



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 Trotošek, 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
<b>I. RAK HEPATOBILIARNEGA SISTEMA</b>	
<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
<b>II. HEPATOCELULARNI KARCINOM</b>	
<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
<b>III. NEUROENDOKRINI TUMORJI</b>	
<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
<b>IV. RAK TREBUŠNE SLINAVKE</b>	
<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
<b>V. RAK ANALNEGA KANALA</b>	
<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

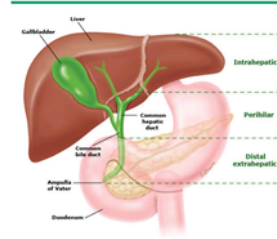
Ljubljana, 2.12.2015

## Vsebina

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

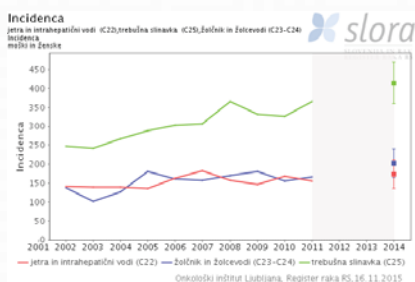
- Incidenca, umrljivost
- Preživetje
- Etiologija

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	
<b>Malignancy associated and premalignant lesions</b>	
Large cell change (formerly "dysplasia")	
Small cell change (formerly "dysplasia")	
Low-grade dysplastic nodule	
High-grade dysplastic nodule	
<b>Malignant lesions</b>	
Hepatocellular carcinoma	
Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant	
Hepatocellular carcinoma, epithelial variant	
Undifferentiated carcinoma	
<b>Malignancies of mixed origin</b>	
Hepatoblastoma, mixed epithelial-mesenchymal	
Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma	
<b>Bile duct lesions</b>	
<b>Premalignant lesions</b>	
Biliary intraepithelial neoplasia, grade 3	
Intrahepatic squamous neoplasia	
Mucinous cystic neoplasm	
<b>Malignant lesions</b>	
Intrahepatic cholangiocarcinoma	
Intrahepatic squamous neoplasm with invasive carcinoma	
Mucinous cystic neoplasm with invasive carcinoma	
<b>Malignant mesenchymal tumors</b>	
Epithelioid hemangioendothelioma	
Angiosarcoma	

Adapted from: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumors of the Digestive System, Bosman F, Carneiro F, Hrubec R, Theiss N (Eds), IARC, Lyon 2010.

UpToDate

## 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

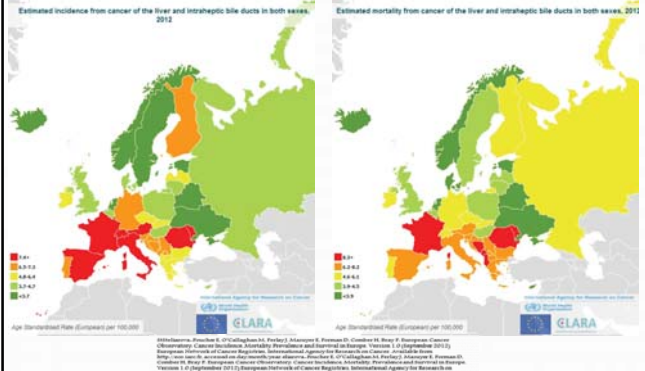


GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (27/11/2015)

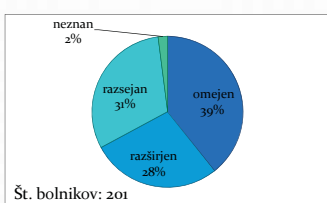
### Rak jeter in intrahepatičnih žolčevodov, ocenjena incidenca in umrljivost v Evropi, 2012



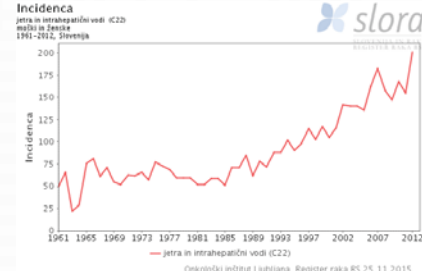
### Rak jeter in intrahepatičnih žolčevodov zemljevidi incidence in umrljivosti, Evropa 2012



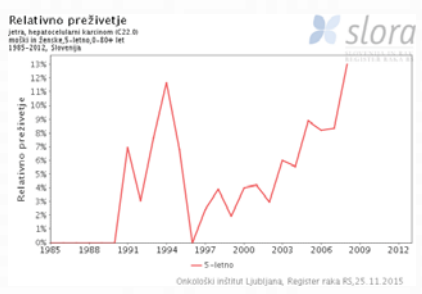
### Rak jeter, razporeditev po stadijih; Slovenija 2012



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



### Relativno preživetje bolnikov z rakom jeter, Slovenija 1985-2012



### Hepatocelularni karcinom - etiološki dejavniki

- Spol m:ž=2-5:1
- Kronični hepatitis z/brez ciroze
- Pomembna izpostavljenost okužbam s HBV, HCV, aflatoksinu B<sub>1</sub>, 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 epitelija, 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

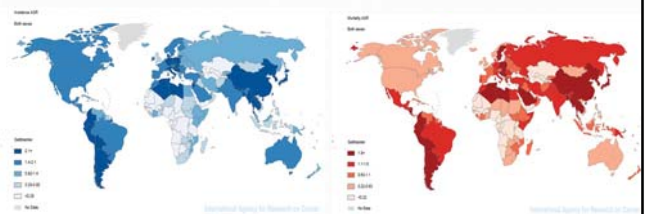
Potrjeni	Intrahepatični	Ekstrahepatični
Paraziti (Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini)	▲	▲
Primarni sklerozantni holangitis	▲	▲
Ciste žolčevoda	▲	▲
Toksini (torotrast, dioksin)	▲	▲
Pankreatikobilijarne maljunckije z dilatacijo žolčevodov		X
Hepatolitiza	X	
Hepatitis C	X	
<b>Verjetni</b>		
Sladkorna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

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

## Rak žolčnika

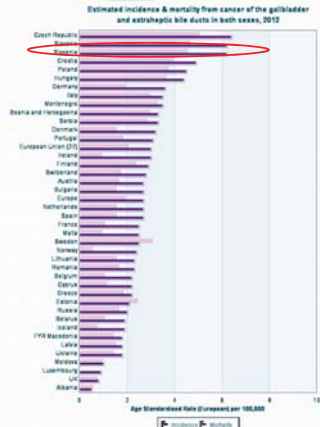
- 6. najpogostejši rak prebavil
- Povprečna starost 67 let
- Celokupno preživetje 6 mesecev
- 5-letno preživetje 5 %
- Manj kot 10 % resektabilnih tumorjev ob postavitvi diagnoze
- Velika variabilnost incidence – pogosteje J. Amerika, Indija, Pakistan, Japonska, Koreja

## Rak žolčnika - incidenca, umrljivost GLOBOCAN 2012



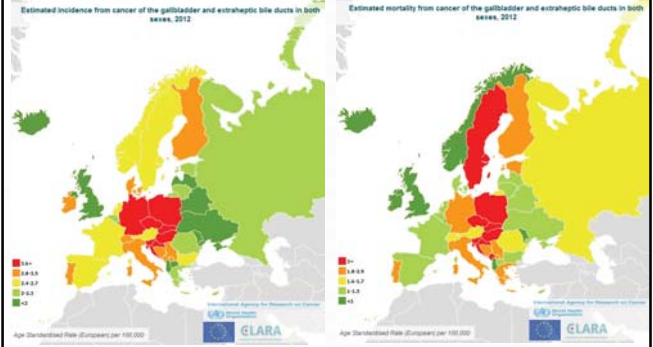
GLOBOCAN 2012 (IACR), Section of Cancer Surveillance (27/11/2015)

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



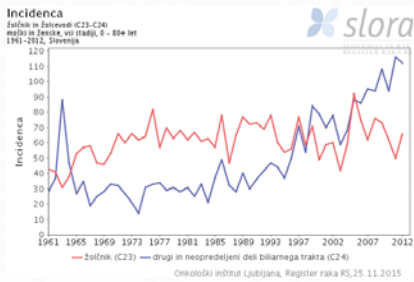
Sollano-Fischer E, O'Callaghan M, Forlay J, Manzer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe, Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from: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

## Rak žolčnika in ekstrahepatičnih žolčnih vodov - incidenca in umrljivost

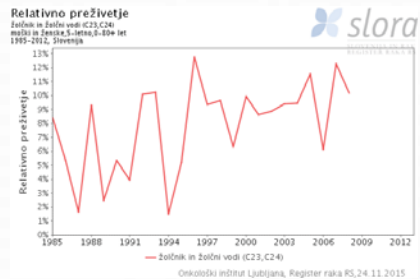


Sollano-Fischer E, O'Callaghan M, Forlay J, Manzer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe, Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ecocancer.it>, accessed on 24/10/2015

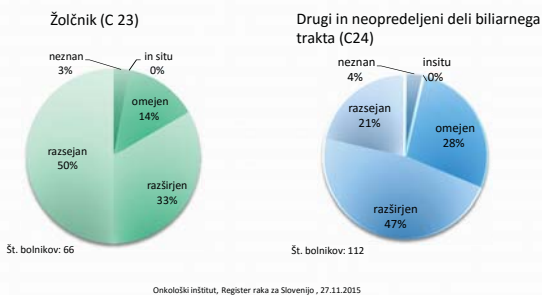
## Incidenca raka žolčnika in drugih ter neopredeljenih delov biliarnega trakta, Slovenija 1961-2012



## 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

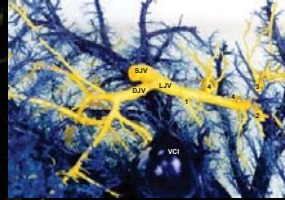
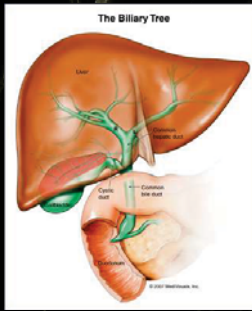
Dejavnik tveganja	Relativno tveganje	
Žolčni kamni	3.01-23.8	
Velikost žolčnih kamnov 2.0-2.9 cm	2.4	
>3.0 cm	9.2-10.1	
Prisotnost žolčnih kamnov 5-19 let	4.9	
>20 let	6.2	
BMI 30.0-34.9	M 1.8 Ž 2.1	
Okužbe Kronični nosilci tifusa & paratifusa Helicobacter bilis	12.7-167 2.6-6.5	

Hvala za pozornost!



# KIRURGIJA HEPATOBIILARNEGA SISTEMA

Doc. dr. Blaž Trovšek  
KOZAK  
UKC Ljubljana



## Kirurško zdravljenje jetrnih zasevkov KRR

