

PRINCIPII ACTUALE DE TRATAMENT ÎN OBSTRUCȚIILE BILIARE PRIN TUMORI MALIGNE ALE CĂII BILIARE PRINCIPALE

A. Vasilescu, V. Strat
Clinica I Chirurgie „Tănăsescu-Buțureanu” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

THE ACTUALLY PRINCIPLES IN THE TREATMENT OF BILIARY OBSTRUCTION FROM EXTRAHEPATIC BILE DUCTS CANCER (Abstract): The most common type of extrahepatic bile ducts cancer is the proximal segment which include the bifurcation of common hepatic duct (Klatskin's tumors). The diagnosis of these kinds of tumors is always challenging. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is the best imagistic procedure also for diagnosis and for staging. Surgical resection provides the best chance for cure in patients with biliary malignancy; unfortunately only 30% from patients with Klatskin's tumors are diagnosed in resectable stages. The type and extension of the resection depends of the tumor stage and site. Resection of the biliary duct associated with hepatectomy and/or pancreaticoduodenectomy (performed especially for limphadenectomy) has good results, from point of view of disease-free survival. In selected cases, the extrahepatic bile duct resection alone and hepatico-jejunal anastomosis is also considered as curative resection. Portal vein resection may be performed and can improve the prognosis. Palliative procedures of nonresectable bile ducts cancer consist in surgical by-pass, percutaneous biliary drainage and endoscopic endoprosthesis. Because long-term relief of jaundice is difficult without using biliary stenting, a combination of radiation therapy and stent placement is commonly used. As radiation therapy, external-beam radiotherapy is usually performed, but combined use of intraluminal brachytherapy with external beam radiation therapy is more useful for making the treatment more effective. Radiation therapy can be associated with chemotherapy (gemcitabine) in unresectable bile duct cancer to extend survival and improve quality of life.

KEY WORDS: MALIGNANT BILIARY OBSTRUCTION, EXTRAHEPATIC BILE DUCTS CANCER, KLATSKIN TUMORS, HEPATIC RESECTION, PERCUTANEOUS BILIARY DRAINAGE, ENDOSCOPIC ENDOPROSTHESIS, RADIATION THERAPY, CHEMOTHERAPY

Correspondență: Dr. Alin Vasilescu, medic specialist chirurg, asistent universitar, Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf Spiridon”, str. Independentei, nr. 1, 700111, Iași; e-mail: vasilescu.alin@gmail.com*

INTRODUCERE

Cea mai frecventă localizare a tumorilor maligne ale căii biliare principale este cea proximală, ce cuprinde canalele hepatice drept și stâng, convergența și joncțiunea lor (tumorile Klatskin), reprezentând 2/3 din totalul tumorilor maligne, urmate de cele ale segmentului distal retroduodenopancreatic, cele mai rare fiind cele ale segmentului mijlociu. [1] Tumora este mai frecventă la bărbați, raportul bărbați/femei este de 1,3/1, în decadele V, VI, VII. Tumorile hilare au fost descrise pentru prima dată de Klatskin în 1965 [2]. Hilul hepatic este definit de diviziunea venei porte. Bertrand în 1970 definește termenul de cancer de hil, ca fiind toate tumorile situate în partea superioară a pediculului hepatic, interesând convergența canalelor biliare [3]. Pentru tumorile căii

* received date: 10.10.2008

accepted date: 23.12.2008

biliare principale proximale așa numitele tumori Klatskin, cea mai utilizată stadializare în practica clinică este stadializarea Bismuth-Corlette (Tabel I) [4].

Tabelul I Clasificarea Bismuth-Corlette

Tipul	
I	tumoră limitată la canalul hepatic comun
II	tumora interesează convergența
IIIA	tumora interesează convergența și canalul hepatic drept
IIIB	tumora interesează convergența și canalul hepatic stâng
IV	tumora interesează convergența și ambele canale hepatice

În tumorile segmentului distal și mijlociu uzual se folosește stadializarea TNM (AJCC 2002) (Tabel II) [5].

Tabel II Stadializarea TNM a cancerului de căi biliare proximale - AJCC 2002

Tumora primară (T)	Limfonodulii regionali (N)	Metastazele la distanță (M)
Tx - tumora primară nu poate fi evaluată T0 - tumora primară nu este evidentă Tis - Carcinom <i>in situ</i> T1 - tumoră limitată la peretele ductal - T1a limitată la mucoasă și T1b limitată la musculară T2 - tumora depășește peretele ductal T3 - tumora invadează organele vecine	Nx - limfonodulii regionali nu pot fi identificați N0 - fără metastaze în limfonodulii regionali N1 - metastaze în limfonodulii cistici, pericoledocieni, hilari N2 - metastaze în limfonodulii peripancreatici cefalici, periportali, periduodenali, celiaci, mezenterici superiori	Mx - metastazele la distanță nu pot fi evaluate M0 - nu există metastaze la distanță M1 - metastaze la distanță prezente

Stadiul	T(tumora)	N (limfonoduli)	M(metastaze)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1-2	M0
	T2	N1-2	M0
IV A	T3	N0-2	M0
IV B	T1-3	N0-2	M1

În evoluția bolii se descrie o perioadă preicterică, care este de scurtă durată și este necaracteristică și o perioadă icterică în care pacienții prezintă icter progresiv, prurit, hepatomegalie (50-70%), dureri, febră, frisoane și degradarea stării generale. În tumorile situate sub confluența cisticocoledociană, se poate palpa vezicula biliară destinsă (semnul Courvoiser Terier) [6,7].

În cadrul explorărilor biologice se constată creșterea enzimelor de colestază (fosfataza alcalină, bilirubina totală și directă, GGT), prelungirea timpului de protrombină, scăderea albuminelor serice. Se mai poate întâlni modificări ale hemoleucogramei cu scăderea hemoglobinei, hematocritului și leucocitoză în cazul angiolitei asociate. Acestea, însă, nu sunt specifice pentru diagnostic.

Dozarea markerilor tumorali CA 19-9 și ACE sunt nespecifice pentru diagnostic, dar pot ajuta în evaluarea radicalității intervenției și în urmărirea postoperatorie, pentru depistarea eventualelor recidive [5].

Explorările imagistice preoperatorii au un rol determinant în stabilirea celei mai bune tactici chirurgicale [8].

Primul pas în diagnosticul imagistic îl reprezintă ecografia abdominală care poate detecta dilatarea canalelor biliare extra și intrahepatice și sediul obstrucției. În tumorile Klatskin ecografia transabdominală descoperă dilatația bilaterală a ductelor intrahepatice și dilatația ductelor hepatice drept și stâng, iar tumora apare ca o formațiune hipo sau hiperecogenă localizată distal de ductele biliare dilatate (Fig.1).



Fig. 1 Tumoră Klatskin – aspecte ecografice
formațiuni hipoecogene imprecis delimitate, localizate
la nivelul convergenței, CBIH dilatate ambii lobi.

În tumorile distale poate arata pe lângă dilatarea ductelor biliare extra și intrahepatice și o veziculă biliară destinsă. Ecografia Doppler color poate detecta tromboza portală și invazia tumorală vasculară. De asemenea, ecografia poate detecta prezența metastazelor hepatice.

Următorul pas în diagnostic este reprezentat de tomografia computerizată (CT) cu variantele spiral multifazic și CT tridimensional, care localizează leziunea și arată gradul extensiei tumorale (Fig. 2A), aducând date importante pentru stabilirea strategiei operatorii evidențind atrofia lobară sau segmentară hepatică cauzată de obstrucția biliară tumorală, ocluzia venei porte și a arterei hepatice [9].

Explorarea de elecție a tumorilor căilor biliare extrahepatice este colangiografia prin rezonanță magnetică (MRCP), care permite vizualizarea tractului biliar atât proximal, cât și distal de obstrucție, a structurilor vasculare, precum și vizualizarea anomaliilor parenchimului hepatic (Fig. 2B) [10,11]. Sensibilitatea MRCP în identificarea sediului obstrucției este de 94%–99%, iar în diferențierea stricturilor

benigne de cele maligne de 70-96% [11]. Dintre metodele nou apărute, colangioscopia percutană flexibilă urmează a-și dovedi eficiența [12].

O mare importanță în diagnostic și în evaluarea rezecabilității o au explorările intraoperatorii prin laparoscopie sau laparotomie, putându-se efectua biopsii, colangiografii intraoperatorii, explorare instrumentală a CBP, ecografie intraoperatorie. Laparoscopia diagnostică și ecografia intraoperatorie laparoscopică pot evita o laparotomie inutilă în cancerelor depășite chirurgical. Laparoscopic se pot decela metastazele hepatice, peritoneale și în marele epiplon care se pot biopsia, putându-se face deasemenea examen citologic prin lavaj peritoneal. După Launois criteriile laparoscopice de nerezecabilitate sunt: metastazele hepatice, peritoneale sau ale marelui epiplon; extensie extrahepatică sau intrapancreatică a tumorii, invazie vasculară [13].

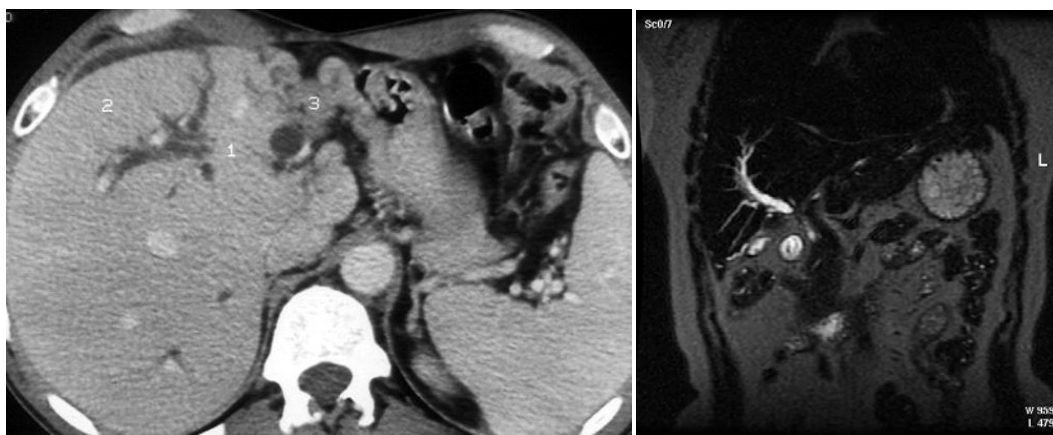


Fig. 2 Tumoră Klatskin

A examen CT - formațiune hipodensă, imprecis delimitată de 32x35 mm, localizată la convergența canalelor hepatice, canal hepatic drept dilatat de 16 mm;
B colangiogramă – formațiune hipofixantă T1/T2 localizată la nivelul convergenței canalelor hepatice

Tratamentul tumorilor maligne ale căilor biliare extrahepatice este larg dezbătut în literatură, datorită prognosticului rezervat, diagnosticarea bolii având loc, de obicei, într-un stadiu avansat, în care rezecția tumorii devine imposibilă, iar tratamentul adjuvant este relativ inefficient. Progrese notabile s-au înregistrat însă în ceea ce privește conduita chirurgicală în tumorile situate la convergența celor două canale hepatice, tumorile Klatskin. Singurul tratament cu potențial curativ este rezecția, a cărei amploare depinde de stadiul Bismuth al tumorii. Rezecțiile curative presupun asocierea limfadenectomiei regionale rezecției de căi biliare, iar uneori este necesar asocierea de rezecții hepatice și vasculare. Rezecția paleativă este preferabilă altor metode chirurgicale sau intervenționale de rezolvare a icterului. [14]

Drenajul biliar preoperator a fost mult timp controversat, actualmente nemaifiind recomandat decât la pacienții cu stare generală alterată, cu icter prelungit și angiolitită. Cel mai utilizat procedeu este drenajul biliar transparietohepatic [5].

În funcție de localizarea anatomică, rezecția cu margini chirurgicale histologic negative rămâne singurul tratament cu potențial curativ. Ablația tumorii se realizează prin rezecție de cale biliară și rezecție hepatică în funcție de tipul tumorii. Rezecțiile curative presupun asocierea limfadenectomiei regionale. Contraindicațiile tratamentului chirurgical sunt de ordin local (invazie locală avansată cu invazie vasculară și extensia

dincolo de a 2-a bifurcație a canalelor hepatice) sau general (metastaze viscerale, insuficiență hepatică sau/și renală, boli grave asociate). Pentru tumorile nerezecabile trebuie asigurat drenajul biliar prin metode chirurgicale (rezeția paleativă este preferabilă altor metode intervenționale) sau tehnici de radiologie și endoscopie intervențională.

Rata de rezecabilitate a tumorilor hilare este de doar 20-30%, iar rata curativă în jur de 15% [15,16]. Un aspect important al ratei rezecabilității îl reprezintă asocierea acestui tip de tumori cu o reacție fibroasă periductală importantă, astfel că leziunile par a fi mai avansate, de aceea această chirurgie este recomandat a fi efectuată doar în centre specializate. Odată cu creșterea agresivității chirurgicale și dezvoltării mijloacelor tehnice a crescut rata rezecabilității de la 10-15% la 70-80% în ultimele studii care asociază rezețiilor de căi biliare, rezețiile hepatice și rezețiile vasculare [17]. Criteriile de nerezecabilitate sunt reprezentate de: 1) invazia canalelor hepatice bilateral, dincolo de a doua bifurcație; 2) invazia bilaterală a ramurilor portale sau arteriale lobare; 3) invazia canalului biliar de o parte, deasupra celei de-a 2-a bifurcații și invazia vasculară de partea opusă (arterială sau portală) [14]. Astăzi, niciunul dintre aceste criterii nu mai pot fi considerat absolut. Se poate practica chiar hepatectomie totală și transplant hepatic (doar pe cazuri selecționate) în cazul invaziei ductelor biliare dincolo de a doua bifurcație, sau invaziei întregului pedicul vascular.

Extinderea proximală hepatică atrage după sine de cele mai multe ori asocierea de diverse tipuri de **rezeții hepatice** (hepatectomie dreaptă, hepatectomie dreaptă extinsă, hepatectomie stângă, hepatectomie stângă extinsă, +/- rezeție de lob caudat, rezeție de segment IVb) [1,5].

Deși hepatectomia asociată rezeției de cale biliară și limfadenectomie este tratamentul standard în tumorile Klatskin, se asociază cu o rată mare de mortalitate și morbiditate postoperatorie. Principala complicație este insuficiența hepatică prin reducerea masei funcționale hepatice. Makuuchi propune embolizarea preoperatorie a ramului homolateral portal cu hipertrofia compensatorie a ficatului controlateral [18], iar Yokoyama Y et al pe un lot de 240 pacienți demonstrează avantajele acestei tehnici prin creșterea rezervei funcționale hepatice și scurtarea spitalizării [19].

Pentru stadiile Bismuth I și II, rezeția simplă de căi biliare este suficientă implicând rezeția hepaticului comun și a bifurcației cu o limită de rezeție cuprinsă între 1-1,5 cm, datorită invaziei la distanță de marginea macroscopică a tumorii, în mucoasă și submucoasă [5,10]. Examenul histologic extemporaneu este obligatoriu, deoarece prezența invaziei microscopice impune recupa sau asocierea hepatectomiei de partea invadată (dacă extensia tumorală depășește cea de-a doua bifurcație doar la nivelul unui canal). După unele studii afirmă că marginea de rezeție este un factor de prognostic pentru recidiva locală, nu și pentru supraviețuire [20], Endo I et al demonstrează pe un lot de 101 pacienți că supraviețuirea după rezeția R0 este net superioară rezeției R1 [21]. Pentru a putea rezeca cât mai mult din canalele hepatice, în cazul unei rezeții limitate se poate asocia rezeția de segment IV, care facilitează abordul celor două canale hepatice în hil [10,13]. Restabilirea continuității se face prin anastomoza a două sau mai multe canale hepatice cu ansă jejunală în Y.

Pentru stadiile Bismuth III A și IV (bifurcația de ordin II pe stânga liberă) sau stadiilor incipiente (I și II) cu invazie vasculară lobară dreaptă se poate practica hepatectomie dreaptă sau dreaptă extinsă. Pentru stadiile Bismuth III B și IV (bifurcația de ordin II pe dreapta liberă) sau stadiilor incipiente (I și II) cu invazie vasculară lobară stângă se practică hepatectomie stângă sau stângă extinsă. În stadiul Bismuth IV cu

bifurcația de ordin II pe ambele canale neinvadată se practică hepatectomie centrală. Rezecția lobului caudat poate fi asociată rezecției de cale biliară sau hepatectomiei deoarece acesta este frecvent invadat din cauza conexiunilor vasculare și biliare între lobul caudat și calea biliară, respectiv vena portă și deasemenea, cele mai multe recidive (30%) apar în lobul caudat [14].

Rezecția simplă a căii biliare a fost descrisă inițial de Cameron JL (1982) și apoi a fost modificată de Lygidakis et al în 1986. Explorarea intraoperatorie va aprecia extensia tumorală, dacă depășește capsula Glisson sau invadează parenchimul hepatic. Aprecierea rezecibilității se face prin utilizarea căii de abord posterioare a hilului hepatic. Ecografia intraoperatorie poate fi de asemenea de un real folos în aprecierea invaziei parenchimotoase, a trunchiului venei porte sau uneia din ramurile sale. Prin calea de abord posterioară la nivelul hilului se superficializează pediculii glissonieni drept și stâng. În absența acestei manevre, disecția este limitată la calea biliară intraglissoniană, capsula putând fi invadată microscopic tumoral. Lygidakis recomandă disecția pediculului hepatic cu identificarea și izolarea cu laț a fiecărei structuri, scheletizarea lor și limfadenectomie. Următorul timp este constituit de colecistectomie și secționarea distală a coledocului supraduodenal. Capătul proximal este ridicat cranial și se disecă cu atenție CBP și cele 2 canale hepatice drept și stâng de artera hepatică, vena portă și ramurile lor. Este foarte important să se identifice și ligatura fiecare mic ram vascular originar din portă sau artera hepatică. În acest moment al disecției este descoperit accesul la planul avascular intrahepatic. Se scheletizează canalele hepatice drept și stâng până la nivelul bifurcației segmentare. După expunerea canalelor biliare dilatate, aceste pot fi secționate cu o margine de siguranță de 1 cm supratumoral, întâi fața anterioară care este reperată, apoi fața posterioară. Pe stânga, canalul hepatic fiind mai lung se poate secționa la o distanță mai mare. Canalul hepatic fiind mai scurt există posibilitatea secțiunii și a canalului paramedian drept și lateral drept. Elementul esențial care trebuie să ghideze intervenția chirurgicală este rezecția în țesut sănătos. Deasemenea în cursul disecției este lezat frecvent canalul biliar al lobului caudat ceea ce duce de multe ori la rezecția segmentului I, de altfel cu efect benefic asupra rezecției în limite oncologice [22].

Rezecția fiind terminată se restabilește tranzitul biliodigestiv printr-o anastomoză terminolaterală cu o ansă jejunală în Y trecută transmezocolic, prin sutura cu fire separate, a fiecărui canal biliar sau prin anastomozarea acestora între ele cu crearea unei noi convergențe și anastomoza acesteia cu jejunul [13,15,16]. Anastomozele biliodigestive pot fi protezate transanastomotice cu tub exteriorizat la Völker [13]. Se pare însă, că rata morbidității postoperatorii nu este influențată de protezarea anastomozei [16,22]. Creșterea tumorilor căilor biliare ca și procesul lor de metastazare este lent, astfel că rezecția, chiar dacă este parțială, se asociază cu o paliativitate pe termen lung.

Rezecțiile complexe presupun asocierea rezecției de căi biliare cu rezecții hepatice, iar uneori se pot asocia și rezecții vasculare. Asociind rezecția hepatică pe cazuri selecționate, crește rata rezecțiilor radicale, care deși sunt asociate cu o mortalitate și o morbiditate mai mare, prezintă o supraviețuire mai lungă și o mai bună calitate a vieții. Principalele complicații postoperatorii sunt reprezentate de insuficiența hepatică, renală, coagulopatiile și sepsisul. Rezecțiile complexe necesită ameliorarea preoperatorie a stării generale, corectarea deficitelor imune, malnutriției și coagulopatiilor. Unii autori recomandă drenajul biliar preoperator, raportând o mortalitate mai mică. În 1996 Tsuzuki T et al raportează 2 cazuri cu reconstrucție de

venă portă cu ocazia unei hepatectomii stânga [23]. Blumgart raportează 9 cazuri cu invazia trunchiului venei porte, care au necesitat sutură într-un caz, iar în 2 cazuri rezecția bifurcației cu anastomoza trunchiului portal la ramul stâng. Într-un studiu japonez rata rezecabilității cancerelor biliare a fost de 80,5%, cu hepatectomie asociată în 62,5% din cazuri, iar în 1/3 din cazuri s-a practicat și rezecție de venă portă [24].

Tipul de rezecție hepatică se stabilește în funcție de extensia tumorii pe canalul hepatic drept sau stâng și invazia parenchimului hepatic și presupune: rezecția lobului caudat (autorii japonezi o recomandă în toate cazurile), hepatectomie dreaptă sau dreaptă extinsă, hepatectomie stângă sau stângă extinsă și hepatectomie centrală (trisegmentectomia IV, V, VIII) [25]. Tehnica operatorie urmează aceeași timp până la disecția convergenței, unde se evaluează cu atenție invazia hepatică și vasculară. De real folos este examenul histopatologic extemporaneu, deoarece majoritatea pacienților prezintă invazie difuză microscopică la distanță, prin limfaticile din submucoasă, perineurale, periductale, periarteriole și perivenule [21].

Rezecția hepatică urmează principiile oncologice, inițial prin secționarea canalului hepatic drept sau stâng, intrahepatic, proximal de tumoră și convergență, după care se practică hemihepatectomie sau trisegmentectomie. În cazul existenței invaziei vasculare, canalele hepatice sunt rezecate la nivelul bifurcației segmentare și se pot practica rezecții vasculare (rezecția segmentelor invadate ale arterei hepatice sau venei porte) cu reconstrucții vasculare. Rezecția de căi biliare asociată cu rezecția vasculară poate să nu fie asociată rezecțiilor hepatice atunci când există doar invazia structurilor vasculare regionale: arteră hepatică cu ramurile sale drept și stâng sau venă portă cu ramurile sale. În cazul invaziei vasculare bilaterale se începe cu rezecția hepatică și se continuă cu rezecția segmentelor vasculare invadate ale venei porte și arterei hepatice a ficatului rezidual.

Reconstrucția vasculară se poate face prin sutură, cu grefon venos sau sintetic. Rezecția hepatică și a arterei hepatice controlaterale are rezultate aleatorii. Dacă artera hepatică este comprimată sau invadată de tumoră cu un flux arterial redus, ligatura sa nu are consecințe. Dacă fluxul arterial este normal, continuitatea arterială trebuie să fie imperativ restabilită pentru a evita riscul unei necroze hepatice. Lygidakis descrie reconstrucția arterei hepatice cu artera splenică (capătul distal se anastomozează terminolateral cu artera gastroduodenală) [22]. Rezecția portală este însoțită de o hepatectomie dreaptă lărgită la segmentul IV. După disecția pediculului hepatic, trunchiul venei porte este clamat la mijlocul pediculului hepatic; de asemenea și ramul stâng portal la recesusul lui Rex. În continuare se rezecă porta și se restabilește continuitatea venoasă prin anastomoza trunchiului portal cu ramul stâng. Scizura ombilicală este descoperită la dreapta ligamentului rotund și ligamentului falciform unde pediculul segmentului IV este disecat și secționat. Secțiunea parenchimatoasă se efectuează pentru a practica în același timp hepatectomia cu limfadenectomia și ablația cancerului ilar [14]. Restabilirea continuității venoase se efectuează, în general, fără interpoziție venoasă; congruența poate fi facilitată prin incizia marginii inferioare a ramului stâng portal. În cazul în care există o tracțiune în anastomoză, este preferabil utilizarea unui grefon venos. Școala franceză recomandă utilizarea venei iliace primitive care are un perete solid și un diametru identic cu trunchiul venei porte [13]. Prelevarea sa se efectuează prin incizie mediană subombilicală. Circulația venoasă a membrului inferior nu este întreruptă dacă grefonul venos este prelevat în aval de vena hipogastrică. Se mai poate utiliza grefon venos din jugulara internă sau grefon venos conservat.

Actualmente, se recomandă de rutină rezecția lobului caudat cu beneficii clare în supraviețuire și rata recidivelor locale, datorită conexiunilor frecvente vasculare și biliare pe care lobul caudat le are cu trunchiul biliar și vena portă și în special cu ramul stâng al canalului hepatic [26]. Rezecția porțiunii libere a lobului caudat, care mai este numit și lobul Spiegel, sau segmentul I, începe cu ligatura ramurilor portale care merg la lobul caudat urmată de ligatura venelor spiegeliene și disecția lobului de fața anterioară venei cave inferioare. În acest moment poate fi secționat de procesul caudat relativ exsang. Uneori este necesar și rezecția procesului caudat și a segmentului IX (porțiunea paracavă) efectuându-se o rezecție completă a lobului caudat, așa numita „high dorsal resection”[27]. Disecția, care este mult facilitată de folosirea bisturiului cu ultrasunete, continuă pe fața anterioară a venei cave inferioare în planul dintre procesul caudat și segmentele VI și VII până unde se vizualizează atât vena hepatică dreaptă cât și vena hepatică medie. Rezecția lobului caudat asociat rezecției convergenței reprezintă tratamentul standard actual în tumorile Klatskin stadiul I și II, contribuind la creșterea ratei de succes a rezecțiilor R0 și implicit a supraviețuirii [5].

Prin hepatectomia dreaptă se rezecă segmentele V, VI, VII, VIII, planul anterior fiind reprezentat de linia lui Cantlie (1 cm la dreapta scizurii principale, până la nivelul marginii posterioare și superioare, 1 cm la dreapta venei cave inferioare), iar inferior și posterior de scizura principală (1 cm la dreapta scizurii principale, până la marginea dreaptă a plăcii hilare, trecând peste procesul caudat, de unde incizia se curbează dorsal și merge cam la 1 cm la dreapta venei cave inferioare). Primul timp îl constituie mobilizarea ficatului drept prin secțiunea ligamentului falciform, triunghiular drept și coronar drept. Deși tehnica Lortat-Jacob (a descris în 1952 prima hepatectomie dreaptă reglată) prezintă mai puține pierderi sangvine, este dificil de executat în cancerul de convergență, necesitând abordul pediculului hepatic la nivelul hilului. Pentru o mai bună evidare ganglionară se folosește tehnica transparenchimotoasă Ton That Tung cu descoperirea intrahepatică a pediculiilor principali la sfârșitul disecției parenchimului care se efectuează prin digitoclazie, cu pensa sau mai ușor cu bisturiul cu ultrasunete. Manevra Pringle prin care pediculul hepatic este înconjurat cu degetul (după secțiunea micului epiploon) și ridicat pe un laț este utilă în controlul hemoragiei intraoperatorii, iar în cazul în care disecția se prelungește trebuie făcută intermitent pentru a nu ischemia ficatul. Se disecă parenchimul hepatic și se identifică, se ligaturează și secționează progresiv vasele și canalele biliare. Trebuie identificate ramurile vasculare importante: ramura segmentului V pentru vena hepatică medie, pediculul glissonian primar al hemifecatului drept (la nivelul planului transvers), posterior, colateralele venei hepatice medii (trebuie avut grijă ca în timpul disecției să nu fie lezat trunchiul venei hepatice medii pentru a nu afecta drenajul venos al segmentului IV). Prin deschiderea scizurii principale disecția ajunge până la marginea dreaptă a venei cave inferioare unde se pune în evidență vena hepatică dreaptă care este secționată, iar capătul dinspre vena cavă este suturat cu dublu surjet 5-0 pe pensă Satinsky. Ultimul timp îl constituie ligatura și secțiunea tuturor venelor accesorii care se deschid în vena cavă inferioară. În cazul în care nu există invazie vasculară hilară se poate folosi și abordul combinat descris de Bismuth, o combinație între abordul hilar și cel transparenchimos. Această tehnică prezintă avantajul identificării planului de secțiune a ficatului cu limitarea concomitentă a sângerării, (abordul hilar), precum și evitarea interceptării unor elemente bilio-vasculare destinate ficatului rezidual, caracteristică abordului transparenchimos).

Sub numele de hepatectomie stângă este cunoscută operația prin care se rezecă segmentele II, III și IV ale ficatului, din clasificarea lui Couinaud. Rezecția curativă în

cancerul hilar include și segmentul I (lobul caudat) operația fiind numită “hepatectomie stângă completă”. Planul de rezecție este situat, ca și pentru hepatectomia dreaptă, la nivelul scizurii principale a cărei proiecție la suprafața ficatului este linia Cantlie. Inferior, incizia pleacă de la nivelul marginii anterioare, de la intersecția cu linia Cantlie, până la extremitatea dreaptă a plăcii hilare, continuând apoi la 1 cm deasupra plăcii hilare până la nivelul scizurii porto-ombilicale, unde se curbează dorsal, de-a lungul plăcii ligamentului venos. Și în hepatectomia stângă primul timp constă în mobilizarea ficatului stâng prin secționarea ligamentului falciform, triunghiular stâng și ligamentul coronar până la nivelul venei cave inferioare, unde se pune în evidență vena hepatică stângă și „triunghiul posterior de atac”. În tehnica transparenchimotoasă Ton That Tung, disecția începe anterior spre placa hilară ligaturând ramurile colaterale drepte ale venei hepatice medii. Deasupra convergenței se disecă spre stânga până la nivelul scizurii portoombilicale, unde este ligaturat și secționat pediculul glissonian al ficatului stâng. Următorul timp este constituit de eliberarea lobului caudat de vena cavă inferioară. Disecția posterioară a parenchimului identifică vena hepatică stângă care este ligaturată și secționată, uneori fiind necesar chiar ligatura și secțiunea trunchiului comun al venelor hepatice medie și stângă. O problemă importantă o constituie invazia venei cave inferioare. Deși mult timp era un criteriu de nerezecabilitate, actualmente se poate rezeca o porțiune din perete dacă invazia este doar anterioară și refăcută cu patch venos sau rezecată porțiunea afectată în invazia circumferențială și reconstruită cu grefon venos sau sintetic.

Pentru hepatectomiile drepte și stângi extinse, majoritatea autorilor optează pentru intervenția în 2 timpi după după ligatura sau embolizarea selectivă de venă portă, urmată de evaluare volumetrică a ficatului la 2 luni și rezecție într-un al doilea timp, dacă s-a produs hipertrofia compensatorie a ficatului controlateral [18,19,27].

Hepatectomia stângă extinsă presupune și rezecția segmentului V, VIII sau ambele („trisegmentectomie”). Oncologic trebuie asociată și rezecția segmentului I. Linia de rezecție este situată în planul scizurii laterale drepte, la 1 cm la stânga față de traiectul venei hepatice drepte. În cursul disecției parenchimului se vor ligatura și secționa venele hepatice stângă și medie, precum și venele segmentelor V și VIII (pediculul medial sau anterior) care se deschid în vena hepatică dreaptă. Este necesar prezervarea pediculului lateral (posterior) al venei hepatice drepte pentru a evita o insuficiență hepatică postoperatorie, fatală. Rezecția lobului caudat implică așa cum am mai arătat eliberarea de față anterioară a venei cave inferioare cu ligatura și secționarea venelor Spiegelii și a ramurilor caudate ale arterei hepatice stângi și ramului stâng portal. Cu toate progresele tehnice, rămâne o intervenție cu morbiditate și mortalitate mare (10%) [28].

Hepatectomia dreaptă extinsă presupune și rezecția segmentului IV. Planul de disecție al parenchimului hepatic este reprezentat de planul scizurii porto-ombilicale, delimitat superior de inserția ligamentului falciform, iar inferior de șanțul venei ombilicale și de șanțul ligamentului venos (Arantius). Cel mai frecvent pediculul segmentului IV se abordează la nivelul scizurii ombilicale prin deschiderea acesteia la circa 1 cm în dreapta ligamentului falciform. La nivelul hilului, disecția se continuă transversal, se expune pediculul glissonian al ficatului drept, care va fi ligaturat și secționat. Mai profund, vor fi ligaturate și secționate, intraparenchimos, vena hepatică medie și vena hepatică dreaptă. Intervenția se încheie cu ligatura și secțiunea venelor accesorii ale venei cave inferioare. Rezultate promițătoare după hepatectomia dreaptă extinsă descriu Neuhaus P și Thelen A cu o supraviețuire la 5 ani de 60%, fiind singura

tehnică în care se aplică regula de no-touch, rezecția convergenței facându-se în bloc cu ramul drept al arterei hepatice [29]. Pentru refacerea continuității biliare se poate practica, pe cazuri selecționate, pe lângă anastomoza cu o ansă jejunală în Y și o anastomoză între ductul hepatic stâng, secționat la baza fisurii ombilicale și coledoc [30].

Hepatectomia centrală este de fapt o trisegmentectomie IV, V, VIII. Planul de disecție este reprezentat la stânga de planul scizurii porto-ombilicale, delimitat superior de inserția ligamentului falciform, iar inferior de șanțul venei ombilicale și de șanțul ligamentului venos (Arantius), iar la dreapta în planul scizurii laterale drepte, la 1 cm la stânga față de traiectul venei hepatice drepte, care desparte sectorul paramedian (segmentele V și VIII), de sectorul lateral (segmentele VI și VII) ale ficatului drept.. Pediculul segmentului IV se abordează la nivelul scizurii ombilicale, cu conservarea pediculilor segmentelor laterale stângi, II și III. În cursul disecției în planul scizurii laterale drepte, se vor ligatura ramurile colaterale, provenite din segmentele V și VIII pentru vena hepatică dreaptă, păstrându-se trunchiul principal al acesteia. Cele două planuri de secțiune vor fi unite printr-o linie transversală care trece la circa 1 cm deasupra hilului. După separarea completă a ficatului central se ligaturează și secționează vena hepatică medie. Se obțin astfel 2 tranșe hepatice pe care se observă vena hepatică dreaptă, stângă și posterior, vena cavă inferioară.

Procentul cel mai mare de rezecții curative R0 (93%) a fost constatat după hepatectomia totală cu rezecție de pedicul hepatic, duodenopancreatectomie cefalică și limfadenectomie extensivă, dar cu rată mare de morbiditate și mortalitate [2,5]. Rezecția completă, incluzând hepatectomia ca o componentă obligatorie a tratamentului chirurgical rămâne singura opțiune de tratament ce oferă o supraviețuire pe termen lung. Dacă comparațiile între supraviețuirea pacienților cu rezecții radicale R0 și rezecțiile R1 (examenul piesei de exereză evidențiază țesut microscopic tumoral la nivelul marginilor de rezecție) sunt controversate, în ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu rezecție R2 (țesut tumoral restant macroscopic), aceasta este echivalentă cu cea a pacienților cu tumoră nerezecabilă [5,14].

Prognosticul neoplasmului de cale biliară rezecat depinde de tipul rezecției, radicală (R0 - supraviețuirea la 5 ani 25-50%) sau paleativă (R1, R2), invazia limfonodulară (invazia N2 – fără supraviețuire la 2 ani), extensia perineurală, invazia vasculară, tipul histologic și gradul tumoral [14]. Prognosticul este mai favorabil pentru carcinoamele papilare, acestea fiind tumorile cu cel mai înalt grad de rezecabilitate. Leziunile localizate porțiunea distală și mijlocie a căii biliare principale (CBP) au un prognostic mai bun decât tumorile Klatskin.

Transplantul hepatic pentru colangiocarcinoamele hilare rămâne în continuare controversat. El a fost practicat atât pentru cancere hilare rezecabile, cât și pentru cele nerezecabile. Incidența mare a invaziei limfonodulare a făcut ca această indicație de transplant să nu intre în practica de rutină. Pichlmayr et al au raportat o serie de 249 de pacienți cu cancer de hil pentru care, la 125 dintre ei s-a practicat rezecție, iar la 25 transplant hepatic. Ei au constatat că rata supraviețuirii la 5 ani după rezecție este echivalentă sau superioară transplantului (27,1% versus 17,1%) în toate stadiile bolii [31]. Klempnauer et al raportează supraviețuire la 5 ani de doar 4(12.5%) pacienți din 32 la care s-a practicat transplant hepatic pentru colangiocarcinom hilar. În aceeași perioadă 151 de pacienți au suferit rezecții curative și 28(18.5%) de pacienți au supraviețuit la 5 ani [32]. Chamberlaine și Blumgart recomandă rezecția radicală ca fiind singurul tratament care prelungește supraviețuirea cu o bună calitate a vieții

[10,16]. Pe de altă parte Rea și colab. a demonstrat că după chimioterapie neoadjuvantă și transplant hepatic, rata recidivelor este semnificativ mai mică decât după rezecție (13% vs 27%). [33]

În cancerului **segmentului mijlociu** al căii biliare principale (hepatocolodoc) tratamentul chirurgical curativ constă în rezecție de la convergență până imediat supraduodenal, limfadenectomie și refacerea continuității prin hepatico-jejunoanastomoza. Sunt utilizate 2 tipuri de rezecție de cale biliară și anume rezecție segmentară (rezecția tumorii la cel puțin 2 cm limitele macroscopice ale tumorii) și rezecția segmentară înaltă (proximal sunt secționare cele 2 canale hepatice comune drept și stâng).

Rezecția segmentară a CBP presupune ridicarea țesutului fascial înconjurător împreună cu limfonodulii găsiți pe fața posterioară a capului pancreatic decolat și în unghiul coledoco-duodenal. Timpul cel mai delicat al intervenției constă în izolarea coledocului de elementele vasculare ale pediculului hepatic: artera hepatică proprie, care va fi suspendată pe un laț și vena portă. Separarea coledocului de vena portă este mai ușoară în partea de jos, retroduodenală, unde coledocul se depărtează progresiv de trunchiul venos. Se secționează coledocul distal, iar tracțiunea sa, înlesnește separarea CBP de planul portal. Separația tumorii de planul venos până aproape de convergență se va face cu gesturi blânde fiind facilitată de utilizarea bisturiului cu ultrasunete. La acest nivel, canalul hepatic comun va fi secționat. Refacerea tranzitului se face prin anastomoza canalului hepatic comun restant cu duodenul sau cu jejunul.

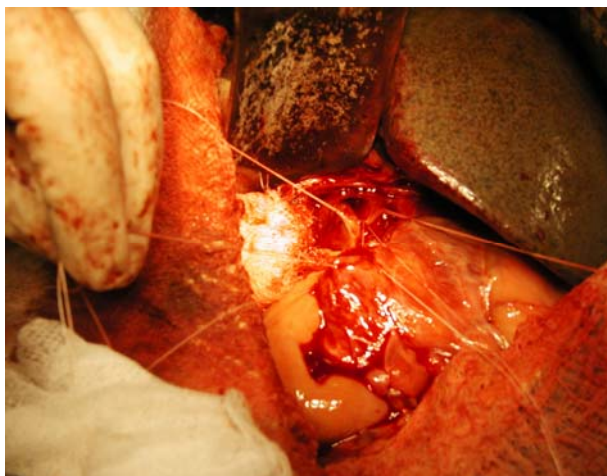


Fig.3 Anastomoză hepatico-duodenală

Anastomoza hepatico-duodenală este indicată când calibrul hepatocolodocului supratumoral este mai mare de 10 mm și este facilitată de decolarea duodenopancreatică (manevra Kocher), care a fost făcută în timpul de explorare. Anastomoza se face într-un singur plan, total, pe canalul hepatic, extramucos sau total pe duoden, cu nodurile înăuntru pentru planul posterior și în afară, pentru planul anterior, la distanță de 3 mm, cu cu fire neresorbabile, separate (Fig. 3).

Cea mai utilizată anastomoză este însă anastomoza hepatico-jejunală care se poate realiza în 2 variante: pe ansă în „Y” (Roux) sau pe ansă continuă (în „omega”). Prezintă avantajul că se opune refluxului alimentar și prezintă o rată mai mică de fistulă. Anastomoza hepatico-jejunală pe ansă în „Y” (Roux) este cea mai folosită în practica clinică, fiind recomandată când canalul hepatic este sub 10 mm diametru.

Ansa anastomotică este trecută transmezocolic în etajul supravezocolic, iar anastomoza se efectuează terminolateral, care este mai sigură având o rată de complicații postoperatorii mai mică. Anastomozele precolice și terminotermale nu sunt recomandate decât în cazuri selecționate. Lungimea ansei excluse din circuitul alimentar trebuie să fie de cel puțin 50 cm pentru a împiedica refluxul alimentar în căile biliare. Ansa trebuie suspendată deoparte și de alta a anastomozei, la capsula hepatică, patul colecistic și micul epiploon. Anastomoza în omega se poate efectua precolic sau transmezocolic cu anastomoză Braun la piciorul ansei. Totuși acest montaj nu suprimă însă, posibilitatea refluxului alimentar în calea biliară. Pentru evitarea acestui dezavantaj Juvara recomandă stricțiunea ansei aferente iar ansa eferentă trebuie să fie lungă.

În rezecția segmentară înaltă a CBP, proximal sunt secționate cele două canale hepatice, drept și stâng. Este indicată în tumorile canalului hepatic comun aproape de convergență și în caz de convergență joasă. Refacerea continuității se face prin anastomoza hepatico-jejunală pe ansă în „Y” (Roux) cu implantarea separată a celor 2 canale hepatice. Datorită calibrului mic al celor 2 canale hepatice se recomandă protezarea anastomozelor fie cu tub pierdut, fie cu tub Kehr.

Mortalitatea perioperatorie este de sub 5%, iar morbiditățile pot ajunge și până la 20% după diferite studii. Principalele complicații postoperatorii sunt fistulele biliare la nivelul anastomozei biliodigestive (dacă fistula este mică, tratamentul este conservator cu aspirație continuă, și administrare de octreotide), dehiscenta anastomozei cu instalarea unei fistule duble, biliare și digestive (obligă la reintervenție, cu drenaj biliar extern Kehr, transfistular, sutură, plombaj epiploic sau fistulă dirijată pe duoden), nefuncționalitatea anastomozei, peritonite localizate sau generalizate, supurații parietale. Complicațiile generale sunt comune chirurgiei biliare și digestive [13,34].

În tumorile maligne ale **coledocul distal**, ca și în cancerule ampulare, intervenția curativă este reprezentată de duodenopancreatectomia cefalică care constă în exereza blocului duodeno-pancreatic și rezecția CBP până la convergență [37]. Mortalitatea postoperatorie variază după diferite studii între 5-15%, iar morbiditatea între 30-50%. Principala complicație este fistula pancreatică. Prognosticul este mai bun decât în cazul celorlalte tipuri de cancer de căi biliare, supraviețuirea ajungând până la 54% la 5 ani, dacă rezecția a fost R0 și nu există invazie limfonodulară [35]. Factorii de prognostic negativ sunt invazia limfonodulară și gradul de diferențiere al tumorii. Criteriile de nerezecabilitate după Popescu I sunt: boli asociate ce contraindică intervenții chirurgicale de amploare, metastaze la distanță, tumori multifocale și invazie extinsă a trunchiului venei porte [14,36].

Din nefericire, în majoritatea cazurilor, tumorile sunt diagnosticate deseori în stadii nerezecabile, **intervențiile paleative** fiind indicate mai frecvent decât cele radicale. Scopul tratamentului paleativ este decompresia căilor biliare, cu remiterea icterului, evitarea insuficienței hepatice și scăderea riscului unei colangite.

Metodele de decomprimare biliară se împart în: 1) metode nechirurgicale invazive prin drenaj transparietohepatic, de tipul drenajului extern, sau intern după forajul tumoral și forajul transtumoral endoscopic; 2) metode chirurgicale de tipul derivațiilor biliodigestive, forajul transtumoral urmat de drenaj extern sau intern (tub pierdut) sau drenaj extern transhepatic. Metodele chirurgicale de rezolvare a icterului sunt superioare celorlalte metode radiologice sau endoscopice [5,14].

Alegerea tipului de drenaj depinde atât de disponibilități (tehnice și financiare) cât mai ales de tipul obstrucției, localizare, de posibilitățile tehnice de a introduce sau nu un fir ghid și apoi un cateter prin zona de obstrucție tumorală.

Drenajul biliar transparietohepatic este indicat în obstrucțiile maligne înalte, fiind totodată folosit și ca metodă de decompresie a căilor biliare înainte de intervenția chirurgicală cu viză curativă. Pentru obstrucțiile joase abordul endoscopic pare mai potrivit în special atunci când se intenționează plasarea unui stent. Procedurile endoscopice sunt utile mai ales pentru leziunile ampulei Vater și coledocului distal.

Drenajul biliar transparietohepatic presupune introducerea unor stenturi metalice expandabile în căile biliare intrahepatice prin tehnici de radiologie intervențională .

Primul drenaj extern a fost descris de Kaude et al la începutul anilor '70. Hoevels et al în Europa și Nakayama în Japonia au realizat ulterior primele drenaje interne. În România, primele drenaje biliare percutane transhepatice s-au efectuat la Clinica Radiologică a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon” Iași, de Prof. Daniil C et al în anul 1982 [38,39]. Contraindicațiile metodei sunt date în principal de tulburările de coagulare, ascita voluminoasă, cașexia neoplazică cu stare generală gravă și un indice Karnovsky sub 40%. Se practică un foraj transtumoral și se plasează stentul trecut pe un fir ghid, sub ghidaj fluoroscopic subtumoral în coledoc sau în duoden. Vârful acestuia este auto-retentiv. Se obține astfel un drenaj biliar extern-intern, cu drenajul bilei inițial atât la exterior cât și în intestin (pentru decompresia inițială) urmată de drenaj strict intern, calea externă fiind păstrată ca rezervă pentru eventuale manipulări ulterioare. În caz de nereușită a forajului transtumoral, stentul poate fi plasat deasupra tumorii realizându-se un drenaj biliar extern. În general un stent are o durată de viață de 6 luni, după care în majoritatea cazurilor se colmatează și trebuie înlocuit [40]. La cca. 80-90% din pacienți se poate realiza un drenaj intern inițial, la 5% nu se poate realiza decât un drenaj extern iar la 5%, fie nu se poate realiza drenajul, fie volumul hepatic decomprimat nu este suficient pentru a determina reducerea simptomatologiei. Complicațiile posibile sunt: hemoperitoneul, coleperitoneul, hemobilia, colangita, dar și posibilitatea însămânțării celulelor tumorale cu apariția carcinomatozei peritoneale sau a metastazelor parietale. Complicațiile la distanță se întâlnesc cu o frecvență mai mare, 40-50%, fiind reprezentate de funcționarea defectuoasă a cateterului, fie prin colmatare fie prin dislocare. Mortalitatea procedurii este de 1,5-3% [5,14,41].

Endoprotezarea căilor biliare este procedura prin care se plasează o proteză din plastic sau metalică în interiorul căilor biliare prin abord percutan transhepatic prin radiologie intervențională, pe cale endoscopică sau prin tehnica „rendez-vous” (abord atât endoscopic cât și percutan) [42].

Protezarea căilor biliare a fost realizată prima dată în 1978 de către Burchard și Pereiras, care au utilizat proteze de plastic, fără rezultate încurajatoare datorită obstrucției precoce. Ulterior, folosirea unor proteze mai mari de 12-14 F au arătat că acestea își păstrează permeabilitatea pe o perioadă de 19-26 de săptămâni. Protezele metalice au intrat în practica clinică curentă din 1989. Durata medie de păstrare a permeabilității a acestora este de 24-39 săptămâni. În România, primele endoprotezări percutane transhepatice a căilor biliare s-au efectuat în Clinica Radiologica a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon” Iași, de Prof. Daniil C. et al în anul 1984. După ce firul ghid trece de zona tumorală până în duoden, se fac dilatații cu balonaș a stricturii tumorale și se introduce stentul metalic care se expandează. Proteza trebuie să depășească cu 2 cm nivelul proximal al obstrucției. Dacă nu, se introduce încă o proteză care să se suprapună parțial cu prima, pe o lungime de 2 cm. Plasarea stentului se verifică printr-o colangiografie de control [41,43].

În tehnica „rendez-vous”, pe ghidul trecut în duoden sub control fluoroscopic se introduce endoscopic proteza retrograd.

Principalul avantaj al endoprotezării este o mai bună calitate a vieții, dezavantajul lor fiind că nu pot fi înlocuite, de cele mai multe ori fiind înglobate în tumoră. Legat de supraviețuirea pacienților, rezultatele nu sunt încurajatoare în ciuda tehnicii în permanentă îmbunătățire. Astfel, scopul tratamentelor paliative rămâne îndepărtarea simptomatologiei determinate de obstrucția biliară în încercarea de a diminua morbiditatea asociată și a prelungi supraviețuirea în condițiile unei calități a vieții cât mai bune .

La bolnavii cu risc chirurgical crescut și mai ales la vârstnici forajul transtumoral endoscopic evită complicațiile radiologiei intervenționale, indicațiile fiind tumorile hepatocoledocului pedicular și coledoc distal nerezecabile. În ultimii ani, plasarea endoscopică de stenturi a devenit o alternativă la operațiile tradiționale de bypass biliodigestiv în tratamentul paliativ al pacienților cu obstrucții biliare maligne. Ultimile studii efectuate în acest sens au demonstrat că tratamentul endoscopic este tratamentul de primă intenție, chirurgia rămânând indicată doar atunci când apare obstrucția duodenală (doar la 13% dintre supraviețuitori). Mortalitatea combinată intraoperatorie și în primele 30 de zile postoperatorii este de 15-30% față de mortalitatea după abordul endoscopic care este de 0-2%, cu o rată de succes de 90% [44-46]. Sonnenfield et al a relatat într-un studiu nerandomizat de comparare a endoprotezelor versus bypass-ul chirurgical că nu există diferențe semnificative în supraviețuire dar cu o durată a spitalizării și complicații majore mai mari în grupul chirurgical. De asemenea inserția stentului endoscopic prezintă o rată mai mică a complicațiilor și mortalității postprocedură față de inserția de stent percutan [44]. Andersen et al au efectuat un studiu pe 50 de pacienți cu tumori maligne ale căilor biliare, din care la 25 s-a protezat endoscopic CBP, iar la 19 pacienți s-a putut practica o anastomoză biliodigestivă. Nu a găsit diferențe semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea (84 de zile în lotul endoscopic versus 108 zile), spitalizare sau calitatea vieții. Durata de funcționare a protezelor a fost de până la 450 de zile pentru protezele de 7 F și între 68-234 de zile în cazul protezelor de 10 F. Andersen recomandă ca în spitalele cu dotare tehnică pentru introducerea unui stent pe cale endoscopică, acesta să fie prima opțiune terapeutică [45]. Liu et al prin aplicarea mai multor stenturi endoscopic descrie o rata de succes pentru tumorile Klatskin de 73% [47]. Van den Bosch et al recomandă tratamentul endoscopic paliativ al obstrucțiilor biliare maligne pentru pacienții care au o speranță de viață sub 6 luni și tratamentul chirurgical de bypass biliodigestiv pentru pacienții care au o speranță de viață mai mare de 6 luni. [43] Tehnica protezării endoscopice a căii biliare constă în introducerea unui fir ghid până cel puțin 5 cm supratumoral, după care se practică sfincterotomie cu ansa diatermică. Se introduce proteza expandabilă pe firul ghid până în poziția dorită. Se expandează proteza injectând substanță de contrast până la 5 atmosfere și se efectuează o radiografie de control. Majoritatea stenturilor se expandează până la 75% din diametrul lor maxim. Complicațiile care pot apare sunt: hemoragia, pneumotoraxul, septicemia, hemobilia, iar la distanță: migrarea stentului, hemoragie digestivă superioară (prin eroziuni duodenale) și colmatarea protezei datorită formării aderențelor bacteriene sau creșterii tumorale. Durata până la colmatare este în medie de 4-5 luni pentru protezele de polietilenă și de 8 luni pentru stenturile metalice, demonstrând superioritatea acestora. La ora actuală drenajul endoscopic este recomandat în leziunile Bismuth II, III, iar drenajul percutan în leziunile de tip IV [48]. În tumorile Klatskin, în absența colangitei este suficient drenajul ficatului dominant.

Protezarea bilaterală, deși se însoțește de o supraviețuire mai lungă are un procent de reușită de 65% din cazuri [49].

Dintre tehnicile chirurgicale, cel mai utilizat procedeu este forajul transtumoral. Se disecă coledocul supraduodenal, se practică coledocotomie, se trece o sondă metalică dincolo de tumoră, după care stenoza tumorală este dilatată progresiv (în jur de 5 mm) prin creșterea calibrului instrumentului explorator. Ulterior se plasează o proteză siliconată (tub pierdut) (fig. 5) sau un tub în T al cărui ram proximal traversează masa tumorală ajungând într-un canal biliar de deasupra tumorii și drenând astfel bila extern sau intern, în duoden atunci când tubul este pensat.

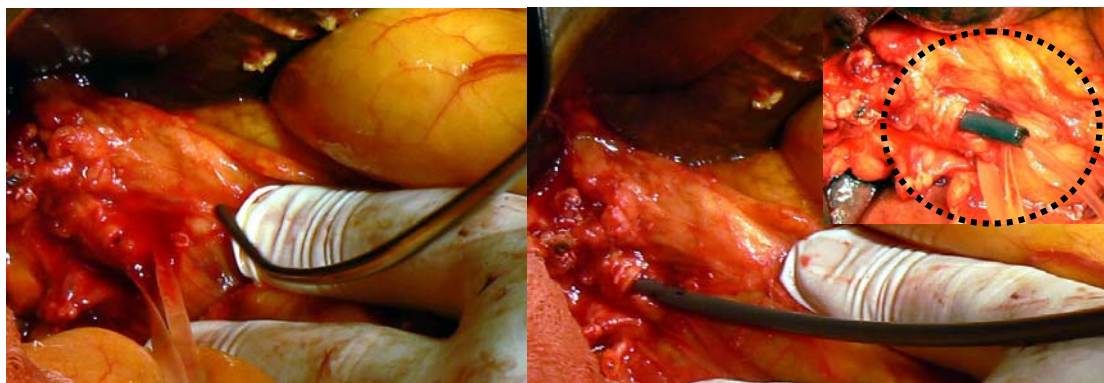


Fig. 5 Tumoră Klatskin

foraj transtumoral (stânga) și protezare transtumorală cu tub pierdut (dreapta)

Altă variantă este cea a drenajului bipolar cu tub în „U” (Terblanche) sau cu tub pierdut Huguot (ramul distal al tubului este scos prin incizia de coledocotomie sau trecut transpapiloduodenal și exteriorizat printr-o incizie în peretele duodenal după tehnica Witzel) [1]. Principalele complicații sunt reprezentate de perforația tumorii, a căii biliare sau a unui ram portal, iar la distanță, colmatarea tubului de dren.

Alte tipuri de drenaje externe în care școala românească are o importantă contribuție sunt drenajele biliare axiale. În 1965 Burlui face primul drenaj axial. Prin breșa de coledocotomie se pătrunde cu un explorator metalic gen benique, se depășește zona tumorală, ajungându-se în canalele biliare intrahepatice, până în vecinătatea suprafeței exterioare a ficatului unde este exteriorizat și se atașează un tub de dren, care este tras transhepatic, trece transtumoral, ajungând în coledocul subtumoral. Peste 2 ani în 1967, Burlui și Rațiu aduc o ameliorare tehnică a drenajului axial, creând un instrumentar (compus dintr-o serie de dilatatoare drepte și 5 mandrene de diametre și curburi diferite care se pot fixa la un mâner universal) ce permite exteriorizarea drenului coledocian prin vena ombilicală repermeabilizată sau transligamentară. Metoda a fost brevetată în 1976. Drenajul biliar axial cu toate variantele lui, nu este superior celorlalte tehnici de drenaj, dar, pe de altă parte, oferă o altă posibilitate terapeutică paleativă de dezobstrucție biliară [50].

Derivațiile interne bilio-digestive au ca scop drenarea retrogradă a bilei și sunt de fapt derivații interne intrahepatice supratumorale. Dacă convergența nu este invadată, cea mai bună soluție este efectuarea unei anastomoze între canalul hepatic stâng și o ansă jejunală în Y. În cazul invaziei tumorale a convergenței, se poate practica în funcție de canalul hepatic invadat: anastomoză intrahepatică stângă, dreaptă și bilaterală.

În cancerele nerezecabile ale hepatocoledocului pedicular, de multe ori, forajul tumoral este imposibil. În aceste cazuri se preferă o anastomoză paleativă supratumorală sau la nivelul convergenței. [13]

În cancerele coledocului distal nerezecabile sunt utilizate diferite tipuri de derivații bilare: colecistodigestive- stomac, duoden, jejeun, sau coledocodigestive-duoden-jejun.[51]

Pentru anastomozele intrahepatice stângi, cele mai utilizate procedee la ora actuală sunt colangiojejunostomiile. Colangiojejunostomia Hepp-Couinaud, presupune secțiunea ligamentului rotund și disecarea capătului său hepatic, în interiorul șanțului ombilical, până la nivelul unde ligamentul pătrunde în parenchim, prin cele două prelungiri laterale, stângă și dreaptă. Incizia parenchimantasă este facilitată de utilizarea unui disector cu ultrasunete. Canalul biliar al segmentului III este situat deasupra și în fața ramului portal al segmentului III fiind elementul superior și anterior al pediculului segmentar, identificarea sa fiind facilitată de ecografia intraoperatorie. După ce este reperat, canalul dilatat este incizat longitudinal pe 1-2 cm. Se scoate din circuitul digestiv o ansă în „Y” de 80 cm și se practică anastomoză colangiojejunală, laterolaterală în plan total pe canalul hepatic și extramucos pe jejun cu fire lent resorbabile 5-0. Acest tip de anastomoză se poate practica și cu canalul segmentului IV; calea de abord este paralelă, dar situată la dreapta ligamentului rotund. În acest caz este necesar drenajul transanastomotoc. O altă anastomoză biliodigestivă care se poate utiliza este colangiojejunostomia intrahepatică stângă (Longmire), care constă în rezecția hepatică segmentară laterală stângă (lobectomie stângă), într-un plan care trece la 1 cm de ligamentul falciform. La nivelul tranșei de hepatectomie se evidențiază canalul biliar lobar stâng, acesta urmând să fie anastomozat la o ansă jejunală în Y. Colangiogastrostomia Couinaud este asemănătoare celei precedente, dar anastomoza se efectuează cu stomacul. Făgărășanu descrie hepatogastroanastomoza, în care tranșa de rezecție a segmentului III hepatic se anastomozează cu stomacul și se asigură cu o plastie cu ligament rotund [1].

Colangiojejunostomia intrahepatică dreaptă, se practică de obicei cu canalul segmentului VI. După ce acesta este reperat prin puncție ghidată ecografic se practică o incizie cuneiformă centrată de acul de puncție și se evidențiază canalul la nivelul tranșei de hepatotomie, se trece la realizarea anastomozei colangiojejunale. Anastomozele intrahepatice drepte sunt indicate în cadrul anastomozelor bilaterale, în tumorile Bismuth II și III când nu există comunicare între cele 2 teritorii hepatice. Există 2 tipuri de anastomoză dreaptă utilizate: cu și fără rezecție hepatică. Anastomoza intrahepatică dreaptă cu rezecție constă în hepatectomie atipică a vârfului anteroinferior drept al ficatului, tranșa hepatică fiind suturată în ansamblul său cu o ansă în „Y”, iar canalele biliare sunt intubate cu un dren Völker care traversează ansa în „Y” [14]. Dintre anastomozele intrahepatice drepte fără rezecție cea mai utilizată este colangiojejunostomia terminolaterală Bismuth-Lechaux cu canalul segmentului V prin incizia marginii anterioare a ficatului la 3 cm, la dreapta veziculei biliare. Prioton recomandă abordul transcizural anterior al segmentului V printr-o incizie transversală la dreapta hilului, iar Launois, abordul transcizural posterior al canalelor biliare drepte, cu o rată mai mică de fistule biliare [13].

Anastomoza intrahepatică bilaterală este utilizată când invazia tumorală prinde convergența și în cazul eșecului dublei protezări transtumorale, chirurgicale sau endoscopice, dar și pentru că reduce riscul sepsisului, ce poate apare prin dezvoltarea colangitei în teritoriul hepatic nedrenat. Colangiojejunostomia bilaterală

transparenchimatoasă, tehnică propusă de Bismuth, presupune rezecția parțială a segmentului IVb. Deseori aceste anastomoze, nu pot fi executate tehnic, datorită invaziei tumorale sau sunt rapid invadate de extensia procesului tumoral. De aceea este preferată colangiogejunostomia cu canalele biliare ale segmentelor III și VI.

Alte derivații biliodigestive care pot fi folosite sunt colangiocolicostanoanastomoza Kolsky, în care se anastomozează vezicula biliară cu un canal biliar dilatat, evidențiat prin dezinsertia porțiunii mediale a colecistului și disecția în patul hepatic, după care vezicula biliară este reinserată cu fire separate și hepatico-colecisto-enteroanastomoză, recomandată în condițiile în care canalul cistic este obstruat de tumoare [5].

Dacă anastomozele biliodigestive sunt bine executate, oferă cea mai bună soluție de paliativ a icterului cu o bună calitate a vieții. Totuși rata morbidităților și mortalității postoperatorii se menține mare, datorită fistulelor anastomotice și proceselor inflamatorii de colangită în segmentele hepatice nedrenate. Pe aceste considerente se poate afirma că drenajul transtumoral poate fi mai eficient decât o anastomoză biliodigestivă periferică, dar pe de altă parte existența unei anastomoze paliative permite completarea unui tratament paliativ cu radioterapie intraluminală utilizând Iridiu 192 [13,22,52].

Deși s-au făcut progrese remarcabile în ultimii ani, tratamentul adjuvant în tumorile maligne ale căilor biliare principale nu ameliorează semnificativ supraviețuirea acestor pacienți.

Pentru că majoritatea cancerelor căilor biliare sunt nerezecabile, cel mai utilizat tratament este forajul transtumoral cu plasarea unui stent, chirurgical, radiologic sau endoscopic. Scopul radioterapiei este de a prelungi supraviețuirea, a menține permeabilitatea cât mai lungă a stentului și de a ameliora durerile. Deoarece, durata de viață a pacienților depășește durata de permeabilitate a stenturilor, radioterapia externă și intraluminală devine obligatorie în managementul postoperator al acestor pacienți. Radioterapia externă trebuie să depășească 50 Gy pentru a fi eficientă în adenocarcinoamele de căi biliare [53]. Dacă în cancerele de veziculă biliară și în ampuloamele vateriene, studiile au demonstrat ineficiența radioterapiei externe, în cancerele nerezecabile de căi biliare, aceasta reprezintă cel mai bun tratament adjuvant cu ameliorare semnificativă a calității vieții [54,55]. Dar utilizarea unei doze de peste 50 Gy afectează organele aflate în câmpul de radiație: ficatul, rinichiul și tractul digestiv. Din această cauză, dacă doza necesară depășește 80Gy, atunci radioterapia externă trebuie asociată cu brahiterapia. Asocierea radioterapiei externe cu brahiterapia au un efect benefic în principal în cazul rezecțiilor R1, și mai ales în tumorile mici, prelungind supraviețuirea și timpul de apariție al recidivei locale [56,57]. De asemenea radioterapia intraluminală, aplicată prin proteze biliare plasate percutanat sau endoscopic, folosind Ir192 controlează proliferarea tumorală, prelungind astfel permeabilitatea stentului transtumoral. Alte avantaje ale asocierii brahiterapiei cu radioterapia externă constau în ameliorarea durerii, controlul hemoragiei tractului digestiv și în tratamentul fistulelor biliare [58,59].

Chimioterapia este indicată la pacienții cu cancer nerezecabile (avansate local), cu metastaze la distanță și în recidivele după rezecție [60]. Poate fi practică sub forma chimioterapiei sistemice sau sub forma chimioterapiei locale intraarteriale. Cancerul de căi biliare este foarte puțin sensibil la chimioterapie. Monochimioterapia cu 5 FU, Mitomicină C sau Doxorubicină se însoțește de o rată de răspuns de 10-20%. Regimul FAM (5 FU, Doxorubicină și Mitomicină), repetat la 8 săptămâni a determinat o rată de răspuns de 29% [61], iar asocierea 5 FU (oral) cu Streptozotocin sau metil-CCNU

(MeCCNU) s-a însoțit de răspuns la 3 pacienți din 34. Rezultatele au început să se îmbunătățească după 1999 când, a început să fie folosită gemcitabina. Aceasta poate fi folosită singură sau în asociere cu 5 FU, oxaliplatin sau irinotecan. Asocierea gemcitabinei cu cisplatin obține cea mai mare rată de răspuns 35-38%, cu o supraviețuire care poate ajunge și la 11 luni [62]. Gemcitabina este la ora actuală în Japonia, chimioterapicul, recomandat a fi utilizat în tratamentul cancerului de căi biliare nerezecabil. Rezultate promițătoare s-au obținut și după tratamentul cu anticorpi monoclonali de tipul erlotinibului (anti-EGFR) [63].

Chimioterapia regională cu 5 FU, Fluorodeoxyuridine sau Doxorubicină în administrare intraarterială (în artera hepatică) a avut o rată de răspuns mai crescută (40-50%) în raport cu cea a chimioterapiei sistemice [14]. Lygidakis, publică rezultate bune folosind imunochimioterapia loco-regională, administrată pe calea arterei hepatice [52]. În ceea ce privește chimioterapia adjuvantă postoperatorie după rezecția curativă, aceasta nu îmbunătățește semnificativ statistic supraviețuirea. Rezultatele după tratamentul cu gemcitabină încep să fie promițătoare, dar numărul prea mic de studii și loturi prea mici de pacienți nu au impus-o încă.

Asocierea radioterapiei externe cu brahiterapia și regimurile de chimioterapie cu gemcitabină măresc rata supraviețuirii pe termen lung după rezecția radicală.

O altă metodă de tratament adjuvant este terapia fotodinamică (TFD) pe stent introdus endoscopic sau percutan, cu o rată de supraviețuire în tumorile nerezecabile comparabilă cu rezecția R1. În condițiile în care rata mediană de supraviețuire este de 3 luni fără tratament și de doar 4-6 luni cu protezarea căii biliare, terapia fotodinamică este o opțiune de luat în considerare [64]. Această metodă paliativă este încă la început și până la ora actuală există puține studii și cu un număr mic de pacienți pentru a se putea impune, dar rezultatele fiind încurajatoare: Zoepf et al. pe un lot de 39 de pacienți, raportează prelungirea supraviețuirii mediane față de plasarea unui stent transtumoral de la 7 luni la 21 de luni [65]. Shim et al raportează o rată de supraviețuire la 1 an de 59.6% și o rată de supraviețuire mediană de 18 luni, dar obține totodată și o scădere a dimensiunilor tumorale, măsurată ecografic de aproape 3 cm la 4 luni după tratament [66].

CONCLUZII

Cea mai frecventă localizare a cancerului căii biliare principale este cea proximală, ce cuprinde canalele hepatice drept și stâng, convergența și canalul hepatic comun (tumori Klatskin). Colangiografia prin rezonanță magnetică (colangioIRM) este superioară celorlalte metode de explorare preoperatorie, permițând diagnosticul și stadializarea tumorilor.

Rezecțiile complexe, ce presupun asocierea rezecției de căi biliare cu rezecții hepatice, iar uneori și rezecții vasculare, deși sunt asociate cu o mortalitate și o morbiditate mai mare, prezintă o supraviețuire mai lungă și o mai bună calitate a vieții.

Tratamentul paleativ constă în asigurarea drenajului biliar prin derivații bilio-digestive sau prin stenturi introduse chirurgical, radiologic, percutan sau endoscopic.

Deși mult timp radiochimioterapia nu a prezentat rezultate încurajatoare în ameliorarea prognosticului, asocierea radioterapiei externe cu brahiterapia și regimurile de chimioterapie cu gemcitabină cresc rata supraviețuirii.

BIBLIOGRAFIE

1. Târcoveanu E, Pleșa C, Chifan M, Daniil C, Niculescu D, Bârza M, Crumpei F, Florea N, Balan G, Volovăț C, Moisi L, Epure O. Klatskin's tumor. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 1999; 103(1-2): 151-153.
2. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *Am J Med*. 1965; 38:241-256.
3. Bertrand L, Prioton JB, Ciurana AJ. Cancer of the superior biliary junction, said to be "hilar". *Presse Med*. 1970; 78(27): 1213-1218.
4. Bismuth H, Castaing D. Surgical treatment of hilus cancers. *Acta Chir Belg*. 1984; 84(5): 307-311.
5. Târcoveanu E, Vasilescu A. Cancerul căii biliare principale proximale In Târcoveanu E editor, *Patologie chirurgicală hepatică. Tumori hepatice*. Iași: Editura Gr.T. Popa: 2007. p. 155-170.
6. Blumgart LH, Benjamin IS. Cancer of bile ducts, In: Blumgart LH editor, *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, Churchill Livingstone's *Surgery of the Liver and Biliary Tract* CD-ROM, 1996, Chapter 68.
7. Vereanu I. Tumoriile căilor biliare extrahepatice, In Angelescu N. editor, *Tratat de patologie chirurgicală* vol II, București: Editura Medicală; 2003. p. 1970-1982.
8. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Lee YH, Choi JY. Staging of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Radiol*. 2008; 18(10): 2182-2195.
9. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary Tract Cancers. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(18): 1368-1378.
10. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: Surgical Approach and Outcome In: Chamberlain RS, Blumgart LH, editors. *Hepatobiliary Surgery* Georgetown, Texas: Landes Bioscience; 2003. p. 183-200.
11. Geller A. Klatskin tumor-palliative therapy: the jury is still out or may be not yet in... *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(1): 63-65.
12. Jarnagin W. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19: 156-176.
13. Launois B, Hean Tay K, Meunier B: Cancers de la voie biliaire principale. *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif*. 2002; 40-970-B.
14. Ionescu M. Cancerul căii biliare proximale. In: Popescu I editor, *Chirurgia ficatului* Vol. I, București: Editura Universitară „Carol Davila”; 2004. p. 493-520.
15. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglou E, Landen S, Champion JP, Sutherland F, Meunier B. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg*. 1999; 230(2): 266-275.
16. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 55-66.
17. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg*. 1999; 230: 663-671.
18. Makuuchi M, Thai B, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven S, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990; 107: 521-527
19. Yokoyama Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Recent advances in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: portal vein embolization. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14(5): 447-454.
20. Sasaki R, Takeda Y, Funato O, Nitta H, Kawamura H, Uesugi N, Sugai T, Wakabayashi G, Ohkohchi N. Significance of Ductal Margin Status in Patients Undergoing Surgical Resection for Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2007; 31: 1788-1796
21. Endo I, House MG, Klimstra DS, Gönen M, D'Angelica M, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Clinical significance of intraoperative bile duct margin assessment for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(8): 2104-2112.
22. Lygidakis NJ, van der Heyde MN. Surgery for primary cholangiocarcinoma of the porta hepatis In: Lygidakis NJ, Tytgat GN, editors. *Hepatobiliary and pancreatic malignancies: Diagnosis, Medical and Surgical Management*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1989. p. 341-363.
23. Tsuzuki T, Ueda M, Takahashi S. Cancer of the main hepatic duct junction. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1996; (9): 68-70.

24. Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Uesaka K, Oda K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7(2): 155-162.
25. Van Gulik TM, Dinant S, Busch OR, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. New surgical approaches to the Klatskin tumour. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26 Suppl 2: 127-132.
26. Mizumoto R, Suzuki H. Surgical anatomy of the hepatic hilum with special reference to the caudate lobe. *World J Surg.* 1988; 12: 2–10.
27. Popescu I. Rezecții hepatice In: Popescu I, editor, *Chirurgia ficatului*, Vol. I, București: Editura Universitară „Carol Davila”; 2004. p. 535-652.
28. Nimura Y. Radical surgery of left-sided klatskin tumors. *HPB* 2008; 10(3): 168-170.
29. Neuhaus P, Thelen A. Radical surgery for right-sided klatskin tumor. *HPB* 2008; 10(3): 171-173.
30. Koea JB, Blumgart LH. Management of the left hepatic duct during extended right hepatectomy. *HPB.* 2002; 4(3): 127-129.
31. Pichelmayer, R; Ringe, B; Lauchart, W; Bechstein, WO; Gubernatis, G; Wagner, E. Radical resection and liver grafting as the two main components of surgical strategy in the treatment of proximal bile duct cancer. *World J Surg.* 1988; 12: 88–98.
32. Klempnauer, J; Ridder, GJ; von Wasielewski, R; Werner, M; Weimann, A; Pichlmayer, R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 947–954.
33. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005; 242(3): 451-458.
34. Rădulescu D. Tumorile căilor biliare In: Juvara I, Setlacec D, Rădulescu D, Gavrilesco Ș, editors, *Chirurgia căilor biliare extrahepatice*. București: Editura Medicală; 1989. p. 180.
35. Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Fortner JG, Brennan MF. Outcome of treatment for distal bile duct cancer. *Br J Surg.* 1996; 83(12): 1712-1715.
36. Popescu I. Duodenopancreatectomia cefalică. *Chirurgia.* 2006; 101(6): 625-628.
37. Moldovanu R. Duodenopancreatectomia cefalică. *Jurnalul de chirurgie.* 2005; 1(3): 315-333.
38. Daniil C, Stanciu C, Balan G, Frasin M, Strat V, Târcoveanu E, Diaconescu MR, Dolinescu C, Burcoveanu C, Dragomir C, Stoian M. Radiologia intervențională în icterele obstructive. *Rev Med Chir Soc Med Nat.* 1986; 2: 361-365.
39. Stanciu C, Daniil C, Strat V, Târcoveanu E. Drenajul biliar percutan extern în icterul obstructiv. *Rev Med Chir Soc Med Nat (Iași).* 1984; 3: 371-374.
40. Fotea V., Negru D., Ursulescu C., Jari I., Reuș R. Drenajul biliar percutan în icterul obstructiv neoplazic. *Jurnalul de chirurgie.* 2008; 4(4): 299-307.
41. Brountzos EN, Petropoulos E, Kelekis NL, Magoulas D, Alexopoulou E, Kagianni E, Kelekis DA. Malignant biliary obstruction: management with percutaneous stent placement. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 2764-2771.
42. Daniil C, Balan G, Stanciu C et al. Percutaneous Biliary drainage and Endoprosthesis for malignant obstructive jaundice. In vol. 3th Congress of the Hungarian Radiol. Society (Budapesta): 1986. p. 121.
43. Fotea V, Daniil C. Radiologia intervențională biliară. In: Daniil C, editor, *Radiologie Interventionala CD-ROM*. Iași: Editura U.M.F. „Gr.T. Popa”; 2003.
44. Sonnenfeld T, Gabricsson N, Granqvist S, Perbeck L. Nonresectable malignant bile duct obstruction. Surgical bypass or endoprosthesis? *Acta Chir Scand.* 1986; 152: 297-293.
45. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjier M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut.* 1989; 30: 1132-1135.
46. Van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbijn JH, Mulder PG, van Blankenstein M, Jeekel J. Guidelines for the application of surgery and endoprostheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas *Ann Surg.* 1994; 219(1): 18-24.
47. Liu C, Lo C, Lai ECS, Fan ST. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprostheses insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch Surg.* 1998; 133: 293–296.
48. Lee SH, Park JK, Yoon WJ, Lee JK, Ryu JK, Yoon YB, Kim YT. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin tumor based on Bismuth type. *World J Gastroenterol.* 2007; 7: 3948–3955.
49. Arvanitakis M, Van Laethem JL, Pouzere S, Le Moine O, Deviere J. Predictive factors for survival in patients with inoperative Klatskin tumors. *Hepatogastroenterology.* 2006; 53: 21–27.

50. Juvara I. Drenajele biliare axiale In: Juvara I, Setlacec D, Rădulescu D, Gavrilescu S, editors. Chirurgia căilor biliare extrahepatice. Bucuresti: Editura Medicală; 1989. p. 146-154.
51. Târcoveanu E. Derivații biliodigestive In: Târcoveanu E, editor, *Tehnici chirurgicale*. Iași: Editura Polirom; 2003. p. 283-293
52. Lygidakis NJ, Sgourakis GJ, Dedemadi GV, Vlachos L, Safioleas M. Longterm results following resectional surgery for Klatskin tumors. A twenty year personal experience. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48: 95-101.
53. Saito H, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F; Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15(1): 63-68.
54. Grove MK, Hermann RE, Vogt DP, Broughan TA. Role of radiation after operative palliation in cancer of the proximal bile ducts. *Am J Surg*. 1991; 161: 454–458.
55. Tollenaar RA, van de Velde CJ, Taat CW, Gonzalez Gonzalez D, Leer JW, Hermans J. External radiation therapy and extrahepatic bile duct cancer. *Eur J Surg*. 1991; 157: 587–589.
56. Shin HS, Seong J, Kim WC, Lee HS, Moon SR, Lee IJ, Lee KK, Park KR, Suh CO, Kim GE. Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1): 105–112.
57. Lu JJ, Bains YS, Abdel-Wahab M, Brandon AH, Wolfson AH, Raub WA, Wilkinson CM, Markoe AM. High-dose-rate remote after loading intracavitary brachytherapy for the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Cancer J*. 2002; 8(1): 74–78.
58. Takamura A, Saito H, Kamada T, Hiramatsu K, Takeuchi S, Hasegawa M, Miyamoto N. Intraluminal low-dose-rate 192Ir brachytherapy combined with external beam radiation therapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57: 1357–1365.
59. Kocak Z, Ozkan H, Adli M, Garipagaoglu M, Kurtman C, Cakmak A. Intraluminal brachytherapy with metallic stenting in the palliative treatment of malignant obstruction of the bile duct. *Radiat Med*. 2005; 23: 200–207.
60. Furuse J, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Saito H, Tsuyuguchi T, Hirata K, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15(1): 55-62.
61. Takada T, Nimura Y, Katoh H, Nagakawa T, Nakayama T, Matsushiro T, Amano H, Wada K Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45: 2020–2026.
62. Park BK, Kim YJ, Park JY, Bang S, Park SW, Chung JB, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Song SY. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21: 999–1003.
63. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3069–3074.
64. Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Wittekind C, Mossner J, Hauss J, Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to R1/R2 resection. *Ann Surg*. 2006; 244(2): 230-239.
65. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2426–2430.
66. Shim CS, Cheon YK, Cha SW, Bhandari S, Moon JH, Cho YD, Kim YS, Lee LS, Lee MS, Kim BS. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy*. 2005; 37: 425–433.