

# Iskustva Klinike za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u neoadjuvantnoj "short-course" radioterapiji raka rektuma: retrospektivna analiza

---

Muše, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:388861>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica:

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

**Ema Muše**

**ISKUSTVO KLINIKE ZA TUMORE KBC-A SESTRE  
MILOSRDNICE U NEOADJUVANTNOJ „SHORT-  
COURSE“ RADIOTERAPIJI RAKA REKTUMA:  
RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

**Diplomski rad**

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica:

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

**Ema Muše**

**ISKUSTVO KLINIKE ZA TUMORE KBC-A SESTRE  
MILOSRDNICE U NEOADJUVANTNOJ „SHORT-  
COURSE“ RADIOTERAPIJI RAKA REKTUMA:  
RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

**EXPERIENCE OF UNIVERSITY HOSPITAL FOR  
TUMORS, SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY  
HOSPITAL CENTER IN NEOADJUVANT SHORT-  
COURSE RADIOTHERAPY FOR RECTAL CANCER:  
RETROSPECTIVE STUDY**

**Diplomski rad/Master's Thesis**

Mentor:

**izv.prof.dr.sc. Tomislav Omrčen dr.med.**

Sumentor:

**dr.sc. Martina Mikulandra**

Split, 2023.

## *Zahvala*

*Zahvaljujem se svom mentoru izv. prof. dr.sc. Tomislavu Omrčenu te sumentorici dr.sc Martini Mikulandri na savjetima, trudu i ukazanom povjerenju.*

*Veliko hvala dr.sc. Melihi Solak Mekić što mi je nesebično pomagala u izradi diplomskog rada te uvijek bila spremna odgovoriti na sva pitanja.*

*Zahvaljujem se mojim dragim kolegama sa Zavoda za radioterapiju i internističku onkologiju Klinike za tumore što su mi prenijeli svoje znanje te pružili veliku podršku, pomoć i razumijevanje.*

*Na kraju, posebno se zahvaljujem svojim roditeljima što su bili podrška i omogućili mi sve što sam dosad postigla.*

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

## DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Diplomski studij radiološke tehnologije

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Mentor: izv.prof.dr.sc. Tomislav Omrčen dr.med.

Sumentor: dr.sc. Martina Mikulandra

### ISKUSTVO KLINIKE ZA TUMORE KBC-A SESTRE MILOSRDNICE U NEOADJUVANTNOJ SHORT-COURSE RADIOTERAPIJI RAKA REKTUMA: RETROSPEKTIVNA ANALIZA

Ema Muše, 66189

**Sažetak:** Karcinom rektuma je bolest u kojoj se maligne stanice stvaraju u epitelu rektuma. Simptomi karcinoma rektuma su promjene u navici pražnjenja crijeva ili krv u stolici. Isti je izlječiv, osobito ako se rano otkrije. Pacijenti prolaze kroz liječenje koje uključuje operaciju, kemoterapiju i radioterapiju. Radioterapija koristi izvore energije, poput X-zraka, za ubijanje stanica raka. Ovaj oblik terapije se često kombinira s kemoterapijom čime se povećava vjerojatnost da će stanice raka biti uništene. Onkološko liječenje se može indicirati nakon operacije, s ciljem ubijanja moguće zaostalih zloćudnih stanica ili prije operacije kako bi se smanjila veličina karcinoma te tako omogućilo lakše kirurško uklanjanje.

„Short-course“ radioterapija (SCRT) je neoadjuvantni oblik liječenja resektabilnog karcinoma rektuma koji se sastoji od 5 frakcija zračenja po 5 Gy isporučenih tijekom 5 dana te operacijom obavljenom narednog tjedna. Nedavno kliničko ispitivanje RAPIDO je uspostavilo neoadjuvantnu short course radioterapiju praćenu kemoterapijom kao poželjnu opciju za pacijente s lokoregionalno uznapredovalim resektabilnim karcinomom rektuma kao novi standard liječenja.

U prošlosti je dugotrajno preživljenje bilo neuobičajeno za osobe s rakom rektuma, čak i nakon opsežnog liječenja. Zahvaljujući napretku u liječenju u posljednjih nekoliko desetljeća, stope preživljenja od rektalnog karcinoma znatno su se poboljšale.

**Ključne riječi:** karcinom rektuma; *short-course* radioterapija; neoadjuvantna terapija

**Rad sadrži:** 51 stranicu, 16 slika, 9 tablica, 55 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

## BASIC DOCUMENTATION CARD

### MASTER THESIS

**Uninersity of Split**

**University Department for Health Studies**

**Graduate programme of radiological technology**

**Scientific field: Biomedicine and healthcare**

**Scientific field: Clinical medical sciences**

**Supervisor: Assoc. Prof. Tomislav Omrčen, MD, PhD**

**Co-supervisor: Martina Mikulandra, MD, PhD**

#### **EXPERIENCES OF UNIVERSITY HOSPITAL FOR TUMORS, SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER IN NEOADJUVANT SHORT-COURSE RADIOTHERAPY FOR RECTAL CANCER: RETROSPECTIVE STUDY**

Ema Muše, 66189

**Summary:** Rectal cancer is a disease in which malignant cells form in the epithelium of the rectum. Symptoms of rectal cancer are changes in bowel habits or blood in stool. It is curable, especially if detected early. Patients undergo treatment that includes surgery, chemotherapy and radiotherapy. Radiotherapy uses energy sources, such as X-rays, to kill cancer cells. This form of therapy is usually combined with chemotherapy, which increases the possibility of destroying cancer cells. Oncological treatment can be indicated after surgery with the aim of killing possibly residual malignant cells, or before surgery to reduce the size of the cancer and thus enable easier surgical removal.

Short-course radiotherapy (SCRT) is a neoadjuvant form of treatment for resectable cancer consisting of five radiation fractions of five Grays delivered over five days and surgery performed the following week. The recent RAPIDO clinical trial established neoadjuvant SCRT and chemotherapy as the preferred option for patients with locoregionally advanced resectable cancer as the new standard of care.

In the past, long-term survival was uncommon for people with rectal cancer, even after extensive treatment. Thanks to advances in treatment over the last few decades, survival rates from rectal cancer have improved significantly.

**Key words:** rectal cancer; short-course radiotherapy; neoadjuvant therapy

**Thesis contains:** 51 pages, 16 figures, 9 tables, 55 literature references

**Original language:** Croatian

## **POPIS KRATICA**

**SCRT**-short-course radioterapija (engl. *short-course radiotherapy*)

**CRT**-kemoradioterapija (engl. *Chemoradiotherapy*)

**DNK**-deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxiribonucleid acid*)

**CT**-kompjutorska tomografija (engl. *Computed Tomography*)

**PET-CT**- pozitronska emisijska tomografija (engl. *Positron Emission Tomography*)

**MR**- magnetska rezonanca (engl. *Magnetic Resonance Imaging*)

**CRM**-cirkumferentni resekcijski rub (enlg. *Circumferential Resection Margin*)

**MRF**-mezorektalna fascija (engl. *Mesorectal Fascia*)

**TME**-totalna mezorektalna ekscizija (engl. *Total Mesorectal Excission*)

**LAR**-donja resekcija (engl. *Low Anterior Resection*)

**APR**-abdominoperinealna resekcija (engl. *Abdominoperineal Resection*)

**TE**-transanalna ekscizija (engl. *Transanal Excission*)

**TEM**-transanalna endoskopska mikrokirurgija (engl. *Transanal Endoscopic Microsurgery*)

**GTV**-makroskopski ciljni volumen (engl. *Gross Target Volume*)

**CTV**-klinički ciljni volumen (engl. *Clinical Target Volume*)

**PTV**-planirani ciljni volumen (engl. *Planning Target Volume*)

**OAR**-organi od rizika (engl. *Organs At Risk*)

**3D-CRT**-3D konformalna radioterapija (engl. *3D Conformal Radiotherapy*)

**IMRT**-radioterapija moduliranog intenziteta (engl. *Intensity-Modulated Radiotherapy*)

**VMAT**-volumetrijski modulirana lučna terapija(engl. *Volumetric Modulated Arc Therapy*)

**DVH**-dozno volumni histogram (engl. *Dose-Volume Histogram*)

**IGRT**-slikovno vođena radioterapija (engl. *Image Guided Radiotherapy*)

**EPID**-elektronički portalni uređaji za snimanje (engl. *Electronic portal Imaging Devices*)

**CBCT**- kompjutorizirana tomografija s konusnim snopom (engl. *Cone Beam Computed Tomography*)

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija.....	2
1.2. Etiologija.....	3
1.3. Čimbenici rizika.....	3
1.4. Dijagnostika .....	4
1.4.1. Patološki stadij.....	4
1.5. Liječenje karcinoma rektuma.....	6
1.5.1. Kirurško liječenje .....	6
1.5.2. Radioterapija.....	8
1.5.2.1. CT simulacija .....	9
1.5.2.2. Ocrtavanje ciljnih volumena .....	11
1.5.2.3. Izrada plana zračenja .....	13
1.5.2.4. Slikovno vođena radioterapija (IGRT).....	17
1.5.2.5. Neželjeni učinci radioterapije.....	18
1.5.3. Kemoterapija .....	19
1.5.4. Pristup „čekanja i praćenja“ („watch and wait“).....	19
1.5.5. Neoadjuvantna terapija .....	20
1.5.6. Adjuvantna terapija.....	22
2. CILJ RADA I HIPOTEZA .....	24
3. IZVORI PODATAKA I METODE .....	25
3.1. Ispitanici.....	25
3.2. Opis istraživanja .....	25
3.3. Etičnost istraživanja.....	26
3.4. Statistički podaci.....	26
4. REZULTATI .....	27
5. RASPRAVA .....	39
6. ZAKLJUČCI .....	43
7. LITERATURA.....	44
8. ŽIVOTOPIS.....	50

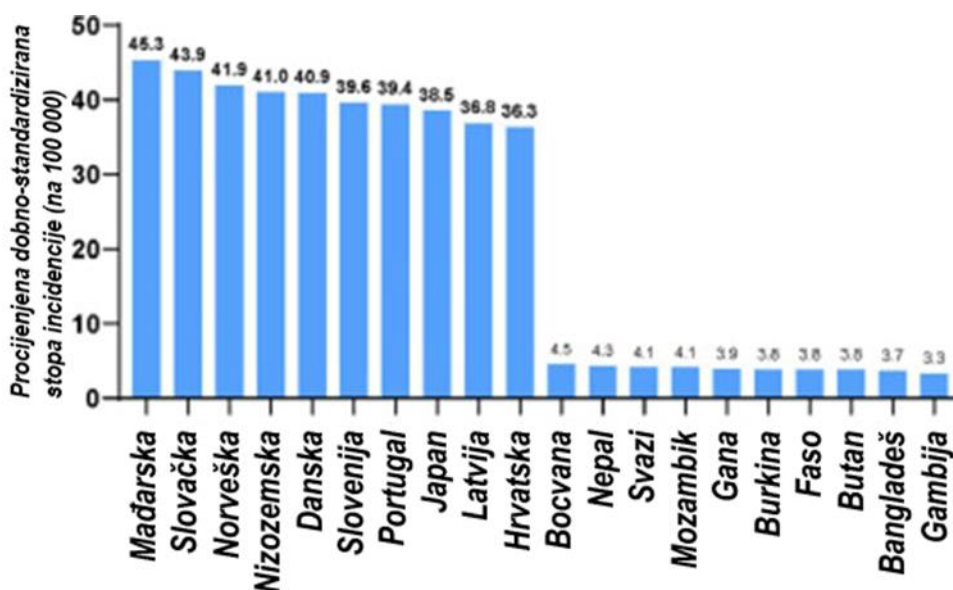


# 1. UVOD

Karcinom rektuma predstavlja treći najčešći karcinom u svijetu, a trideset posto svih karcinoma debelog crijeva razvija se u samom rektumu. Položaj rektuma unutar kostiju zdjelice te njegova blizina vitalnim strukturama predstavljaju značajne terapijske izazove. U posljednjih 30-ak godina svjedočimo velikim naprecima u detekciji i liječenju karcinoma rektuma, a uglavnom se temelje na poboljšanjima dijagnostike i predoperativne klasifikacije bolesti, kirurških tehnika te histopatološke evaluacije resektiranog uzorka. Primarni dijagnostički alat za predoperativnu procjenu bolesti je magnetska rezonanca zbog svoje sposobnosti preciznog prikaza mezorektalne fascije (MRF-a) te utvrđivanja tumorske infiltracije (1). Bolesnici, čiji se karcinom otkrije u ranom stadiju, mogu se adekvatno liječiti samo operacijskim zahvatom. Međutim, značajan udio pacijenata s rakom rektuma ima lokalno uznapredovalu bolest i potencijalno će imati koristi od smanjivanja tumora prije samog operacijskog zahvata, a to se postiže neoadjuvantim liječenjem, koje uključuje radioterapiju i kemoterapiju, koja se koristi samostalno ili konkomitantno s radioterapijom (2). Postoje dva načina na koji se isporučuje radioterapija, a koji su istraživani tijekom proteklih godina: „short-course“ radioterapija koja isporučuje 25 Gy u 5 frakcija tijekom 5 dana, nakon čega odmah slijedi operacija te „long-course“ radioterapija koja isporučuje 40-50 Gy u 20 do 25 frakcija tijekom 4 do 5 tjedana, a operacija slijedi 4 do 6 tjedana kasnije. Bez obzira na protokol, uloga radioterapije u liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma je utvrđena, s dokazima koji pokazuju da pacijenti koji su bili podvrgnuti predoperativnoj radioterapiji imaju značajno smanjenje lokalne stope recidiva za 50 do 60 % u usporedbi sa samom operacijom. Trenutačni zlatni standard za liječenje uznapredovalog raka rektuma je, dakle, (kemo)radioterapija nakon koje slijedi kirurško odstranjenje, a prognoza je izravno povezana s infiltracijom tumora u mezorektum i sposobnošću kirurškog postizanja negativnog cirkumferentnog reseksijskog ruba (CRM-a).

## 1.1. Epidemiologija

Rak debelog crijeva treći je najčešći karcinom u svijetu, a u Hrvatskoj je najučestalija zloćudna bolest. Prema provedenom istraživanju, 2020. godine procijenjeno je 1,9 milijuna slučajeva karcinoma rektuma u svijetu, od čega je umrlih bilo 0,9 milijuna, od čega 515 367 muškaraca te 419 536 žena (3). Predviđa se da će se ta brojka do 2040. godine povećati na 3,2 milijuna (3). U Hrvatskoj je, po smrtnosti, rak debelog crijeva na drugom mjestu, odmah iza karcinoma pluća. Učestalost je veća u visokorazvijenim zemljama, a raste i u srednje razvijenim zemljama. Povećanje incidencije uglavnom se pripisuje povećanoj izloženosti rizičnim čimbenicima iz okoliša koji su rezultat promjene načina života i prehrane (4). Hrvatska je 2020. godine bila na 10. mjestu u svijetu sa 36,3 slučaja na 100 000 osoba u 2020. (3). Slika 1. prikazuje prvih 10 te posljednjih 10 zemalja s najvišom i najnižom procijenjenom dobnom standardiziranom incidencijom u 2020 (3). Čini se da je incidencija karcinoma rektuma u pozitivnoj korelaciji s Indeksom ljudskog razvoja (3).



**Slika 1.** Prvih 10 i posljednjih 10 zemalja za procijenjenu dobnostandardiziranu incidenciju raka rektuma u 2020. Podaci su preuzeti iz GLOBOCAN-a 2020

Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34243011/>

## 1.2. Etiologija

Mutacije u specifičnim genima mogu dovesti do pojave raka rektuma, a mogu se pojaviti u onkogenima, tumor supresorskim genima te genima povezanim s mehanizmima popravka DNK. Ovisno o podrijetlu iste, karcinomi rektuma mogu se podijeliti na nasljedne, obiteljske i sporadične (5). Karcinomi koji potječu od točkastih mutacija su sporadični i čine 70% svih karcinoma debelog crijeva s prosječnom dobi iznad 50 godina, nasljedni karcinomi čine samo 10% svih slučajeva (veći rizik kod pacijenata mlađih od 50), dok obiteljski karcinomi debelog crijeva čine 20% svih slučajeva. Otprilike 5% svih karcinoma rektuma pripisuje se obiteljskoj adenomatoznoj polipozi i Lynchovom sindromu (nasljedni, nepolipozni karcinom rektuma) (6).

## 1.3. Čimbenici rizika

Diljem svijeta, vjerojatnost od obolijevanja od karcinoma debelog crijeva je oko 4-5%, a mnoge osobne navike smatraju se čimbenicima rizika jer povećavaju vjerojatnost za razvoj polipa ili karcinoma rektuma (7). Glavni čimbenik rizika je dob: nakon petog desetljeća života, rizik od karcinoma rektuma je izrazito povećan, dok je ispod pedesete godine veoma rijedak (osim nasljednih karcinoma) (8).

Sporadični slučajevi karcinoma rektuma, bez obiteljske anamneze, čine 60-65 % svih slučajeva, a ono se najčešće pripisuje stečenim somatskim genetskim mutacijama ili promjenama izazvanim promjenjivim čimbenicima rizika (9).

Rizik od karcinoma rektuma u pacijenata s upalnom bolesti crijeva je 2,4 puta veći nego u zdravih ispitanika (10), rizik bolesnika s ulceroznim kolitisom povećan je za 3,7% (11), a kod ljudi koji boluju od Chronove bolesti 2,5% (12).

Na karcinom rektuma uvelike utječu i niska tjelesna aktivnost, loša prehrana, prekomjerni unos alkohola, pušenje te pretilost. Rizik od raka rektuma kod pretilih muškaraca je 25 do 50% veći nego kod muškaraca s normalnom tjelesnom težinom (3). Također, veliki unos prerađene hrane, crvenog mesa, rafiniranih ugljikohidrata te prehrana s niskim sadržajem kalcija olakšavaju upalni odgovor i povećavaju rizik od karcinoma rektuma. Nadalje, pokazalo se da je i pušenje utvrđen čimbenik, s obzirom na to da komponente duhanskog dima oštećuju sluznicu debelog crijeva i uzrokuju

daljnje genetske ili epigenetske promjene. Trenutni pušači pokazuju slabije preživljenje od raka rektuma od nepušača (13).

## **1.4. Dijagnostika**

Glavna dijagnostička metoda u dijagnostici raka rektuma je endoskopija s biopsijom. Ona omogućuje lokalizaciju tumora te biopsiju, odnosno uzimanje djelića debelog crijeva za histološki pregled. Nadalje, u dijagnostičke metode raka rektuma spadaju i uzimanje anamneze, klinički pregled, kompletna krvna slika, biokemijske pretrage krvi te tumorski biljezi. U posljednje vrijeme se sve češće primjenjuje neinvazivna virtualna kolonoskopija, koja omogućuje dobivanje 2D i 3D slika debelog crijeva pomoću kojih se analizira, a izvodi se na CT aparatu. Za određivanje T stadija može se koristiti endoskopska ultrazvučna pretraga. Međutim, magnetska rezonanca, trenutačno, igra ključnu ulogu u dijagnosticiranju, pomažući multidisciplinarnom timu u odabiru najprikladnije opcije liječenja. Prednosti koje su postignute upotrebom MR-a su dobivanje slika dobre kvalitete, što je važno za karakterizaciju glavnih anatomskih struktura i njihov odnos s tumorom. Pomaže radiologu opisati lokaciju i morfologiju tumora, odrediti TNM stadij, otkriti prisutnost ekstramuralne vaskularne invazije, identificirati odnos s okolnim strukturama i zahvaćenost MRF-a. Kompjutorizirana tomografija (CT) prsišta, trbuha i zdjelice je glavna metoda procjene postojanja mogućih udaljenih presadnica, a PET/CT se koristi u slučaju nejasnih rezultata CT-a.

### **1.4.1. Patološki stadij**

TNM klasifikacija (stadij tumora, limfnih čvorova i presadnica) je standard za određivanje stadija karcinoma rektuma (Tablica 1). Glavni motiv za postojanje jedinstvenog sustava određivanja stadija raka je osigurati primjenu zajedničkog jezika za sve one koji skrbe o pacijentima s rakom rektuma (14). Poznavanje stadija bolesti je ključno za određivanje točnog liječenja. Da bi TNM klasifikacija ostala relevantna, mora se kontinuirano podvrgavati kritičkoj procjeni i mijenjati kada je klinički indicirano.

**Tablica 1.** TNM-klasifikacija raka debelog crijeva

<b>Primarni tumor (T)</b>	
TX	Primarni se tumor ne može procijeniti
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Tis	Karcinom <i>in situ</i> : intraepitelni ili intramukozni karcinom (zahvaćenost lamine proprije bez širenja u mišićni sloj sluznice)
T1	Tumor prodire u submukozu (kroz mišićni sloj sluznice, ali ne u mišićni dio stijenke)
T2	Tumor prodire u mišićni dio stijenke
T3 T4	Tumor prodire kroz mišićni dio stijenke u perikolorektalno tkivo Tumor zahvaća visceralni peritonej ili zahvaća okolne organe ili strukture ili prijanja na njih
T4a	Tumor prodire kroz visceralni peritonej (uključujući veliku perforaciju crijeva na mjestu tumora i prodor kroz područje upale do površine visceralnog peritoneja)
T4b	Tumor izravno zahvaća ostale organe ili strukture ili prijanja na njih
<b>Regionalni limfni čvorovi (N)</b>	
NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se opisati
N0	Bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Rasadnice u 1 – 3 regionalna limfna čvora (tumor u limfnim čvorovima mjeri $\geq 0,2$ mm) ili postojanje tumorskih depozita bez zahvaćenosti limfnih čvorova
N1a	Rasadnice u 1 regionalnom limfnom čvoru
N1b	Rasadnice u 2 – 3 regionalna limfna čvora
N1c	Tumorski depoziti u supserozi, mezenteriju ili neperitonealiziranom, perikoličnom ili perirektalnom/mezorektalnom tkivu bez zahvaćenosti limfnih čvorova
N2	Rasadnice u 4 ili više limfnih čvorova

<b>Primarni tumor (T)</b>	
N2a	Rasadnice u 4 – 6 regionalnih limfnih čvorova
N2b	Rasadnice u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova
<b>Udaljene presadnice (M)</b>	
M0	Bez radiološkog ili drugog dokaza udaljenih rasadnica, bez dokaza tumora na udaljenim sijelima ili organima. (Ova kategorija nije određena od patologa.)
M1	Rasadnice u jednom ili više udaljenih sijela ili organa ili rasadnice po peritoneju
M1a M1b	Rasadnice ograničene na 1 organ ili sijelo (jetra, pluća, jajnik, neregionalni limfni čvorovi) bez rasadnica po peritoneju Rasadnice u 2 ili više sijela ili organa bez rasadnica po peritoneju
M1c	Rasadnice po površini peritoneja s rasadnicama ili bez njih u drugim sijelima ili organima

Izvor: <https://hrcak.srce.hr/209098#>

## 1.5. Liječenje karcinoma rektuma

### 1.5.1. Kirurško liječenje

Totalna mezorektalna ekscizija (TME) je najčešći tip operacije kod karcinoma rektuma. Kirurg otklanja dio rektuma koji je zahvaćen tumorom, kao i rub zdravog tkiva oko njega. Također otklanja i masno tkivo (mezorektum) oko njega zbog mogućnosti od proširenja stanica raka na isti, a predstavlja sloj tkiva koji okružuje crijevo i rektum te sadrži krvne žile i limfne čvorove. Ova operacija smanjuje rizik od recidiva, a postoje različite vrste potpune mezorektalne ekscizije ovisno o tome gdje se karcinom nalazi i koliko je velik (15).

Prednjom ili anteriornom resekcijom (LAR) se reseciraju sigmoidni kolon i rektum s mezorektumom i mezosigmom. Odrezani krajevi crijeva se ponovo spajaju, a novonastali spoj se naziva anastomoza. Anastomoza se u današnje vrijeme najčešće izvodi pomoću staplera zbog brzine izvođenja te jednostavnijeg izvođenja niske anastomoze. Prednja anteriorna resekcija može biti gornja (kada se kolorektalna anastomoza radi na intraperitonealnom dijelu rektuma) te donja (kada je anastomoza učinjena u subperitonealnom dijelu rektuma). Ova tehnika se još naziva i „Dixonova operacija“ po Claudeu F. Dixonu, koji je i razvijao ovakvu modernu tehniku (16).

Abdominoperinealna resekcija rektuma (APR) (resekcija po Milesu) se upotrebljava kada je karcinom nisko položen, tj. do 5 cm od anokutane granice te kada tumor ulazi u analni sfinkter ili obližnje mišiće. Njome se uklanja čitav rektum s anusom i perirektalnim tkivom, dio parijetalnog peritoneuma dna zdjelice te aboralni krak sigmoidnog kolona s odgovarajućim mezenterijem (17). Nakon toga je potrebno formirati trajnu kolostomu.

Transanalna ekscizija (TE) se primjenjuje kod karcinoma koji se nalaze unutar analnog kanala te relativno malih karcinoma. Operacija se izvodi kroz anus te uklanja tumor i male količine okolnog tkiva, a anus i sfinkter ostaju netaknuti. Dakle, prednosti ovakvog zahvata su očigledni, a to je da se izbjegava rez na trbušnoj stijenci te kreiranje anastomoze, a nedostatak je nemogućnost izvođenja limfadenektomije. TE je prikladna samo za resekciju distalnih tumora jer je pristup proksimalnim rektalnim lezijama ograničen.

Resekcija po Hartmannu predstavlja resekciju sigmoidnog kolona i gornjeg dijela rektuma, ali bez uspostave kontinuiteta crijeva, a najčešće se primjenjuje kod ileusa, divertikula, a najčešće se koristi u palijativne svrhe. Nakon nje se ne preporučuje učiniti anastomoza, već otvor crijeva na trbušnoj stijenci koji se naziva stoma, a rektalni završetak se zatvara. Takvo stanje može biti trajno ili privremeno uspostavom anastomoze nekoliko tjedana nakon same operacije (18).

Što se tiče minimalno invazivne kirurgije, 1983. profesor Gherard Buess opisao je transanalnu endoskopsku mikrokirurgiju (TEM) za resekciju niskih rektalnih lezija te ona predstavlja sigurnu i učinkovitu metodu liječenja karcinoma rektuma koji je u ranoj fazi. Ova minimalno invazivna tehnika nudi prednosti vrhunske vizualizacije tumora pomoću posebne opreme kojom se ulazi kroz analni kanal te se cijeli postupak prati na

monitoru. Specijalizirana oprema omogućuje pristup tumorima do 24 cm od analnog ruba te veću preciznost resekcije. Vrijeme oporavka je puno kraće od klasičnih operativnih zahvata te ima niže dugoročne stope recidiva u usporedbi s transanalnom ekscizijom (19). Glavna ograničenja su zahtijevanje skupe i visoko specijalizirane opreme.

Nakon resekcije rektuma, potrebno je odrediti histološki gradus tumora i potpunost resekcije, pošto se pokazalo da je histološki gradus važan predvidio ishoda. Također je potrebno opisati postoji li limfokapilarna i perineuralna invazija, prodor u okolnu mast te postojanje tumorskog depozita. Odsutnost ili prisutnost rezidualnog tumora nakon resekcije označena je slovom R i treba biti naznačena u patohistološkom izvješću:

- R0: potpuna resekcija tumora sa svim histološki negativnim rubovima
- R1: nepotpuna resekcija tumora s mikroskopskim kirurškim zahvaćanjem ruba resekcije
- R2: nepotpuna resekcija tumora s velikim rezidualnim tumorom koji nije reseciran (20)

U resekcijske rubove spadaju proksimalni, distalni i cirkumferentni resekcijski rub, a resekcija je uspješna ako su oni barem 2 cm od tumora. Najvažniji rub je cirkumferentni rub, pošto je njegova pozitivnost nepovoljan pokazatelj preživljenja te bi trebao iznositi minimalno 0,11 cm (20).

Također, pregled limfnih čvorova tijekom resekcije mora biti što potpuniji. Preporučuje se procjena najmanje 12 limfnih čvorova kako bi se odredio N stadij, a ako su oni infiltrirani, posebno apikalni središnji limfni čvorovi, prognoza nije dobra, pošto njihovo zahvaćanje predstavlja najvažniji negativan prognostički faktor (20).

### 1.5.2. Radioterapija

Cilj radioterapije je uništenje tumorskih stanica i time kontrola rasta tumora te zaustavljanje širenja na okolno zdravo tkivo ionizirajućim zračenjem. Doze koje se primjenjuju u radioterapiji su znatno veće od dijagnostičkih, a upotrebljavaju se fotoni visokih energija (X-zrake ili gama-zrake) ili čestice poput elektrona ili protona koji



oštećuju DNK kancerogene stanice, a oštećenje nastaje u roku nekoliko dana do tjedana. Stanice čiji je DNK oštećen, preko određene granice, prestaju se dijeliti ili odumiru. Prilikom zračenja, doza koju primi okolno zdravo tkivo (posebice organi od rizika) treba biti što manja, pošto može prouzročiti patološke promjene na istom uz nepovratno oštećenje. Ovisno o osjetljivosti organa na zračenje te primljenoj dozi, organ može biti funkcionalan ili nefunkcionalan, a čimbenici koji na to utječu su apsorbirana doza koju primi cijeli organ te volumen organa od rizika koji je primio određenu dozu (21).

Predoperativna ili neoadjuvantna radioterapija se koristi s ciljem smanjenja početnog volumena tumora i poboljšana lokalne kontrole bolesti (22). Ista se može isporučiti u dva oblika. Prvi oblik neoadjuvantne radioterapije se naziva „long-course“ radioterapija u kojoj se isporučuje 40 do 50 Gy u 20 do 25 frakcija tijekom 4 do 5 tjedana, nakon čega slijedi operacija 4 do 6 tjedana. Drugi oblik se naziva „short-course“ radioterapija u kojoj se isporučuje 25 Gy u 5 frakcija tijekom jednog tjedna, nakon čega odmah slijedi operacija. Bez obzira koji protokol se odabere, predoperativna radioterapija smanjuje pojavnost lokalnog recidiva za 50 do 60 % u usporedbi sa samom operacijom (23). Neoadjuvantna radioterapija se kombinira s kemoterapijom koja uključuje fluoropirimidine, a najčešće peroralni kapecitabin.

Randomizirano kliničko ispitivanje pokazalo je da je „short-course“ neoadjuvanta RT učinkovitija i manje toksična od adjuvantne „long-course“ RT. U ispitivanju je uočeno značajno manje lokalnih recidiva (13 % naspram 22%) u skupini pacijenata koji su prošli „short-course“ RT u odnosu na skupinu koja je prošla adjuvantnu „long-course“ RT (24). Također, nedavno je objavljena meta-analiza 8 studija s ukupno 1475 pacijenata, a uspoređivana je „short-course“ i „long-course“ radioterapija (26). Analiza podskupina pokazala je da je vjerojatnost udaljenih metastaza bila značajno veća u „long-course“ radioterapiji, u usporedbi sa „short-course“ radioterapijom.

#### 1.5.2.1. CT simulacija

Proces radioterapije započinje skeniranjem pacijenta tj. CT simulacijom, a svrha je odrediti točnu lokaciju, oblik i veličinu tumora ili ležište tumora, ukoliko je isti kirurški odstranjen. Prilikom izvođenja CT-a pacijent leži u pronacijskom položaju tj. potrbuške na podlošku zvanom „bellyboard“ (slika 2), kako bi se prilikom radioterapije tanko

crijevo uspjelo izbaciti iz polja zračenja. Nakon što je pacijent udobno namješten na podlošku, radiološki tehnolozi pomoću lasera označavaju tri markera te na iste lijepe naljepnice s metalnom kuglicom kako bi se vidjele na CT snimkama. Nakon obavljenog CT-a pacijent na istom mjestu dobiva tri precizne tetovaže, koje predstavljaju referentne točke, a one koriste da se pacijent prilikom zračenja postavi u točno isti položaj te da se područje od interesa tretira prema izrađenom planu za zračenje. Dobivena CT snimka mora sadržavati sve organe i strukture između drugog lumbalnog kralješka do polovine bedrene kosti, s debljinom skenova od 3 mm.



**Slika 2.** „Bellyboard“, tj. podložak za imobilizaciju pacijenta prilikom zračenja karcinoma rektuma

Izvor: <https://civcort.com/ro/hip-pelvic-positioning/bellyboards/variants/contoura-bellyboard-MTBBCF.htm>

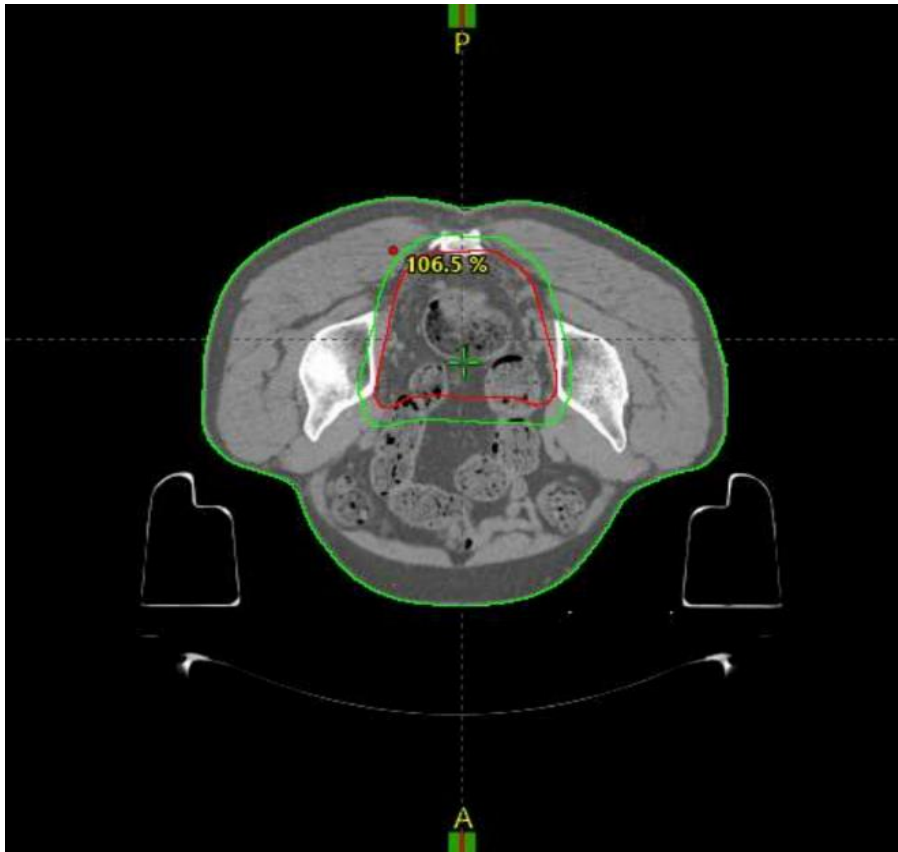
### 1.5.2.2. Ocrtavanje ciljnih volumena

Postoje tri glavna volumena u planiranju radioterapije. Prvi volumen je GTV (engl. *Gross Tumor Volume*) koji je vidljiv te označava mjesto malignog rasta. U njega spadaju i okolni limfni čvorovi (ako su zahvaćeni tumorom). Ukoliko je karcinom kirurški odstranjen, GTV-om se označava ležište tumora. Drugi volumen sadrži GTV i marginu za subkliničko širenje bolesti za koje se smatra da je potrebno liječiti, a naziva se CTV (engl. *Clinical Tumor Volume*). On predstavlja pravi opseg i mjesto tumora. Ocrtavanje CTV-a pretpostavlja da nema tumorskih stanica izvan ovog volumena te mora primiti odgovarajuću dozu kako bi se postigao terapijski cilj. Treći volumen je PTV (engl. *Planning Target Volume*) i on dopušta nesigurnosti u planiranju i samom provođenju liječenja, na način da se postavi margina oko CTV-a koja je dovoljno velika da kompenzira nesvjesne kretnje, kao što su disanje i svjesno pomicanje pacijenata (27).

Prilikom stvaranja plana zračenja za karcinom rektuma određuje se primarni klinički ciljni volumen, CTV<sub>p</sub> na CT skenovima koji obuhvaćaju primarni tumor i cijeli mezorektum te CTV<sub>n</sub> koji obuhvaća regionalne limfne čvorove (presakralni, vanjski i unutarnji ilijačni, obturatorni, ingvinalni). Mezorektum predstavlja masno tkivo oko rektuma omeđeno MRF-om, a isti je pod velikim rizikom od tumorskih depozita (posebno u mezorektalnim čvorovima) u svim tumorima osim u najranijim (T1) i treba ih uključiti u CTV. Osim mezorektalnih čvorova, u CTV treba uključiti i presakralne čvorove do razine S1-2, ukoliko su radiološki zahvaćeni. Lateralne čvorove i unutarnje ilijačne čvorove do bifurkacije, ako se radi o tumorima do oko 9-12 cm od analnog ruba (28). Vanjski ilijačni čvorovi se nalaze oko vanjskih ilijačnih žila, a kranijalna granica odgovara gornjoj granici lateralnih limfnih čvorova te ih treba uključiti samo ako je prednji organ, poput mokraćnog mjehura, prostate ili ženskih spolnih organa, zahvaćen do te mjere da postoji rizik od zahvaćanja njihovih limfnih čvorova. Medijalne ingvinalne čvorove potrebno je uključiti samo kada tumor raste ispod dentalne linije. Ishiorektalnu fosu treba uključiti samo kada su zahvaćeni mišići levatori te unutarnji i vanjski sfinkteri, budući da se fascija unutar levatora smatra snažnom preprekom za prodiranje tumorskih stanica.

Ovi ciljani volumeni određuju se i konturiraju prema lokalizaciji i kliničkom stadiju bolesti. Nakon toga slijedi određivanje PTV-a primjenom margina, tj. sigurnosne

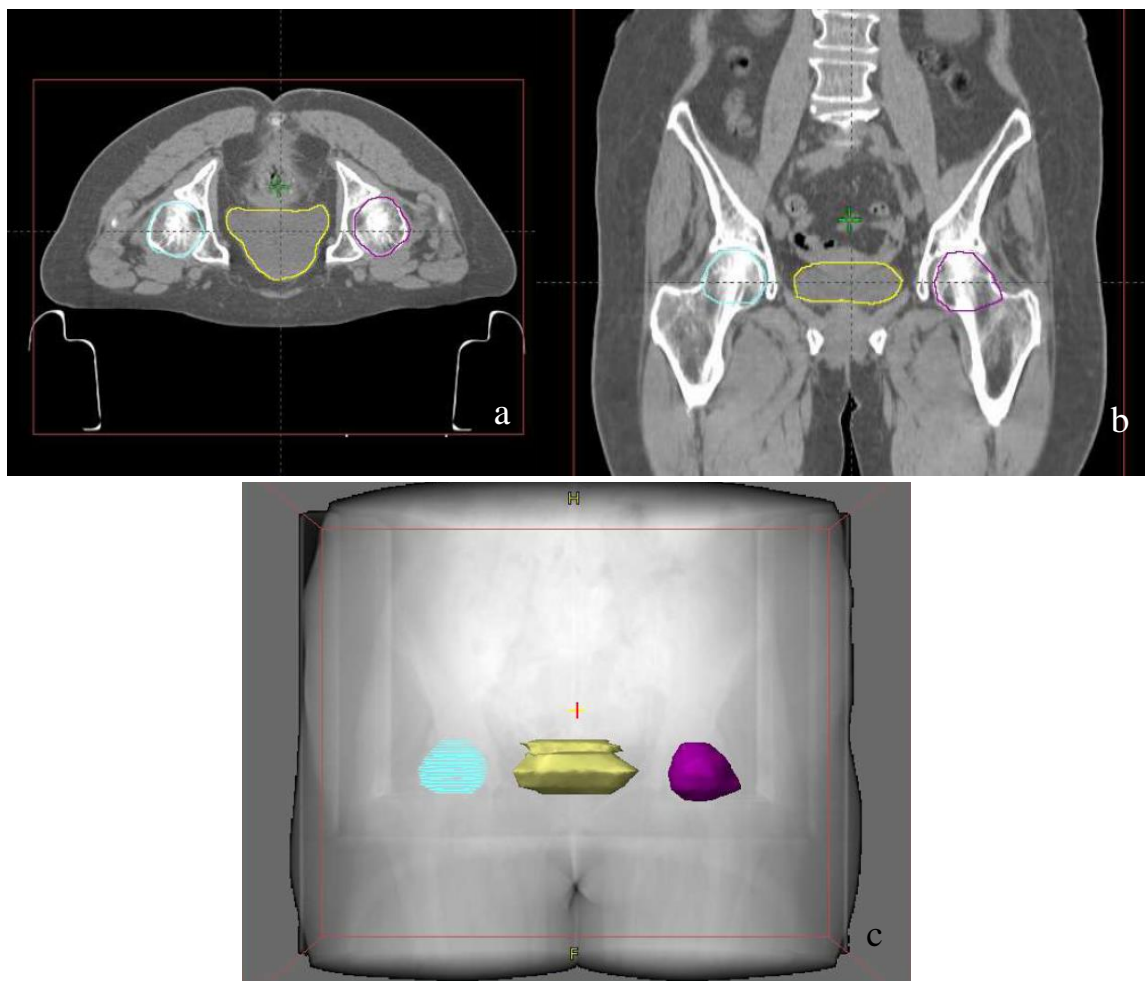
granice od 1-1,5 cm na CTV-u, zbog fizioloških pomicanja organa te mogućih pogrešaka prilikom postavljanja pacijenta za samo zračenje (29) (slika 3).



**Slika 3.** Određivanje CTV-a na CT snimci

Izvor: radna stanica *Eclipse Soma Vision*, *Aria Software*, Klinika za tumore, Zagreb

Nakon ocrtavanja ciljnih volumena potrebno je ocrtati i organe od rizika (engl. *Organs At Risk*, OAR), a to su zdrava tkiva odnosno organi koji su smješteni u blizini CTV-a. Prilikom zračenja raka rektuma to su mokraćni mjehur, glave femura te po potrebi tanko i debelo crijevo (Slika 4).



**Slika 4.** Prikaz ocrtanih organa od rizika u a) transverzalnoj i b) koronalnoj ravnini, c) Beam'S Eye View (BEV)

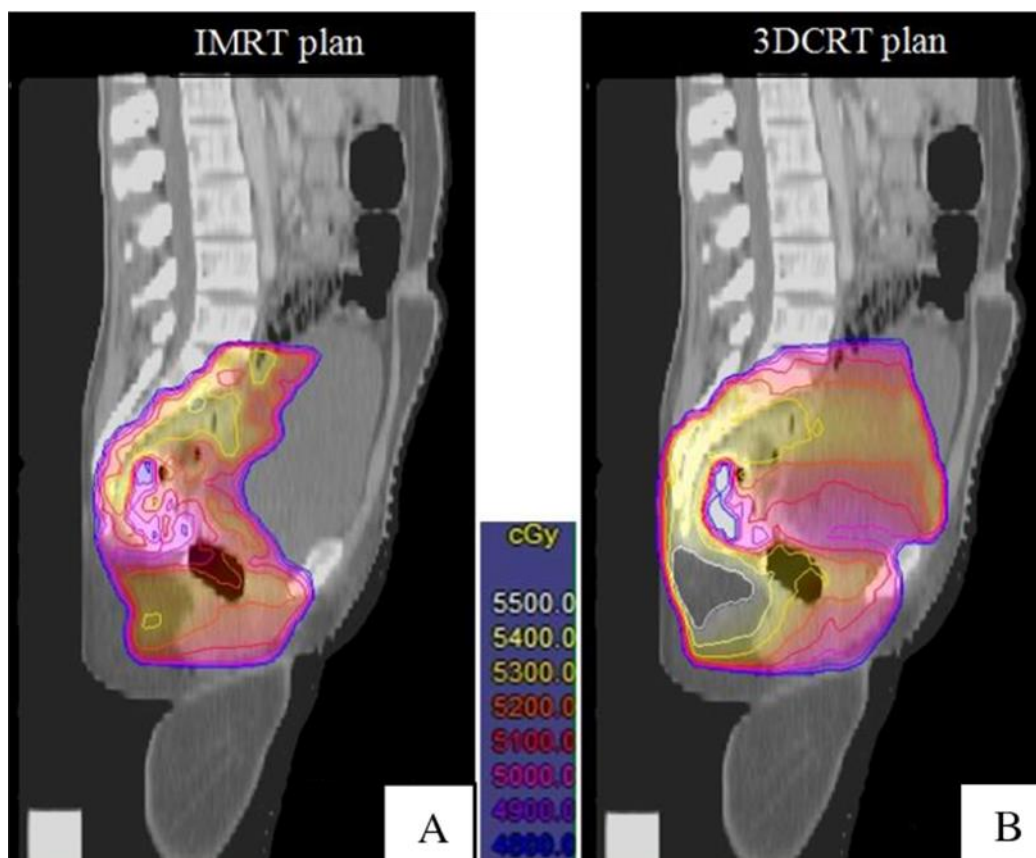
Izvor: radna stanica *Eclipse Soma Vision, Aria Software*, Klinika za tumore, Zagreb

### 1.5.2.3. Izrada plana zračenja

Osobe koje, pomoću različitih tehnika, izrađuju plan zračenja u svrhu raspodjele apsorbirane doze na tumor i okolno zdravo tkivo, su medicinski fizičari. Najzastupljenija tehnika je 3-dimenzionalna konformalna radioterapija (engl. *3D Conformal Radiotherapy, 3D-CRT*), s kojom je povećana pokrivenost ciljanih područja te poštuda organa od rizika. Međutim, ponekad je teško izbjeći organe od rizika i s 3D-CRT-om zbog ciljanog volumena u obliku potkove, koji okružuje tanko crijevo i

mjehur. Da bi se dodatno smanjili ozračeni volumeni i doze organima od rizika, potrebne su naprednije RT tehnike kao što je IMRT, tj. radioterapija snopom modularanog intenziteta (engl. *Intensity-Modulated Radiotherapy*). IMRT omogućuje da se doza zračenja preciznije prilagodi trodimenzionalnom obliku tumora, modulacijom ili kontrolom intenziteta snopa zračenja u više malih volumena. Također omogućuje da se veće doze fokusiraju na regije unutar tumora dok se doza na okolne strukture, tj. organe od rizika smanjuje. Volumetrijska modularna lučna terapija (engl. *Volumetric Modulated Arc Therapy*, VMAT) je najnovija tehnika, koja može postići konformalniju distribuciju doze s poboljšanim pokrivanjem ciljnog volumena i poštedom zdravog tkiva. VMAT ima dodatne prednosti, kao što su skraćeno vrijeme liječenja u usporedbi s IMRT-om te omogućuje tretiranje cjelokupnog ciljanog volumena pomoću jednog ili dva luka, iako složeni slučajevi mogu zahtijevati više (30).

Planiranje konvencionalnog 3D-CRT-a ručno se optimizira, što znači da fizičar odabire sve parametre, kao što su broj snopova, smjer snopova, oblici itd., a računalo izračunava rezultirajuću distribuciju doze (31). Koriste se stacionarna radioterapijska polja uz konstantnu brzinu doze. MLC (engl. *Multi Leaf Collimator*) sustav oblikuje fiksno radioterapijsko polje na svakom zaustavnom kutu sukladno planu zračenja (32). Prilikom IMRT-a distribucija doze je dobivena inverznim planiranjem. Kod ovakvog planiranja fizičar mora prvo odlučiti koliku dozu želi, a računalo tada izračunava grupu intenziteta snopa koji će proizvesti, što je bliže moguće željenoj distribuciji doze (33). Tijekom IMRT-a je moguća istovremena rotacija gentryja linearnog akceleratora oko pacijenta, tj. ciljnog volumena te MLC sustava uz promjenjivu brzinu doze. Dakle MLC ne oblikuje samo fiksno polje, već i dinamično. Samim time IMRT isporučuje veću integralnu dozu zbog upotrebe većeg broja polja i povećanog broja monitorskih jedinica (engl. *Monitor Unit*, MU). Više studija je pokazalo da se prilikom IMRT-a postiže bolje izbjegavanje obližnjih organa tj. mokraćnog mjehura i crijeva u usporedbi s 3D-CRT-om, s usporedivom pokrivenošću ciljnog volumena (Slika 5).



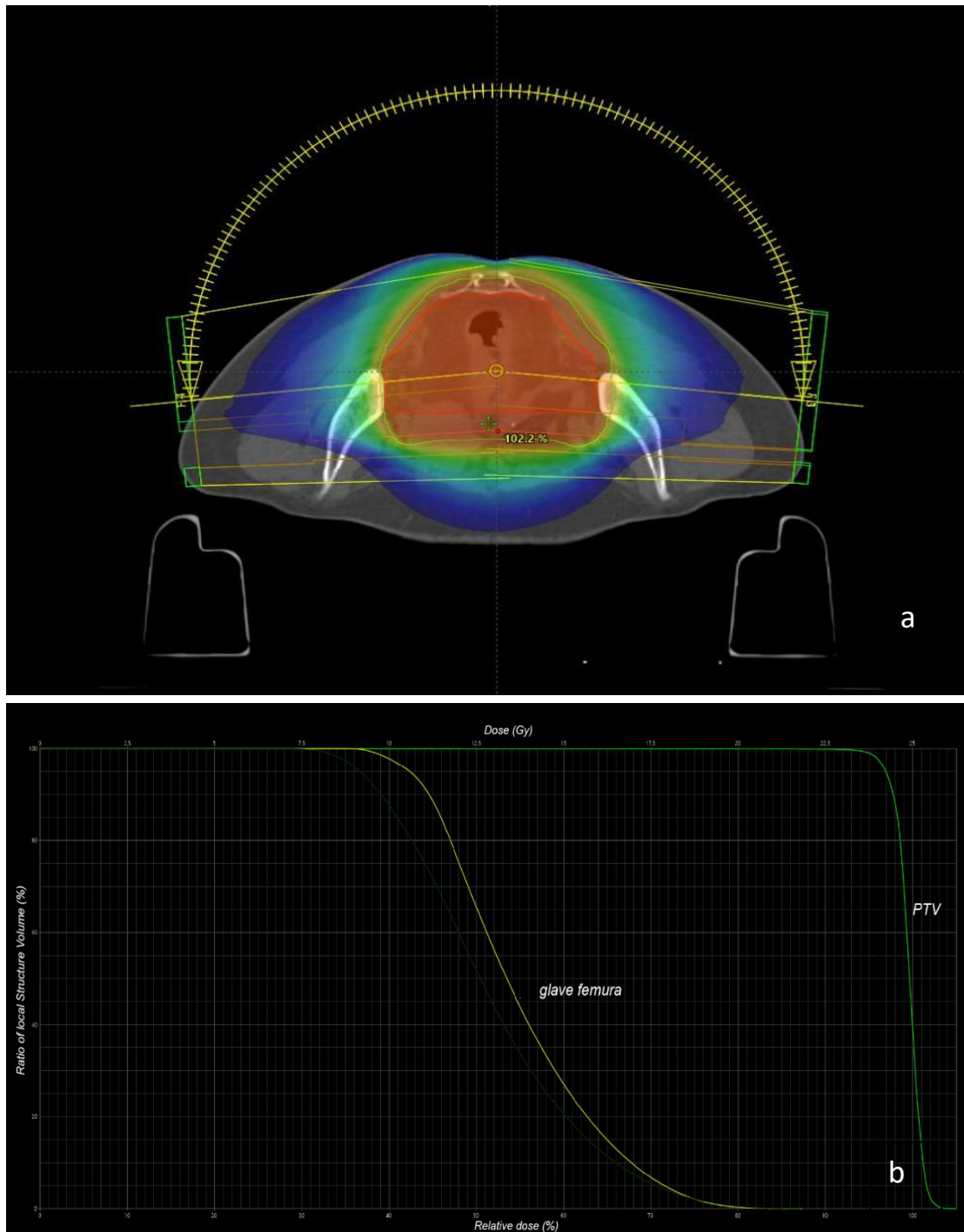
**Slika 5.** Slika prikazuje raspodjelu doze u sagitalnim CT presjecima kod A) IMRT-a te B) 3D CRT plana

Izvor: <https://www.semanticscholar.org/paper/Conformal-radiotherapy-in-rectal-cancer%3A-a-review-Simson/6d8182ad503a0c2639fbd4518e3f840a8dbbcde6>

Uzimajući u obzir sve parametre te mogućnosti, specijalisti radioterapije i onkologije, uz pomoć fizičara, donose konačnu odluku o odabiru tehnike. Nakon toga, prema koordinatama iz plana zračenja, na pacijentu se određuje položaj izocentra, tako da se odredi pomak iz referentnih točki postavljenih tijekom CT simulacije (34).

Nakon izrađenog i izračunatog plana, izodoznu raspodjelu možemo vidjeti na dozno volumnim histogramima (DVH). Isti predstavljaju dijagrame u kojima se detaljno prikazuje doza koju dobivaju ciljni volumen te okolni organi, kako bi se osiguralo da je primljena doza u odgovarajućoj propisanoj granici i kako bi se kontrolirao gradijent doze što je više moguće (slika 6). Ukoliko rezultat nije zadovoljavajući, optimizacija se

može ponoviti kako bi se osigurala pokrivenost propisane doze ciljnog volumena, a da okolni organi dobiju što manju dozu (35).



**Slika 6.** a) reprezentivni primjer distribucije doze za IMRT plan karcinoma rektuma  
b) shematski prikaz DVH-a

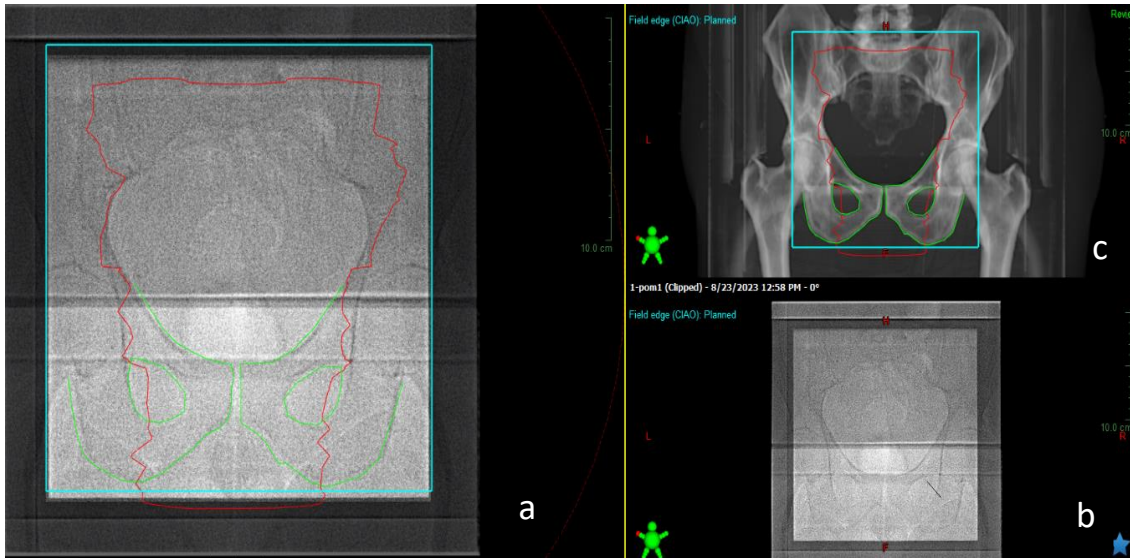
Izvor: radna stanica *Eclipse Soma Vision*, *Aria Software*, Klinika za tumore, Zagreb



#### 1.5.2.4. Slikovno vođena radioterapija (IGRT)

Tehnike radioterapije za liječenje uznapredovalog raka rektuma (LARC) jako su se razvile posljednjih godina. Prijelaz s 3D CRT-a na IMRT i VMAT doveo je do preciznije konformacije doze i posljedično učinkovitije zaštite organa od rizika. Upotrebom IGRT-a, tj. slikovno vođene radioterapije, moguće je smanjiti dozu OAR-a stvaranjem strmih gradijenata doze između tumora i okolnog zdravog tkiva (36). IGRT metode uključuju elektroničke portalne uređaje za snimanje (engl. *Electronic portal Imaging Devices*, EPID) te kompjutoriziranu tomografiju s konusnim snopom (engl. *Cone Beam Computed Tomography*, CBCT). EPID pruža kvalitetne slike lokalizacije i računalno potpomognutu analizu. Dokazano je da je EPID moćan alat za smanjenje grešaka tijekom liječenja te osiguranju kvalitete i provjere složenih tretmana, na način da se portalna slika dobivena tijekom liječenja usporedi s referentnom CT snimkom, koja se naziva digitalno rekonstruiranim radiogramom, DRR-om (slika 7). Snimke se rade u dvije projekcije, AP i LL. Na taj način se ispravljaju moguće pogreške prilikom namještanja. No, postoje i neka ograničenja vezana uz hardver, softver i integraciju. Veličina EPID detektora slike ne obuhvaća više od 30x25 cm<sup>2</sup> polja u izocentru, za većinu komercijalnih sustava. Snimanje većeg polja zahtijevalo bi mogućnost dobivanja više slika pomoću detektora na različitim mjestima i njihovo digitalno zbrajanje. No, ova funkcija još nije komercijalno dostupna (37).

Suvremenija metoda, koja se koristi za pravilno pozicioniranje pacijenta, je CBCT, a isti omogućuje radiološkim tehnolozima ispravljanje pogrešaka te pruža uvid u mekotične strukture, lokalizaciju ciljanog volumena i organa od rizika. Nakon namještanja pacijenta u predviđeni položaj, CBCT napravi cijeli ili dio kruga oko njega te na taj način stvori jedan CT snimak. Slike proizvedene kilovoltnim CBCT-om pokazuju visoku rezoluciju zbog dominacije fotoelektričnog efekta pri kilovoltnim energijama. Rekonstruirani CBCT snimak uspoređuju se s referentnim CT snimkom, korištenim za izradu plana te se napravi fuzija i sustav automatski ispravlja dobiveni pomak (32).



**Slika 7.** a) i b) AP portalne snimke, c) AP digitalno rekonstruirani radiogram, DRR

Izvor: *software Aria*, Klinika za tumore, Zagreb

#### 1.5.2.5. Neželjeni učinci radioterapije

Najčešće neželjeni učinci radioterapije raka rektuma javljaju se u hematopoetskom, probavnom i urogenitalnom sustavu. Najčešće se mogu javiti leukopenija i trombocitopenija, koje su učestalije kod kemoradioterapije. Iz tih se razloga svaki tjedan provjerava krvna slika.

Gastrointestinalne nuspojave manifestiraju se gubitkom teka, mučninom i povraćanjem, bolovima u trbuhu i proljevom. U blažim slučajevima, pacijenti se mogu liječiti nadoknadom tekućine i elektrolita, antiemeticima ili antispazmodicima, dok u težim slučajevima liječnici moraju prekinuti radioterapiju ili prilagoditi plan zračenja.

Rektalne nuspojave se najčešće očituju tenezmima, bolnom stolicom te pojavom sluzi u stolici. Osobe u tim slučajevima trebaju smanjiti iritaciju rektuma, izbjegavati zatvor te osigurati odgovarajuću opskrbu hranjivim tvarima i vodom. Kasne nuspojave se javljaju 3-6 mjeseci nakon završetka radioterapije i teže se liječe, a uključuju kronični radijacijski proktitis koji predstavlja upalu i oštećenje donjih dijelova debelog crijeva, krvarenje, rektalne ili analne strikture.

U urogenitalnom sustavu rane reakcije koje se mogu pojaviti su cistitis, uretritis i bolno mokrenje. Većina simptoma je blaga, a stanje se olakšava pijenjem veće količine vode i primjenom spazmolitika. Kronične nuspojave su hemoragični cistitis, suženje uretre itd.

Neki pacijenti imaju seksualnu disfunkciju nakon radioterapije, koja je povezana s oštećenjem krvnih žila i živaca uzrokovanih radioterapijom i operacijom (38).

### 1.5.3. Kemoterapija

Danas u svijetu postoji široki izbor kemoterapijskih lijekova, a izbor pojedinih i/ili mogućih kombinacija lijekova određuje se individualno. To ovisi o diferenciranosti i uznapređovalosti tumora, općem statusu i dobi bolesnika.

Citostatici koji se koriste u kombinaciji s radioterapijom prilikom liječenja karcinoma rektuma su kapecitabin i fluorouracil (5-FU)

Lijekovi za kemoterapiju nerijetko uzrokuju nuspojave, a najčešće su proljev, osjećaj umora, gubitak apetita, gubitak kose, mučnina, povraćanje, promjene na koži, lakše dobivanje modrica, veća mogućnost infekcija. Neke nuspojave su specifične za vrstu lijeka koji se koristi. Reakcije povezane s oksaliplatinom su kožni osip, vrtoglavice ili problemi s disanjem. Također i neuropatija, koja se obično opisuje kao osjećaj trnaca ili obamrlost u rukama i nogama, a često ih provocira izlaganje hladnoći. Sindrom „šaka-stopalo“ (engl. *hand-foot syndrom*, HFS) je komplikacija kemoterapije koja se očituje kao crvenilo, oticanje, svrbež te bol na dodir na šakama i stopalima. Ovo stanje se najviše povezuje s kapecitabinom ili 5-FU koji se daje u obliku infuzije (39).

### 1.5.4. Pristup „čekanja i praćenja“ („watch and wait“)

Postoji mala skupina bolesnika liječenih neoadjuvantnom terapijom koja razvije potpuni patološki odgovor (engl. *Pathological Complete Response*, pCR). To se događa kada u definitivnom patohistološkom preparatu nema više tumora. Godine 1998. Habr Gama i suradnici (40) predložili su da se pacijenti koji pokažu kompletan odgovor nakon neoadjuvantne terapije samo prate, a pCR je definiran u skladu s kriterijima za procjenu odgovora solidnih tumora (RECIST) (41), a predstavlja odsutnost tumora na kliničkom, radiološkom i endoskopskom pregledu najmanje 4 tjedna nakon završetka

neoadjuvantne terapije. Pacijenti koji postignu pCR mogu imati koristi od izbjegavanja radikalne operacije, kao što su očuvanje kvalitete života te smanjivanje funkcionalnih poremećaja, pošto su prethodni dokazi pokazali da „watch and wait“ pristup ima usporedive dugoročne ishode u usporedbi s radikalnom resekcijom. Također, u ovakvim situacijama preporučuje se pažljivo praćenje ranog otkrivanja recidiva.

### 1.5.5. Neoadjuvantna terapija

Neoadjuvantna terapija se sastoji od kombinacije radioterapije i kemoterapije, takozvana kemoradioterapija. Europsko društvo za medicinsku onkologiju (ESMO) preporučuje neoadjuvantnu terapiju u slučajevima uznapredovale bolesti (>T3), zahvaćenosti limfnih čvorova te ukoliko je adekvatnost kirurškog odstranjenja tumora upitna (15). Cilj neoadjuvantne terapije je smanjiti veličinu tumora, tj. smanjiti stadij tumora. Prilikom donošenja odluke o neoadjuvantnom liječenju, potrebno je uzeti u obzir kompletnu medicinsku anamnezu te klinički pregled, uključujući digitorektalni pregled (DRP) i radiološka ispitivanja. Lokalno određivanje stupnja tumora određuje se MR-om zdjelice koji pruža detaljne slike zdjelice te omogućuje procjenu cirkumferentnog resekcijskog ruba (CRM). U slučajevima kada su zahvaćeni analni sfinkteri, uspješna neoadjuvanta terapija može potencijalno smanjiti veličinu tumora, kako bi se omogućilo stvaranje sigurnog resekcijskog ruba čime bi se očuvali analni sfinkteri te održala analna kontinencija. U nizozemskim i švedskim ispitivanjima, radioterapija i kirurški zahvat smanjili su lokalni recidiv i značajno poboljšali ukupno preživljenje (42,43). Dodatak kemoterapije radioterapiji rezultirao je manje uznapredovalim patološkim stadijima tumora i manjom učestalošću lokalnih recidiva od same radioterapija (23,44). U određenim slučajevima tumori mogu u potpunosti odgovoriti na neoadjuvantnu terapiju. Potpuni odgovor se definira kao zamjena tumora fibroznim tkivom. Analiza nacionalne baze podataka o raku iz 2017., kliničkog ispitivanja Patricka D. Lorimera i ostalih (45), detaljno je pokazala stopu potpunog patološkog odgovora od 13% u ukupnoj kohorti pacijenata od 27 532. U STELLAR ispitivanju primjenjena su 4 ciklusa CAPOX-a uz „short-course“ prije operacije. Skupina koja je primala totalnu neoadjuvantnu terapiju (TNT) pokazala je poboljšano ukupno preživljenje u usporedbi sa skupinom koja je primala konvencionalnu CRT.

Ukupna stopa pCR-a u skupini koja je primila TNT bila je 21,8%, što je bilo značajno više nego u usporednoj skupini, čiji je pCR bio 12,3% ( $p=0,002$ ) (46).

Dva nedavno objavljena randomizirana ispitivanja faze III, RAPIDO i PRODIGE 23, pokazuju da dodavanje neoadjuvantne kemoterapije standardnom short-course ili long-course zračenju u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom rektuma smanjuje rizik od udaljenih presadnica i značajno produljuje preživljenje bez bolesti (47). Populacija pacijenata u ispitivanju RAPIDO sastojala se od onih kojima je MR-om definirana visokorizična lokalno uznapredovala bolest cT4a/bN2 uz zahvaćenu MRF ili povećane limfne čvorove za koje se smatra da su infiltrirani. Pacijenti randomizirani u eksperimentalnu skupinu primili su SCRT nakon čega je uslijedilo šest ciklusa CAPOX-a ili devet ciklusa FOLFOX-a nakon čega je uslijedila totalna mezorektalna ekscizija (TME). Pacijenti u kontrolnoj skupini primili su standardnu kemoradioterapiju (CRT) praćenu totalnom mezorektalnom ekscizijom 8-10 tjedana nakon završetka CRT. Adjuvantna kemoterapija bila je dopuštena ovisno o kriterijima ispitivača.

Ispitivanje PRODIGE 23 istraživalo je još intenzivniji režim, koji se sastojao od tripletno kemoterapije mFOLFIRINOX (5-FU, irinotekan i oksaliplatin) dodane standardnoj CRT. Ciljana populacija bili su bolesnici s karcinomom rektuma u stadiju II i III, stoga su uključeni i pacijenti bez visokorizičnih značajki. Kontrolna skupina liječena je neoadjuvantno KRT-om, zatim operacijom te adjuvantnom kemoterapijom. Eksperimentalna skupina primala je šest ciklusa mFOLFIRINOX-a nakon čega je slijedila standardna KRT, operacija i adjuvantna kemoterapija (47).

Oba ispitivanja pokazuju klinički relevantno i statistički značajno smanjenje recidiva, manje metastatskih relapsa kao i povećanje pCR-a te je potpuno neoadjuvatno liječenje prepoznato kao novi standard liječenja.

#### 1.5.5.1. Odgovor na neoadjuvantno liječenje

Modificirana Ryanova shema tj. *Ryan score* predstavlja rezultat regresije tumora patohistološkom analizom (izvodi se samo na primarnom tumoru), a klasificira se u 3 stupnja:

- 0, potpun odgovor
- 1, gotovo potpun odgovor
- 2, djelomičan odgovor
- 3, loš ili nikakav odgovor (48)

### 1.5.6. Adjuvantna terapija

Adjuvantna kemoterapija koristi se za eradikaciju mikrometastaza nakon resekcije debelog crijeva. Odluke o adjuvantnom liječenju trebale bi se temeljiti na kliničkim nalazima nakon resekcije, uključujući stadij bolesti i komorbiditete pacijenta. Radioterapija, ukoliko nije primijenjena neoadjuvantno, može se dati i u adjuvantnom liječenju.

Adjuvantna kemoterapija obično se preporučuje za pacijente sa stadijem 3 raka rektuma. Nekoliko velikih međunarodnih randomiziranih kliničkih ispitivanja pokazalo je korist adjuvantne kemoterapije u pogledu preživljenja. Skupni podaci iz randomiziranih studija pokazuju 30%-tno smanjenje rizika od recidiva i 26 %-tno smanjenje rizika od smrti uz terapiju temeljenu na fluoropirimidinima primjenjivanu tijekom 6 mjeseci (49). Nedavno je dodavanje oksaliplatina fluoropirimidinima utjecalo na dodatno, približno 20 %, smanjenje relativnog rizika od recidiva ili smrti, što odgovara približno 5 % apsolutnom poboljšanju preživljenja nakon 5 godina s kombinacijom 5-FU i leukovorina. Stoga bi režim prve linije adjuvantne kemoterapije za stadij 3 karcinoma rektuma, općenito, trebao uključivati fluoropirimidin (5-FU/leukovorin ili kapecitabin) i oksaliplatin. Nedavno istraživanje ADORE je upravo potvrdilo da upravo taj režim poboljšava preživljenje bez bolesti nakon provedene kemoradioterapije (50). Međutim, periferna senzorna neuropatija stupnja 3 javlja se u približno 12 % bolesnika koji primaju oksaliplatin, što ga čini neprikladnim za neke pacijente.

Dodavanje irinotekana u kombinaciji s 5-FU proučavano je u nekoliko faza randomiziranih ispitivanja i pokazalo se da nema koristi u preživljavanju u usporedbi sa samim 5-FU/leucovorin (49).

Naime, stopa udaljenih presadnica nadmašila je lokalni recidiv, pod suvremenim režimima liječenja. U prospektivnom istraživanju, 10-godišnja kumulativna incidencija udaljenih metastaza bila je približno 29% i u preoperativnoj i postoperativnoj radioterapijskoj skupini, dok je 10-godišnja kumulativna incidencija lokalne stope recidiva bila 6,8% odnosno 9,4% (25). Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazala su da adjuvantna kemoterapija fluorouracilom i leukovorinom ne može spriječiti udaljenje metastaze u bolesnika koji su bili podvrgnuti preoperativnoj kemoradioterapiji i operaciji (51). Niska suradljivost s planiranom adjuvantnom kemoterapijom jedan je od razloga visoke stope udaljenih presadnica jer samo oko polovica bolesnika završi istu. Štoviše, u uvjetima konvencionalno frakcionirane preoperativne kemoradioterapije, pacijenti će primati sustavnu terapiju 15 do 19 tjedana. Stoga su istraživači pokušali smanjiti trajanje radioterapije i sustavnu kemoterapiju prebaciti u konsolidacijsku (52).

## 2. CILJ RADA I HIPOTEZA

Cilj ovog diplomskog rada je ispitati terapijski odgovor pacijenata s rakom rektuma liječenih „short-course“ radioterapijom, operativnim zahvatom te kemoterapijom mjereno postizanjem potpunog ili djelomičnog odgovora, stabilne bolesti ili progresije te utvrditi stope lokalne kontrole, pojave udaljenih presadnica i ukupnog preživljenja.

S obzirom na cilj rada, kroz isti je potrebno utvrditi slijedeću hipotezu:

**Shourt-course radioterapija uz operativni zahvat i/ili kemoterapiju ima visoku stopu preživljenja pacijenata s karcinomom rektuma uznapredovalog stadija.**



## **3. IZVORI PODATAKA I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ova retrospektivna studija provedena je u KBC-u Sestre milosrdnice, Klinici za tumore Zagreb na Zavodu za radioterapiju i internističku onkologiju. Podaci su prikupljeni iz kartona zračenja svakog pojedinog pacijenta te Bolničkog Informacijskog Sustava tj. BIS-a. Studijsku skupinu čini 112 pacijenata, s patološki dokazanim resektabilnim karcinomom rektuma koji su se liječili između 2013. i 2022. godine. Kriterij uključivanja u istraživanje je taj da su pacijenti bili preoperativno liječeni short-course 3D konformalnom radioterapijom ili IMRT-om na linearnom akceleratoru fotonima visokih energija (6, 10 i 18 MV) tijekom 5 uzastopnih dana. Dnevna frakcija tijekom terapije je bila 5 Gy, a ukupna doza je iznosila 25 Gy.

### **3.2. Opis istraživanja**

Svi ispitanici su bili podvrgnuti „short-course“ radioterapiji i ono predstavlja najbitniju varijablu. Ostale varijable koje su analizirane su:

- demografski podaci ( spol, dob, tjelesna masa, tjelesna visina te BSA)
- TNM stadij
- udaljenost tumora od anokutane granice
- vrsta karcinoma
- radiološki CRM
- tehnika zračenja ( 3D CRT ili IMRT)
- radioterapijska doza u Grayima
- broj frakcija zračenja
- pokrivenost PTV-a (u %)
- mean dose (cGy)
- broj smjerova zračenja
- ukupni MU (x6, x10, x18)
- ypT i ypN stadij tumora

- patološki CRM
- broj pregledanih te pozitivnih limfnih čvorova
- vrsta operacije (LAR, APR, Hartmann, TAE, subtotalna resekcija)
- kemoterapija dana neoadjuvantno ili adjuvantno (FOLFOX, CAPEOX, KAPECITABIN)
- stupanj regresije tumora (Ryan score, od 0 do 3)
- duljina praćenja
- preživljenje

### **3.3. Etičnost istraživanja**

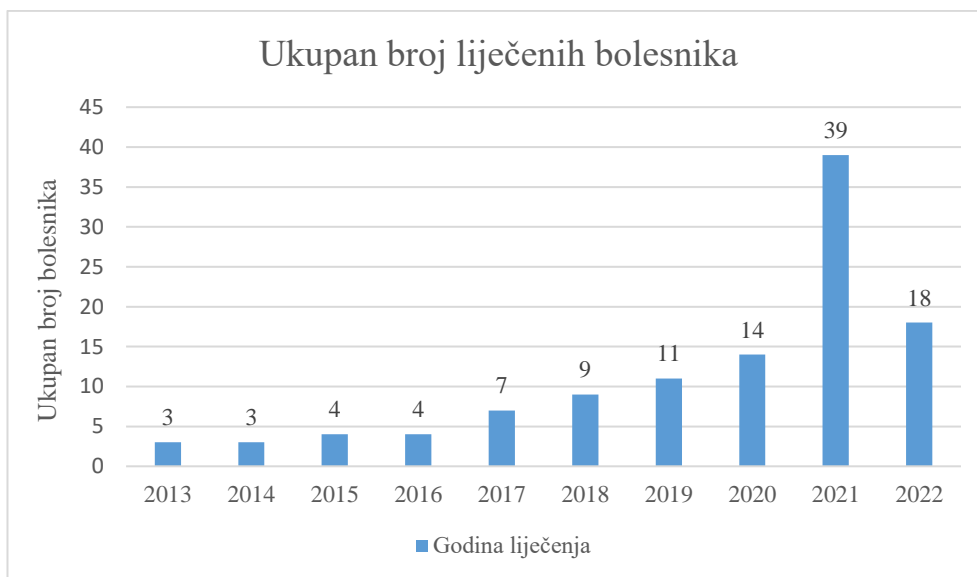
Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu, koje djeluje u skladu s načelima Internacionalne konferencije za harmonizaciju (ICH GCP) i Helsinške deklaracije. Klasa: 003-06/23-03/015. Urbroj: 251-29-11-23-02.

### **3.4. Statistički podaci**

Podaci prikupljeni retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije povijesti bolesti ispitanika uneseni su u elektroničke tablice koristeći se računalnim programom Microsoft Office Excel 2013. Statistička analiza prikupljenih podataka provedena je korištenjem JASP (Jeffrey's Amazing Statistics Program version 0.16.2). Kategorijske varijable prikazane su frekvencijom (postotkom), a numeričke uz pomoć srednje vrijednosti i standardne devijacije ili medijana i interkvartilnog raspona. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. Grafički prikazi izrađeni su u programu Microsoft Office Excel 2013 i Python (version 3.9.13). Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

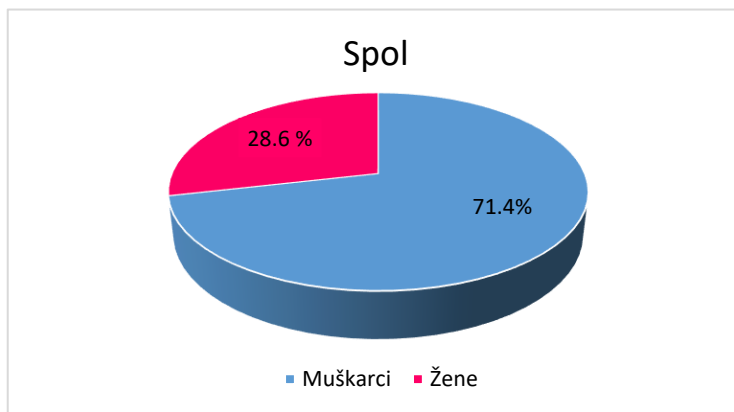
## 4. REZULTATI

Tijekom desetogodišnjeg perioda ukupno je 112 bolesnika liječeno, u Klinici za tumore KBC-a Sestre milosrdnice, zbog karcinoma rektuma. Najveći broj liječenih zabilježen je 2021. godine (ukupno njih 39), a najmanji broj tijekom 2013. (3 ispitanika) i 2014. godine (3 ispitanika). Slika 1. prikazuje broj liječenih ispitanika tijekom navedenog desetogodišnjeg razdoblja.



**Slika 1.** Prikaz broja ispitanika koji su liječeni *short-course* radioterapijom zbog karcinoma rektuma u razdoblju od 2013. do 2022.

Od ukupno 112 ispitanika, 80 (71.4%) je bilo muškog spola, a 32 (28.6%) ženskog (Slika 2).



**Slika 2.** Razdioba ispitanika po spolu

Medijan dobi gledajući sve ispitanike i muški spol bio je 69 uz interkvartilni raspon od 63 do 74 godine. Kod ženskog spola je iznosio 70 godina uz interkvartilni raspon od 62.5 godine do 76 godina. Najmlađa osoba koja je bila liječena „short-course“ radioterapijom imala je 36, a najstarija 93 godine. Tablica 1. prikazuje demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika odnosno dob, tjelesnu masu (kg), tjelesnu visinu (cm) te BMI (kg/m<sup>2</sup>).

**Tablica 1.** Prikaz demografskih i antropometrijskih karakteristika svih ispitanika uz razdiobu po spolu

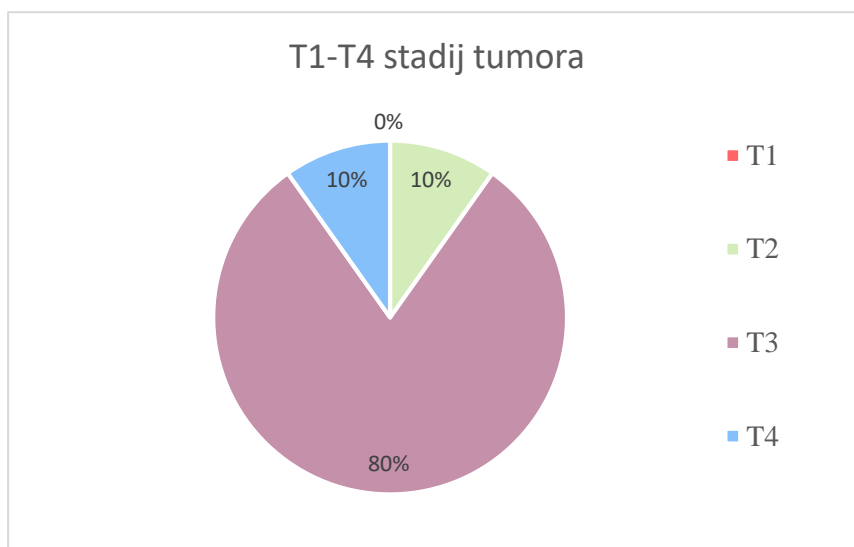
	<b>Ukupni broj ispitanika (N=112)</b>	<b>Muškarci (N=80)</b>	<b>Žene (N=30)</b>
Dob (godine); Md (IQR)	69 (63, 74)	69 (63, 74)	70 (62.5, 76)
Min, max	(36, 93)	(49, 93)	(36, 86)
Tjelesna masa (kg)	76.20 ± 12.19	79.67 ± 11.15	67.62 ± 10.38
Tjelesna visina (cm)	171.62 ± 8.65	175.58 ± 5.67	161.5 ± 6.22
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.89 ± 1.78	1.95 ± 0.14	1.73 ± 0.15

Prije samog liječenja, pacijenti su obavili pregled magnetskom rezonancom, po kojem im je postavljena dijagnoza, određen TNM stadij te zahvaćenost rubova, od kojih je najbitniji cirkumferentni reseksijski rub, CRM. U tablici 2. prikazana je potencijalna radiološka zahvaćenost CRM tumorom.

**Tablica 2.** Potencijalna zahvaćenost CRM tumorom procijenjena predoperativnim MR-om

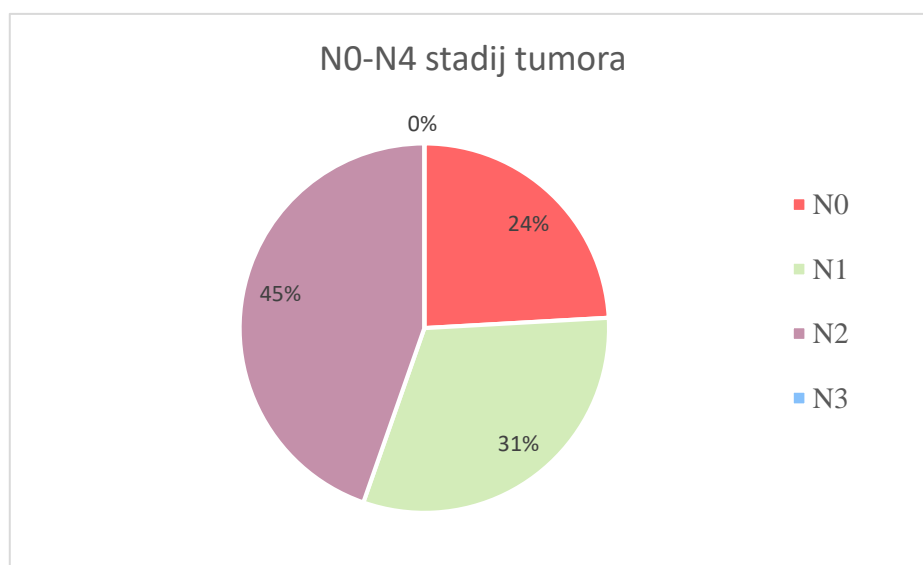
<b>Radiološki CRM</b>	
<b><i>CRM pozitivan</i></b>	25 (22.32%)
<b><i>CRM negativan</i></b>	40 (35.71%)
<b><i>Nema podataka</i></b>	47 (41.96%)

Na slici 3. grafički je prikazan stadij primarnog tumora dobiven predoperativnim MR-om, s obzirom na TNM klasifikaciju gdje T označava veličinu primarnog tumora. Prema podacima, nijedan od ispitanika nije bio klasificiran kao T1, 11 (10%) ih je imalo bolesti u T2 stadiju, te 11 (10 %) u T4, a najviše pacijenata, čak 90 (80%), je imalo T3 stadij bolesti.



**Slika 3.** Grafički prikaz T stadija u ispitanika

Kategorija N predstavlja proširenost karcinoma na limfne čvorove. Što je veći N znači da je više limfnih čvorova zahvaćeno. Na slici 4. možemo vidjeti da 27 (24%) ispitanika nije imalo zahvaćene limfne čvorove, N0. 35 (35%) ispitanika je klasificirano kao N1, 50 (45 %) kao N2 te nitko nije označen kao N3.



**Slika 4.** Grafički prikaz N stadija tumora

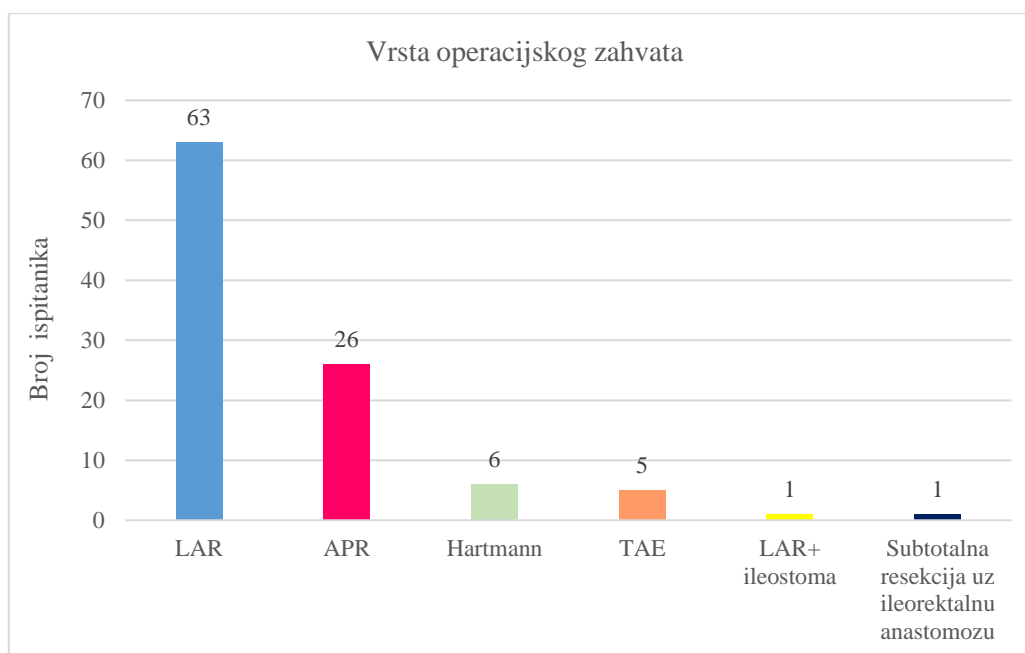
Kod svih 112 pacijenata provedena je „short-course“ radioterapija (ukupno 25 Gy u pet frakcija), a u tablici 3. prikazane su karakteristike provedene terapije. Može se primijetiti da je pokrivenost PTV-a bilo izrazito visoka, čiji je medijan iznosio 98.41 %. Najčešće se koristila energija fotona od 6 MV-a, s tim da su se u više slučajeva prilikom zračenja jednog pacijenta koristile energije od 6 i 18 MV. Samo se kod jednog pacijenta koristila x10 energija i to kod onog koji je bio liječen IMRT tehnikom. Kod svih ostalih pacijenata koristila se 3D CRT tehnika. Najčešći ukupni broj smjerova zračenja bio je 3 u čak 84,82 % ispitanika.

**Tablica 3.** Karakteristike provedene „short-course“ radioterapije

<b>Varijabla</b>	
<b>Pokrivenost PTV-a (%)</b> , medijan (IQR) (N=112)	98.41 (97.91, 99.10)
<b>Ukupni MU</b> , medijan (IQR) (N=112)	666 (614, 745.5)
<b>MU 6 MV</b> , medijan (IQR) (N=89)	464 (391.5, 577.5)
<b>MU 18 MV</b> , medijan (IQR) (N=56)	464 (391.5, 577.5)
<b>MU 10 MV</b> (N=1)	689
<b>Mean dose (cGy)</b> , medijan (IQR) (N=112)	2524 (2520, 2526)
<b>Broj smjerova zračenja, N (%)</b>	<b>Broj ispitanika (N=112)</b>
<b>2</b>	1 (0.89%)
<b>3</b>	95 (84.82%)

<b>4</b>	13 (11.6%)
<b>5</b>	2 (1.79%)
<b>6</b>	1 (0.89%)
<b>Tehnika</b>	
<b>3D CRT</b>	111 (99.11%)
<b>IMRT</b>	1 (0.89%)
<b>Radiološki CRM</b>	
<b>CRM pozitivan</b>	25 (22.32%)
<b>CRM negativan</b>	40 (35.71%)
<b>Nema podataka</b>	47 (41.96%)

Slika 5. prikazuje raspodjelu bolesnika s obzirom na tip operacijskog zahvata koji je obavljen. Od ukupno 112 ispitanika, 1 (0.89%) ispitanik odbio je operacijski zahvat, a 1 (0.89%) nije imao indikacije za istim. Donja resekcija rektuma izvedena je u 63 (56.25%) ispitanika, abdominoperinealna resekcija u 26 (23.21%), transanalna ekscizija u 5 (4.46%), prednja resekcija uz postavljanje ileostome u 1 (0.89%) te subtotalna resekcija uz ileocekalnu anastomozu u 1 (0.89%).



**Slika 5.** Raspodjela bolesnika s obzirom na tip operacijskog zahvata

(LAR- donja resekcija rektuma; APR-abdominoperinealna resekcija, TAE-transanalna ekscizija)

Kod 111 ispitanika patohistološkom analizom utvrđen je adenokarcinom (tubularni ili tubulovilozni), a samo je 1 uzorak bio adenokarcinom sa mucinoznim karakteristikama. Medijan (Md) udaljenosti tumora od anokutane granice bio je 7 uz interkvartilni raspon (IQR) od 4.88 do 9.5. Patološki CRM bio je pozitivan u 3 (2.68%) ispitanika, a negativan u 89 (79.46%) ispitanika što se razlikuje u odnosu na radiološki CRM, koji je bio pozitivan u 25 (22.32%), a negativan u 40 (35.71%) ispitanika. U 20 (17.86%) ispitanika nije bilo dostupnih podataka za patološki CRM. U 96 (85.71%) ispitanika imamo podatak o zahvaćenosti limfnih čvorova. Najveći broj operativno pregledanih limfnih čvorova bio je 36 dok je medijan pregledanih limfnih čvorova iznosio 11 uz interkvartilni raspon od 7.75 do 14. Kod 75 ispitanika zabilježeno je 0 patološki pozitivnih limfnih čvorova, u njih 6 zabilježen je jedan pozitivan, u 2 ispitanika zabilježena su dva pozitivna čvora, u 8 tri pozitivna čvora. U grupi od pet ispitanika zabilježeno je postojanje 4, 5, 7, 16 ili 27 pozitivnih limfnih čvorova. Navedene karakteristike prikazane su u tablici 4.

**Tablica 4.** Karakteristike odstranjenog tumora

<b>Tip tumora</b>	
Adenokarcinom	111 (99.11%)
Adenokarcinom s mucinoznim karakteristikama	1 (0.89%)
<b>Udaljenost tumora od anokutane granice , cm Md (IQR)</b>	7 (4.88, 9.5)
<b>Patološki CRM</b>	
CRM+	3 (2.68%)
CRM-	89 (79.46%)
<b>Broj pregledanih limfnih čvorova, Md (IQR)</b>	11 (7.75-14)



U 48 ispitanika prije provođenja operativnog zahvata i radioterapije provedena je neoadjuvantna kemoterapija. Ona nije bila indicirana u 15 ispitanika, a u 34 nije bila provedena. Od kemoterapijskih protokola koristili su se FOLFOX i/ili CAPEOX protokoli. U jednog ispitanika uz navedena dva protokola korišten je i kapecitabin dok su u druga dva korištena monoklonska protutijela bevacizumab ili cetuksimab. U tablici 5. je prikazana učestalost korištenja pojedinih oblika kemoterapijskog protokola.

**Tablica 5.** Učestalost korištenja pojedinog neoadjuvantnog kemoterapijskog protokola uz prikaz primljenih broja ciklusa

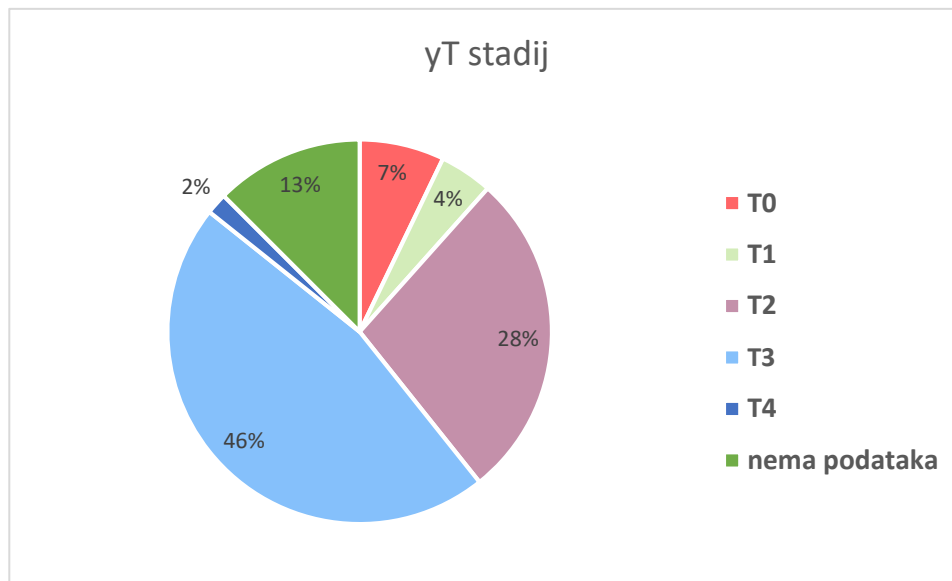
	Broj ispitanika koji je primio kemoterapiju		Broj ispitanika koji je primio kemoterapiju
<b>FOLFOX protokol</b>	36	<b>CAPEOX protokol</b>	12
Broj ciklusa		Broj ciklusa	
x1	3	x1	2
x2	1	x2	1
x3	1	x3	1
x4	3	x4	2
x5	4	x6	6
x6	2		
x7	2		
x8	4		
x9	16		

Također, nakon operativnog zahvata i zračenja u određenog broja ispitanika provedeno je i liječenje adjuvantnom kemoterapijom (Tablica 6).

**Tablica 6.** Prikaz broja bolesnika u kojih je korištena adjuvantna kemoterapije

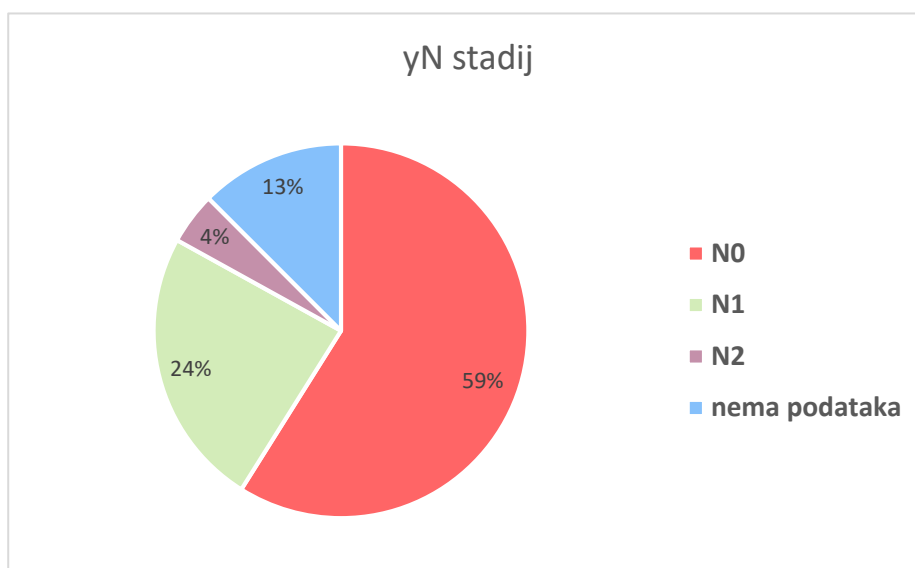
	<b>Broj ispitanika (N=112)</b>
<b>Adjuvantna kemoterapija</b>	
Bez uvida	5 (4.47%)
Nije indicirano	66 (58.93%)
<b>Liječeni</b>	41 (36.61%)
<b>Korištena terapija</b>	
Kapecitabin x2	2
Kapecitabin x4	2
Kapecitabin x5	1
Kapecitabin x6	2
Kapecitabin x7	1
Kapecitabin x8	24
CAPOEX x1	1
CAPOEX x2	1
CAPOEX x4	4
CAPOEX x6	1
CAPOEX x8	1
MAYO x4	1
MAYO x6	1
FOLFOX x3	1
FOLFOX x7	1

Postterapijski stadij ypT i ypN se odnose se na patohistološko određivanje proširenosti tumora, a određuje se na kirurški odstranjenom rektumu, nakon neoadjuvantne terapije. Na slici 6. možemo vidjeti da najmanje pacijenata, samo njih 2 (2 %), je klasificirano kao T4, a najviše, njih 52 kao T3 (46%). U 8 pacijenata je procijenjena T0 stadij bolesti (8 %), u 5 pacijenata T1 stadij, a u njih 31 T2 stadij (28 %). U 14 pacijenata nije bilo podataka.



**Slika 6.** yT stadij tumora

Nakon analize T stadija, analizirali smo N stadij te dobili slijedeće rezultate na slici 7. Najveći broj pacijenata, 59 %, je označeno kao N0 (limfni čvorovi nisu zahvaćeni). U 27 pacijenata je procijenjen N1 stadij, a u najmanje pacijenata, samo njih 5, je procijenjen N2 stadij. Isto kao i kod analize T stadija, u 14 pacijenata nije bilo traženih podataka u Bolničkom informacijskom sustavu.



**Slika 7.** yN stadij tumora

U tablici 7. prikazan je Ryan score (stupanj regresije) za ukupan broj ispitanika, uz razdiobu po spolu. Najveći postotak ispitanika (50%) imao je stupanj regresije 3, a najmanji postotak (6.25%) imao je stupanj regresije 0. Nije utvrđena statistički značajnija razlika u stupnju regresije s obzirom na spol ( $p > 0.05$ ).

**Tablica 7.** Prikaz stupnja regresije (Ryan scorea) u svih pacijenata uz razdiobu po spolu

Ryan score	Ukupno	Muškarci	Žene	<i>p</i> vrijednost*
Stupanj 0	6 (6.25%)	4 (6.06%)	2 (6.67%)	0.880
Stupanj 1	11 (11.46%)	7 (10.61%)	4 (13.33%)	
Stupanj 2	31 (32.29%)	23 (34.85%)	8 (26.67%)	
Stupanj 3	48 (50%)	32 (48.49%)	16 (53.33%)	

\*Hi kvadrat test,  $p < 0.05$  (statistički značajno)

Tablica 8. prikazuje odgovor bolesnika na primijenjenu radioterapiju i kemoterapiju. U bolesnika koji su imali gotovo potpuni i potpuni odgovor zabilježeno je 0 (0%) smrtnih ishoda, dok ih je u onih sa slabim odgovorom zabilježeno 10 (83.33%). Odgovor na

primijenjenu terapiju u najvećeg broja ispitanika (48; 50%) bio je slab ili minimalan (31; 32.29%).

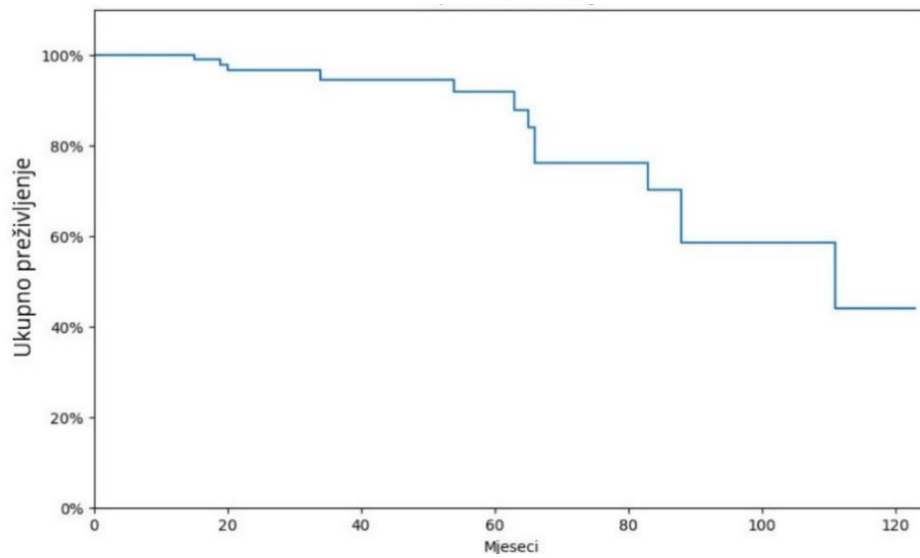
**Tablica 8.** Prikaz odgovora na radioterapiju u svih pacijenata uz razdiobu na preživjele i umrle

<b>Odgovor na radioterapiju</b>	Ukupno	Preživio	Umro
Kompletan odgovor	6 (6.25%)	6 (7.14%)	0 (0%)
Gotovo potpuni odgovor	11 (11.46%)	11 (13.1%)	0 (0%)
Minimalni odgovor	31 (32.29%)	29 (34.52%)	2 (16.67%)
Slabi odgovor	48 (50%)	38 (45.24%)	10 (83.33%)

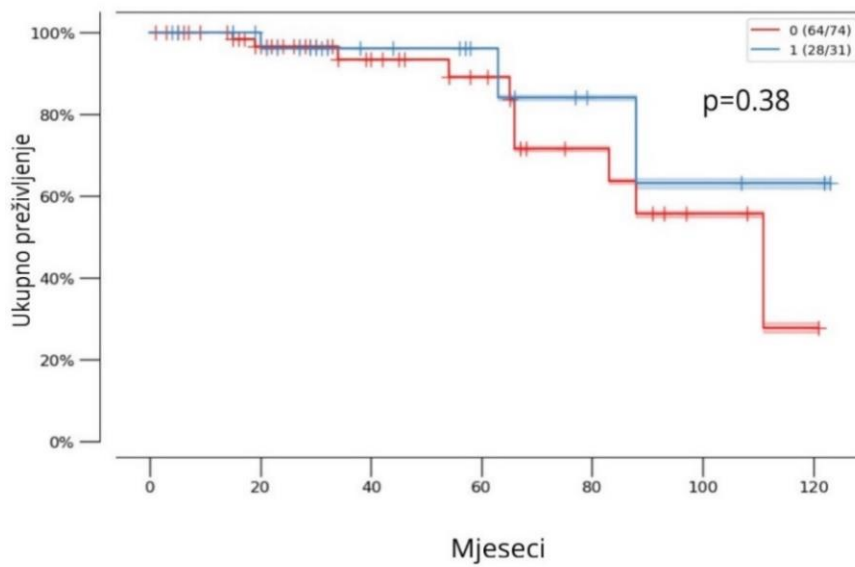
U razdoblju praćenja u 67 (59.82%) ispitanika nije zamijećena pojava recidiva i diseminacije bolesti, u 19 (16.81%) su zabilježene metastaze, a u 3 (2.68%) pojava recidiva. Kod 24 (21.23%) ispitanika nismo imali uvid u stanje zbog nedostatne medicinske dokumentacije.

Od ukupno 19 bolesnika u kojih su zabilježene presadnice, jetrene presadnice bile su prisutne u 11 ispitanika. Na drugom mjestu su po učestalosti bile su plućne presadnice koje je imalo 9 ispitanika, zatim peritonealne koje su bile prisutne u 4 ispitanika. Mezenterične, koštane, medijastinalne i presadnice na omentumu imao je po 1 ispitanik. U nekoliko bolesnika pronađene su presadnice na dva ili više mjesta.

Na slici 8. prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bolesnika. Za 7 ispitanika nedostajao je podatak o vremenu proteklom od operacije. Kod preostalih 105, medijan vremena proteklog od operacije, koja je uslijedila odmah nakon zračenja, iznosio je 29 mjeseci uz interkvartilni raspon od 20 do 58 mjeseci. Minimalni broj mjeseci praćenja koji je protekao od operacije bio je 1, a maksimalni 123. U navedenom desetogodišnjem razdoblju preživjelo je ukupno 97 (86.61%) ispitanika, od toga 69 muškaraca, i 28 žena. Umrlo ih je 15 (13.39%) , od toga 11 muškaraca i 4 žene. 9 pacijenata, od 15 preminulih nije primilo nikakvu vrstu kemoterapije. Nije pronađena statistički značajna razlika u stopi preživljenja između muškaraca i žena ( $p=0.38$ ) (Slika 9).



**Slika 8.** Prikaz preživljenja bolesnika



**Slika 9.** Prikaz preživljenja bolesnika s obzirom na spol  
(crvena krivulja-muškarci; plava-žene)

## 5. RASPRAVA

Razne studije, koje su proučavale demografske karakteristike raka debelog crijeva, donijele su zaključak da je incidencija istog veća u muškaraca nego u žena. U razvijenijim zemljama, u trenutku dijagnoze bolesti, medijan životne dobi iznosi 70 godina (53). Rezultati našeg istraživanja se također podudaraju s ostalima. U desetogodišnjem razdoblju, koje smo promatrali, od 112 pacijenata, 80 (71,4%) ih je bilo muškaraca, a 32 (28,6%) žene. Medijan životne dobi za muškarce je iznosio  $68,40 \pm 9,80$ , a za žene  $67,63 \pm 12,02$ .

Kod 111 ispitanika patohistološkom analizom utvrđen je adenokarcinom (tubularni ili tubulovilozni), a samo je 1 uzorak bio adenokarcinom sa mucinoznim karakteristikama.

Također smo uvidjeli da je najveći broj pacijenata liječenih „short-course“ radioterapijom bio 2021. godine, njih 39, a najmanje, samo njih 3, 2013. godine. Svake godine je liječenje ovom tehnikom bilo sve učestalije (2014. 3 pacijenta, 2015. i 2016. 4 pacijenta, 2017. 7 pacijenata, 2018. 9 pacijenata, 2019. njih 11, 2020. 14, a nakon 2021. godine opet je brojka pala, na 18 pacijenata).

Što se tiče klasifikacije TNM stadija magnetskom rezonancom, razumno je da je najveći postotak ispitanika imao T3 stadij bolesti (80%), pošto je „short-course“ radioterapija najčešće indicirana upravo za taj stadij. No, ipak je mali broj pacijenata imao T2 (10%) i T4 (10%) stadij bolesti. Zahvaćenost limfnih čvorova nam predstavlja N kategorija te je najviše ispitanika, 45%, označeno kao N2, a kao N1 35%. 24% pacijenata nije uopće imalo zahvaćene limfne čvorove.

Mnoga istraživanja su pokazala važnost CRM-a kao neovisnost prognostičkog čimbenika lokalnog recidiva i dugoročnog preživljavanja, uključujući prvo izvješće Quirkea i suradnika (54). Prema Smjernicama kliničke prakse Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO) za rak rektuma, radiološki CRM se definira kao pozitivan ako je  $<1$  mm od ruba koji nije zahvaćen tumorom, što dovodi do povećanog rizika od lokalnog recidiva, udaljenih metastaza i slabijeg preživljenja. U našem istraživanju 22,32% ispitanika je imalo pozitivan CRM, a 35,71% negativan. Kod 41,96% njih nismo imali podataka o istom, pošto nije bio opisan na MR-u. Također smo analizirali i patološki CRM, koji smo dobili u PHD nalazu, nakon propisane terapije i kirurškog odstranjenja i dobili smo zadovoljavajuće rezultate. Naime, u samo 3%

ispitanika CRM je bio pozitivan, a negativan u 79,46 % ispitanika. U 17,86 % opet nismo imali traženi podatak.

Nadalje, prikazali smo određene karakteristike provedene radioterapije. Dakle, svaki pacijent je dobio ukupno 25 Gy podijeljenih u 5 frakcija. Tehnika zračenja je kod svih ispitanika bila 3D konformalna radioterapija, koja se provodila na Siemensovim linearnim akceleratorima Artiste i Oncor, osim kod jednog, kod kojeg se koristio IMRT na Varian linearnom akceleratoru. Pokrivenost PTV-a, prilikom izrade planove, je bila izrazito visoka, a medijan vrijednosti je iznosio 98,41 %. Visoke energije fotona, koje su se koristile za isporuku doze, su bile 6,10 i 18 Megavolta (MV). Najčešće je bila korištena energija fotona od 6 MV, iako su se u planu za jednu osobu nerijetko koristile i energije od 6 i 18 MV. Energija od 10 MV se koristila samo prilikom plana za IMRT. Medijan doze na PTV-u je iznosio 25,25 Gy.

Osim radioterapije, za liječenje karcinoma rektuma, bila je indicirana i kemoterapija, koja je dana neoadjuvantno ili adjuvantno. Neoadjuvantna radioterapija je bila provedena u 48 ispitanika i to po protokolu FOLFOX i/ili CAPEOX, a kod 2 pacijenta su uz protokol FOLFOX korištena monoklonska protutijela bevacizumab ili cetuksimab. Po uvidu u medicinsku dokumentaciju, troje ljudi je prekinulo kemoterapiju. Jedan ispitanik nakon 4 ciklusa FOLFOX-a zbog plućne embolije, drugi nakon drugog ciklusa FOLFOX-a zbog kardiotoksičnosti te treći nakon drugog ciklusa CAPEOXA zbog nepodnošenja.

Adjuvantna kemoterapija, dana nakon operacijskog zahvata, bila je indicirana u 41 ispitanika i to najčešće u vidu kapecitabina, 5 je koristilo protokol CAPEOX, a dvoje FOLFOX. Ispitanici koji su se liječili 2013. godine dobili su kemoterapiju po tadašnjem MAYO protokolu. Samo četvorici ispitanika je dana i neoadjuvantna i adjuvantna kemoterapija.

Nakon neoadjuvantne ili prije adjuvantne kemoterapije, bio je učinjen operacijski zahvat. U našoj studiji koristile su različite tehnike resekcije, a najčešća je bila donja resekcija (LAR) koja se napravila u čak 63 pacijenta. Druga najčešća operacija je bila abdominoperinealna (26 ispitanika). Najrjeđe su se koristile Hartmannova operacija, transanalna ekscizija te subtotalna resekcija. Šestero ispitanika nije operirano zbog kontraindikacije ili odbijanja.



Vrlo bitan podatak je patohistološki odgovor na primljenu radioterapiju i kemoterapiju tj. Ryan score. Kompletan odgovor na terapiju (Ryan score 0) imalo je samo 6 ispitanika (6,25%), od kojih 4 muškarca i 2 žene. Gotovo potpuni odgovor (Ryan score 1) imalo je 11 ispitanika (11,46%), minimalan odgovor (Ryan score 2) 31 ispitanik (32,29%), a najveći broj ispitanika, njih 48 (50%), imalo je slab odgovor (Ryan score 3). 16 ispitanika nije imalo traženi podatak. Podatak koji smo mi dobili možemo usporediti s istraživanjem koje se također provodilo u Klinici za tumore, a predmet ispitivanja bila su 63 pacijenta kojima je bila indicirana „long-course“ radioterapija te kemoterapija bazirana na fluoropirimidinima (1). Kompletan odgovor je imalo 14,3% ispitanika, a 52,4% parcijalan odgovor (Ryan score 1 i 2). Ovi podaci nam govore da je „long-course“ radioterapija imala nešto uspješnije rezultate od „short-course“ radioterapije.

U periodu praćenja bolesti, medijanom od 29 mjeseci uz interkvartilni raspon od 20 do 58 mjeseci, u 19 ispitanika (16.81%) su zabilježene metastaze, a u 3 (2.68%) pojava recidiva s medijanom od 29 mjeseci. Kod 24 (21.23%) ispitanika nismo imali uvid u stanje zbog nedostatne medicinske dokumentacije. Možemo zaključiti da je stopa metastaza veća nego stopa recidiva. U istraživanju „long-course“ radioterapije (1) 6 (7,7%) pacijenata je razvilo recidiv u medijanu vremena od 14,7 mjeseci te možemo zaključiti da je „short-course“ tehnika imala nižu stopu recidiva.

U navedenom desetogodišnjem razdoblju preživjelo je ukupno 97 (86.61%) ispitanika, od toga 69 muškaraca, i 28 žena. Umrlo ih je 15 (13.39%), od toga 11 muškaraca i 4 žene. Od 15 umrlih, čak 9 pacijenata nije primilo nikakvu vrstu kemoterapiju (zbog toga što nije bilo indicirano ili su pacijenti sami odbili). 6 preminulih je imalo metastaze. Prema tome možemo zaključiti da je postavljena hipoteza potvrđena, pošto je preživljenje od 86,61% izrazito visoko.

U kliničkom istraživanju Sauera i ostalih (25), 421 pacijent je primio neoadjuvantnu „long course“ kemoradioterapiju te je ukupna stopa petogodišnjeg preživljenja bila 76%, što je 10% manje nego u našem istraživanju. Petogodišnja kumulativna incidencija lokalnog recidiva je bila 6%, a u našem istraživanju je bila nešto veća od 2% (iako je vrijeme praćenja bilo manje). Druga skupina se sastojala od 402 pacijenta koji su primili postoperativnu kemoradioterapiju te je njihova stopa preživljenja bila 74%, a petogodišnja kumulativna incidencija lokalnog recidiva 13%. Što znači da je

predoperativna kemoradioterapija, u usporedbi s postoperativnom kemoradioterapijom, poboljšala lokalnu kontrolu, ali nije poboljšala ukupno preživljenje.

U kliničkom istraživanju Kapiteijna i ostalih (43), pratilo se 1805 pacijenata koji su bili podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina je primala „short-course“ radioterapiju i bila podvrgnuta operaciji, a druga skupina je samo bila podvrgnuta kirurškom zahvatu. Prateći rezultate kroz dvije godine, stopa lokalnog recidiva prve skupine bila je 2,4%, a druge 8,2% ( $p < 0,001$ ). Postotak recidiva za prvu skupinu se poklapa i s našim istraživanjem te možemo zaključiti da „short-course“ neoadjuvantna radioterapija uz operativni zahvat smanjuje rizik od lokalnog recidiva.

U nedavnom, velikom kliničkom istraživanju RAPIDO pacijenti s visokorizičnim lokalno uznapredovalim rakom rektuma su bili randomizirani u dvije skupine. Prva, eksperimentalna, primala je „short-course“ radioterapiju praćenu preoperativnom kemoterapijom, a druga kemoradioterapiju („long-course“) s izbornom adjuvantnom kemoterapijom. Trogodišnje praćenje pokazalo je niži postotak pojave recidiva u eksperimentalnoj skupini (23,7% naspram 30,4%) te smanjenje metastaza (20% naspram 26,8%) (55). Za sad se ovi podaci podudaraju i s našim istraživanjem, što se tiče recidiva, no potrebno je dulje vrijeme praćenja da bi podatci bili statistički što pouzdaniji.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Karcinom rektuma je jedna od najčešćih zloćudnih novotvorina kod ljudi te treći najčešći karcinom na svijetu. Tijekom posljednjih nekoliko godina, dijagnostika i liječenje rektalnih tumora, kao odvojenog entiteta od ostalih dijelova debelog crijeva, uvelike se razvija. Uz pomoć naprednih tehnika snimanja, ti se karcinomi mogu dijagnosticirati u ranijim fazama.
2. Multimodalni pristupi liječenju, uključujući kirurški zahvat, predoperativnu i postoperativnu kemoterapiju ili radioterapiju, doveli su do boljeg preživljenja.
3. Provedenim istraživanjem dokazana je hipoteza rada: „short-course“ radioterapija uz operativni zahvat i/ili kemoterapiju ima visoku stopu preživljenja pacijenata. Dokazali smo da je nakon medijana praćenja od 29 mjeseci, preživljenje naših pacijenata iznosilo 86,61%.
4. Stopa razvoja metastaza (16,81%) je bila viša od stope recidiva bolesti (2,68%), što potvrđuje i istraživanje Sauera i ostalih (25).
5. „Long-course“ radioterapija je imala bolji postotak kompletnog i parcijalnog odgovora u odnosu na short-course radioterapiju.

## 7. LITERATURA

1. Šobat H, Solak Mekić M. Suvremeno liječenje karcinoma rektuma, pregledni rad. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti, No. 522=41, 2015.
2. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, Kerin M. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 7;25(33):4850-4869.
3. Yue XI, Pengfei Xu. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translation Oncology*. Volume 14, Issue 10, 2021.
4. Neil Murphy, Victor Moreno, David J. Hughes, Ludmila Vodicka, Pavel Vodicka, Elom K. Aglago, Marc J. Gunter, Mazda Jenab. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Molecular Aspects of Medicine*, Volume 69, 2019, Pages 2-9.
5. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759–767.
6. Lotfollahzadeh S, Kashyap S, Tsoaris A, et al. Rectal Cancer. StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
7. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197.
8. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., Smith R.A., Brooks D., Andrews K.S., Dash C., Giardiello F.M., Glick S., Levin T.R. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American cancer society, the US multi-society task force on colorectal cancer, and the American college of radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:130–160.
9. K.W. Jasperson, T.M. Tuohy, D.W. Neklason, R.W. Burt Hereditary and familial colon cancer *Gastroenterology*, 138 (2010), pp. 2044-2058.
10. M.W. Lutgens, M.G. van Oijen, G.J. van der Heijden, F.P. Vleggaar, P.D. Siersema, B. Oldenburg. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar-Apr;19(4):789-99.

11. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526–535.
12. Canavan C., Abrams K.R., Mayberry J. Meta-analysis: Colorectal and small bowel cancer risk in patients with crohn’s disease. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 2006;23:1097–1104.
13. B.Y. Yang, E.J. Jacobs, S.M. Gapstur, V. Stevens, P.T. Campbell Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the cancer prevention study II nutrition cohort. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):885-93.
14. Compton C, Greene F. The staging of Colorectal Cancer: 2004 and beyond. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2004; Pages 295-308.
15. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; Volume 28, Pages 22–40.
16. Dixon CF. Surgical removal of lesions occurring in sygmoid and rectosygmoid. *Am J Surg* 1939;46:12-17.
17. Štulhofer M. Kirurgija probavnog sustava. Drugi, djelomično izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada, 1999. Zagreb.685-752.
18. Hallam S, Mothe BS, Tirumulaju R. Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100:301-7.
19. Kunitake H, Abbas MA. Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: a review. *Perm J*. 2012 Spring;16(2):45-50.
20. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer Vogel, Jon D. M.D.; Eskicioglu, Cagla M.D.; Weiser, Martin R. M.D.; Feingold, Daniel L. M.D.; Steele, Scott R. M.D. *Diseases of the Colon & Rectum*2017;60(10):999-1017.
21. Mileusnić D., Marošević G., Durbaba M. *Radijaciona Onkologija*, 2019.
22. Glimelius B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 14;19(46):8489-501.
23. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23.

24. Pählman L, Glimelius B, Graffman S. Pre-versus postoperative radiotherapy in rectal carcinoma: an interim report from a randomized multicentre trial. *Br J Surg.* 1985;**72**:961–966.
25. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H-R, Villanueva M-T, Witzigmann H, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol.* 2012;**30**(16):1926–33.
26. Chen K, Xie G, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2018;**14**:224–231.
27. Burnet NG. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging.* 2004;**4**(2):153–161.
28. Kusters M, Wallner C, Lange MM, Deruiter MC, van de Velde CJ, Moriya Y, et al. Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment. *Br J Surg.* 2010;**97**:1582–7.
29. Zumre A and others, The importance of mesorectum motion in determining PTV margins in rectal cancer patients treated with neoadjuvant radiotherapy, *Journal of Radiation Research*, Volume 61, Issue 2, March 2020, Pages 335–342.
30. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* 2011 Nov;**84**(1007):967-96.
31. Ezzell GA. Genetic and geometric optimization of three-dimensional radiation therapy treatment planning. *Med Phys.* 1996;**23**(3):293–305.
32. Hertl V, Belić D, Kasabašić M, Tomaš I. Komparativni prikaz 3D konformalne i VMAT radioterapijske tehnike u liječenju karcinoma prostate. *Radiološki vjesnik* 2021/2.
33. Spirou SV, Chui CS. A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med Phys.* 1998;**25**(3):321–333
34. Balentović I. Ocrtavanje organa od rizika u radioterapiji. *Radiološki vjesnik* 2022/1.
35. Shixin L, Jing J. Radiotherapy guidelines for rectal cancer in China (2020 Edition). *Precision Radiation Oncology.* 2022;**6**:4-31.

36. Arbea L, Ramos LI, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol.* 2010;5:17.
37. Herman MG, Kruse JJ, Hagness CR. Guide to clinical use of electronic portal imaging. *J Appl Clin Med Phys.* 2000 Spring;1(2):38-57.
38. Shixin L, Jing J. Radiotherapy guidelines for rectal cancer in China (2020 Edition). *Precision Radiation Oncology.* 2022;6:4-31.
39. Janusch M, Fischer M, Marsch WCh, Holzhausen HJ, Kegel T, Helmbold P. The hand-foot syndrome--a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2006 Sep-Oct;16(5):494-9.
40. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH, Jr, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:1087–1096.
41. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer.* 2009;45:228–247.
42. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644–50.
43. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638–46.
44. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, Untereiner M, Leduc B, Francois É, Maurel J, et al. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3–4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620–5.
45. Lorimer PD, Motz BM, Kirks RC, Boselli DM, Walsh KK, Prabhu RS, Hill JS, Salo JC. Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: An Analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2095–2103.

46. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang L-M, Jiang J, Li N, Liu W-Y, Chen S-L, Li S, Lu N-N, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1681–92.
47. Papaccio, F. Roselló, S. Huerta, M. Gambardella, V. Tarazona, N. Fleitas, T. Roda, D. Cervantes, A. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers* 2020, 12, 3611.
48. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141-146.
49. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer Vogel, Jon D. M.D.; Eskicioglu, Cagla M.D.; Weiser, Martin R. M.D.; Feingold, Daniel L. M.D.; Steele, Scott R. M.D. *Diseases of the Colon & Rectum* 2017;60(10):999-1017.
50. Hong YS, Kim SY, Lee JS, Nam BH, Kim Kp, Kim JE, Park YS, Park JO, Baek JY, Kim TY, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3111–23.
51. Sainato A, Nunzia VCL, Valentini V, Paoli AD, Maurizi ER, Lupattelli M, Aristei C, Vidali C, Conti M, Galardi A, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol*. 2014;113(2):223–9.
52. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, Michalski W, Olędzki J, Kuśnierz J, Zając L, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):834–42.
53. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490-502.
54. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986;2(8514):996.



55. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, Putter H, Berglund Å, Cervantes A, Crolla RMPH, Hendriks MP, Capdevila J, Edhemovic I, Marijnen CAM, van de Velde CJH, Glimelius B, van Etten B; Collaborative Investigators. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023 Oct 1;278(4):e766-e772.

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

- Ime i prezime: Ema Muše
- Datum rođenja i mjesto rođenja: 16.04.1996., Split
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa stanovanja: Jarnovićeva 17c, Zagreb

### OBRAZOVANJE:

- 2019. – 2022. : Sveučilišni odjel zdravstvenih studija,  
diplomski sveučilišni studij radiološke tehnologije,  
Sveučilište u Split
- 2015. – 2018. : Sveučilišni odjel zdravstvenih studija,  
preddiplomski sveučilišni studij radiološke tehnologije,  
Sveučilište u Splitu
- 2011. – 2015. : 2. jezična gimnazija, Split
- 2003. – 2011. : Osnovna škola Mejaši, Split

### RADNO ISKUSTVO:

- 2020. - : Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb,  
Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju
- 2018. – 2019. : Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb,  
Odjel za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

## ZNANJA I VJEŠTINE:

- Engleski jezik: aktivno znanje
- Njemački jezik: osnovno znanje
- Rad na računalu: Microsoft Office (Word, Excel, Power Point)