niže doze, BED_{10} = 60 Gy u tri frakcije, koristeći intermitentno fiducijalno praćenje tumora i smanjenu marginu. U obje studije toksičnost gradusa 3 je bila 0%, no i rezultati medijana preživljenja su bili niži – 10,6 mjeseci u prvoj, i 8,4 mjeseci u drugoj studiji. Lokalna kontrola u prvoj godini ostala je relativno visoka, 82,6% u prvoj, i 91,7% u drugoj studiji.

Iz navedenih podataka ranih studija SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače autori izvode zaključke kako aplikacija više doze u tumor korelira s većom lokalnom kontrolom bolesti, ali i većom toksičnošću liječenja. S druge strane zaključuje se i kako apliciranje nižih doza zračenja u svrhu zaštite okolnih organa i smanjenja toksičnosti može rezultirati lošijim ishodima liječenja. Najvažnije studije SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače provedene su unazad desetak godina, od 2011. godine. Temeljem njih formirane su današnje najvažnije onkološke smjernice liječenja lokalno uznapredovalog raka gušterače (124), a navedene su u tablici 1.12. Njihovo glavno obilježje je daljnje tehnološko usavršavanje precizne aplikacije visokih

doza u što manjem broju frakcija (ekstremno hipofrakcioniranje) te bolja zaštita okolnih organa od rizika. U svakoj od navedenih studija koristile su se u standardne metode praćenja micanja tumora opisane u Uvodu, najčešće praćenjem disanja bolesnika ili intermitentnog fiducijalnog praćenja tumora.

Prije rasprave o rezultatima disertacije, smatramo kako je potrebno provesti analizu prikazanih rezultata navedenih studija te utvrditi u kojoj mjeri rezultati dobiveni u kontrolnoj skupini ovog istraživanja adekvatno odražavaju rezultate standardnog SABR-a. Pretragom po bazama znanstvenih podataka (PubMed, Current Contents, Web of Science, Scopus…) ne nalazi se do sada objavljenih radova o SABR-u raka gušterače uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora sustavom Calypso® Extracranial Tracking. S te strane, ovo je prvi znanstveni rad koji se bavi usporedbom ishoda SABR-a eskalacijom doze zračenja uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora s ishodima standardnih, u literaturi objavljenih oblika SABR-a lokalno uznapredovalog raka gušterače. Ta činjenica naglašava važnost navedene analize.

Broj bolesnika u objavljenim studijama kretao se u rasponu od N = 11 do N = 95, uz srednju vrijednost od N = 39 bolesnika po studiji. Medijani praćenja kretali su se u rasponu od 4,5 mjeseci do 18 mjeseci, uz srednju vrijednost od 13,5 mjeseci. Jednogodišnja lokalna kontrola u studijama bila je širokog raspona, od 40% do 100%, uz srednju vrijednost od 83%. Medijani ukupnog preživljenja također su bili u širokom rasponu, od 5,7 mjeseci do 21 mjesec, uz srednju vrijednost od 13,6 mjeseci. Većina studija nije prijavljivala toksičnost liječenja gradusa 3. Biološki efektivne doze aplicirane u tumor kretale su se u vrlo srokom rasponu od 37,5 Gy do 112,5 Gy, uz srednju vrijednost od 68,5 Gy. U ovom istraživanju broj bolesnika u kontrolnoj skupini iznosio je N = 34. Medijan praćenja bolesnika bio je 13 mjeseci. Jednogodišnja lokalna kontrola iznosila je 94%. Medijan ukupnog preživljenja bolesnika iznosio je 15 mjeseci. Nije bilo toksičnosti gradusa 3. Medijan biološki efektivne doze zračenja u tumor iznosio je 72 Gy. Metode praćenja bazirale su se na praćenju micanja bolesnika izazvanih disanjem. Kada u kontekst rezultata objavljenih studija stavimo rezultate dobivene u kontrolnoj skupini ovog istraživanja, smatramo da se može reći kako se rezultati kontrolne skupine vrlo dobro uklapaju u rezultate najvažnijih objavljenih studija i da vjerno odražavaju rezultate liječenja standardnim SABR-om, prema apliciranoj dozi, prema metodama praćenja i prema ishodima liječenja.

Statističkom analizom skupine ispitanika i kontrolne skupine istraživanja, nalazi se kako su one po karakteristikama bile dobro ujednačene, odnosno da nije bilo statistički značajne razlike među njima prema dobi ispitanika (*t*-test, P = 0,5), prema njihovom spolu (MWU-test, P = 0,1483), jednako kao ni u veličinama primarnog tumora, odnosno GTV-a (*t*-test, P = 0,975). Nije bilo niti statistički značajnih odstupanja u raspodjeli patohistoloških dijagnoza primarnih tumora (adenokarcinom i islet cell karcinom) između skupina (MWU-test, P = 1,000). Postojala je statistički značajna razlika u primjeni kemoterapije između skupina, ali ona se odnosila na razliku protokola koji su bili primjenjivani unutar skupina (MWU-test, P = 0,0358). Skupina ispitanika primala je samo protokole na bazi gemcitabina ili FOLFIRINOX, dok su pojedini bolesnici iz kontrolne skupine primali još i pembrolizumab ili 5-fluorouracil. Podjednak je udio bolesnika u obje skupine koji nije primao sustavno liječenje, u skupini ispitanika 53%, a u kontrolnoj skupini 56% bolesnika.

Toksičnost liječenja bila je je podjednaka u obje skupine, u skupini ispitanika medijan vrijednosti bio je „bez toksičnosti“, dok je medijan u kontrolnoj skupini bio „toksičnost gradusa 1“, no nije nađena statistički značajna razlika (MWU-test, P = 0,4206) u raspodjeli toksičnosti liječenja između skupina. To se može tumačiti na dva načina. Prvi, SABR uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje tumora značajno ne smanjuje toksičnost liječenja. Drugi, apliciranje više doze zračenja uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje značajno ne povećava toksičnost liječenja u odnosu na standardni SABR.

Ono što se uočava je kako je planirani ciljni volumen u kontrolnoj skupini bio statistički značajno veći (*t*-test, P = 0,0001) te je iznosio 114,07 cm^3 (s rasponom od 32,8 – 217,6 cm^3), u odnosu na volumen u ispitivanoj skupini, koji je iznosio 67,04 cm^3 (s rasponom 10,4 – 161,6 cm^3). Kako nije bilo statistički značajne razlike u veličini primarnog tumora između skupina, može se zaključiti kako je to izravna posljedica potrebe dodavanja većih preporučenih sigurnosnih margina (5 – 10 mm) na tumor radi kompenzacije manje preciznog praćenja micanja tumora u kontrolnoj skupini. U ispitivanoj skupini preporučena sigurnosna margina bila je značajno manja (2 – 3 mm) radi primjene kontinuiranog intrafrakcijskog praćenja micanja tumora, što je dovelo i do manjeg PTV-a.

Sljedeći rezultat najvjerojatnije je izravna posljedica manjeg planiranog ciljnog volumena u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu, a to je statistički značajno veći (MWU-test, P = 0,0001) medijan biološki efektivne doze aplicirane u tumor u skupni ispitanika, koji je iznosio 112,5 Gy (s rasponom 85,5 – 129 Gy), nasuprot medijanu biološki efektivne doze u kontrolnoj skupini, koji je iznosio 72 Gy (s rasponom 72 – 85,5 Gy). Manji planirani ciljni volumen u ispitivanoj skupini u značajno se manjoj mjeri preklapao s konturama organa od rizika u neposrednoj okolini tumora te je izravno pridonio mogućnosti aplikacije veće biološki efektivne doze u tumor uz istovremeno manje ozračivanje okolnih organa. Rezultat podupire dio hipoteze ove disertacije, kako je uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora tijekom SABR-a i uz poštivanje ograničenja za organe od rizika, moguće provesti značajnu eskalaciju doze u tumor. Primjerice, u već spomenutoj studiji autora Hoyer i sur. iz 2005. godine (186) u tumor je aplicirana jednako visoka biološki efektivna doza (BED_{10} = 112,5 Gy), ali su dobiveni već opisani vrlo loši ishodi liječenja, ponajprije zbog neadekvatnog praćenja micanja tumora tijekom zahvata (provođena je samo imobilizacija bolesnika).

Usporedba lokalne kontrole bolesti bila je jedan od glavnih ciljeva ovog istraživanja. Jednogodišnja lokalna kontrola bolesti bila je podjednaka u obje skupine. U skupini ispitanika iznosila je 100%, a u kontrolnoj skupini 94%. Oba su rezultata u skladu s rezultatima opisanim u dosadašnjim studijama. No, kada se promotri učinak eskalacije doze na lokalni odgovor tumora, uočava se značajna razlika. Veća aplicirana doza postigla je statistički značajno bolji lokalni odgovor primarnog tumora (MWU-test, P = 0,0217) u ispitivane skupine, u kojoj je medijan odgovora bio između regresivne dinamike tumora i stacionarnog stanja, dok je u kontrolnoj skupini medijan lokalnog odgovora bio stacionarno lokalno stanje. U skupini ispitanika lokalnu progresiju bolesti imao je samo jedan bolesnik (3%), dok su u kontrolnoj skupini tri bolesnika (9%) imala lokalnu progresiju u tijeku praćenja nakon SABR-a. Iako su lokalna regresija bolesti i lokalno stacionarno stanje u kliničkom smislu imali jednaku vrijednost u odnosu na lokalnu progresiju bolesti, pokazano je kako je statistički značajno bila izraženija tendencija ka lokalnoj regresiji primarnog tumora u ispitivane skupine.

Nasuprot rezultatu lokalne kontrole bolesti, između skupina ispitanika i kontrolne skupine nije nađena statistički značajna razlika između sustavne kontrole bolesti (MWU-test, P = 0,2351), iako je medijan u ispitanika bilo sustavno stacionarno

stanje, a u kontrolne skupine sustavna progresija bolesti. Smatramo kako je ovaj rezultat zanimljivo sagledati u kontekstu ukupnog biološkog tijeka lokalno uznapredovalog raka gušterače. Zaključci autora svih studija navedenih u ovoj raspravi potvrđuju dvije stvari. Prva, SABR-om se općenito uspijeva postići vrlo dobra lokalna kontrola bolesti. Druga, gotovo svi bolesnici u daljnjem tijeku bolesti razvijaju udaljeni rasap bolesti, koji biva i uzrok smrti bolesnika. Rezultati ovog istraživanja uklapaju se u te nalaze. Uzrok toga nije još sasvim jasan, no najvjerojatnije se u lokalno uznapredovalog raka gušterače u trenutku dijagnoze u većine bolesnika nalazi neotkrivena udaljena metastatska bolest. Poboljšana lokalna kontrola bolesti vjerojatno usporava daljnji zloćudni tijek bolesti, no ne uspijeva je u većoj mjeri zaustaviti. Stoga je potrebno daljnje unaprjeđivanje ukupne dijagnostike bolesti, kao i sustavnog onkološkog liječenja u ovih bolesnika.

Sljedeći cilj ovog istraživanja klinički je zasigurno i najvažniji u procjeni učinkovitosti stereotaksijske ablativne radioterapije uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja tumora, a riječ je o ukupnom preživljenju liječenih bolesnika. Jednogodišnje preživljenje u skupini ispitanika bilo je veće i iznosilo je 85,3%, nasuprot jednogodišnjem preživljenju od 61,8% u kontrolnoj skupini. Bolesnici iz ispitivane skupine imali su medijan preživljenja od 19 mjeseci (s rasponom 7 – 42 mjeseca), dok su bolesnici iz kontrolne skupine imali medijan preživljenja od 15 mjeseci (s rasponom 6 – 36 mjeseci), uz statistički značajnu razliku (MWU-test, P = 0,009). S obzirom na kliničku važnost ovog ishoda liječenja, provedene su daljnje statističke analize utjecaja mjerenih parametara na preživljenje u obje skupine.

Nije nađen statistički značajan utjecaj dobi bolesnika na preživljenje ni u ispitivanoj (P = 0,675) ni u kontrolnoj skupini (P = 0,934). Jednako nije bilo utjecaja spola bolesnika ni u ispitivanoj (P = 0,314), ni u kontrolnoj skupini (P = 0,966). Primjena sustavnog liječenja (kemoterapije) nije imala statistički značajnog utjecaja na preživljenje u skupini ispitanika (P = 0,852) u kojoj je medijan preživljenja podskupine koja je primala sustavno liječenje bio 24 mjeseci, a medijan podskupine koja nije primala sustavno liječenje 23 mjeseci, kao ni u kontrolnoj skupini, u kojoj su medijani preživljenja bili jednaki u obje podskupine, i iznosili su 17 mjeseci (P = 0,993).

Toksičnost liječenja nije imala statistički značajnijeg utjecaja na preživljenje, ni u skupini ispitanika (P = 0,839), ni u kontrolnoj skupini (P = 0,212). To se može objasniti

činjenicom kako je ukupna lokalna gastrointestinalna toksičnost SABR-a u obje skupine bila vrlo niska, te se nije ni očekivao njen značajniji negativan utjecaj na preživljenje. 56% bolesnika u skupini ispitanika nije imalo toksičnosti liječenja, 32% bolesnika je imalo blage tegobe (gradus 1), a samo 12% umjerene tegobe (gradus 2) izazvane liječenjem. U kontrolnoj skupini 44% bolesnika je bilo bez toksičnosti, 44% je imalo blage tegobe, a samo 12% umjerene. Raniji radovi prijavljivali su veće toksičnosti liječenja, primjerice Mahadevan i sur. 2011. godine (167) gradusa 3 od 40%, te Tozzi i sur. 2013. godine (170) gradusa 3 od 20%. Kasniji radovi pretežno ne prijavljuju toksičnost liječenja gradusa 3 ili je ona do 5%.

Lokalni status bolesti (regresija i stacionarna bolest nasuprot progresiji bolesti) tijekom praćenja nakon SABR-a nije imao statistički značajnog utjecaja na preživljenje u skupini ispitanika (P = 0,875), kao ni u kontrolnoj skupini (P = 0,753). Sustavni status bolesti (sustavno stacionarno nasuprot sustavnoj progresiji) tijekom praćenja nakon SABR-a također nije imao utjecaja na preživljenje u skupini ispitanika (P = 0,309), kao ni u kontrolnoj skupini (P = 0,736). Pojedini autori, primjerice Brunner i sur. u studiji iz 2015. godine (162) i Comito i sur. u studiji iz 2017. godine (174) pokazali su kako lokalna kontrola bolesti ima pozitivnog utjecaja na preživljenje, ali samo u bolesnika koji su proveli kompletno sustavno liječenje te se može zaključiti kako ni lokalna kontrola, ni sustavna kontrola same za sebe ne mogu biti prognostički čimbenici ukupnog preživljenja.

Veličina primarnog tumora kroz brojne studije se provlači kao mogući važan čimbenik u prognozi ishoda SABR-a, ali i tehničke mogućnosti provođenja zahvata, iako su rezultati proturječni. S te je strane zanimljiv rad autora Comito T i sur., objavljen 2017. godine (174) u kojem je nađeno kako manji volumen tumora (promjer lezije < 3,5 cm) korelira s boljim ishodima SABR-a, ponajviše s lokalnom kontrolom. Zasigurno postoji korelacija veličine primarnog tumora (stadija bolesti) i ishoda liječenja, ali smatramo kako ovdje treba uzeti u obzir i utjecaj metoda praćenja. U navedenoj studiji autori su koristili metode ograničavanja respiratornog micanja tumora tijekom SABR-a abdominalnom kompresom, koja ima kao negativnu posljedicu približavanje („utiskivanje“) okolnih organa prema tumoru. Medijan volumena tumora u navedenoj studiji bio je 23,97 cm^3 (uz raspon 3,66 – 53,59 cm^3), a medijan PTV-a iznosio je 64,73 cm^3 (uz raspon 21,3 – 127,41 cm^3), odnosno, medijan PTV bio je 2,7 puta veći od medijana volumena tumora. Za usporedbu, u ovom istraživanju u skupini ispitanika

medijan PTV-a bio je 1,5 puta veći od medijana volumena tumora. Ostali autori koristili su abdominalnu kompresu i druge metode praćenja respiratornog gibanja tumora, koje zahtijevaju veće sigurnosne margine, što povećava zračeni volumen. U oba slučaja moguće je da se i negativne karakteristike metoda više očituju kod većih tumora. U ovom istraživanju nije nađeno statistički značajnog utjecaja volumena lezije na preživljenje bolesnika ni u skupini ispitanika (P = 0,846), ni u kontrolnoj skupini (P = 0,222). Jednako nije nađeno statistički značajnog utjecaja veličine planiranog ciljnog volumena na preživljenje bolesnika ni u skupini ispitanika (P = 0,68), ni u kontrolnoj skupini (P = 0,282). Smatramo kako bi ovdje mogla biti riječ i o utjecaju ukupne tehnološke naprednosti sustava linearnog akceleratora na kojem se provodio SABR u obje skupine. Calypso® sustav u ispitanika je dopuštao upotrebu vrlo malih margina (2-3 mm) oko tumora za generiranje PTV-a, što je značajno smanjivalo volumen zračenja u organizmu i pridonosilo poštedi od zračenja okolnih organa od rizika. U kontrolnoj skupini također se koristio vrlo napredan sustav za optičko praćenje bolesnika OSMS®, koji je također omogućavao upotrebu najmanjih od preporučenih (5 – 10 mm) margina oko tumora tijekom praćenja micanja bolesnika u standardnom SABR-u.

Kada se analizirao utjecaj visine aplicirane biološki efektivne doze u tumor na preživljenje, dobiveni su zanimljivi rezultati. Nije nađeno statistički značajnog utjecaja visine BED_{10} na preživljenje ni u ispitivanoj skupini (P = 0,124), ni u kontrolnoj skupini (P = 0,652). Ovdje treba istaknuti dvije stvari. Prva, statistički značajna je bila razlika u medijanima apliciranih biološki efektivnih doza između skupina (BED_{10} = 112,5 Gy u ispitanika nasuprot BED_{10} = 72 Gy u kontrolnoj skupini). Druga, jasno je statistički značajno bolje preživljenje bilo u skupini ispitanika. Smatramo da se može zaključiti kako je ukupno viši medijan doze pridonio značajno boljem preživljenju bolesnika ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu, ali same varijacije apliciranih doza nisu imale značajnijeg učinka unutar skupina. Do vrlo sličnih zaključaka došli su i autori triju studija, objavljenih 2019. godine, Zhu X i sur, Bruynzeel AME i sur, te Reyngold M i sur. (180 – 182), kako je za pun ablativni učinak na rak gušterače potrebno aplicirati biološki efektivne doze veće od 100 Gy.

U skupini ispitanika patohistologija tumora nije statistički značajno utjecala na preživljenje bolesnika (p = 0,184), dok je u kontrolnoj skupini primijećen statistički značajan utjecaj (p = 0,020), odnosno bolesnici s islet cell karcinomom su imali statistički značajno duže preživljenje (medijan 22 mjeseca), za razliku od bolesnika s

adenokarcinomom (medijan 16 mjeseci). Poznato je da je islet cell karcinom gušterače biološki manje agresivan od adenokarcinoma te se čini kako je radiobiološki učinak viših apliciranih biološki efektivnih doza u tumor povoljan u smislu jednakog učinka na tumore gušterače, neovisno o njihovoj patohistologiji, odnosno biološkoj agresivnosti.

Analizom korelacija mjerenih parametara Spearmanovim rang korelacijskim koeficijentom rho u obje skupine pretežno se došlo do očekivanih zaključaka. U skupini ispitanika očekivano su stariji bolesnici u manjoj mjeri dobivali sustavno liječenje *(rho = -0,349, p = 0,043)* te su očekivano bolesnici koji su primali sustavno liječenje imali i veću toksičnost liječenja (*rho = 0,349, p = 0,043)*. Veći volumen primarnog tumora očekivano je imao i veći PTV (*rho = 0,372, p = 0,030)*, što znači da su korištene margine bile ujednačene. Ispitanici muškog spola imali su veće volumene primarnih tumora (rho = 0,579, p < 0,001), što je vjerojatno posljedica biološke varijabilnosti. U kontrolnoj skupini su očekivano bolesnici koji su primali sustavno liječenje imali i veću toksičnost liječenja (rho = 0,670, p < 0,001), ali i lošije preživljenje, što nije bilo očekivano, a vjerojatno je posljedica pridodane toksičnosti sustavnog liječenja (rho = -0,581, p < 0,001). Veći volumen primarnog tumora u kontrolnoj skupini također očekivano je imao i veći PTV (rho = 0,943, p < 0,001), što znači da su korištene margine bile ujednačene.

7. ZAKLJUČCI:

Temeljem dobivenih rezultata, a nakon rasprave i usporedbe s rezultatima recentnih studija može se zaključiti:

1. Aplikacija većih biološki efektivnih doza u tumor uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje tijekom stereotaksijske ablativne radioterapije značajno poboljšava ukupno preživljenje bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom gušterače, neovisno o patohistološkom tipu tumora te značajno poboljšava lokalnu kontrolu bolesti u smislu izraženije radiološke regresivne dinamike primarnog tumora.
2. Aplikacija većih biološki efektivnih doza u tumor uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje tijekom stereotaksijske ablativne radioterapije značajno ne smanjuje toksičnost liječenja, ali ni ne dovodi do značajno veće toksičnosti.
3. S obzirom na navedeno može se zaključiti kako postoji veća učinkovitost stereotaksijske ablativne radioterapije eskalacijom biološki efektivne doze uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje micanja neresektabilnog lokalno uznapredovalog raka gušterače u ishodima liječenja: lokalnoj kontroli bolesti, ukupnom preživljenju i toksičnosti, u usporedbi sa standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom konvencionalnim dozama.
4. S obzirom kako nije nađeno značajnog utjecaja dobi i spola bolesnika, volumena primarnog tumora i planiranog ciljnog volumena, primjene sustavnog liječenja, lokalne i sustavne kontrole bolesti, kao ni patohistologije tumora na preživljenje, može se zaključiti kako veća učinkovitost stereotaksijske ablativne radioterapije proizlazi iz mogućnosti davanja većih biološki efektivnih doza u tumor uz pomoć kontinuiranog intrafrakcijskog praćenja micanja tumora.
5. Aplikacija većih biološki efektivnih doza u tumor uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje tijekom stereotaksijske ablativne radioterapije nema značajnog utjecaja na sustavnu kontrolu bolesti, koja ostaje i dalje glavni uzrok neuspjeha liječenja.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi postoji li veća učinkovitost stereotaksijske ablativne radioterapije lokalno uznapredovalog raka gušterače eskalacijom biološki efektivne doze zračenja uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje u rezultatima ishoda liječenja (preživljenju bolesnika, lokalnoj kontroli bolesti i toksičnosti liječenja) u usporedbi sa standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom.

Nacrt studije: Provedena je retrospektivna studija usporedbe podataka navedenih ishoda liječenja dobivenih iz bolničke baze između skupine ispitanika liječenih stereotaksijskom ablativnom radioterapijom uz eskalaciju doze i kontrolne skupine liječene standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom.

Bolesnici i metode: Svaka skupina sastojala se od 34 bolesnika liječenih u Specijalnoj bolnici Radiochirurgia Zagreb, u razdoblju od travnja 2017. do listopada 2019. godine. Medijan doze u ispitanika iznosio je 112,5 Gy, uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje sustavom Calypso® Extracranial Tracking, a medijan doze u kontrolne skupine iznosio je 72 Gy, uz standardne metode praćenja respiratornog micanja bolesnika. Utvrđivanje rezultata liječenja provodilo se kliničkim i radiološkim praćenjem prema RECIST kriterijima.

Rezultati: Bolesnici iz skupine ispitanika imali su značajno duže preživljenje (medijan 19 mjeseci) u odnosu na bolesnike iz kontrolne skupine (medijan 15 mjeseci) neovisno o patohistološkom tipu (adenokarcinom ili islet cell karcinom) primarnog tumora (P = 0,009), bolju lokalnu kontrolu bolesti u smislu tendencije primarnog tumora radiološkoj regresiji nakon SABR-a (P = 0,0217), uz jednaku toksičnost liječenja (P = 0,4206). Nije nađeno značajnih utjecaja dobi i spola bolesnika, volumena primarnog tumora i planiranog ciljnog volumena, primjene sustavnog liječenja, lokalne i sustavne kontrole bolesti, kao ni patohistologije tumora na preživljenje bolesnika u obje skupine.

Zaključak: Dokazana je veća učinkovitost stereotaksijske ablativne radioterapije lokalno uznapredovalog raka gušterače eskalacijom biološki efektivne doze zračenja uz kontinuirano intrafrakcijsko praćenje u rezultatima ishoda liječenja (preživljenju bolesnika, lokalnoj kontroli bolesti i toksičnosti liječenja) u usporedbi sa standardnom stereotaksijskom ablativnom radioterapijom.

9. SUMMARY

Efficiency of stereotactic ablative radiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer using dose escalation with continuous intrafractional motion management

Objectives: To determine whether there exists a higher efficiency of stereotactic ablative radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer using biologically effective dose escalation with continuous intrafraction motion management in treatment outcomes (overall survival, local control and toxicity) compared with standard stereotactic ablative radiotherapy.

Study design: A retrospective study was conducted comparing the data from the treatment outcomes obtained from the hospital database among between the tested group of patients, treated with stereotactic ablative radiotherapy using dose escalation, and the control group, treated with standard stereotactic ablative radiotherapy.

Patients and methods: Each group consisted of 34 patients treated at the Special Hospital Radiochirurgia Zagreb from April 2017 to October 2019. The median dose in the tested group was 112.5 Gy, with continuous intrafraction motion management using the Calypso® Extracranial Tracking system, whereas the median dose in the control group, using standard methods for the respiratory motion managements was 72 Gy. Determination of treatment results was performed by clinical and radiological follow up according to RECIST criteria.

Results: Patients from the tested group experienced significantly longer survival (median of 19 months) compared to patients from the control group (median of 15 months) regardless of the pathohistology (adenocarcinoma or islet cell carcinoma) of the primary tumor ($P = 0.009$), and better local control in terms of the tendency of the primary tumor towards radiological regression after SABR ($P = 0.0217$). Treatment toxicities were equal ($P = 0.4206$). No significant influences of age and sex of patients, primary tumor volume and planning target volume, systemic treatment, local and systemic disease control, or tumor pathohistology on overall survival were found.

Conclusion: A higher efficiency of stereotactic ablative radiotherapy using biologically effective dose escalation with continuous intrafraction motion management, in treatment outcomes (overall survival, local control and toxicity), compared to standard stereotactic ablative radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer has been demonstrated.

10. LITERATURA

1. Cellini F, Arcelli A, Simoni N, Caravatta L, Buwenge M, Calabrese A, i sur. Basics and Frontiers on Pancreatic Cancer for Radiation Oncology: Target Delineation, SBRT, SIB technique, MRgRT, Particle Therapy, Immunotherapy and Clinical Guidelines. Cancers (Basel). 2020;12(7):1729. doi: 10.3390/cancers12071729.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J. Clin 2018;68:7-30.
4. StatBite. U.S. pancreatic cancer rates. J Natl Cancer Inst. 2010;102:1822.
5. Worni M, Guller U, White RR, Castleberry AW, Pietrobon R, Cerny T, i sur. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. Pancreas 2013;42:1157-1163. doi: 10.1097/MPA.0b013e318291fbc5.
6. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. Dostupno na adresi: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html. Datum pristupa: 05.11.2021.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/. Datum pristupa: 04.11.2021.
8. Anderson MA, Zolotarevsky E, Cooper KL, Sherman S, Shats O, Whitcomb DC, i sur. Alcohol and tobacco lower the age of presentation in sporadic pancreatic cancer in a dose-dependent manner: a multicenter study. Am J Gastroenterol2012;107:1730-1739. doi: 10.1038/ajg.2012.288.
9. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, i sur. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Ann Oncol 2012;23:1880-1888. doi: 10.1093/annonc/mdr541.
10. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW, i sur. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. Am J Gastroenterol 2007;102:2696-2707. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01510.x.
11. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, i sur. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Am J Epidemiol 2009;170:403-413. doi: 10.1093/aje/kwp134.
12. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;62:699-708.
13. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, i sur. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2010;126:2394-2403. doi: 10.1002/ijc.24907.
14. Mancuso TF, El-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. J Occup Med 1967;92:277-285.
15. Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, Leof ER, Hawthorne KM, Bamlet WR, i sur. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control 2015;26:1583—1591. doi: 10.1007/s10552-015-0652-y.

16. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1635-1644 e1635.
17. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, i sur. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the lntemational Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2012;23:374-382. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
18. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, i sur. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer. 2015 Feb 3;112(3):580-93. doi: 10.1038/bjc.2014.579.
19. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. Cancer Causes Control. 2009 Nov;20(9):1723-1731. doi: 10.1007/s10552-009-9424-x.
20. Majumder S, Bockorny B, Baker WL, Dasanu CA. Association between HBsAg positivity and pancreatic cancer: a meta-analysis. J Gastrointest Cancer 2014;45:347-352.
21. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005;129:504-511. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.
22. Raghavan SR, Ballehaninna UK, Chamberlain R. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review. Pancreas 2013;42:1210- 1217.
23. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, i sur. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004;64:2634- 2638. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3823.
24. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, i sur. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. Clin Cancer Res 2008;14:7151-7157. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0403.
25. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). Int J Cancer 2000;87:809- 811.
26. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, i sur. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:214-221. doi: 10.1093/jnci/95.3.214.
27. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Ghadirian P, i sur. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer 2012;107:2005-2009. doi: 10.1038/bjc.2012.483.
28. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, i sur. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology 2012;12:183-197. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
29. American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual, 8. izd, 2017., AJCC
30. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC., i sur. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-1733. doi: 10.1245/s10434-009-0408-6.
31. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, i sur. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus

statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. Gastroenterology 2014;146:291-304.e291. https://doi.org/10.1148/radiol.13131184.
32. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;62:1301-1308.
33. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. Am J Surg 1994;167:104- 111.
34. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. Radiol Clin North Am 2002;40:1263-1272.
35. House MG, Yeo CJ, Cameron JL, Campbell KA, Schulick RD, Leach SD, i sur. Predicting resectability of periampullary cancer with three-dimensional computed tomography. J Gastrointest Surg 2004;81280-288. doi: 10.1016/j.gassur.2003.12.011.
36. Klauss M, Schöbinger M, Wolf I, Werner J, Meinzer HP, Kauczor HU, i sur. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. World J Gastroenterol 2009;15:5827-5832. doi:10.3748/wjg.15.5827
37. McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, Cohan RH, Korobkin M, Gebremariam A. Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. Radiology 2001 Jul;220(1):97-102. doi: 10.1148/radiology.220.1.r01jl1897. PMID: 11425979.
38. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, Manos LL, Cameron JL, Zheng L, i sur. Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer. AJR Am J Roentgenol 2015;204:W37-42. doi: 10.2214/AJR.13.12439.
39. Walters DM, Lapar DJ, de Lange EE, Sarti M, Stokes JB, Adams RB, i sur. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2011;18:2764-2771. doi: 10.1245/s10434-011-1693-4.
40. Schima W, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. Top Magn Reson Imaging 2007;18:421-429.
41. Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. Top Magn Reson Imaging 2009;20:3-9.
42. Inoue K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nabae T, Yokohata K, Ogawa Y, i sur. Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography. Gastrointest Endosc 2003;58:510-515. doi: 10.1067/s0016-5107(03)01962-x.
43. Li JH, He R, Li YM. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg 2014;31:297-305.
44. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2004;99:844-850.
45. Deerenberg EB, Poley JW, Hermans JJ, Ganesh S, van der Harst E, van Eijck CH. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. Dig Surg 2011;28:398-403. doi: 10.1159/000334074.
46. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, i sur. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP 2013;14:484-497. doi: 10.6092/1590-8577/1512.

47. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, Ross WA, Bhutani MS, Tamm EP, i sur. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. Gastrointest Endosc 2013;78:73-80. doi: 10.1016/j.gie.2013.01.040.
48. Pavey DA, Gress FG. The role of EUS—guided FNA for the evaluation of biliary strictures. Gastrointest Endosc 2006;64:334-337.
49. Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, i sur. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. Ann Surg Oncol 2008;15:2465-2471. doi: 10.1245/s10434-008-9992-0.
50. Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, Sasson AR. Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2006;16:458-463.
51. Allen VB, Gurusamy K, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson BR. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD009323. DOI: 10.1002/14651858.CD0093.
52. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltrnan AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. Arch Surg 1990;125:230-233.
53. White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y, i sur. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. J Am Coll Surg 2008;206:445-450. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.021.
54. Velanovich V. The effects of staging laparoscopy on trocar site and peritoneal recurrence of pancreatic cancer. Surg Endosc 2004;18:310-313.
55. Brugge WR, De Witt J, Klapman JB, Ashfaq R, Shidham V, Chhieng D, i sur. Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. Cytojournal 2014;11:2. doi: 10.4103/1742-6413.133311.
56. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, i sur. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. Gastrointest Endosc 2003;58:690-695. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02009-1.
57. Okasha HH, Naga MI, Esmat S, Naguib M, Hassanein M, Hassani M, i sur. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses. Endosc Ultrasound 2013;2:190-193. doi: 10.4103/2303-9027.121239.
58. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. BMC Gastroenterol. 2016 Aug 31;16(1):108. doi: 10.1186/s12876-016-0519-z.
59. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatoscopy system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). Gastrointest Endosc 2007;65:832-841.
60. Strasberg SM, Middleton WD, Teefey SA. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy. Surgery 1999;126:736-741.
61. Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. Pancreas 1987;22:398-403. doi: 10.1097/00006676-198707000-00006.

62. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol 2012;3:105-119.
63. Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? J Gastrointest Oncol 2012;3:88-89.
64. Ballehaninna UK, Chamberlain R. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol 2012;3:105-119.
65. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, i sur. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. Ann Surg Oncol 2013;20:2188-2196. doi: 10.1245/s10434-012-2809-1.
66. Kim YC, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, i sur. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1869-1875. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05935.x.
67. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, i sur. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2010;17:2321-2329. doi: 10.1245/s10434-010-1033-0.
68. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, Hammad N, Philip PA, Shields AF, i sur. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. Cancer 2013;119:285-292. doi: 10.1002/cncr.27734.
69. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, i sur. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. J Clin Oncol 2008;26:5918-5922. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6288.
70. Berger AC, Winter K, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, i sur. Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9 590 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Nov 1;84(3):e291-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.035.
71. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006;24:2897-2902. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3934.
72. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, i sur. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. Ann Oncol 2012;23:1713—1722. doi: 10.1093/annonc/mdr561.
73. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA, Eisenberg BL. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg Oncol 1997;4:551-556. doi: 10.1007/BF02305535.
74. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, i sur. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2008;92132-138. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70001-9.
75. Pelzer U, Hilbig A, Sinn M, Stieler J, Bahra M, Dörken B, i sur. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. Front Oncol 2013;3:155. doi: 10.3389/fonc.2013.00155.

76. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V, i sur. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2000;82:1013-1016. https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1035
77. Ishii H, Okada S, Sato T, Wakasugi H, Saisho H, Furuse J, i sur. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997;44:279-283.
78. Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2005;93:195-199. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602687
79. Wong D, Ko AH, Hwang J, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. Pancreas 2008;37:269-274. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816d8185.
80. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. Eur J Surg Oncol 2000;26:474-479. doi: 10.1053/ejso.1999.0925.
81. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, i sur. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. Am J Surg 2009;198:333-339. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.031.
82. Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology. Vol. Facicle 20, 3. izd., Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
83. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, i sur. 2007: Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system: report from the National Cancer Database. Cancer 110(4):738-744. doi: 10.1002/cncr.22852.
84. Vincent A, Herman J, Schulick R. Pancreatic cancer. Lancet. 2011;378(9791):607-620.
85. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gian Do RK, Vauthey JN, Blumgart LH. Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. 6. izd. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
86. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet 2004;363:1049-1057.
87. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. Cancer 1987;60:2284-2303.
88. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. Ann Surg 1987;206:358-365.
89. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995;222:638-645.
90. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. Surgery 1999;125:250-256.
91. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, i sur. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:267-277. doi: 10.1001/jama.297.3.267.
92. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, Dooley WC, Fishman EK, Yeo CJ, i sur. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998;67:151-159.

93. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, i sur. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2006;10:1338-1345. doi: 10.1016/j.gassur.2006.09.008.
94. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, i sur. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000;42:567-579. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80105-5.
95. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, Bilimoria MM, Stewart AK, Winchester DP, i sur. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. J Am Coll Surg 2008;207:510-519. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.033.
96. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, i sur. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. J Gastrointest Surg 2006;10:1199-1210. doi: 10.1016/j.gassur.2006.08.018.
97. Zervos EE, Rosemurgy AS, Al-Saif O, Durkin AJ. Surgical management of early-stage pancreatic cancer. Cancer Control 2004;1 1 :23-31.
98. American Cancer Society, Inc. Surgery for Pancreatic Cancer. Dostupno na adresi: https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/treating/surgery.html. Datum pristupa: 04.11.2020.
99. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC, Raoul JL, i sur. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. Journal of Clinical Oncology 2018;362:LBA4001-LBA4001. doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
100. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, i sur. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol 2014;32:504-512. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7657.
101. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, i sur. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Ann Surg Oncol 2007;14:2088—2096. doi: 10.1245/s10434-007-9384-x.
102. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, Freedman G, i sur. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinomaof the head of the pancreas. J Gastrointest Surg 2001;51:121-130. doi: 10.1016/s1091-255x(01)80023-8.
103. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, i sur. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3487-3495. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8642.
104. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, i sur. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. Ann Surg Oncol 2001;82:123-132. doi: 10.1007/s10434-001-0123-4.
105. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, i sur. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3496-3502. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8634.

106. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein WO, Bruns C, i sur. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer : Results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlenther Onkol 2014. doi: 10.1007/s00066-014-0737-7.
107. Esnaola NF, Chaudhary UB, O'Brien P, Garrett-Mayer E, Camp ER, Thomas MB, i sur. Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:837-844. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.030.
108. Festa V, Andriulli A, Valvano MR, Uomo G, Perri F, Andriulli N, i sur. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analytical evaluation of prospective studies. Jop 2013;14:618-625. doi: 10.6092/1590-8577/1724.
109. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, Bekaii-Saab T, Dawson LA, Griffith KA, i sur. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. Cancer 2013;119:2692-2700. doi: 10.1002/cncr.28117.
110. Landry J, Catalano PJ, Staley C, Harris W, Hoffman J, Talamonti M, i sur. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fiuorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. J Surg Oncol 2010;101:587-592. doi: 10.1002/jso.21527.
111. Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, Donahue B, Ryan T, Newman E. Phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2008;151:3521-3531. doi: 10.1245/s10434-008-0152-3.
112. Van Buren G 2nd, Ramanathan RK, Krasinskas AM, Smith RP, Abood GJ, Bahary N, i sur. Phase II study of induction fixed-dose rate gemcitabine and bevacizumab followed by 30 Gy radiotherapy as preoperative treatment for potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2013;20:3787-3793. doi: 10.1245/s10434-013-3161-9.
113. Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh Rde W, Collisson E, i sur. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. JAMA Surg 2016ze161137. doi: 10.1001/jamasurg.2016.1137.
114. Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol 2014;24:105-112.
115. Landry J, Catalano PJ, Staley C, Harris W, Hoffman J, Talamonti M, i sur. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fiuorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. J Surg Oncol 2010;101:587-592. doi: 10.1002/jso.21527.
116. Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, Donahue B, Ryan T, Newman E. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:3521-3531. doi: 10.1245/s10434-008-0152-3.
117. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, Eslick GD, Lam VW, Sandroussi C. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant

chemoradiotherapy for pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2011;15:2059-2069. doi: 10.1007/s11605-011-1659-7.
118. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, Bekaii-Saab T, Dawson LA, Griffith KA, i sur. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. Cancer 2013;119:2692-2700. doi: 10.1002/cncr.28117.
119. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, i sur. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? Oncologist 2014;19:266-274. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0273.
120. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, Keil F, Pichler M, Rabl H, i sur. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Acta Oncol 2013;52:1231-1233. doi: 10.3109/0284186X.2013.771821.
121. Kim SS, Nakakura EK, Wang ZJ, Kim GE, Corvera CU, Harris HW, i sur. Preoperative FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic cancer: Is radiation necessary in the modern era of chemotherapy? J Surg Oncol 2016;114:587-596. doi: 10.1002/jso.24375.
122. Moningi S, Marciscano AE, Rosati LM, Ng SK, Teboh Forbang R, Jackson J, i sur. Stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer: the new frontier. Expert Rev Anticancer Ther 2014;14:1461-1475. doi: 10.1586/14737140.2014.952286.
123. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, i sur. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Acta Oncol 2015;54:979-985. doi: 10.3109/0284186X.2015.1004367.
124. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2021 Pancreatic Adenocarcinoma. Dostupno na adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf. Datum pristupa 23.10.2021.
125. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, Guimaraes AR, Szymonifka J, Huynh MA, i sur. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. Oncologist 2013;1 81:543-548. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0435.
126. Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob JH, Stein U, i sur. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fiuorouracil in advanced pancreatic cancer - a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. J Clin Oncol 2005;23:1228-1236. doi: 10.1200/JCO.2005.06.050.
127. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R , Ducreux M, Bouché O, BécouarnA. Adenis Y, i sur. Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [0]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 Suppl):4516. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4516
128. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, i sur. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.

129. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RK, i sur. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2015;22:3512-3521. doi: 10.1245/s10434-015-4647-4.
130. Lowery MA, Yu KH, Adel NG, Apollo AJ, Boyar MS, Caron P, i sur. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage Ill/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:4057. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4057
131. Stein SM, James ES, Deng Y, Cong X, Kortmansky JS, Li J, i sur. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2016;114:809-812. doi: 10.1038/bjc.2016.45.
132. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, i sur. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. J ClinOncol 2011;392:1548-4554. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5742.
133. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, Arena FP, Infante JR, Bathini VG, i sur. CA19—9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2016;27:654-660. doi: 10.1093/annonc/mdw006.
134. Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M, Greeno E, Tortora G, Ramanathan RK, i sur. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab- paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). Eur J Cancer 2016;52:85-91. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.017.
135. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, i sur. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br J Cancer 2014;111:1132-1138. doi: 10.1038/bjc.2014.418.
136. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, Cornelisse CJ, Devilee P, Emerich J, i sur. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. Cancer 2005;104:1004-1012. doi: 10.1002/cncr.21276.
137. Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, Olafsdottir K, Steinarsdottir M, Valgeirsdottir S, i sur. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. Breast Cancer Res 2009;112R(47). doi: 10.1186/bcr2334.
138. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, Yu KH, Janjigian YY, Ludwig E, i sur. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. Oncologist 2011;16:1397-1402. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0185.
139. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, i sur. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
140. Grunewald R, Abbmzzese JL, Tarassoff P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. Cancer Chemother Pharmacol 1991;27:258-262.
141. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, i sur. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic

cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1960-1966. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
142. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, i sur. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial 80205. J Clin Oncol 2010;28:3605-3610. doi: 10.1200/JCO.2009.25.7550.
143. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, i sur. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). J Clin Oncol 2010;28:3617-3622. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1386.
144. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, i sur. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12:256-262. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70004-3.
145. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, i sur. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:2231-2237. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0238.
146. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, i sur. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:5513- 5518. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2446.
147. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 2002;20:3270-3275. doi: 10.1200/JCO.2002.11.149.
148. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, i sur. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracll (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011;47:1676-1681. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011.
149. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Cancer 2008;113:2046-2052. doi: 10.1002/cncr.23810.
150. Kim R, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer? JOP 2007;8:279-288.
151. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:7461-7471.
152. Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta- analysis. Radiother Oncol 2011;99:108-113. doi: 10.1016/j.radonc.2011.04.001.
153. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, i sur. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:317-326. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4.

154. Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, Falk S, Crosby T, McDonald A, i sur. Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:810-818. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.026.
155. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, i sur. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011;29:4105-4112. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8904.
156. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, i sur. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007;25:326-331. doi: 10.1200/JCO.2006.07.5663.
157. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O i sur. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol. 2008 Sep;19(9):1592-9.
158. Zimmermann FB, Jeremic B, Lersch C, Geinitz H, Hennig M, Molls M. Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. Hepatogastroenterology 2005;52:246-250.
159. Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, Iftode C, Mancosu P i sur. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. Radiat Oncol. 2013;8:148. doi: 10.1186/1748-717X-8-148.
160. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, i sur. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(3):516-522. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.022.
161. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, i sur. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer. 2015;121(7):1128-1137. doi: 10.1002/cncr.29161.
162. Brunner T, Nestle U, Grosu A, Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: what is the therapeutic windows? Radiother Oncol. 2015; 114(1):109-116.
163. Myrehaug S, Sahgal A, Russo SM, Lo SS, Rosati LM, Mayr NA i sur. Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer: recent progress and future directions. Expert Rev Anticancer Ther. 2016 May;16(5):523-30.
164. Qing SW, Ju XP, Cao YS, Zhang HJ. Dose escalation of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for locally advanced unresectable pancreatic cancer patients with CyberKnife: protocol of a phase I study. Radiat Oncol. 2017 Jan 9;12(1):6
165. Goodman KA. Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer. Cancer J. 2016 Jul-Aug;22(4):290-5.
166. Blakaj A, Stein SM, Khan SA, Johung KL. Review and current state of radiation therapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. J Gastrointest Oncol. 2018 Dec;9(6):1027-1036.
167. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, i sur. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81(4):e615-e622. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.045.

168. Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, Howell M, Zeh H, Moser AJ, i sur. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. Am J Clin Oncol. 2011;34(1):63-69. doi: 10.1097/COC.0b013e3181d270b4.
169. Gurka MK, Collins SP, Slack R, Tse G, Charabaty A, Ley L, i sur. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. Radiat Oncol. 2013;8:44. doi: 10.1186/1748-717X-8-44.
170. Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, Iftode C, Mancosu P i sur. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. Radiat Oncol. 2013;8:148. doi: 10.1186/1748-717X-8-148.
171. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA i sur. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jul 1;86(3):516-22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.022.
172. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A i sur. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer. 2015 Apr 1;121(7):1128-37.
173. Moningi S, Dholakia AS, Raman SP, Blackford A, Cameron JL, Le DT i sur. The Role of Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. Ann Surg Oncol. 2015 Jul;22(7):2352-8.
174. Comito T, Cozzi L, Clerici E, Franzese C, Tozzi A, Iftode C i sur. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. Technol Cancer Res Treat. 2017 Jun;16(3):295-301.
175. Seo J. Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer: Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy to Concurrent Chemoradiation Therapy. October 1, 2017 Volume 99, Issue 2, Supplement, Page E187.
176. Zaorsky NG, Lehrer EJ, Handorf E, Meyer JE. The Effect of Increasing Biologically Effective Dose in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. October 1, 2017 Volume 99, Issue 2, Supplement, Page E204.
177. Mazzola R, Fersino S, Aiello D, Gregucci F, Tebano U, Corradini S i sur. Linac-based stereotactic body radiation therapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer: risk-adapted dose prescription and image-guided delivery. Strahlenther Onkol. 2018 Sep;194(9):835-842.
178. Moningi S, Aliru M, Lin D, Avila S, Smani D, Koay E. i sur. Does Fiducial Marker Placement Prior to SBRT Increase the Risk of Metastatic Disease in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer? April 2019 Volume 103, Issue 5, Supplement, Page E31.
179. Park HH, Park JH, Yoon SM, Jung J, Kim SO, Kim JH. The Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy versus Concurrent Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer., 2019 September, Volume 105, Issue 1, Supplement, Page E241.
180. Zhu X, Ju X, Cao Y, Shen Y, Cao F, Qing S. Patterns of Local Failure After Stereotactic Body Radiation Therapy and Sequential Chemotherapy as Initial Treatment for Pancreatic Cancer: Implications of Target Volume Design. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 May 1;104(1):101-110.

181. Bruynzeel AME, Lagerwaard FJ. The role of biological dose-escalation for pancreatic cancer. Clin Transl Radiat Oncol. 2019 Apr 25;18:128-130.
182. Reyngold M, Parikh P, Crane CH. Ablative radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: techniques and results. Radiat Oncol. 2019 Jun 6;14(1):95.
183. Bertholet J, Hunt A, Dunlop A, Bird T, Mitchell RA, Oelfke U i sur. Comparison of the dose escalation potential for two hypofractionated radiotherapy regimens for locally advanced pancreatic cancer. Clin Transl Radiat Oncol. 2019 Mar 8;16:21-27.
184. Nakamura A, Hiraoka M, Itasaka S, Nakamura M, Akimoto M, Ishihara Y. Evaluation of Dynamic Tumor-tracking Intensity-modulated Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. Sci Rep 8, 17096 (2018). https://doi.org/10.1038/s41598-018-35402-7
185. Lagerwaard F, Bohoudi O, Tetar S, Admiraal MA, Rosario TS, Bruynzeel A. Combined Inter- and Intrafractional Plan Adaptation Using Fraction Partitioning in Magnetic Resonance-guided Radiotherapy Delivery. Cureus. 2018 Apr 5;10(4):e2434. doi: 10.7759/cureus.2434. PMID: 29876156; PMCID: PMC5988162.
186. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J i sur. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. Radiother Oncol. 2005 Jul;76(1):48-53.
187. Murphy JD, Christman-Skieller C, Kim J, Dieterich S, Chang DT, Koong AC i sur. A dosimetric model of duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Dec 1;78(5):1420-6.
188. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B. i sur. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. Med Phys. 2010 Aug;37(8):4078-101.).
189. Kupelian P. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys . 2007 Mar 15;67(4):1088-98.
190. Varian Medical Systems, Inc. Calypso® Soft Tissue Beacon® Transponder Receives FDA 510(k) Clearance. Dostupno na adresi: https://www.medicaldevice-network.com/news/newsvarian-medical-gets-fda-approval-calypso-soft-tissue-beacon-transponder-4323298/. Datum pristupa: 04.11.2020.
191. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247.
192. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C i sur. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:1017–1021
193. Cheek BS, Scruggs RP. Commentary. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2005 Oct; 18(4): 319–320.
194. Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T i sur. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Oct 1;63(2):320-3.
195. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM i sur. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Nov 1;72(3):678-86.
196. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA i sur. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer. 2009 Feb 1;115(3):665-72.

197. Polistina F, Costantin G, Casamassima F, Francescon P, Guglielmi R, Panizzoni G i sur. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. Ann Surg Oncol. 2010 Aug;17(8):2092-101.
198. Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, Chu KU, Olexa N, Stanwyck E i sur. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. J Gastrointest Surg. 2010 Oct;14(10):1547-59.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE:

Hrvoje Kaučić, dr. med., specijalist radioterapije i onkologije
Datum rođenja: 1.12.1975.

adresa kućna:	Tomislavova 7, Zagreb 10 000, Hrvatska
adresa radnog mjesta:	Specijalna bolnica Radiochirurgia Zagreb Sveta Nedelja 10431, Ulica Dr. Franje Tuđmana 4
mobitel:	+385 91 5622 191
email:	hrvoje.kaucic@radiochirurgia.hr
email2:	kaucic.hrvoje@gmail.com

RADNO ISKUSTVO:

Od 01.01.2017.
Liječnik specijalist radioterapije i onkologije, uže područje radiokirurgija, Voditelj Službe za radiokirurgiju i radioterapiju Specijalne bolnice Radiochirurgia Zagreb

08.11.2007. – 31.12.2016.
Liječnik specijalist radioterapije i onkologije, Klinika za tumore KBC Sestara milosrdnica, Zagreb

20.11.2001. – 30.06.2003.
Liječnik opće medicine, Dom Zdravlja MUP-a RH, Zagreb

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE :

2003. – 2007.
Specijalizacija iz radioterapije i onkologije Klinika za tumore KBC Sestara milosrdnica Zagreb

2005. – 2006.
Stručni postdiplomski studij Klinička onkologija, 2 semestra, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1994. – 2000.
Dodiplomski Studij medicine, Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1990. – 1994.
Matematičko prirodoslovna gimnazija, XV Gimnazija, Zagreb

1982. – 1990.
Osnovna škola, Velika Gorica

Stručne edukacije iz radiokirurških i IORT tehnika:

1. IEO education ZEISS IORT Discovery Day, Milano, Italija, 26.04.2019.
2. EDGE Summit, Lisabon, Portugal, 02.12.2016.
3. Eclipse Operations/Oncology Information System, Zagreb, Hrvatska, 28.02. – 02.03.2017.

4. Calypso Extracranial Tracking, Zagreb, Hrvatska, 21.03. – 23.03.2017.
5. Stručna edukacija iz stereotaksijske radioterapije - Klinika Hirslanden i Sveučilišna bolnica u Zürichu, Švicarska, 19.02. – 26.02.2017.
6. Varian Advanced Techniques Clinical School IMRT/Rapid Arc, Berlin, Njemačka, 06.04. – 07.04.2017.
7. Varian Advanced Techniques Clinical School SRT, Lisabon, Portugal, 18.04.-20.04.2017.
8. OIS Clinical Implementation, Cham, Švicarska, 15.05. – 19.05.2017.
9. Varian Advanced Imaging Clinical School (IGRT & Motion Management), Wirral, Velika Britanija, 14.06. – 17.06.2017.

Popis radova:

1. Kaučić H, Kosmina D, Schwarz D, Čehobašić A, Leipold V, Pedišić I, Mlinarić M, Lekić M, Šobat H, Mack A. An Evaluation of Total Internal Motions of Locally Advanced Pancreatic Cancer during SABR Using Calypso® Extracranial Tracking, and Its Possible Clinical Impact on Motion Management. Current Oncology. 2021; 28(6):4597-4610. https://doi.org/10.3390/curroncol28060389
2. Deponte V, Herceg T, Kaučić H, Šamija M. Primjena Gelclair u liječenju radiomukozitisa u bolesnika sa tumorima glave i vrata u Klinici za tumore. 1. Hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem "Potporno liječenje onkoloških bolesnika". Zagreb, 2008. 29-30.
3. Trstenjak Z, Solarić M, Kaučić H, Bogović D, Šamija M. Primjena 3D-konformalne radioterapije jednim poljem u bolesnika s dva primarna tumora – prikaz slučaja. 4. Hrvatski onkološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 2008. 143-144.
4. Solak M, Solarić M, Čović D, Grah J, Šobat H, Antunac K, Kaučić H, Šamija M. Prikaz bolesnika s neoplazmom testisa, tehnika zračenja i praćenja u Klinici za tumore. III. Hrvatski onkološki kongres. Zagreb, 2006.
5. Grah J, Solarić M, Purišić A, Kaučić H, Bagović D, Šamija M. Adjuvantna radioterapija seminoma testisa. 3. Hrvatski urološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem.
6. Solak M, Grah J, Solarić M, Antunac K, Kaučić H, Šamija M. Novosti u sistemskoj terapiji raka testisa. 3. Hrvatski urološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem.
7. Poglavlje u radu: Šamija M. Zašto je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor? Medix. 60 (2005) ; 58-60.

Poglavlja u knjigama:

1. Šamija, Mirko; Vrdoljak, Eduard; Krajina, Zdenko. Klinička onkologija / Šamija, Mirko ; Vrdoljak, Eduard ; Krajina, Zdenko ; (ur.). Zagreb: Medicinska naklada, 2006.

Iskustva u kliničkim studijama:

1. 2003. - 2004. Glavni istraživač u kliničkoj studiji faze III ispitivanja Excipial Lipolotio u terapiji iradijacijom izazvanih upalnih promjena kože (Klinika za tumore)

2. 2005. - 2006. Glavni istraživač u kliničkoj studiji faze III Efaproxiralaa u palijativnoj radioterapiji sekundarizama mozga uz hiperoksigenaciju bolesnica s rakom dojke (Klinika za tumore)
3. 2007. - 2008. Istraživač u DeCIDE (A Phase III Randomised Trial of Docetaxel Based Induction Chemotherapy in Patients with N2/N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer) kliničkoj studiji primarne radiokemoterapije uznapredovalog raka glave i vrata (Klinika za tumore)
4. 2008. - 2009. Istraživač u Kliničkoj studiji faze III ispitivanja peroralnog Tapentadola u terapiji boli u bolesnika s malignim tumorima (Klinika za tumore)
5. 2014. – 2016. Glavni istraživač u kliničkoj studiji: „A Phase III, Open-label, Randomized, Multi-center Study of the Effects of Leukocyte Interleukin, Injection [Multikine] Plus Standard of Care (Surgery + Radiotherapy or Surgery + Concurrent Chemoradiotherapy) in Subjects with Advanced Primary Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity / Soft Palate Versus Standard of Care Only“ (Klinika za tumore).

Predavanja na domaćim i međunarodnim kongresima:

1. Kongres HDIO HLZ-a, Primjena radiokirurgije u onkologiji, pozvano predavanje, 20.11. – 21.11.2015., Zagreb
2. 49. stručno-znanstveni skup hrvatskih pulmologa s međunaraodnim sudjelovamnjem, Radiokirurgija pluća, pozvano predavanje, 12.10. –15.10.2017., Pula, Hrvatska
3. Toraks 2018, 8. Kongres HTD – Stereotaksijska ablacija plućnih lezija, pozvano predavanje, 18.04. – 21.04.2018, Zagreb
4. 2nd varian Belgian Oncology Summit, Clinical experience with Calypso tracking in SABR for pancreatic tumours, pozvano predavanje, 13.09.2018., Brisel, Belgija
5. 4th International Congress of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Stereotactic Ablative Radiotherapy (Radiosurgery) of lung metastases, pozvano predavanje, Zagreb, 03.10. – 07.10.2018.
6. 10th Days of BHAAAS in BiH, Stereotaksijska ablacija plućnih lezija, pozvano predavanje, Jahorina, 21.06.-24.06.2018.
7. 2nd Ljubljana HPB Symposium, 04.12. – 07.12.2019, pozvano predavanje Ljubljana, Slovenija
8. Kongres kirurške onkologije, Radiokirurgija gušterače, pozvano predavanje, 14.03. – 16.03.2019, Vodice
9. ISRS 2019, 14. međunarodni SRS Kongres, pozvano predavanje, 09.06. – 13.06.2019., Rio de Janeiro, Brazil
10. 1st International and Regional Meeting of IASGO in Belgrade, 23.09. – 24.09.2019., Beograd, pozvano predavanje