



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Onkološki inštitut Ljubljana, Katedra za onkologijo, Sekcija za internistično onkologijo



4. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL

**RAK HEPATOBILIARNEGA SISTEMA
HEPATOCELULARNI KARCINOM
NEVROENDOKRINI TUMORJI
RAK TREBUŠNE SLINAVKE
RAK ANALNEGA KANALA**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
2. DECEMBER 2015**

Strokovni in organizacijski odbor:

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

doc. dr. Irena Oblak, dr.med.

izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr.med.

mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med.

Urednik zbornika:

Marko Boc, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Sekcija internistične onkologije pri SZD

Onkološki inštitut Ljubljana

Katedra za onkologijo

Ljubljana, december 2015

PROGRAM SREČANJA, SREDA 02.12.2015:

07.00-08.30 Registracija udeležencev

RAK HEPATOBILIARNEGA SISTEMA

Moderatorja: dr. Neva Volk dr.med., doc. dr. Blaž Trotovšek, dr.med.

08.30-08.45 *N. Volk:* Epidemiologija raka hepatobiliarnega sistema
08.45-09.05 *B. Trotovšek:* Kirurgija tumorjev hepatobiliarnega sistema
09.05-09.35 *N. Boc, M. Boc:* Rak žolčnika in žolčevodov
09.35-09.45 *M. Ignjatović, M. Ebert Moltara, J. Ocvirk:* Klinični primer
09.45-09.55 RAZPRAVA

HEPATOCELULARNI KARCINOM

Moderatorja: izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr.med.

09.55-10.15 *M. Kropivnik:* Vloga radiologa v diagnostiki primarnih jetrnih tumorjev
10.15-10.35 *J. Ocvirk:* Sistemsko zdravljenje hepatocelularnega karcinoma
10.35-10.55 *J. But Hadžič:* Radioterapija primarnih in sekundarnih tumorjev jeter
10.55-11.05 *M. Ravnik:* Klinični primer
11.05-11.15 RAZPRAVA
11.15-11.30 ODMOR

NEVROENDOKRINI TUMORJI

Moderator: asist. dr. Martina Reberšek, dr.med

11.30-11.40 *M. Reberšek:* Epidemiologija in značilnosti neuroendokrinih tumorjev
11.40-12.10 *J. Ocvirk:* Neuroendokrini tumorji – sistemsko zdravljenje
12.10-12.20 *N. Hribernik, M. Reberšek:* Klinični primer
12.20-12.30 RAZPRAVA

12.30-13.30 ODMOR (KOSILO)

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Moderatorja: mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med., prof. dr. Stojan Potrč, dr.med.

13.30-13.45 *A. Šečerov Ermenc:* Epidemiologija raka trebušne slinavke
13.45-14.05 *S. Potrč:* Kirurgija raka trebušne slinavke
14.05-14.20 *V. Velenik:* Radioterapija raka trebušne slinavke
14.20-14.40 *Z. Hlebanja:* Sistemsko zdravljenje raka trebušne slinavke
14.40-15.00 *N. Fokter Dovnik, M. Horvat, M. Majal:* Klinični primer
15.00-15.20 *J. Benedik:* Obvladovanje bolečine pri bolnikih z karcinomom trebušne slinavke in prikaz primera
15.20-15.35 RAZPRAVA
15.35-15.50 ODMOR

RAK ANALNEGA KANALA

Moderatorja: doc. dr. Irena Oblak, dr.med., Maja Ebert Moltara, dr.med.

15.50-16.10 *F. Anderluh:* Epidemiologija in diagnostika raka analnega kanala
16.10-16.30 *I. Oblak:* Radiokemoterapija raka analnega kanala in analnega roba
16.30-16.50 *A. Jeromen:* Klinični primer
16.50-17.20 *M. Ebert Moltara:* Paliativno zdravljenje
17.20-17.50 RAZPRAVA
17.50-18.20 ZAKLJUČEK

SODELUJOČI

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka internistične onkologije
dr. Neva Volk, dr.med., specialistka internistične onkologije
mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med., specialistka internistične onkologije
asist. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka internistične onkologije
Jernej Benedik, dr.med., specialist internistične onkologije
Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije
Maja Ebert Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije
Nežka Hribernik, dr.med., specializantka internistične onkologije
Marija Ignjatović, dr.med., specializantka internistične onkologije
SEKTOR INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
doc. dr. Irena Oblak, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
mag. Franc Anderluh, dr.med., specialist onkologije z radioterapijo
asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
Jasna But Hadžić, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
Ana Jeromen, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
SEKTOR RADIOTERAPIJE
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Nina Boc, dr.med., specialistka radiologije
Mateja Kropivnik, dr.med., specialistka radiologije
INŠTITUT ZA RADIOLOGIJO
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

doc. dr. Blaž Trovovšek, dr.med., specialist kirurgije
KLINIČNI ODDELEK ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO
UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER LJUBLJANA

izr. prof. dr. Stojan Potrč, dr.med., specialist kirurgije
KLINIČNI ODDELEK ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO
UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR

Maja Ravnik, dr.med., specialistka internistične onkologije
Matej Horvat, dr.med., specialist internistične onkologije
Maja Majal, dr.med., specialistka interne medicine
Nina Fokter Dovnik, dr.med., specializantka internistične onkologije
UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR

VSEBINA:

Program srečanja.....	3
I. RAK HEPATOBILIARNEGA SISTEMA	
<i>N. Volk:</i> Epidemiologija raka hepatobiliarnega sistema.....	7
<i>B. Trotošek:</i> Kirurgija raka hepatobiliarnega sistema.....	12
<i>N. Boc, M. Boc:</i> Rak žolčnika in žolčevodov.....	28
<i>M. Ignjatović, M. Ebert Moltara, J. Ocvirk:</i> Klinični primer bolnika z rakom hepatobiliarnega sistema.....	33
II. HEPATOCELULARNI KARCINOM	
<i>M. Kropivnik:</i> Vloga radiologa v diagnostiki primarnih jetrnih tumorjev.....	37
<i>J. Ocvirk:</i> Sistemsko zdravljenje hepatocelularnega karcinoma.....	41
<i>J. But Hadžič:</i> Radioterapija primarnih in sekundarnih tumorjev jeter.....	47
<i>M. Ravnik:</i> Klinični primer bolnika z hepatocelularnim karcinomom.....	55
III. NEUROENDOKRINI TUMORJI	
<i>M. Reberšek:</i> Epidemiologija in značilnosti neuroendokrinih tumorjev.....	60
<i>J. Ocvirk:</i> Neuroendokrini tumorji – sistemsko zdravljenje.....	65
<i>N. Hribernik, M. Reberšek:</i> Klinični primer bolnika z neuroendokrinim karcinomom.....	74
IV. RAK TREBUŠNE SLINAVKE	
<i>A. Šečerov Ermenc:</i> Epidemiologija raka trebušne slinavke.....	77
<i>S. Potrč:</i> Kirurgija raka trebušne slinavke.....	81
<i>V. Velenik:</i> Radioterapija raka trebušne slinavke	89

<i>Z. Hlebanja:</i> Sistemsko zdravljenje raka trebušne slinavke.....	95
<i>N. Fokter Dovnik, M. Horvat, M. Majal:</i> Klinični primer bolnika z rakom trebušne slinavke.....	100
<i>J. Benedik:</i> Obvladovanje bolečine pri bolnikih z rakom trebušne slinavke in prikaz primera	103
V. RAK ANALNEGA KANALA	
<i>F. Anderluh:</i> Epidemiologija in diagnostika raka analnega kanala.....	107
<i>I. Oblak:</i> Radiokemoterapija raka analnega kanala in analnega robu	111
<i>A. Jeromen:</i> Klinični primer bolnice z rakom analnega kanala.....	118
<i>M. Ebert Moltara:</i> Paliativno zdravljenje.....	122

Epidemiologija rakov hepatobiliarnega sistema

Dr. Neva Volk, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana
Sektor za internistično onkologijo

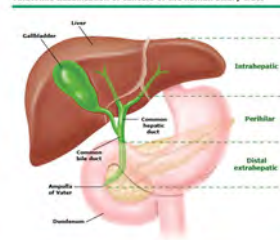
Ljubljana, 2.12.2015

Vsebina

- Primarni rak jeter in žolčevodov - notranjih, zunanjih
- Rak žolčnika

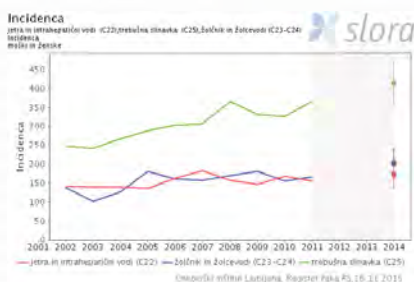
- Incidenca, umrljivost
- Preživetje
- Etiologija

Anatomic classification of cancers of the human biliary tract



UpToDate

Število bolnikov z primarnimi raki jeter in žolčnih izvodil, trebušne slinavke, Slovenija 2001-2014



Maligni primarni tumorji jeter

Premalignant and malignant hepatocellular and biliary lesions of the liver and intrahepatic bile ducts

Hepatocellular lesions	
Malignancy associated and premalignant lesions	
Large cell change (formerly "dysplasia")	
Small cell change (formerly "nodular")	
Low-grade dysplastic nodule	
High-grade dysplastic nodule	
Malignant lesions	
Hepatocellular carcinoma	
Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant	
Hepatoblastoma, epithelial variants	
Liver-implanted carcinoma	
Malignancies of mixed origin	
Hepatoblastoma, mixed epithelial-mesenchymal	
Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma	
Bile duct lesions	
Premalignant lesions	
Biliary intraepithelial neoplasia, grade 1	
Intrahepatic biliary neoplasia	
Mucinous cystic neoplasm	
Malignant lesions	
Intrahepatic cholangiocarcinoma	
Intrahepatic papillary neoplasm with invasive carcinoma	
Mucinous cystic neoplasm with invasive carcinoma	
Malignant mesenchymal tumors	
Epithelioid hemangioendothelioma	
Angiosarcoma	

Adapted from: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumors of the Digestive System, Berlin, F, Cancer, F, Huber, R, Thiele, H (Eds), JNCI, 2000, 92:1-16

UpToDate

- Hepatocelčni karcinom
- Holangiokarcinom
- Biliarni cistadenokarcinom
- Angiosarkom
- Epitelioidni hemangioendotelom
- Kombinacije z različni mezenhimskimi celicami - hepatoblastom

Hepatocelularni karcinom

- Najpogostejši primarni tumor jeter, 5. najpogostejši rak in 3. najpogostejši vzrok smrti zaradi raka globalno
- Incidenca – trend naraščanja v ZDA, Avstraliji, upadanje na Danskem, v Italiji
- Relativno 5-letno preživetje za vse stadije skupaj 15% (SEER 2003-2009)

Rak jeter – incidenca, umrljivost GLOBOCAN 2012

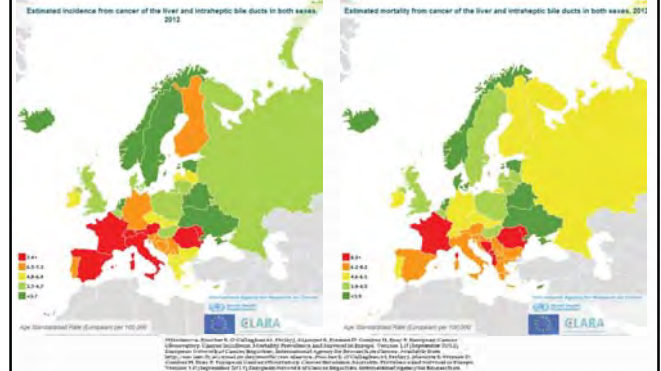


GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (27/11/2015)

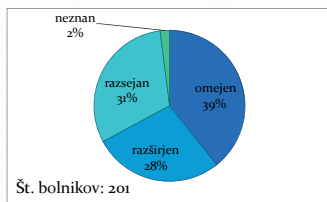
Rak jeter in intrahepatičnih žolčevodov, ocenjena incidenca in umrljivost v Evropi, 2012



Rak jeter in intrahepatičnih žolčevodov zemljevidi incidence in umrljivosti, Evropa 2012



Rak jeter, razporeditev po stadijih; Slovenija 2012



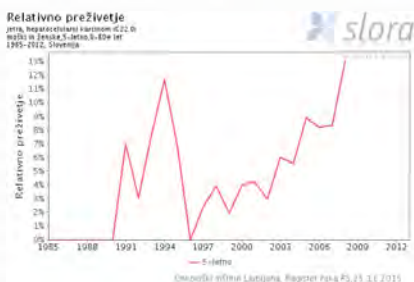
Onkološki inštitut, Register raka RS, 25.11.2015

Incidenca raka jeter in intrahepatičnih žolčnih vodov, Slovenija 1961-2012



Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 25.11.2015

Relativno preživetje bolnikov z rakom jeter, Slovenija 1985-2012



Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 25.11.2015

Hepatocelularni karcinom - etiološki dejavniki

- Spol m:ž=2-5:1
- Kronični hepatitis z/brez ciroze
- Pomembna izpostavljenost okužbam s HBV, HCV, aflatoksinu B₁, alkoholu in kajenju
- Debelost/sladkorna bolezen (RR 1.9; 95% CI 1.2-2.3)
- Nealkoholna maščobna infiltracija jeter (prek ciroze?)
- Dedna hemokromatoza
- Pomanjkanje α -1-antitripsina
- Akutna intermitentna porfirija
- Redko: glikogenoza tip 1, družinska polipoza kolona, neurofibromatoza

Hepatocelularni karcinom – zaščitni dejavniki

- Ni povezave z uživanjem rdečega mesa
- Belo meso, ribe, omega-3 maščobne kisline, zelenjava
- Vitamin E
- Statini (>365 cDDD HR 0.34 (95% CI 0.18-0.67))
- Kava: 2 ali več skodelic dnevno zniža tveganje za HCC za 43% (95% CI 0.49-0.67), pri že razviti prizadetosti jeter ali brez nje (antioksidanti ?)

Holangiokarcinom

- 2. najpogostejši jetrni tumor (za HCC)
- 3 % vseh rakov prebavil
- Intrahepatični (IHC) – primarni tumor jeter (< 10% vseh HC)
- Ekstrahepatični (EHC) - perihilarni 50%; distalni 40%
- Redek v razvitem svetu, endemičen v JV Aziji
- Predvsem >50 let, redko < 40let – razen pri primarnem sklerozantnem holangitisu, cistah holedohusa
- Naraščanje trendov incidence in umrljivosti v razvitem svetu za IHC – kodiranje oz. klasifikacije?

Holangiokarcinom - dejavniki tveganja

- Malformacije žolčevodov (ciste - za 10-15% višje tveganje)
- Holangitis (vključno primarni sklerozantni holangitis - in biliarna ciroza)
- Kronično vnetje in poškodba biliarnega epitelijskega tkiva, tudi zaradi parazitov (*Clonorchis sinensis* in *Opisthorchis viverrini*), okužbe s HCV s cirozo – 100x višje tveganje
- Hepatolitiza
- Toksini (torotrast, dioksin, polivinil klorid, poliklorirani bifenili)

Dejavniki tveganja za holangiokarcinom

Potrjeni	Intrahepatični	Ekstrahepatični
Paraziti (<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>)	▲	▲
Primarni sklerozantni holangitis	▲	▲
Ciste žolčevoda	▲	▲
Toksini (torotrast, dioksin)	▲	▲
Pankreatikobilijarna maljunckije z dilatacijo žolčevodov		X
Hepatolitiza	X	
Hepatitis C	X	
Verjetni		
Sladkorna bolezen, debelost, alkohol, kajenje	▲	▲
Genetski polimorfizmi (Lynch sindrom in multipla biliarna papilomatosa)	▲	▲
Črevesna bolezen	▲	▲
Vnetna črevesna bolezen	▲	▲
Holangitis in holedoholitiza	▲	▲
Kirurška biliarno-enterična denaža	▲	▲
Holecistektomija		X
Holelitiza		X
Sistozomijaza jeter	X	
Jetrna ciroza	X	
Hepatitis B	X	

X - dejavnik tveganja samo za intrahepatični CCA ali ekstrahepatični CCA, ▲ so skupni

Rak žolčnika

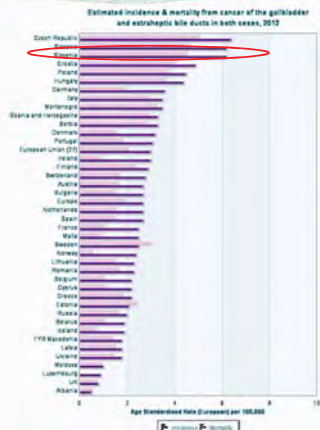
- 6. najpogostejši rak prebavil
- Povprečna starost 67 let
- Celokupno preživetje 6 mesecev
- 5-letno preživetje 5 %
- Manj kot 10 % resektabilnih tumorjev ob postavitvi diagnoze
- Velika variabilnost incidence – pogosteje J. Amerika, Indija, Pakistan, Japonska, Koreja

Rak žolčnika - incidenca, umrljivost GLOBOCAN 2012



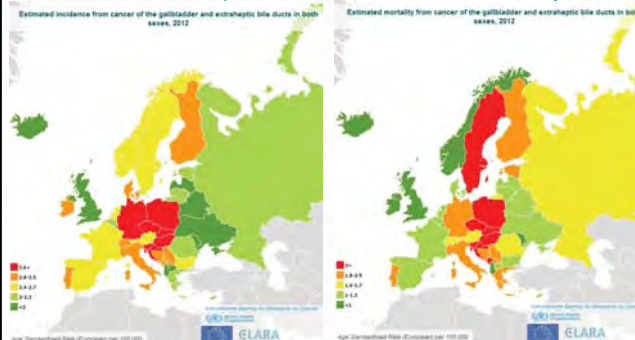
GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (27/11/2015)

Rak žolčnika in ekstrahepatičnih žolčevodov, ocenjena incidenca in umrljivost v Evropi, 2012



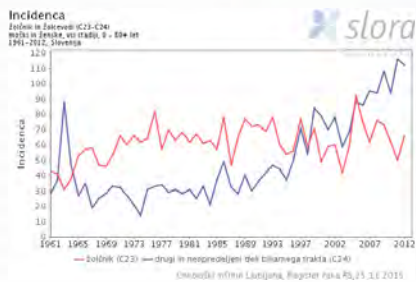
Sollano-Fischer E, O'Callaghan M, Forlay J, Manzer E, Forman D, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012). European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ecocancer.it/>

Rak žolčnika in ekstrahepatičnih žolčnih vodov - incidenca in umrljivost

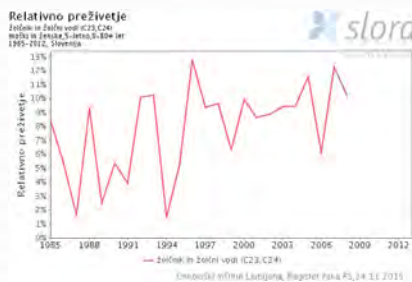


Sollano-Fischer E, O'Callaghan M, Forlay J, Manzer E, Forman D, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012). European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ecocancer.it/>

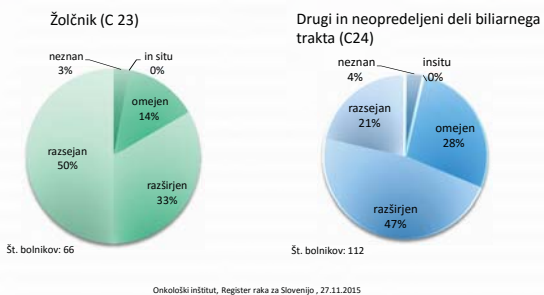
Incidenca raka žolčnika in drugih ter neopredeljenih delov biliarnega trakta, Slovenija 1961-2012



Relativno petletno preživetje bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov, Slovenija 1985-2012



Rak žolčnika in drugih ter neopredeljenih delov biliarnega trakta po stadijih, Register raka RS, Slovenija 2012



Rak žolčnika- etiologija

- Žolčni kamni- pri 70-90% bolnikov z rakom žolčnika; rak se razvije le pri 0.5 - 3% bolnikov z žolčnimi kamni
- Porcelanasti žolčnik (incidenca GBC 2 -3%)
- Večji polipi žolčnika
- Nosilci S. typhi, paratyphi, Helicobacter bilis
- Starost >60 let
- Spol ž:m= 2-6:1
- Kongenitalne biliarne ciste, abnormalni spoj pankreatikobiliarnih izvodil
- Debelost
- Karcinogeni (predelava acetilceluloze - industrija nafte, papirja, obuval, tekstila, izpostavljenost radonu- rudniki)
- Zdravila - izoniazid, metil dopa; oralni kontraceptivi ?
- Kajenje

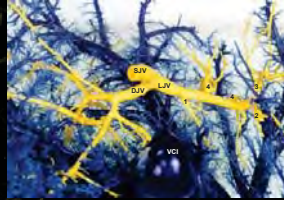
Rak žolčnika – dejavniki tveganja

Dejavnik tveganja	Relativno tveganje	
Žolčni kamni	3.01-23.8	
Velikost žolčnih kamnov 2.0-2.9 cm	2.4	
>3.0 cm	9.2-10.1	
Prisotnost žolčnih kamnov 5-19 let	4.9	
>20 let	6.2	
BMI 30.0-34.9	M 1.8 Ž 2.1	
Okužbe Kronični nosilci tifusa & paratifusa Helicobacter bilis	12.7-167 2.6-6.5	

Hvala za pozornost!

KIRURGIJA HEPATOBIILARNEGA SISTEMA

Doc. dr. Blaž Trotošek
KOZAK
UKC Ljubljana



Kirurško zdravljenje jetrnih zasevkov KRR

