

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА” – ЕАД

Д-Р ВЛАДИСЛАВ ВАЛЕНТИНОВ СТОЯНОВ

**СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ И
АЛТЕРНАТИВИ В ДИАГНОСТИКАТА И
ЛЕЧЕНИЕТО НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ
ТУМОРИ НА ПРОКСИМАЛНИТЕ
ЕКСТРАХЕПАТАЛНИ ЖЛЪЧНИ
ПЪТИЩА**

ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА
И НАУЧНА СТЕПЕН „ ДОКТОР ”

Научен Ръководител

Проф. Д-р Виолета Димитрова, дмн

София, 2018

С Ъ К Р А Щ Е Н И Я

АФ – алкална фосфатаза

ГГТП – гама глутамил транспептидаза

ГЕА – гастро-ентеро анастомоза

ДХПЕ - дуоденохемипанкреатектомия

ЕРХПГ – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография

ЕХЖП – екстрахепатални жлъчни пътища

ПЕХЖП – проксимални екстрахепатални жлъчни пътища

ИХЖП – интрахепатални жлъчни пътища

КАТ – компютърна аксиална томография

КЕХЖП – карцином на екстрахепаталните жлъчни пътища

КПЕХЖП – карцином на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища

КОЧПХ – Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия,
УМБАЛ“Александровска“ – ЕАД, София

КТ – компютърна томография

МРТ – магнитно-резонансна томография

МРХПГ – магнитно-резонансна холангиопанкреатография

ПЕТ-КТ – позитронно-емисионно-томографска компютърна томография

ПСХ – първичен склерозиращ холангит

ПТХ – перкутанна трансхепатална холангиография

СЗО – Световна здравна организация

СУЕ – степен на утаяване на еритроцитите

УЗД – ултразвукова диагностика/ехография

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ХДА – холедохо-дуодено анастомоза

CRP – C-reactive protein

IBD – inflammatory bowel disease

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Въведение.....	6
II.	Литературен обзор.....	7
	1. Епидемиология.....	7
	2. Класификация.....	8
	3. Патологоанатомия.....	10
	4. Етиология, патогенеза и рискови фактори.....	11
	5. Клинична картина и диференциална диагноза.....	16
	6. Диагностични методи.....	18
	• Физикално изследване.....	18
	• Лабораторни методи.....	18
	• Образно-диагностични методи.....	20
	• Инструментални методи на изследване.....	23
	• Хистологично изследване.....	24
	• Лапароскопия.....	24
	• Диагностичната лапаротомия.....	24
	• Методите за интраоперативна диагностика.....	25
	7. Стадиране на КЕХЖП.....	25
	8. Предоперативна оценка и определяне на лечебно поведение.....	27
	• Предоперативен билиарен дренаж.....	27
	• Емболизация на vena portae	29
	9. Хирургично лечение.....	29
	• Радикално лечение при тумори на Klatskin.....	29
	• Радикално лечение при холангиокарциноми на ductus hepatico-choledochus.....	33
	• Прогноза и преживяемост.....	34
	• Палиативно лечение.....	35
	• Следоперативни усложнения.....	42

10.	Химиотерапия при КЕХЖП.....	43
11.	Лъчелечение при КЕХЖП.....	44
12.	Фотодинамична терапия	44
13.	Таргетна терапия.....	44
14.	Заключения от направения обзор.....	45
III.	Цел и задачи.....	48
IV.	Материал и методи.....	49
V.	Собствени резултати.....	53
	• Демографска характеристика на пациентите.....	53
	• Анамнестични, клинични, клинико-лабораторни, образно- диагностични данни, инструментални и ендоскопски данни..	54
	• Предоперативна подготовка и подготовка на пациентите при интервенционални процедури.....	68
	• Клинико-морфологични данни.....	70
	- Локализация на туморите.....	70
	- Големина на туморите.....	73
	- Стадий на заболяването.....	73
	- Хистоморфологична характеристика и степен на диференциация на тумора.....	77
	• Неоперативни намеси.....	79
	• Оперативни намеси и ранен следоперативен период.....	80
	• Следоперативни резултати и усложнения.....	83
	• Болничен престой.....	85
	• Преживяемост.....	85
VI.	Обсъждане.....	108
VII.	Изводи.....	128
VIII.	Приноси.....	130
IX.	Приложения.....	131

1. Приложение 1.....	131
2. Приложение 2.....	132
3. Приложение 3.....	133
4. Приложение 4.....	136
5. Приложение 5.....	137
Х. Библиография.....	138

Статистическата обработка и анализът на получените резултати са извършени от Доц. Д-р Мирчо Вуков, дм.

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища са сравнително редки, като на тях се пада по-малко от 2% от всички онкологични заболявания. Най-честият хистологичен тип е аденокарциномът. През 1840 година Durand-Fardel описва за пръв път първичен карцином на холедоха. Тези тумори имат бавен растеж, с тенденция за инфилтрация на цялата дебелина на жлъчните канали, със субепително разпространение и периневрална инвазия. Клинично се проявяват едва при локално авансиране на заболяването, обикновено в напреднал стадий, когато възможностите за радикално оперативно лечение са ограничени. Не съществуват методи за скринингова диагностика. Единственият начин, даващ възможност за излекуване е радикалното хирургично лечение. В последните години нараства интересът към изучаване на биологичната същност на заболяването и възможностите за таргетна терапия.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Честотата на холангиокарцинома варира в различните географски райони и демографски групи. Възрастовият пик на това заболяване е седмата декада от живота, с незначително предоминиране на мъжкия пол сред азиатските страни и предоминиране на женския пол в останалите региони на света.^{110, 163} Заболеваемостта в САЩ е 1-2 случая на 100 000 (3500 случая за година), без ясна расова предиспозиция. Честотата на холангиокарцинома варира значително в целия свят и вероятно това се дължи на различията на рисковите фактори на околната среда и генетичните фактори. Най-висока е честотата на заболяването в североизточен Тайланд (96 на 100 000 мъже), което е около 100 пъти по-често, отколкото в западните страни.^{142, 119} Епидемиологични проучвания показват, че глобално смъртността и заболеваемостта от неоплазми на интрахепаталните жлъчни пътища нараства, докато тази на туморите на ЕХЖП намалява или е статична величина. СЗО проучва смъртността за САЩ, Обединеното Кралство, Франция, Италия, Япония и Австралия за периода 1979-1998. Резултатите сочат, че смъртността от холангиокарцином на ИХЖП се е увеличила за двата пола за всички страни, с изключение на жените в Япония. Обратното се отнася за КЕХЖП, където се наблюдава стационариране и може би намаляване на честотата.^{89, 100} Според информация от SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) - програма на Националния раков институт на САЩ, възрастово стандартизираната смъртност за КЕХЖП е спаднала от 0,6 на 100 000 през 1979 г. до 0,3 на 100 000 за 1998 г. Съответно възрастово стандартизираната заболеваемост е намаляла от 1,08 на 100 000 до 0,82 на 100 000 за същия период.^{142, 119}

Епидемиологичните данни за Европа сочат, че за 2012 година заболеваемостта от КЕХЖП и жлъчния мехур е 2,7/100 000 за мъжете и

2,8/100 000 за жените. Смъртността се движи в границите 1,8/100 000 за мъжете и 2,0/100 000 за жените. Данните за България са както следва: заболяемост от 2,7/100 000 за мъжете и 2,8/100 000 за жените и смъртност от порядъка на 1,5/100 000 за мъжете и 1,6/100 000 за жените.⁶⁸

По данни на Българския национален раков регистър за 2013 година, заболяемостта от КЕХЖП е 134 души, 66 мъже и 68 жени, съответно 0,4% и 0,5%. Фактичестката заболяемост е 1,9/100 000 за мъжете и 1,8/100 000 за жените. Разпределението на новооткритите случаи по стадии е следното: 18 пациенти в I стадий (13,4%); 27 – II стадий (20,1%); 12 – III стадий (9,0%); 19 – IV стадий (14,2%); 58 – непосочен стадий (43,3%). Смъртността от КЕХЖП е: 96 пациенти (50 мъже и 46 жени) или съответно 0,5% за мъжете и 0,6 % за жените. Фактичестката смъртност е 1,3/100 000 или съответно 1,4/100 00 за мъжете и 1,2/100 000 за жените. Стандартизираната смъртност за мъжете е 1,0/100 000, а за жените – 0,8/100 000. Отчетената релативна петгодишна преживяемост (%) за България, за периода 2000-2007 година, е 8,7% (8,1% за мъжете и 9% за жените). Разликата със средната петгодишна преживяемост за Европа е „-5,6%“. ⁴

КЛАСИФИКАЦИЯ

Според локализацията си, КЕХЖП могат да се разделят по общоприетата класификация на Longmire от 1973 г. , представена в Приложение 1. Според нея те се разделят на такива, засягащи проксималния, средния и дисталния отдел на жлъчните пътища.

Най-чести са холангиокарциномите, засягащи конfluence на десния и левия хепатален канал (60%). Те са описани за пръв път през 1957 година от Altemeier, но по-късно през 1965 година патологът в Yale University, Gerald Klatskin, наблюдава и публикува серия от случаи с хилусни холангиокарциноми, наречени по-късно на негово име.

Холангиокарциномите с дистална локализация са 20-25%, а 5% от тях могат да бъдат мултифокални.¹¹⁹

Bismuth подразделя тези тумори на няколко подвида, в зависимост от локализацията им спрямо бифуркацията на билиарното дърво и засягането на десния и левия ductus hepaticus.³⁶ В зависимост от това се разделят на: тип I – тумор, обхващащ общия чернодробен канал, под нивото на конfluенса на десния и левия чернодробни канали; тип II – тумор, който обхваща конfluенса на двата главни чернодробни канала; тип IIIa – както при тип II, с разпространение към десния чернодробен канал; тип IIIb – както при тип II, с разпространение към левия чернодробен канал; тип IV – тумор, който обхваща общият чернодробен канал, конfluенса на двата главни чернодробни канала и се разпространява проксимално по тях към чернодробния хилус или тумор с мултифокално засягане на екстрахепаталните жлъчни пътища. Схематично са представени в Приложение 2.

На второ място по честота, според класификацията на Longmire, са дисталните холангиокарциноми (периампуларни) и засягат ampulla Vateri и papilla Vateri. Най-редки са аденокарциномите на средния дял на жлъчните пътища.¹⁴² По 7-то издание на TNM, те се означават като дистални.¹⁹⁹ „Периампуларните“ тумори са предимно първични и много рядко метастатични или карциноиди.¹⁰ Включват карциноми на главата на панкреатичната жлеза, на papilla Vateri, на терминалните отдели на ductus choledochus и дванадесетопръстника и рядко се разглеждат изолирано, поради сходното клинично представяне. Често диференциалната диагноза се поставя от патохистологията. Поведението при дисталните КЕХЖП е подобно и то се дължи на: идентичният лимфооток, трудното им отдиференциране при анапластичните типове, подобните оперативни процедури.¹⁰

Според 7-то издание на TNM, КЕХЖП се разделят на две групи. Към първата група се включват перихиларните тумори (туморите на Klatskin), а към втората – туморите дистално от устието на ductus cysticus в ductus hepaticus communis, т.е. туморите на средния и дистален отдел на жлъчните пътища.¹⁹⁹

Международната класификация на болестите, X издание, определя с международен код С24, малигнените неоплазми на други и неспецифични части на жлъчните пътища. С код С24.0 се означават злокачествените тумори на ЕХЖП; С24.1 – тумори, засягащи ampulla Vateri; С24.8 – припокриващи се лезии на жлъчните пътища (злокачествени лезии, засягащи интра- и екстрахепаталните жлъчни пътища); С24.9 – неуточнени злокачествени лезии на жлъчните пътища.⁹⁹

ПАТОЛОГОАНАТОМИЯ

Жлъчните пътища са покрити от еднореден цилиндричен епител. Повечето от туморите произхождат от тези клетки и наподобяват туморите, водещи началото си от панкреатичния канал. Туморите, произхождащи от жлъчния мехур и други части на жлъчните пътища имат припокриваща се хистологична характеристика. Ето защо тяхната патологоанатомична класификация е подобна и някои автори ги разглеждат в обща група на панкреатико-билиарни аденокарциноми.^{21, 22, 25} Най-често срещаният вид е аденокарциномът. По-рядко срещани тумори са: невроендокринни тумори, мезенхимни тумори, метастатични тумори, лимфогенни тумори, тумороподобни лезии, обем-образуващи интраепителни неоплазми, дисплазия на епитела (билиарна интраепителна неоплазия).¹²³

В зависимост от макроскопския си вид, холангиокарциномите могат да бъдат папиларни, нодуларно-склеротични и дифузни. Папиларният вариант е най-рядко срещан и с най-добра прогноза. Най-често се

наблюдава в дисталните отдели на жлъчните пътища и се характеризира с интрадуктален растеж, образувайки полипоидна маса. Нодозният тип се среща по-често в средната и горната част на жлъчните пътища, с интралуменно разположение на фибозна маса. Склеротичният тип засяга по-често хилуса. Проявява се като пръстеновидно задебеляване на стената на жлъчните канали, с радиерна и надлъжна инфилтрация. Дифузният тип е рядко срещан, засяга всички отдели на екстрахепаталните жлъчни пътища и е с лоша прогноза.⁴³

Наблюдават се лимфогенен и хематогенен път на метастазиране, а също така и локално разпространение на тумора по жлъчното дърво. Регионални лимфни възли при крайхилусна локализация на туморите са лимфните възли в хепатодуоденалния лигамент около ductus cysticus, ductus hepaticus communis, около arteria hepatica и vena portae. За туморите с дистална локализация и тумори на papilla Vateri, регионални са лимфните възли, както при тумори на главата на панкреаса: по хода на ductus hepaticus communis, arteria hepatica, vena portae, truncus coeliacus, предни и задни панкреатодуоденални лимфни възли, около vena mesenterica superior и по дясната латерална част на arteria mesenterica superior. Често се наблюдава периневрална инвазия.^{81, 82, 124, 226} Хематогенният път на метастазиране е рядък. Често се наблюдава обширно субепителиално разпространение на тумора и това може да достигне до 1-2 см в различни направления.⁴³

ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА И РИСКОВИ ФАКТОРИ

Въпреки че, холангиокарциномът е рядко заболяване с лоша прогноза, последните години се наблюдава повишен интерес към биологичните му аспекти.^{117, 118, 170, 171, 209} Молекулярните промени, свързани с патогенезата на холангиокарцинома са все още непълно проучени. Установени са множество KRAS онкогенни мутации в кодон 12

на почти всички изследвани хистологични материали от тумори.^{132, 190, 191} Най-вероятно тези мутации се появяват в един момент заедно с прогресията на заболяването, но те не инициират появата на тумора. Много изследвания показват разлики в отделните генетични аномалии според местонахождението в жлъчното дърво, което предполага, анатомични разлики в патогенезата. При карцинома на papilla Vateri в повече от половината случаи се наблюдават мутации в p53, както и загуба на SMAD4.^{25, 137, 139, 138, 102, 205}

Повечето холангиокарциноми, независимо от локализацията си, възникват без очевидни предразполагащи рискови фактори. Останалата малка част от случаите могат да се свържат с определени клинични рискови фактори, повечето от които са свързани с хронично възпаление на епитела на билиарния тракт. Към предразполагащите рискови фактори спадат следните:

1. Холангит/Първичен склерозиращ холангит – наблюдавана е честота от 8 до 40 % на холангиокарцинома при пациенти с ПСХ при проспективно проучване.^{117, 118} При тези пациенти злокачественото новообразуване се проявява в по-ранен етап от живота на болелите (30-та-50-та година), в сравнение със спорадичните случаи.^{35, 175} Приблизително 1/3 от пациентите с ПСХ, развиват карцином до 2-та година от диагностицирането на заболяването и рискът може да се свърже с продължителността на възпалителния процес.^{175, 227, 229} От пациентите с ПСХ 2/3 се свързват с IBD (възпалително заболяване на червата), обикновено улцерозен колит. Въпреки това, не е установена връзка между риска от холангиокарцином и тежестта на възпалителния процес на червата при тези пациенти.^{175, 227}

Erichsen и съавтори, 2009 година установяват, че рискът за развитие на карцином, както на интра- така и на екстрахепаталните жлъчни пътища е 4 пъти по-голям, при пациенти с IBD, и е съответно 65% при пациентите

с улцерозен колит, 25% при пациентите с болест на Крон и 10% за двете заболявания заедно (средна заболеваемост 7,6/100 000 годишно).⁶⁵

През 2001 година Kubicka и сътрудници¹²⁷, проучват ролята на KRAS мутации в жлъчните сокове на пациенти с ПСХ, като рисков фактор за развитие на холангиокарцином. Техните резултати показват, че мутациите в KRAS може да се свържат с един ранен етап на развитие на канцерогенеза, но повечето от тях проследени във времето не развиват холангиокарцином. Установява се, че тези мутации не са специфични за злокачественост и могат да възникнат и при нормална лигавица на жлъчните пътища или при дисплазия. Ето защо те правят заключение, че мутациите в KRAS в жлъчните проби, не могат да служат за поставянето на окончателна диагноза холангиокарцином при пациенти с ПСХ, но се считат за маркер, увеличаващ риска.¹⁴²

2. Паразитарни инфекции – като потенциално опасни се считат опаразитяването с хелминтите *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*. Повечето от епидемиологичните проучвания са от Тайланд, където е описана най-високата честота на холангиокарцином в света – 87 на 100 000 и има около 7 милиона случаи, опаразитени с *Opisthorchiasis*.¹⁶⁸ Човек се заразява, след консумация на недобре термично обработена или сурова риба, след което възрастните червеи живеят и снасят яйца в жлъчните пътища.

Описана е също висока корелация между чернодробния метил и холангиокарцинома в проучвания случай-контрола.^{212, 213} Описват се случаи на злокачествена трансформация на жлъчния епител при хамстери, развили се след инфекция с *Opisthorchis viverrini*, особено, когато животните се хранят с нитрозамини, които се продуцират от бактериите в рибата и други храни. Счита се, че те действат като ко-фактори в канцерогенезата.¹⁴²

3. **Холелитиазата**, както и **холедохолитиазата** се свързват с повишен риск за развитие на КЕХЖП (OR range съответно 2,6-11 и 34). Рискът се повишава и е свързан, както с големината на калкулите, така и с продължителността на възпалителния процес. Последният води до активиране на карциногенезата и увреждания в ДНК, активиране на тъканните репаративни процеси и локална среда, богата на цитокини, растежни фактори и оксистероли.^{27, 193, 231}

4. **Състоянието след холецистектомия** се определя като рисков фактор за развитие на КЕХЖП (OR range 12-5,8). Жлъчката съдържа оксигенирани деривати на холестерола – оксистероли, които са силно биологично активни вещества. След холецистектомия настъпва промяна в липидната обмяна и ентерохепаталната циркулация и повишаване нивата на оксистероли. Продължителният контакт на тези биологично активни вещества с епитела на жлъчните канали, води до активиране на канцерогенезата.^{238, 240}

5. Наскоро през 2010 година, Di Vita и колеги, наблюдават, че при пациентите със **затлъстяване**, възпалителната реакция при остър холецистит води до повишаване нивата на жлъчни оксистероли. Те достигат до заключението, че затлъстяването при холецистектомирани пациенти поддържа високи нива на оксистероли в жлъчката и водят до повишен риск за развитие на КЕХЖП.⁶⁰

6. Съществуват проучвания, свързани с ролята на **Diabetes mellitus тип 2** и ролята му като рисков фактор за развитие на КЕХЖП. Според Тао LY и съавтори, 2010 година, и Welzel и съавтори, 2007 година, захарният диабет тип 2 (ЗД тип 2) е проучен като независим предразполагащ фактор за развитие на холангиокарцином на ЕХЖП (OR range 1,5-3,2).^{208, 231} Други автори, Tsai MS и колеги, през 2014 година установяват, че диабетес мелитус тип 2 се свързва с намален риск за развитие на холангиокарцином на ЕХЖП, при пациенти със заболявания на жлъчните пътища. Установен

е обаче сигнификантно завишен риск при пациентите без заболявания на жлъчните пътища (коригиран HR = 1,58; 95% CI, 1,37-1,82).²¹⁷

7. Цироза – цирозата с неизяснена етиология и алкохолната цироза, са независими рискови фактори за развитие на карцином на жлъчните пътища. Ролята е по-силно проявена при карцинома на ИХЖП, отколкото за КЕХЖП, с OR съответно 10-16,5 и 5,4. Много жлъчни заболявания, които водят до развитие на вторична билиарна цироза са свързани с развитието на КЕХЖП. Все още няма достатъчно проучвания, които да потвърдят ролята на първичната или вторична билиарна цироза и връзката и като рисков фактор за развитие на КЕХЖП.⁵⁰

8. Фиброзни и кистични заболявания на черния дроб и жлъчните пътища – някои вродени заболявания на черния дроб, като синдромът на Кароли, вродената чернодробна фиброза и кистите на холедоха, представляват до 15 % риск от развитие на холангиокарцином след втората декада от живота и средна възраст около 34 години. Механизмът на канцерогенезата не е известен, но се свързва със застоя на жлъчка и рефлукса на панкреасен сок, причиняващи хронично възпаление, активиране на жлъчните киселини и деконюгация на карциногени.^{141, 142}

9. Полиморфизъм на протеините, свързани с транспорта на жлъчни соли – полиморфизмът на **BSEP, ATP8B1 и ABCB4** гените, може да доведе до нестабилност на състава на жлъчката и деконюгиране на ксенобиотици, които преди това са конюгирани и обезвредени в черния дроб.^{103, 140, 214} На фона на вродени аномалии на жлъчните пътища, това повишава риска от развитие на холангиокарцином в ранна възраст.¹²⁸

10. Химични канцерогени – водят до мутации в ДНК и развитие на холангиокарцином. С доказани канцерогенни качества е Thorotrast, радиологичен контраст, забранен през 1960 година. Той е тясно свързан с развитието на холангиокарцином много години след експозиция с него и увеличава риска за развитие на злокачественото заболяване с до 300 пъти в

сравнение с общата популация.^{87, 195} Установена е и взаимовръзка между експозицията на вторични продукти от каучуковата и химическата промишленост, включително диоксин и нитрозамини, в комбинация с алкохол и тютюнопушене, че могат да увеличат риска за развитие на злокачествени тумори на жлъчните пътища. Тъй като резултатите са противоречиви, не могат да се дадат категорични заключения.

В допълнение, няколко радионуклиди и химични канцерогени могат да бъдат свързани с повишен риск от холангиокарцином. Такива са торий, радон, нитрозамини, диоксин и азбест.¹⁹⁵

11. На базата на един мета-анализ се установява, че **тютюнопушенето** е свързано с повишен риск от развитие на КЕХЖП, особено сред населението извън азиатския регион. Установява се и положителен, но не сигнификантно повишен риск, свързан с консумация на **алкохол**.²³³

Аденомите на жлъчните пътища и папиломатозата се свързват с развитието на холангиокарцином.^{47, 141, 142} Пациентите с фамилна аденоматозна полипоза са с повишен риск от развитие на злокачествени тумори на горния гастроинтестинален тракт, включително и на периампуларния регион и дисталните жлъчни пътища.^{80, 159} Риск съществува и при пациенти със синдром на Gardner.¹⁹⁷

КЛИНИЧНА КАРТИНА И ДИФЕРАНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Ранните симптоми при КПЕХЖП са неспецифични. При около 1/3 от пациентите могат да се наблюдават *коремна болка, анорексия, загуба на тегло, гадене, повръщане и сърбеж. Треска и фебрилитет* се наблюдават рядко в началото на заболяването и са по-характерни след предприета манипулация върху жлъчните пътища.^{67, 95, 112, 151, 175, 222} Повечето пациенти имат малко симптоми и предизвикват внимание едва при появата на жълтеница и отклоненията в чернодробните лабораторни показатели.

Иктерът е механичен, с изсветляване на изпражненията и потъмняване на урината, пруритус, петехии и кръвонасядания по кожата. Въпреки, че повечето пациенти развиват жълтеница, то в началото на заболяването им може да остане незабелязана, поради непълната билиарна обструкция (на десния или левия ductus hepaticus) или сегментна билиарна обструкция. Сегментната обструкция дълго време може да остане неразпозната, поради ипсилатералната чернодробна атрофия, без изявена жълтеница. Тези пациенти често са изследвани поради завишените стойности на серумната АФ. Клиниката на карциномите на дисталните отдели на ЕХЖП, обикновено е неразличима от тази на периампуланите тумори. Обикновено иктерът е прогресиращ, като в 60% до 90% от случаите е с променлив флукутиращ характер.^{10, 24, 70, 95, 151} При пациенти с пожълтяване от няколко седмици и данни за абнормни чернодробни показатели, трябва да се насочи вниманието към тумори на ЕХЖП. При папиларни лезии често се наблюдава интермитентен иктер. Той се дължи на некрози в тумора с последващ туморен разпад и отделяне на туморни материи с частична реканализация на жлъчния канал.¹⁰ Понякога по степента на иктера може да се съди за етиологията му. Често при иктер, дължащ се на холангиокарцином нивото на серумния билирубин се покачва и достига стойности 171-307,8 $\mu\text{mol/l}$, докато при пациенти с иктер, дължащ се на холедохолитиаза, серумното ниво на билирубина обикновено е 34,2-68,4 $\mu\text{mol/l}$ и рядко достига стойности от порядъка 256,5 $\mu\text{mol/l}$.^{95, 192} При хилусна обструкция се наблюдават по-високи стойности на билирубина, отколкото при дистална обструкция на жлъчните пътища. **Холангитът е нетипичен при пациенти с холангиокарцином и липса на билиарна интервенция.** От друга страна честотата на инфекциите на жлъчните пътища достига 100% след билиарна интервенция (стентирание, дрениране) и протича с клинично изявен холангит. Холедохолитиазата и холелитиазата може да се съчетаят с

холангиокарцином. Нетипично за холелитиазата е обструкция на конfluенса на десния и левия чернодробни канали.

Наложително е да се изясни нивото на стенозата или обструкцията и изясняване на характера им. Обикновено данните от физикалния преглед са неспецифични, но могат да бъдат от полза. При периампуларните тумори, особено при карциномите на дуоденума, се наблюдават болки в корема, стомашна обструкция, гадене, повръщане, ранно насищане, анорексия, кървене, мелена, иктер.¹⁰

ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

Диагностиката на заболяването има **комплексен характер**. Тук се включва цялата гама от методи за изследване: физикални, лабораторни, образно-диагностични, инструментални, хистологични и др. Те могат да бъдат разделени на предоперативни и интраоперативни.

1. **Физикално изследване** - Иктерът и хепатомегалията не са достатъчни за отдиференциране на туморите на ЕХЖП от интрахепаталните тумори и периампуларните лезии.¹⁰ Положителен симптом на Courvoisier предполага, че стенозата или запушването на жлъчните пътища е под нивото на вливане на ductus cysticus.⁷⁷
2. **Лабораторни методи** - От лабораторните показатели са налице данни за повишени стойности на серумния билирубин, общ и директен, при над 80% от болните, обикновено над 256,5 $\mu\text{mol/l}$. Установяват се и завишени стойности на серумната АФ, 3 до 5 пъти над нормата.¹⁰ Хепатоцелуларната дисфункция се наблюдава, но е минимална. Нивото на АСАТ е умерено увеличен – 2-3 пъти. Сигнификантно е повишаването стойността на ГГТП. От останалите лабораторни изследвания може да се установи понижение на хемоглобина и данни за анемия, от окултни кръвоизливи или като паранеопластичен процес. При развитие на холангит – данни за левкоцитоза и повишение на СУЕ,

CRP, фибриноген. При изследването на урината се установява конюгиран билирубин, но липсва уробилиноген.

Серумните туморни маркери са един привлекателен метод, който може да се използва за диагностика и проследяване на пациенти, оперирани за злокачествен тумор на ЕХЖП, поради лесния достъп (използване на периферна кръв) и сравнително ниската им цена. Широко използван туморен маркер е СЕА, но той се повишава едва при 1/3 от пациентите с холангиокарцином.^{38, 39, 169, 234} СА19-9 широко се използва в диагностиката на туморите на ЕХЖП, както и при карциномите на горния отдел на стомашно-чревния тракт. Повишен е при рак на стомаха, рак на панкреаса, рак на жлъчните пътища, рак на жлъчния мехур, както и при пушачи, при холангит, при условия, причиняващи холестаза. В 7% от населението, които са Lewis – антиген отрицателни, СА 19-9 липсва.^{28, 124} СА19 - 9 се повишава при всички пациенти и намалява след билиарна декомпресия.

Изследването на транстиретин (ТТТ) и СА 19-9 от серума на пациентите, показва 98% специфичност и 100% чувствителност.²⁸ Биомаркерите СА 19-9 и СЕА, изследвани от жлъчния сок, също показват съответно до 61% и 84% специфичност и до 70% и 80% чувствителност.^{39, 44, 144, 145, 152, 164, 169, 194, 234} Според Alvaro и колеги, изследването на IGF-1 /инсулиноподобен растежен фактор-1/ от жлъчния сок, показва 100% специфичност и чувствителност при диагностиката на холангиокарциномите.²⁸

IL-6 се повишава при КЕХЖП. Стойностите му корелират с тежестта на заболяването, но може да се увеличи също при хепатоцелуларен карцином, метастатични заболявания, както и при доброкачествени заболявания на ЕХЖП.⁴⁶ През 2008 година Smith и съавтори посочват съотношението между тромбоцитите и лимфоцитите (PLR), като прогностичен фактор при резецираните периампуларни тумори, но съотношението се повишава и

при системни възпалителни заболявания. Абнормната експресия на муцин 5AC (MUC5AC), се наблюдава при муцин-продуциращите аденокарциноми, в частност холангиокарциномите, като се установява при 70% от тях и се свързват с лоша прогноза.^{32, 134} Туморни маркери, изследвани от жлъчката, могат да имат голяма информативна стойност, както при механичната жълтеница, така и при КЕХЖП. Те могат да играят значителна роля при оценката на механичния иктер и да се вземат по време на ЕРХПГ. Такива маркери са СА19-9, САЕ, панкреатична еластаза/амилаза, като чувствителността и специфичността при тях е съответно 60:70%, 70:80% и 82:89%.^{152, 164}

В проучване на С. Xiongfei и колеги от 2013 година се описва един йон транспортен регулаторен протеин - FXYD6, чиято експресия се увеличава при холангиокарциномите. Резултатът от проучването показва, че FXYD6 може да бъде нов маркер за холангиокарциномите.⁴⁵

Като допълващо изследване се използва и флуоресцентната *in situ* хибридизация (FISH), като метод за изследване на мутации в патологичните препарати. Установени са полизомия и тризомия 7.¹²¹ Голямо клинично проучване демонстрира, че FISH е много по-чувствителен метод от стандартното цитологично изследване, за установяване на холангиокарцином. Проучването засича 49 случая (22%) от 227 холангиокарцинома, при които рутинната цитология пропуска злокачественото заболяване.⁷²

3. Образно-диагностични методи

3.1. Ехографското изследване (УЗД) обикновено е първи метод на избор и показва разширени интра- и екстрахепатални жлъчни пътища, в зависимост от мястото на тумора. Това изследване обаче рядко осигурява точна информация за първичната патология.⁵⁸ Зависи от уменията и опитността на ехографиста. Когато изследването се прави от опитни лекари в големи центрове, описанието на тумора е доста

точно. Може да се очертае не само нивото на жлъчна обструкция, но и нивото на разпространение и инфилтрация на тумора, както и въвличането на перидукталните тъкани.^{74, 86, 162} Дуплекс-доплер (триплекс) сонографията изключително точно може да определи засягането на кръвоносните съдове и да се оцени резектабилността. Тя може да бъде еквивалентна на компютър-томографската ангиография и компютър-томографската портография при диагностициране на лобарна атрофия, ниво на билиарна обструкция, засягане на чернодробния паренхим. Дуплекс-доплер сонографията е особено полезна при оценка на порталната съдова инвазия. При проучване на серия от 93 пациенти от Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), Ню Йорк, САЩ, дуплекс сонографията прогнозира засягане на vena portae в 93% от случаите, със специфичност от 99% и положителна прогностична стойност от 97%. В същите серии, ангиографията с компютър-томографската ангиография са имали 90% чувствителност и 99% специфичност и съответно 95% положителна прогностична стойност.³⁰

3.2. Ендоскопската ултрасонография е сравнително нов метод, който все повече навлиза в клиничната практика. Докладвани са случаи на подобрена чувствителност за диагностика на панкреатични карциноми и периампуларни лезии от 69 на 94%. Няколко проучвания са установили по-добрата чувствителност на ендоскопската ехография в сравнение с КТ, при откриване на лезии по-малки от 2 см.^{23, 79, 85, 96, 166, 182, 221}

3.3. В миналото за златни стандарти са се считали **КТ, ПТХ и ангиографията**, но сега се смята, че **МРХПГ** дава много точна информация с много малък риск, поради неинвазивния си характер.⁹⁵ МРХПГ е мощен инструмент в ръцете на хирурга, защото заменя почти изцяло ендоскопската и перкутанна холангиография, като първоначална предоперативна оценка при туморите на Klatskin. При нея се определя

не само характеристиката на тумора и степента на запушване на жлъчните пътища, но може да се установят обтурирани и изолирани жлъчни съдове, които не са видяни при ендоскопското и перкутанното изследване. Също предоставя информация по отношение на хилусната васкуларизация, нодалния статус и наличие на далечни метастази, както и лобарна атрофия.⁹⁵ Все по-често обаче се използва и за оценка на периампуларните тумори, като с това се избягва инвазивността на останалите методи.

3.4. С развитието на технологиите **КТ** заема важно място в оценката на пациентите с обструктивна жълтеница. Висококачествената **КТ** може да предостави ценна информация за нивото на билиарна обструкция, съдовата мрежа и нейното засягане, както и за чернодробната атрофия. Напредъкът в **КТ** технологии позволява изследване по време на 3 циркулаторни фази: артериална, панкреатична и портална венозна фаза - в хилусния и панкреатикобилиарния регион с 1 мм колимация. Това позволява генериране на висококачествени триизмерни образи - като **КТ-ангиография**, **КТ-холангиопанкреатография**, **КТ-портография**, с едно сканиране.¹⁰¹ Поставянето на правилна диагноза при пациенти със стриктури на жлъчните пътища може да бъде истинско предизвикателство и зависи от точното и правилно интерпретиране на резултатите от образните изследвания.

3.5. **ПЕТ-КТ** не намира широко приложение при диагностиката на туморите на ЕХЖП. Няма специфичност при разграничаването на злокачествените от доброкачествените заболявания, както в местата на възпаление и инфекция от неоплазми.¹¹⁵ Няколко проучвания доказват и ползата от предоперативно **FDG ПЕТ-сканиране**. То може да идентифицира окултно метастатично заболяване или авансирала регионална лимфаденоопатия. Поради малкият обем на включените

пациенти, използването на метода не може да се препоръча като рутинен.⁷³
125, 225

3.6. Предоперативната **ангиография** на truncus coeliacus е полезна за оценка на това дали е засегната порталната система.⁵⁸

4. Инструментални методи на изследване

4.1. ФГДС заема важно място в диагностиката на туморите на дисталния холедох и периампуларните тумори. При нея може да се установи туморна формация на дуоденума, papilla Vateri или прорастване на тумори на главата на панкреаса или дисталния холедох и да се направи биопсия с хистологична верификация на процеса. Методът е ценен и в диференциално диагностичен план за отграничаването на туморите на проксималните и дисталните отдели.¹¹⁵

4.2. От друга страна ЕРХПГ има предимство да даде възможност за хистологична верификация на процеса или четкова биопсия. Четковата биопсия, макар че е много специфична, е с ограничена ниска до умерена чувствителност – 15%-68% .⁷² ЕРХПГ, когато е направена добре, осигурява добро изследване на жлъчните пътища и предоперативно дрениране с подобряване функцията на черния дроб. ЕРХПГ може да има диагностична и терапевтична насоченост. Стентирането на билиарната стриктура може да е от полза при нерезектабилни пациенти, като метод за палиация. Рутинното ендоскопско поставяне на билиарен стент, при пациентите с жълтеница без холангит трябва да се избягва, поради увеличаване на риска от развитие на холангит и ранева инфекция.^{174, 200}

Методът може да бъде полезен и при случаите с подозирана холедохолитиаза, при което процедурата се превръща в терапевтична.

4.3. ПТХ се прилага по-често при засягане на конfluence на жлъчните канали, особено под КТ или рентгенов контрол. В много японски центрове, хирурзите правят детайлни холангиографии с поставяне на един или повече перкутанни катетри в интрахепаталните жлъчни пътища, в

комбинация с перкутанна холангиоскопия и дрениране на пътищата. Смята се, че ПТХ осигурява не само билиарен дренаж, но има и важна диагностична стойност.⁹⁵ Директната холангиография показва местоположението на тумора и неговото разпространение и обхващане на жлъчните пътища, които са важни за предоперативното стадиране и хирургично поведение.¹⁶²

5. Хистологично изследване

Към методите за предоперативно хистологично верифициране спада и тънкоиглената перкутанна биопсия с иглата на Shiba под ехографски контрол. Това намира приложение за предоперативно верифициране при чернодробни лезии и за хистологична верификация при периампуларните тумори.¹⁰

6. Лапароскопия

Като диагностичен метод, той може да се приложи при пациенти с авансирал туморен процес. При тях той се прилага за потвърждаване на диагнозата и за миниинвазивни дренажни процедури.¹⁰ Въпреки развитието на образните изследвания, голяма част от пациентите с хилусен холангиокарцином се оказват нерезектабилни по време на лапаротомията. Ето защо се смята, че *стадиращата лапароскопия* има важно място като подобрява резектабилността, както при перихиларните, така и при дисталните холангиокарциноми и периампуларни тумори.¹⁰⁹ Според Vollmer и колеги, стадиращата лапароскопия установява 57% от пациентите с нерезектабилно заболяване и подобрява резектабилността с 14%.²²³

7. Диагностичната лапаротомия се използва все по-рядко в наши дни с развитието и усъвършенстването на модерните апарати за диагностика. Тя се използва за директен оглед и преценка на стадия на заболяването. Обикновено прераства в палиативна оперативна намеса с извършване на билиарен дренаж и по-рядко – като радикална операция.¹⁰

8. Методите за интраоперативна диагностика са: оглед и палпация, интраоперативна холангиография, холедохоскопия, интраоперативна ехография, интраоперативно хистологично изследване (гефрир). С методите на оглед и палпация хирургът насочва вниманието си към проблемния участък. Необходимо е да се локализира и верифицира злокачественият процес. Най-често използваният и достоверен метод е *интраоперативната холангиография*. Тя е приета за надежден метод с много ограничени противопоказания и е уместно да се прави при всички пациенти със съмнение за патологичен процес на ЕХЖП.¹⁰ Когато е невъзможно или противопоказано извършването на холангиография, ревизията на жлъчните пътища се прави с *интраоперативна холедохоскопия*. Изследването трябва да се прави внимателно и от обучен и квалифициран персонал, за да не се допусне нараняване на жлъчните пътища и да не се пропусне патологичния процес. Чрез *интраоперативната ехография* се уточнява разпространението на туморния процес, наличието на метастази в чернодробния паренхим. Доплер сонографията на структурите в хепатодуоденалния лигамент определя и възможността за реконструктивна операция и обема на резекцията.¹⁰

Хистологичното верифициране на процеса интраоперативно, чрез експресно хистологично изследване, определя хирургичната тактика, обема на операцията, а така също и чистотата на резекционните граници. Материалът за изследване може да се вземе чрез ексцизия или чрез пункционна биопсия с иглата на Vim Silvermann.

СТАДИРАНЕ НА КЕХЖП

На този етап не съществува единна клинична система за предоперативно стадиране и групиране на пациентите, в зависимост от тяхната резектабилност. Модифицираната класификация на Bismuth-

Corlette описва ангажирането на жлъчното дърво от самия тумор, без да отразява наличието на метастази и инфилтрацията на съседни структури.³⁶ Въпреки, че е полезна до известна степен, тази класификация не може да определи процента на резектабилност и преживяемостта.

Всеобщо приета е утвърдената от СЗО, Union for International Cancer Control (UICC) и American Joint Commission for Cancer (AJCC), TNM система за класификация на туморите. Тя е базирана на локалното разпространение на тумора (Т), лимфните (N) и далечните (M) метастази. Разделена е на клинична (предоперативна) и патологична (следоперативна). Последната използва главно патохистологични критерии и се изготвя едва след резекция. Ето защо тази класификация също има малко значение за предоперативното стадиране и определяне на резектабилността при пациентите с холангиокарцином. Според 7-то издание на TNM класификацията, в сила от 2010 година, стадирането на злокачествените тумори на ЕХЖП се разделя на две групи. Въвежда се отделно стадиране за туморите на проксималния отдел (тумори на Klatkin) и дисталните тумори на ЕХЖП. Не се включват саркомите и карциноидните тумори. Отделно е и стадирането на рака на ampulla Vateri. Данните са представени в Приложение 3.

Идеалната система за стадиране, би трябвало да предскаже резектабилността на тумора, необходимостта от чернодробна резекция и преживяемостта. Опит да създадат такава класификационна система правят W. Jarnagin и сътрудници през 2001 година¹⁰⁶. Те предлагат система, взимайки предвид цялата предоперативна информация за туморния процес: 1/ разпространението на тумора в жлъчното дърво; 2/ засягането на кръвоносните съдове; 3/ лобарната атрофия. Така става възможно предоперативното стадиране и определянето на резектабилността и резултатите. От направеното клинично проучване и предложената схема за клинично стадиране (представена в Приложение 4),

се подчертава значението на засягане на vena portae и чернодробната атрофия. Ипсилатералното засягане на съдовете и жлъчните пътища обикновено е по-благоприятно за резекция, отколкото контралатералното засягане.¹⁰⁶

ПРЕДОПЕРАТИВНА ОЦЕНКА И ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛЕЧЕБНО ПОВЕДЕНИЕ

Когато от клиничния преглед и образните изследвания има съмнения за злокачествено заболяване на жлъчните пътища, трябва да се направи оценка и да се изгради индивидуална стратегия за поведение при всеки пациент по отделно. Необходимо е определянето на туморната и чернодробна резектабилност, общите физиологични резерви. Наличието на тежки съпътстващи заболявания, хронично чернодробно заболяване, портална хипертония, обикновено изключва резекция. При пациенти, които не са подходящи за операция, е необходимо да се направи билиарен дренаж, по възможност вътрешен. Нужно е хистологично верифициране на диагнозата. При палиативно лечение се обръща внимание на местния и системен контрол на заболяването. Пациенти с потенциално резектабилни тумори, се явяват с билиарен сепсис, много често след инвазивно изследване на жлъчните пътища. Ето защо те подлежат на активна реанимационна терапия с последваща радикална оперативна намеса.

Предоперативната оценка за резектабилност включва: 1/ разпространение на тумора в рамките на жлъчното дърво; 2/ засягане на кръвоносните съдове; 3/ чернодробна лобарна атрофия; 4/ метастатично заболяване.^{40, 104}

Предоперативен билиарен дренаж

Обструктивната жълтеница при пациентите с хилусна локализация на холангиокарцином, се различава от тази при пациентите с локализация в средна и дистална трета на жлъчните пътища. Докато при последните

поставянето на катетър/стент решава билиарния застой, то при туморите на Klatskin, може да е необходимо поставяне на няколко такива. В центровете с голям опит рутинно се прилага ЕРХПГ със стентирание, но в последно време съществува противоречие дали билиарният дренаж да се осъществява ендоскопски или чрез перкутанни методи. Клинични проучвания върху начина на жлъчна декомпресия показват, че вътрешният билиарен дренаж има повече предимства пред външния.⁴⁹ При експериментални проучвания при плъхове, Saiki и сътрудници, през 1999 година¹⁸⁵ и Suzuki и сътрудници, през 1994 година²⁰³, установяват че, чернодробната регенерация след частична хепатектомия се подтиска при външен биларен дренаж, но не и при вътрешен. Японски учени изследват плъхове с лигирани жлъчни пътища и установяват, че жлъчката играе важна роля за бактериалната транслокация в червата и за поддържането на нормалната бариерна функция.¹⁶⁰ Външният билиарен дренаж може да се препоръча при пациенти с планирана чернодробна резекция по повод на холангиокарцином. Преди дренажната процедура се препоръчва да се оцени остатъчният чернодробен обем, защото с атрофичен остатък много малка част от черния дроб може да бъде резециран. В тези случаи се препоръчва чернодробна резекция без предварителен билиарен дренаж.¹¹⁶

Владов и съавтори, съпоставят ефективността на предоперативния билиарен дренаж при пациентите с тумори на Klatskin и механичен иктер и такива с дистална локализация. Същият колектив препоръчва рутинното му приложение при иктерични пациенти, особено при такива с дистална локализация на жлъчните пътища, без налични усложнения. Препоръката им се базира на предишни съобщения и мета-анализи, и негативните ефекти на билиарния дренаж като холангити, панкреатити и туморна дисеминация.⁵

Емболизация на vena portae

Методът е разработен от Makuuchi и сътрудници през 1990 година¹³⁶ и Kinoshita и сътрудници през 1986 година¹²⁰ и намира приложение при пациенти, които подлежат на обширна чернодробна резекция. Целта на емболизацията е да увеличи функционалната маса на черния дроб, чрез компенсаторна хипертрофия на остатъка и по този начин да намали следоперативната чернодробна недостатъчност. Има няколко начина за емболизация: перкутанен, перкутанен трансхепатален достъп^{54, 120} и трансилеоколичен.¹³⁶ Перкутанният метод се предпочита, поради избягване на общата анестезия и лапаротомията. Публикувани са много случаи, които показват клиничното значение на емболизацията на vena portae.^{16, 64, 66, 92, 114, 148} Проспективно проучване, направено при пациенти, подложени на дясна хемихепатектомия, доказва положителния ефект от емболизацията при пациенти с хронично чернодробно заболяване, но не и при пациентите с нормален черен дроб.⁶⁶ Към момента индикациите за перкутанна емболизация остават спорни и дискутабилни.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Хирургичното лечение остава единствения метод за излекуване при КПЕХЖП. Едва 10% от пациентите са в ранен етап от развитие на заболяването и са подходящи за радикална операция.⁴⁸ Туморите на Klatskin продължават да бъдат предизвикателство за хирурзите. На този етап лечението е комплексно и се осъществява от мултидисциплинарен екип, включващ онкохирурзи, трансплантолози, гастроентеролози, интервенционални радиолози, онколози, лъчетерапевти.

Радикално лечение при тумори на Klatskin

До средата на 80-те години на XX век, лечението на Клатскиновите тумори е палиативно. Обрат в лечението поставя французина Bernard Launois. Той установява тумори на Klatskin при 94 пациенти, като 40 от тях

подлага на оперативно лечение. Достига 49,4% резектабилност. Ранната следоперативна смъртност е 12,5%. 1-, 3- и 5-годишната преживяемост след резекция на тумора е съответно 81.8%, 45.5% и 27.3%. 1-, 3- и 5-годишната преживяемост при пациентите подложени на туморна резекция и частична хепатектомия, без съдова резекция е съответно 66.7%, 16.7% и 6%. Подобна е преживяемостта при операциите, включващи и резекция на съдовете, съответно 64%, 20% и 4%. Паралелно наблюдение на 9 палиативно оперирани боли от същия автор, показва ранна следоперативна смъртност 33.3% и средна преживяемост 164 дни.^{10, 130}

Препоръчва се, да се избягва предоперативно протезиране на жлъчните пътища, поради увеличаване честотата на стент-асоциираните инфекции и затруднения по време на експлорацията.²⁰⁰

Предложени са критерии за нерезектабилност при пациенти с тумори на Klatskin, представени в Приложение 5.⁹⁴

Критериите за радикална резекция са пълно отстраняване на туморния процес с чисти резекционни линии (R₀ резекция) и дисекция на регионалните лимфни възли. Постигането на R₀ резекция почти винаги изисква частична хепатектомия.¹⁰⁶ Съвременните техники за абластика и антибластика изискват и специално внимание по отношение на lobus caudatus¹⁰ и много често за постигане на хистологично чисти резекционни линии е необходимо да се направи освен ексцизия на жлъчното дърво с частична хепатектомия, но и „en block“ резекция и на lobus caudatus.^{5, 157} Обемът на резекция се определя от стадия на заболяването и разпространение на тумора, обхващане или не на структурите в хепатодуоденалния лигамент и черния дроб.⁵

При тип I и II тумори на Klatskin може да се направи резекция на ЕХЖП, холецистектомия, лимфаденектомия, Roux-en-Y хепатико-йеюностомия, с или без резекция в областта на хилуса и lobus caudatus. Типове IIIA и IIIB могат да се резецират „en block“ с дясна или лява

хемихепатектомия. Тип IV по дефиниция е неоперабилен и най-прилагания метод е осигуряване на билиарен дренаж.^{9, 5, 119}

Може да се достигне до различна по обем хепатектомия, достигаща до субтотална хепатектомия, разширена лобектомия, резекция на *ligamentum hepatoduodenale* с реконструкция на елементите в чернодробния хилус, запазване или изключване на кръвообращението.⁶ Вътрешният билиарен пасаж се възстановява чрез билио-йеюналната анастомоза на Ру сегмент и дълга приводяща бримка.¹⁰ Описани са и варианти на хепатико-йеюностомия при тумори на Klatskin, намаляващи рикса от инсуфициенция на билиарната анастомоза, протектирайки я с висящи дренажи тип „perdue“ („загубен дрен“) или трансхепатален дрен.¹²

При тумори, ангажиращи десните предни и задни секторални жлъчни канали, без засягане на левия медиален сегментален канал към IV сегмент на черния дроб, или когато има засягане на дясната хепатална артерия, е показана дясна хепатектомия с тотална резекция на *lobus caudatus*. При ангажиране и на левия медиален сегментален канал е показана анатомична дясна чернодробна хепатектомия с отстраняване на *lobus caudatus* – разширена дясна хемихепатектомия.^{147, 187} Извършва се още и резекция на ЕХЖП, резекция на *vena portae* с последваща реконструкция.

Разширена лява хепатектомия, резекция на *lobus caudatus*, резекция на ЕХЖП и резекция на *vena porte* с последваща реконструкция, се прилага при хилусни холангиокарциноми, с предимно засягане на лявите интрахепатални жлъчни пътища, заедно с каналчето към десния преден дял.^{147, 187}

През 1999 година Y. Kawarada и колектив, публикуват резултати от т.нар. „Тай Магал“ (клиновидна) чернодробна резекция при карцином на жлъчните пътища. Тя включва отстраняване на IVb, V и I чернодробни сегменти. Авторите посочват като предимства възможността за пълно

отстраняване на lobus caudatus, включително паракавалната част, широката срезна повърхност на черния дроб, която осигурява добро поле и позволява интрахепаталната йеюностомия с жлъчните канали да се извърши технически по-лесно.¹¹³

Пациентите, планирани за радикална резекция, подлежат на диагностична лапароскопия, за да се отхвърли наличието на локално авансирал и метастатичен процес. Ако лапароскопията е негативна се пристъпва към лапаротомия. При нея се осъществява щателна експлорация на перитонеалната кухина, truncus coeliacus, бимануална палпация на черния дроб, при възможност интраоперативна ехография, кохеризация на дуоденума, за палпиране и експлорация на ретропанкреатичните лимфни възли. Ако изследването не установи далечни метастази, се преминава към хирургичната резекция. Инфилтрацията на съдовете и разпространението на тумора проксимално, определят вида и обема на хепатектомия. Lobus caudatus се посочва като основно място за поява на рецидив. Именно заради това много автори препоръчват рутинната резекция на първи сегмент.^{5, 119}

Според W. Jarnagin и съавтори, на локална резекция подлежат тумори Тип I по класификацията на Bismuth-Corlette, без ангажиране на съдовете. При тях може да се избегне резекция на черния дроб. В тези случаи резекцията включва отстраняване на супрадуоденалната част на жлъчните пътища, жлъчният мехур, ductus cysticus, ductus hepaticus communis и регионалните лимфни възли.¹⁰⁵ Петгодишната преживяемост обаче е 0%.

При дълги ЕХЖП и определени показания е възможно анастомоза тип край в край на хепатикуса на останалата чернодробна половина и останалите отдели на ЕХЖП. Най-често анастомозите се протектират с трансхепатални дренажи, преминаващи транскутанно по типа Pradery, които са с множество странични отвори. Единият им край е изведен през

кожата навън, а другият е ситуиран в дисталните отдели на жлъчните пътища и отвеждат жлъчката в червата. Билиодигестивните анастомози могат да бъдат протектирани и чрез т.нар. изгубен дрен тип „perdue“. Тази техника се състои във фиксиране на полиетиленов дрен с множество странични отвори за жлъчните пътища, с помощта на резорбируем конец.²

10

Някои хирурзи извършват хепатектомия с последваща ортотопична чернодробна трансплантация, след предварителна, неоадювантна химио-лъчетерапия при селектирани пациенти. Описани са забележителни случаи на 82% 5-годишна преживяемост при 38 пациенти с нерезектабилни тумори на Klatskin, подложени на ортотопична чернодробна трансплантация с предшестваща лъче- и химиотерапия.^{90, 179} Групата е високоселектирана, при пациенти с хилусен холангиокарцином, като при част от тях е насложен и първичен склерозиращ холангит. На този етап обаче чернодробната трансплантация не е избор на първа линия при лечението на туморите на Klatskin.⁹⁰

Оперативната смъртност се движи в порядъка около 4% - 10%. В някои центрове са предприети подходи за нейното намаляване. Те съчетават методите на обширен комбиниран билиарен дренаж предоперативно и емболизация на vena portae. Съобщени са 102 последователни случая за резекция при тумори на Klatskin, без оперативна смъртност.¹⁸⁶

Радикално лечение при холангиокарциноми на ductus hepatocholedochus

Хирургичното лечение при тумори с локализация в средния отдел на жлъчните пътища, включва локална ексцизия в чисти резекционни линии, лимфна дисекция и холецистектомия. Възстановяването на жлъчния пасаж при радикалните операции е с термино-латерална хепатико- или бифуркацио-йеюностомия на дълъг Ру сегмент.¹⁰ Някои автори

предпочитат дуоденохемипанкреатектомията, като метод за радикално лечението на тумори на средна и дистална част на жлъчните пътища. В сравнение с пациентите с карцином на панкреаса, тези тумори по-лесно се поддават на радикално лечение. Те по-рядко имат положителни резекционни линии и нодалният статус е по-често негативен. При тази локализация определяща е регионалната лимфна дисекция.^{9, 70, 135, 153, 235, 236}

Прогноза и преживяемост

Прогнозата при проксималните тумори на жлъчните пътища е лоша, отколкото при такива с дистална локализация. При локално авансирани и нерезектабилни тумори, крайхилусната локализация е с лоша прогноза, отколкото тези разположени в средната и дистална трета. Петгодишната преживяемост варира от 5% - 8% - 25% до 40% и тези резултати зависят пряко от вида на резекцията.^{9, 31, 83, 88, 91, 106, 122, 126, 149, 153,}

^{154, 157, 158, 167, 173, 183, 186} В допълнение преживяемостта зависи пряко от наличието на лимфни метастази, туморната диференциация и туморната морфология.^{62, 104, 105} Докладвани са случаи на 86% до 100% пет годишна преживяемост и са едни от най-добрите следоперативни резултати, съобщени в хирургичния печат. Те са на Mizumoto и съавтори от 1993 година и са описани при тумори в T1 стадий.¹⁴³

Данните за преживяемост при дисталните холангиокарциноми са по-добри в сравнение с хилусните, а така също и с рака на панкреаса.^{9, 70, 71, 224} Докладвана е 20-30% 5 годишна преживяемост при холангиокарциноми с дистална локализация.¹¹⁸ Пациентите с дистална локализация на КЕХЖП и тези с периампуларни тумори имат 5-годишен преживяемост от 20% до 45% и едва малка част от тях се подлагат на палиативно лечение.^{55, 56, 78, 2, 3}

Прогностични фактори са възрастта, позитивните лимфни възли и стадия според American Joint Committee on Cancer.^{188, 201} Значими клинични прогностични фактори за хилусните холангиокарциноми са: туморната локализация, папиларния вариант на тумора, вида на туморния растеж,

ПСХ, СА 19-9. За дисталните тумори на ЕХЖП и периампуларния регион значими клинични прогностични фактори са: туморната локализация, СА 19-9, СЕА.^{1, 131, 161, 199}

Най-добри показатели за 5-годишна преживяемост след ДХПЕ са за ампуларен карцином - 32 – 62,7%.¹³⁵ За терминалния холедох са ограничени - 16.4 - 40%, за карциномите на дванадесетопръстника – 16,7 - 59%, а за ампулектомиите до 25%. Съществуват и изключителни достижения, каквито са тези на С.Ј. Уео и сътрудници от 1998 година, отчели 10-годишна преживяемост на карциномите на панкреаса, ампулата, жлъчните пътища и дванадесетопръстника, съответно в 5, 25, 21 и 59%.^{10, 34, 206, 236}

Палиативно лечение

Палиативните грижи са насочени към подобряване качеството на живота, предотвратяване на симптомите на заболяването и намаляване на болката.^{2, 78} **Палиативните намеси при КЕХЖП са насочени към: 1/ механичната жълтеница; 2/ дуоденалната обструкция; 3/ болката.** Пациентите трябва да се стадират и да се вземе решение дали ще се приложи радикално хирургично лечение, палиативна хирургия или ендоскопски (нехирургичен) метод на палиация.^{78, 150} От скоро се прилага и неoadювантна лъче-химиотерапия с последващо оперативно лечение, което се прилага при пациенти с гранична резектабилност, с цел намаляване на локалния туморен растеж.^{2, 19, 37, 78}

Механична жълтеница

Разрешаването на механичната жълтеница винаги води до повишение на качеството на живота, ето защо е показано като цел.^{18, 51, 78, 155} Билиарният дренаж може да се осъществи по хирургичен път (билиарен байпас) и нехирургичен – перкутанен трансхепатален дрен с или без стентирание или ендоскопско дрениране. Двата метода са сравними по

отношение на краткосрочните резултати и успеваемостта за разрешаване на билиарната обструкция е от 80-100%.^{2, 78}

В миналото за ендоскопския билиарен дренаж широко са се използвали пластмасови стентове (тефлонови и полиетиленови). Техен недостатък е миграцията и оклузията, описани в до 40% от случаите. Нов вид стентове са металните саморазгъващи се стентове. В сравнение с пластмасовите, те имат добра проходимост, но техен недостатък е, че обикновено не могат да се отстраняват след поставяне.^{53, 78, 111, 230} Стентовете или дренажите в жлъчните пътища са постоянен източник на инфекции (холангити), поради което следоперативният период при тези пациенти протича затегнато и с усложнения.¹⁰ Също така те често се запушват от жлъчна кал, жлъчни преципитати, конкременти, разрастване на тумора. Според едни автори при противопоказания за радикална операция, трябва да се започне с поставянето на стент перкутанно или ендоскопски. Методът е лесен, достъпен и може да се повтаря многократно, при необходимост. Летатитетът се движи в границите 0-8,9%, а усложненията в 5-53,8%.¹⁰

Хирургическият байпас може да се извърши чрез хепатико-йеюностомия самостоятелно или в комбинация с гастро-ентероанастомоза. В по-ранни изследвания, хирургичният байпас е свързан с висока заболяемост и смъртност.^{2, 13, 78, 228}

Съществуват различни хирургически подходи за осигуряване на билиарен дренаж. В миналото се използва външен билиарен дренаж (Т-дрен, Кер дрен), но това е свързано със загуба на апетит, загуба на електролити и течности. Ето защо се наложи и се предпочита вътрешният билиарен дренаж. Той може да се осъществи чрез холецисто-йеюностомия, холедохо(хепатико)-йеюностомия или холедохо-дуоденостомия.^{2, 78, 228} В по-ранните етапи се предпочита холецисто-йеюностомията, поради техническата лекота.¹⁷⁸ По-късно рандомизирани клинични проучвания

показват, че холедохо-йеюностомията осигурява по-добър билиарен дренаж от холецисто-йеюностомията. Въпреки, че е технически по-трудна, тя е за предпочитане. При нея се наблюдават по-малко следоперативни холангити, рецидив на иктера и по-добра проходимост на анастомозата.^{78, 189, 228} Някои автори не препоръчват ХДА, поради честото локално разрастване и рецидивирание на туморния процес в стената на дуоденума и дисталните жлъчни пътища, водещо до рецидивиращ иктер.^{59, 78} Латеро-латерална холедохо-йеюностомия на Ру сегмент, рутинно се прилага като метод на избор, заедно с холецистектомия. Друг вариант е термино-латерална холедохо-йеюностомия на един етаж.¹⁴

Проведени са пет проспективни рандомизирани контролирани проучвания, четири от които сравняват хирургичния билиарен дренаж и ендоскопския дренаж.^{29, 156, 196, 198} Успешността на методите е 100% при проучването на Nieveen van Dijkum. Той описва и 0% смъртност при ендоскопското стентирание и хирургичния байпас. От останалите проучвания прави впечатление 24% смъртност след хирургично дрениране, за сметка на 20% смъртност след стентирание от серията на Andersen и колеги от 1989 година. Най-висока преживяемост от 27 месеца отчита Nieveen van Dijkum при хирургичния байпас, в сравнение с преживяемостта след стентирание, която е 17 месеца.⁷⁸ Повторната поява на жълтеница и холангит при проследяване на пациентите е била значително по-висока след стентирание (36% срещу 2%), но преживяемостта между групите е сравнима.¹⁹⁸

Не са малко и привържениците на оперативните методи за билиарна декомпресия, с осигуряване на вътрешен билиарен дренаж. Считат, че това е по-физиологично, пациентите понасят операцията добре, следоперативната малнутриция е сравнително по-малко. Ранната следоперативна смъртност е между 6-33%, а усложненията са 17-38%.¹⁰ Предпочитат се високи анастомози на билиарното дърво с йеюнума на

дълъг Ру сегмент.²⁰⁷ Други автори подкрепят идеята за билио-ентерална анастомоза на жлъчен канал от III сегмент на черния дроб. Процедурата осигурява добър билиарен дренаж, оперативната смъртност е ниска, а едногодишната проходимост е 80%.⁴³

C. Sun и съавтори са привърженици на първоначален опит за поставяне на перкутанен или ендоскопски стент, след което да се пристъпи към радикална или палиативна оперативна интервенция.^{10, 202} В редки случаи може да се направи непълна палиативна резекция с последваща интубация. Ако пациентът се счита за неоперабилен, диагнозата трябва да бъде потвърдена с биопсия. В скорошно клинично проучване на P. Robson и съавтори, се посочва, че пациентите подложени на ПТХ, са с ниска преживяемост и са без подобрение по отношение на качеството на живот. Единственото, което отчитат като подобрение е намаляване и изчезване на пруритуса.¹⁸¹

При пациентите с крайхилусна локализация, както и при тези с дистално запушване на жлъчните пътища от злокачествен процес, може да се постави ендоскопски или оперативен билиарен стент или да се осъществи вътрешен билиарен дренаж (хепатико-йеюностомия или холедохо-йеюностомия). Ендопротезите на дисталните жлъчни пътища обикновено се поставят по-лесно и запушването им е по-рядко, в сравнени с тези с хилусна локализация.³³

В някои центрове се използва U-тип тръбна техника за билиарен дренаж. Методът е описан от Praderi и популяризиран от Terblanche и продължава да бъде предпочитан за палиация.^{176, 211} При него се прекарва дълъг дрен с множество странични отвори, транслуморно и трансхепатално през жлъчните канали и се изкарва на предната коремна стена. Долният край на дрена се извежда на кожата. Така дренажът преминава през тумора и позволява дренаж на жлъчката в червата. Операцията може да се

комбинирана с Roux-en-Y хепатико-йеюностомия и при този вариант дренажът остава в холедоха.

При операцията на Longmire (интрахепатална холангио-йеюно анастомоза) се отстраняват II и III сегменти на черния дроб, при което се визуализират разширените интрахепатални жлъчни канали. Повдига се чревна бримка по типа Roux-en-Y и се анастомозира с глисоновата капсула на черния дроб, с вграждане на разширените жлъчни канали в лумена на червото.⁴¹

Описан е и метод от екипа на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска“ - ЕАД, на поставяне на „погребан“ в ductus cysticus транспапиларен дренаж. Целта е да се осигури билиарен дренаж с минимална оперативната травма при силно увредени пациенти с авансирани и обикновено вече метастазирани карциноми на панкреаса, ductus hepatico-choledochus и ampulla Vateri. При този метод, след извършване на холецистектомия, през ductus cysticus се прекарва полиетиленов дрен с множество странични отвори, който преминава през малигненото стеснение и папилата в дуоденума. По този начин осигурява изтичане на жлъчката в чревния тракт. Следва лигиране на ductus cysticus върху дрена и фиксирането му, с цел недопускане на дистално мигриране.² В друга публикация екип на КОЧПХ описва и усъвършенствана техника на ХДА, протектирана с плаващ дрен тип „perdue“, при малигнени стенози в париампуларния регион и хепатико-холедоха. При нея се извършва ХДА с фиксиране на полиетиленов дрен, осигуряващ проходимост на анастомозата.¹⁴

Дуоденална обструкция

Симптомите на дуоденална обструкция, като гадене, повръщане, се наблюдават при 11 до 50% от пациентите с тумори на ЕХЖП и периампуларни тумори.^{24, 61, 69, 78} За ефективното палиативно лечение е важно да се изясни патогенезата на обструкцията. Първата причина може

да бъде мотилитетна дисфункция на стомаха и дуоденума от вторична инфилтрация на тумора към plexus coeliacus или вторична дисфункция на тънкото черво от инфилтрация на arteria mesenterica.^{78, 215} Друга причина за дуоденалната обструкция може да бъде тумор пряко инфилтриращ дуоденума или компресиращ го отвън. Едва при 5% от пациентите с тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища, е описана механична обструкция.⁷⁸

Палиативно хирургично лечение трябва да се извършва при наличие на механична обструкция на дуоденума. При липса на механична обструкция е показано прилагане на медикаменти от групата на прокинетиците.^{78, 237} Потвърждаването на механичната обструкция трябва да се докаже чрез ендоскопски или рентгенологичен метод. В тези случаи освен осигуряване на билиарен байпас е показано да се извърши и обходна гастро-ентеро анастомоза. Това не е свързано с повишаване на заболяемостта и смъртността.^{2, 78}

Ендоскопското дуоденално стентирание също се приема като нехирургичен метод за справяне с дуоденалната обструкция.^{78, 93, 146, 210} В едно мултицентрично проучване на Telford и съавтори от 2004 година, успешността на метода достига 84%.²¹⁰ Друго проучване сравнява ендоскопското стентирание на дуоденума с хирургическия байпас, при което успешността на методите е съответно 96% и 100%, без статистически значима разлика. Ранните и късните усложнения за двете процедури са съответно 7% срещу 6% и 18% срещу 17%. Болничният престой е по-дълъг при хирургичната ГЕА, 13 дни спрямо 7 дни при ендоскопско стентирание. Средната преживяемост след ГЕА е 164 дни, а при стентирание – 105 дни. В резултат на това може да се заключи, че ендоскопско стентирание на дуоденума е показано при пациенти с относително кратка средна очакваща преживяемост, а ГЕА е показана при пациенти с очаквана по-дълга средна преживяемост.^{78, 107, 108}

Профилактичната ГЕА заема важно място при неоперабилните тумори на ПЕХЖП, както и при периампуларни тумори, за предотвратяване на дуоденална обструкция.^{69, 133, 220} Резултатите от последните мета-анализи също са в полза на профилактичната гастроентеростомия. Вероятността за дуоденална обструкция при проследяване на пациентите е значително по-ниска (OR, 0,06; 95% CI, 0,02 до 0,21; $p < 0,001$) без статистически значима разлика в следоперативната заболеваемост и смъртност.^{78, 97}

Контрол над болката

Болката при авансирани КЕХЖП най-често се дължи на инфилтрация към plexus coeliacus и plexus mesentericus. Първоначално болката трябва да се купираща с нестероидни противовъзпалителни средства, орални или трансдермални наркотични аналгетици.^{52, 78} Следващата стъпка в овладяването на болката е блокада на plexus coeliacus, която е описана за пръв път през 1914 година от Karpis. Блокадата прекъсва инервацията на панкреаса и периампуларния регион, като блокира предаването на болковите импулси към мозъка. Представява относително лесна процедура, но има странични ефекти като диария и ортостатична хипотония, описани при около 40% от пациентите.^{63, 78} Блокадата на plexus coeliacus може да се осъществи перкутанно под ехографски контрол или по време на операция. В 0,15% от случаите (10 пациенти) е описано драматично усложнение - дефинитивна параплегия, дължаща се на инфаркт/оклузия на arteria spinalis anterior.¹⁷ Химическата спланхнектомия се извършва чрез инжектиране на 20 мл 50% разтвор на етилов алкохол.⁷⁸ Описани са и методи на торакоскопска спланхнектомия.^{15, 78, 98}

Лъчетерапията може да се използва за купиране на болката. Това може да отнеме няколко седмици, докато се получи облекчение. Сега и сътрудници, проучват ролята на високодозовата лъчетерапия (70-72 Gy, 35

до 36 фракции) при 44 пациенти с иноперабилен рак на панкреаса. При 68% от пациентите е постигнато облекчаване на болката и средна продължителност от 6 месеца, след което болката е прогресирала.^{42, 78}

Интраоперативното блокиране/лиза на plexus coeliacus е с недоказан добър ефект при холангиокарциномите и с добър терапевтичен ефект при туморите на панкреатичната жлеза.^{8, 15, 118}

Дуоденохемипанкреатектомия като палиативна операция при КЕХЖП, засягащи хепатико-холедоха

Терминът палиативна резекция се използва за да опише пациенти, при които е извършена дуоденохемипанкреатектомия в макроскопски здрави граници, но след патоанатомичното изследване се установява микроскопска инвазия на резекционната линия – R1 резекция. Спорно е мнението за извършване на палиативни операции с подобен обем и оставяне на макроскопски тумор – R2 резекция.^{26, 57, 78, 172} Ако вероятността за R1 или R2 резекция е по-голяма от 77%, ползите от нея не са оправдани.^{20, 78, 216}

Лапароскопски палиативни намеси

Миниинвазивно може да се извърши както билиодигестивна, така и ГЕА. Има няколко малки проучвания на Rhodes и колектив от 1995 година, на Rothlin и колектив от 1999 година, Kuriansky и колектив от 2000 година, Namade и колектив от 2005 година и на Suzuki и колектив от 2007 година. Те показват сравнително добри резултати и краткосрочна преживяемост между 120-390 дни.^{84, 129, 180, 184, 204}

Следоперативни усложнения

Те могат да са ранни и отдалечени. Към най-честите ранни усложнения спадат: кървене, чернодробна инсуфициенция, свързана с обема на чернодробната резекция, инсуфициенция на анастомозите (билиарна, панкреатична, чревна), интраабдоминален абсцес, билиарна фистула, холангит/холангиохепатит, супурация и дехисценция на

оперативната рана.⁶ Към късните усложнения спадат: рецидив, метастази, рецидив+метастази (чернодробни, лимфни, далечни), чернодробна инсуфициенция, стриктура на анастомозата и холангиохепатит, рефлукс на чревно съдържимо и холангиохепатит.¹⁰

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ КЕХЖП

Системната химиотерапия е със съмнителен ефект и нисък отговор. Адювантната химиотерапия се препоръчва при пациентите, при които се установяват позитивни резекционни линии и метастази в регионалните лимфни възли.¹⁷⁷

Едно от последните клинични проучвания при пациенти с авансирал холангиокарцином или метастатично заболяване, показва увеличение на средната преживяемост от 8,2 на 11,7 месеца. Терапията включва приложение на cisplatin и gemcitabine, без да се наблюдава значителна допълнителна токсичност.^{218, 219} При едно от клиничните проучвания, включващо комбинация от двата цитостатика, се описва 30-50% клиничен отговор. В резултат на това е описана регресия и превръщане на пациентите в операбилни, с последващо повлияване и на преживяемостта.¹¹⁸ Според друго ретроспективно клинично проучване от 2012 година, capecitabine и cisplatin са добре толерирани при пациенти с авансирал КЕХЖП. СА 19-9 може да се използва като надежден маркер за проследяване при тези пациенти.²³²

Друго важно проучване от Великобритания е BILCAP. То представлява мултицентрично проспективно, рандомизирано във фаза III клинично проучване за ролята на адювантната химиотерапия с перорален флуоропиримидин (capecitabine), при пациенти подложени на хирургична резекция за карцином на жлъчните пътища. Очаква се публикуване на резултатите (A trial looking at capecitabine after surgery for cancer of the bile duct or gallbladder (BILCAP), <http://www.cancerresearchuk.org/about->

[cancer/trials/a-trial-looking-at-capecitabine-after-surgery-for-cancer-of-the-bile-duct-or-gallbladder\).](#)¹⁷⁷

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ КЕХЖП

Има съобщения за комбинация от перкутанно лъчелечение и интралуменна брахитерапия с Иридий.⁷⁵ При едно от проучванията средната преживяемост се е увеличила на 10 месеца, сравнена със 7 месеца, при пациентите, подложени само на палиативно стентирание.⁷⁶ При друго контролирано проучване, се отбелязва 13 месечна преживяемост, при комбинация от перкутанно лъчелечение, интралуменна брахитерапия с Иридий и химиотерапия.¹¹⁸ Не е установено увеличаване на общата преживяемост при самостоятелно приложение на лъчелечение. То е неподходящо при пациенти с много авансирало заболяване. Следопертивното лъчелечение може да намали риска от рецидив.

ФОТОДИНАМИЧНА ТЕРАПИЯ

Това е двуетапна процедура. При първия етап се инжектира вещество-фотосенсибилизатор в жлъчните пътища. След това, чрез холангиоскопия става интралуменно активиране и облъчване на жлъчното дърво и тумора. Две рандомизирани клинични проучвания показват подобрена преживяемост от фотодинамична терапия в комбинация с билиарно стентирание, в сравнение с пациенти само със стентирание. Успешността на метода е спорна и дискутабилна.^{165, 239}

ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ

В момента има няколко клинични проучвания, изследващи ролята на таргетната терапия при КЕХЖП. В процес на проучване са комбинациите от erlotinib, cetuximab и медикаменти потискащи ангиогенезата, като bevacizumab.¹⁷⁷

ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТ НАПРАВЕНИЯ ОБЗОР

Злокачествените тумори на ЕХЖП представляват сериозен проблем, както в диагностичен, така и в лечебен план. Не съществува единодушно мнение по отношение на определянето на точната граница между проксималните и дисталните отдели, като се явява и „спорна“ зона в мястото на вливане на ductus cysticus към ЕХЖП. Възниква въпросът туморите, възникнали в областта на вливането на ductus cysticus към кой отдел да бъдат причислени – проксимални или дистални, според най-новата TNM класификация за стадиране? Ние смятаме, че те трябва да бъдат разгледани тук, към проксималния отдел, макар понякога поведението при тях да е както при дисталните холангиокарциноми. Поради припокриването на тези тумори с туморите в средния отдел на ductus choledochus е невъзможно да се определят като строго „проксимални“ или „дистални“. Много често се наблюдава перинеурална и перивазална инвазия и е трудно да се определи дали туморът произлиза първично от мястото на конfluence на ductus cysticus в ductus hepaticus communis и ductus choledochus или той произхожда от по-дисталните отдели на ductus choledochus и вторично се разпространява по хода на жлъчните канали, лимфните и кръвоносните съдове и нервите към проксималните отдели. Някои автори ги определят като тумори на ductus hepatico-choledochus. Терминът ductus hepatico-choledochus не е включен в последната официална международна анатомична терминология (Terminologia anatomica, 1998 г.). Напоследък се наблюдава и означаването на тези тумори като тумори на Klatskin V.

Късното идентифициране на КЕХЖП ограничава броя на пациентите, подходящи за радикално оперативно лечение. Единствено хирургичното лечение дава възможност за излекуване. На този етап не е изяснена генезата на заболяването, но има достатъчно съобщения за предразполагащи рискови фактори, водещи до развитие на болестта.

Основният синдромокомплекс е появата на механичен иктер, който постепенно прогресира. В диагностичен план се работи към създаване и внедряване в практиката на маркери за ранна диагностика и проследяване на пациентите. До сега използваните маркери СА 19-9 и СЕА намират приложение в рутинната практика, но не показват задоволителна специфичност и чувствителност при КЕХЖП по отношение на ранната диагноза на заболяването. От образно-диагностичните методи широко използван и рутинен е ултразвуковата диагностика, като в последно време все по-често се използват КТ и МРХПГ. Целта е получаването на по-точна информация, избягването на инвазивните диагностични методи и адекватно стадиране. Спорен остава въпросът сред някои автори за предоперативния билиарен дренаж. Според тях, той е рутинен и е метод на избор при иктеричните пациенти. Някои предпочитат ПТХ с или без стентирание, докато други са привърженици на ендоскопските методи и поставяне на различни стентове. Противниците на метода се позовават на развиващите се при тези пациенти инфекции и увеличаване на честотата на холангитите и следоперативните усложнения. Те смятат, че оперативното лечение, без предшестваш билиарен дренаж води до по-добри резултати и намалява риска от следоперативни усложнения и смъртност. По отношение на оперативното лечение са разработени различни критерии за резектабилност, като важно място заема обхващането на съдовете в хепато-дуоденалния лигамент и близкостоящите органи. Особено място се обръща на първи чернодробен сегмент, като повечето автори смятат, че той рутинно трябва да попада в обема на радикалните операции, с цел намаляване честотата на рецидивите. При авансиралите КЕХЖП, целта е разрешаване на механичния иктер, преодоляване на дуоденалната обструкция, ако е налична такава и борба с болката. При силно увредени пациенти се предпочитат миниинвазивните интервенции – ендоскопски или перкутанни, а при липса на възможност и при решение за оперативно

лечение – извършване на вътрешен или външен билиарен дренаж. Винаги, когато е възможен вътрешният билиарен дренаж е за предпочитане. Разрешаването на иктера дови до подобряване качеството на живот. Преживяемостта е най-висока при радикално оперираните пациенти. При палиативните интервенции по-дълга преживяемост се наблюдава при по-малко инвазивните процедури за осигуряване на билиарен дренаж.

Ш. Ц Е Л И З А Д А Ч И

Целта на настоящия труд е да се проучи опитът на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска” – ЕАД, София, в диагностиката и лечението на злокачествените тумори на проксималните отдели на екстрахепаталните жлъчни пътища, сравнявайки го с данните от световната литература, както и да се отчетат съвременните тенденции на развитие на този процес.

За постигането на тази цел си поставихме следните задачи:

З А Д А Ч И

1. Да се анализират възможностите за диагностика и да се определи значението на предоперативното стадиране на пациентите с карцином на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища.
2. Да се оцени диагностичната стойност на някои нови туморни маркери, както и значението им за проследяването на пациентите в следоперативния период.
3. Да се определят критериите за нерезектабилност при КПЕХЖП.
4. Да се анализират показанията за извършване на различните хирургични техники за радикално или палиативно хирургично лечение, палиативен билиарен дренаж, както и да се определят показанията за предоперативно дрениране при заболяелите.
5. Да се анализират следоперативните усложнения и преживяемостта на пациентите с КПЕХЖП.
6. Да се създаде математически модел за анализ и преценка на възможността за извършване на радикална оперативна намеса.
7. Да се създаде алгоритъм за поведение при болните с КПЕХЖП, който да даде възможност за индивидуализиране на терапевтичното поведение при всеки отделен пациент.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 2001-2016 година в КОЧПХ, УМБАЛ“Александровска“ - ЕАД, Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ-София, са хоспитализирани 174 пациенти с тумори на проксималните отдели на екстрахепаталните жлъчни пътища. В настоящето проучване са включени пациентите с перихилусна локализация на туморния процес, както и тези, засягащи началния отдел на ductus choledochus, в мястото на вливане на ductus cysticus в ductus hepaticus communis и ductus choledochus. Не са разглеждани туморите ангажиращи дисталните отдели на ductus choledochus, както и периампуларните тумори.

С тумори на Klatskin са 124 пациенти, а засягането на проксималния отдел на ductus choledochus, в областта на вливане на ductus cysticus, е установен при 50 от изследваните лица. Броят на оперираните е 135, а на неоперираните - 39, подложени само на палиативен интервенционален билиарен дренаж или консервативно лечение. Пациентите са диагностицирани, стадирани и лекувани, според установения и приет в КОЧПХ стандарт за „Диагностично-лечебен алгоритъм при заболявания на екстрахепаталните жлъчни пътища“. Радикално оперирани са 37 пациенти, а при 98 е извършена палиативна операция. От неоперираните пациенти 31 са подложени на ПТХ, 6 - на ЕРХПГ и 2 са лекувани консервативно.

Пациентите са проследени ретроспективно и проспективно по отношение на демографските показатели, данните от анамнезата, статуса, клиничко-лабораторните показатели, образно-диагностичните и инструментални методи, оперативните методи, интервенционалните методи на лечение, следоперативните усложнения и смъртност, хистологичното изследване, предоперативен, следоперативен и общ болничен престой. За стадиране на пациентите е използвана последната утвърдена класификация на TNM от AJCC Cancer Staging Manual, 7-мо издание от 2009 година.

Преживяемостта е установена и потвърдена чрез контролни прегледи и по данни за Националния раков регистър и ЕСГРАОН.

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ:

1. Анамнеза и физикален статус;
2. Клинико-лабораторни методи:
 - 2.1. Изследване на пълна кръвна картина;
 - 2.2 Биохимия;
 - 2.3 Изследване на туморни маркери от серума на пациентите и от жлъчния сок – изследване на СА 19-9 и СЕА от кръвен серум, както и въвеждане на нови биомаркери. Стартира се пилотно проучване за ролята на нови биомаркери Cholangiocarcinoma-associated carbohydrate antigen (CCA-CA) и Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) в кръвен серум и жлъчен сок, при пациенти с механичен иктер. При всички пациенти е взета кръв предоперативно в деня на хоспитализацията, както и жлъчен сок по време на оперативното лечение. Използвани са специални китове и метода на ELISA. За установяване на CCA-CA в серума и жлъчния сок е използван human CCA_tRNA nucleotidyltransferase 1, mitochondrial (TRNT1) ELISA Kit, а за изследване на IGF-1- Human IGF-1 ELISA.
 - 2.4 Изследване на урина;
3. Образно-диагностични и инструментални методи:
 - 3.1 Ехография на коремни органи;
 - 3.2 Рентгенография на гръден кош;
 - 3.3 Рентгенография на корем;
 - 3.4 КАТ;
 - 3.5 МРТ/МРХПГ;

- 3.6 ПТХ с/без билиарен дренаж;
- 3.7 Трансдренажна холангиография;
- 4. Ендоскопски методи:
 - 4.1 ФГДС;
 - 4.2 ЕРХПГ;
- 5. Хирургични методи:
 - 5.1 Резекция на жлъчните пътища, включително различна по обем резекция на черния дроб, билио-дигестивна анастомоза;
 - 5.2 Резекция на жлъчните пътища и протективен външен/вътрешен билиарен дренаж;
 - 5.3 ДХПЕ по Whipple;
 - 5.4 Палиативна билиарна деривация чрез билио-дигестивна анастомоза;
 - 5.5 Вътрешен трансмурен дренаж;
 - 5.6 Външен трансмурен дренаж;
 - 5.7 Външен дренаж на билиарното дърво;
 - 5.8 Биопсия на лезия от черен дроб, оментум, перитонеум, лимфни възли и др.
- 6. Хистологични методи:
 - 6.1 Гефрир от лезия на черен дроб, лимфни възли, туморна тъкан;
 - 6.2 Траен хистологичен препарат;
- 7. Микробиологични методи:
 - 7.1 Раневи секрет при супурация на раната;
 - 7.2 Изследване на секрет от дренажите;
 - 7.3 Изследване на кръв за хемокултура;
 - 7.4 Изследване на периферен и централен венозен път при продължителни фебрилни състояния;
- 8. Статистически методи - данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 19.0.0. Установените различия се

считат за достоверни при ниво на статистическа значимост $p < 0,05$.

8.1 Параметрични:

- ANOVA - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;
- Т-тест - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;

8.2 Непараметрични:

- метод χ^2 и точен тест на Фишер - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи;
- метод на Mann-Witney - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- метод на Kolmogorov-Smirnov и метод на Shapiro-Wilk - за сравняване на натрупаните честоти и определяне съответствието на разпределението на емпиричните честоти при количествените признаци със закона за нормалното разпределение;

8.3 Дескриптивни методи:

- вариационен анализ - за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване;
- честотен анализ;
- Крос табулация - за търсене на връзка между категорийни признаци;

8.4 Регресионен анализ - за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху преживяемостта и други параметри;

8.5 Kaplan-Meier метод за оценка на преживяемостта - за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие;

8.6 Методи Log Rank, Breslow и Tarone-Ware - оценка на влияние на изследваните фактори върху преживяемостта.

V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

❖ ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ

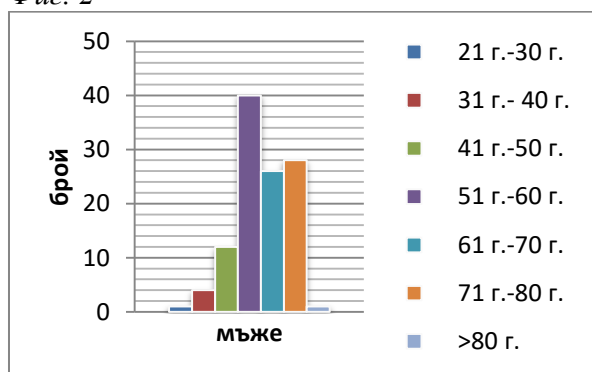
От 2001 до 2016 година са хоспитализирани 174 пациенти със злокачествени тумори на ПЕХЖП. От тях 105 (60,3%) са мъже и 69 (39,7%) са жени. Съответно съотношението мъже:жени е 1,52:1 и има статистически значима разлика между двата пола ($p=0,008$). Средната възраст в извадката е 62,95 години, като минималната възраст е 25, а максималната 85 години. От Фиг. 1 се вижда, че най-засегнати са пациентите между 51-80 г. Пикът на кривата е във възрастовата група 61-70 г. общо за двата пола, следвани от пациентите във възрастова група 51-60 г.

Фиг. 1

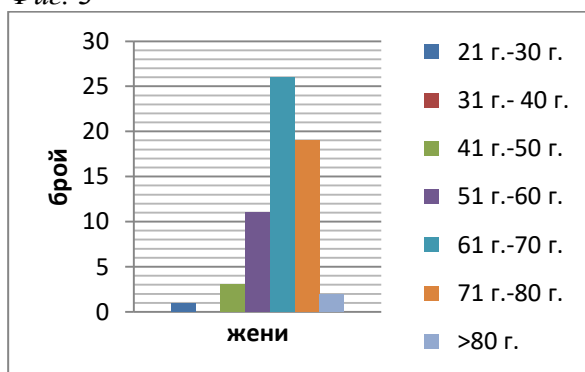


На Фиг. 2 и Фиг. 3 е представено разпределението по възраст и пол.

Фиг. 2



Фиг. 3



От графиките става ясно, че има разлика във възрастовите групи при мъжете и жените. Най-засегнатата възрастова група при мъжете е 51-60 г., докато при жените тя е 61-70 г.

На Фиг. 4 е представено възрастовото разпределение на пациентите, според групи на оперирани и неоперирани.

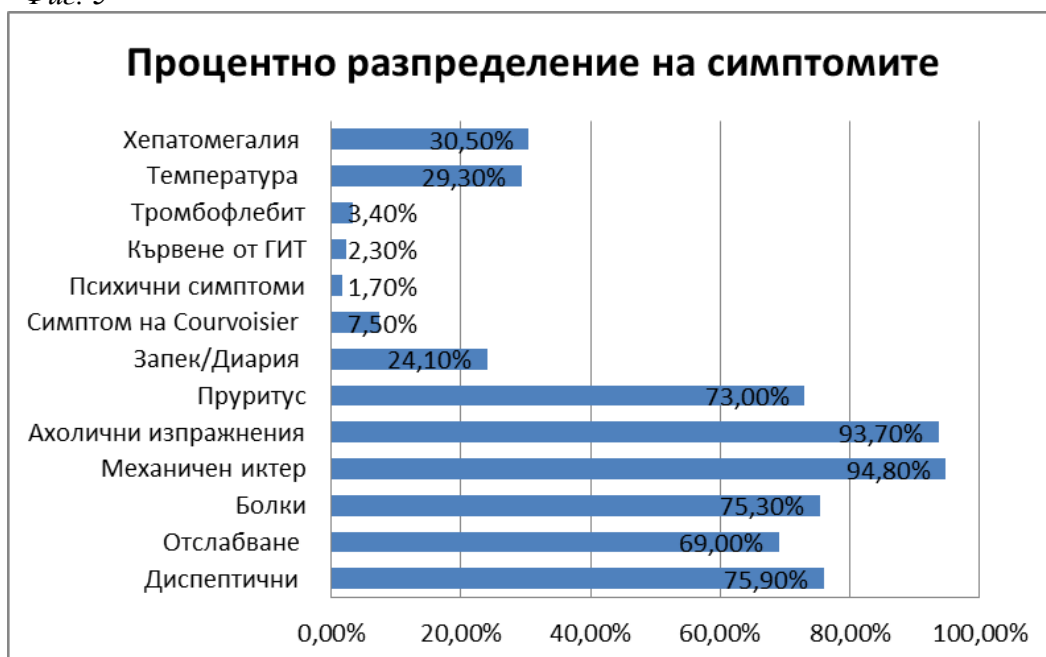


Фиг. 4

❖ АНАМНЕСТИЧНИ, КЛИНИЧНИ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ, ОБРАЗНО-ДИАГНОСТИЧНИ, ИНСТРУМЕНТАЛНИ И ЕНДОСКОПСКИ ДАННИ

При пациентите със злокачествени тумори на ПЕХЖП, клиничната картина се манифестира с иктеричен синдром. Иктерът се наблюдава при 94,8% от тях. На фиг. 5 е представено разпределението на симптомите.

Фиг. 5



На следващата Фиг. 6 са представени разпределенията на симптомите при оперираните и неоперираните пациенти.

Фиг. 6

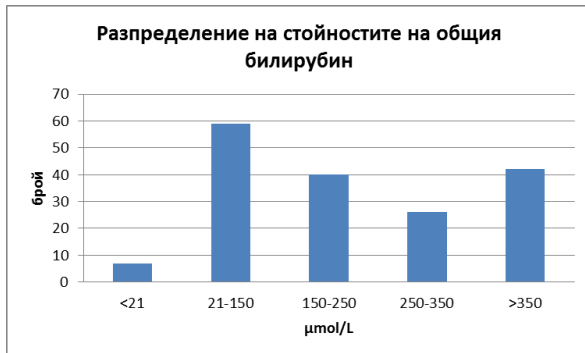


Иктеричният синдром е най-характерен и заедно с ахоличните изпражнения и пруритуса е част от синдромокомплекса на механичния иктер. Прави впечатление високият процент на диспептични оплаквания и при двете групи пациенти (75,9% общо за двете групи), отслабването на килограми (69%), както и болката (75,3%). Разликата в процентите в двете групи е минимална. Пруритусът е по-чест при неоперираните пациенти (84,6%). Наблюдава се и разлика в процентното съотношение на телесната температура при неоперираните и при оперираните пациенти (съответно 43,6% и 25,2%). Нарушената чревна функция под формата на запек или диария се среща по-често също при неоперираните (30,8%). От графиката се вижда, че симптоми като тромбофлебит, кървене от гастроинтестиналния тракт и психични нарушения се наблюдават при оперираните пациенти, съответно в 4,4%, 3% и 2,2% отношение и отсъстват при неоперираните пациенти. Симптомът на Courvoisier се среща при 13 от всички случаи, като 10 от тях са с локализация на тумора в областта на хепатико-холедоха, което прави 76,92% от случаите.

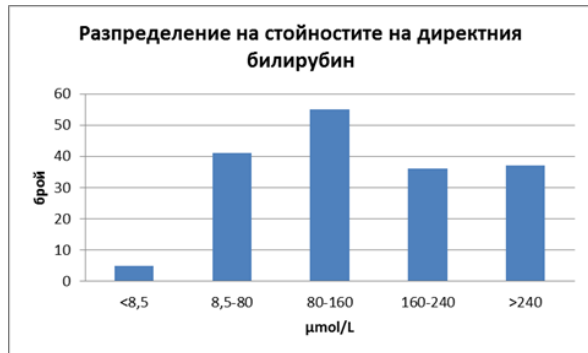
От клинично-лабораторните показатели се установява завишаване стойностите на общия и директния билирубин съответно при 95,8% и

97,13% от изследваните. На Фиг. 7 и Фиг. 8 са представени разпределението на стойностите на двете фракции на серумния билирубин. Средно около 3,54% от пациентите са с нормални стойности на билирубина.

Фиг. 7



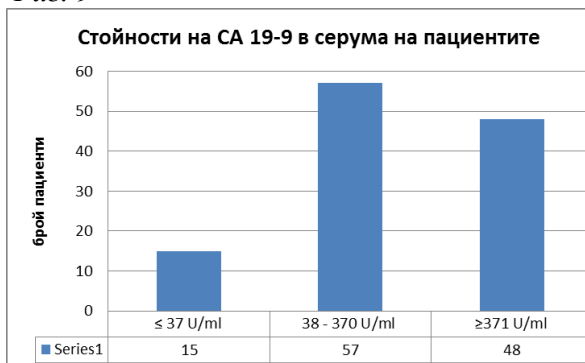
Фиг. 8



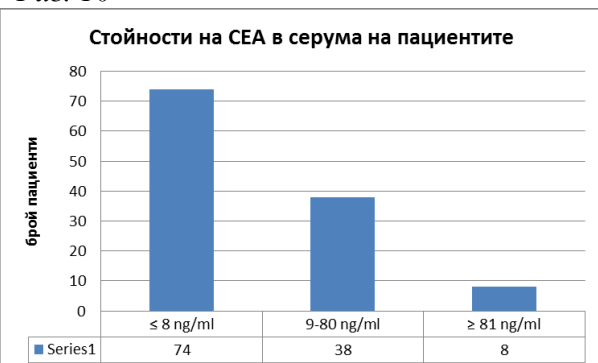
Установяват се повишени стойности на чернодробните ензими АСАТ и АЛАТ при 148 души (85,06%), завишени холестатични ензими: ГГТП при 168 души (96,55%) и АФ при 153-ма (87,93%). Нарушение в коагулационния статус се установява при 101 пациенти (58,05%), а анемия при 77 души (44,25%). При 143-ма (82,18%) се установява завишаване на СУЕ, а фибриногенът е повишен при 129 от изследваните лица (74,14%). Стойностите на общия белтък са занижени при 58 пациенти (33,33%).

Изследване на серумната концентрация на туморните маркери СА 19-9 и СЕА е извършено при 120 пациенти. На следващите Фиг. 9 и Фиг. 10 графично са представени получените резултати.

Фиг. 9



Фиг. 10



От данните се вижда, че нормални стойности на СА 19-9 са регистрирани при 15 от изследваните пациенти (12,5%), а нормални стойности на СЕА – при 74 от тях (61,67%). При 57 от изследваните лица (47,5%) се установява завишаване на стойностите на маркера СА 19-9 до 10 пъти над нормата, а при 48 от тях (40%) – нивата на маркера са над 10 пъти над нормалните референтни стойности. При 38 пациенти (31,67%) е установено завишаване на СЕА в серума до 10 пъти, а при само 8 пациенти (6,67%), завишаването на серумния туморен маркер е над 10 пъти. От данните се вижда, че при 87,50% от изследваната група пациенти, серумните нива на СА 19-9 са над нормата и едва при 38,33% от тях се установява наднормени нива на СЕА.

За период по-малък от една година бяха изследвани 30 пациенти с данни за механичен иктер. В зависимост от причината за иктера, пациентите са разделени на 3 групи: първа група – 9 пациенти с хистологично верифициран карцином на проксималните екстрахепаталните жлъчни пътища; втора група – 11 пациенти с хистологично доказан карцином на панкреаса; трета група – 10 пациенти с доброкачествени заболявания на жлъчните пътища и жлъчния мехур (холецистит, холедохолитиаза).

От изследваните 30 пациенти 17 са жени (56,7%) и 13 – мъже (43,3%). Съответно съотношението мъже:жени е 1:1,3 Средната възраст в извадката е 63 години. Средните стойности, както и стандартните отклонения на ССА-СА и IGF-1 от серума и жлъчния сок при изследваните пациенти са представени на Таблицы 1, 2, 3 и 4.

Таблица 1

Диагноза	Брой пациенти	Средна стойност (pg/mL)	Стандартно отклонение (pg/mL)
ССА-СА /серум/ КПЕХЖП	9	1532,70611	236,218703
Карцином на панкреаса	11	1025,14318	123,684662
Доброкачествени заболявания	10	464,41300	187,696133

Таблица 2

Диагноза		Брой пациенти	Средна стойност (pg/mL)	Стандартно отклонение (pg/mL)
ССА-СА	КПЕХЖП	9	2242,14667	318,369793
/жлъчен сок/	Карцином на панкреаса	11	1583,22282	140,452341
	Доброкачествени заболявания	10	1088,79080	322,519150

Таблица 3

Диагноза		Брой пациенти	Средна стойност (ng/mL)	Стандартно отклонение (ng/mL)
IGF-1	КПЕХЖП	9	15,74944	2,132156
/серум/	Карцином на панкреаса	11	10,20409	1,162173
	Доброкачествени заболявания	10	7,37730	1,150816

Таблица 4

Диагноза		Брой пациенти	Средна стойност (ng/mL)	Стандартно отклонение (ng/mL)
IGF-1	КПЕХЖП	9	94,10100	15,125887
/жлъчен сок/	Карцином на панкреаса	11	63,56509	11,237435
	Доброкачествени заболявания	10	21,67200	13,525069

Стойностите на маркерите са значително различни в серума и в жлъчния сок, което води до невъзможност за тяхното сравнение. Също така стандартните референтни стойности, използвани за изследване на серумното ниво на маркерите, не могат да се прилагат за материалите от жлъчен сок. Ето защо за статистическа обработка на данните и достоверност на резултатите, получените стойности на маркерите са съпоставени и е отчетено колко пъти е разликата им в отделните групи от изследвани пациенти. Подобно е сравнението и в научните публикации и съобщения в световната литература.

Извършеният статистически анализ на резултатите установи статистически значима разлика между средните стойности при злокачествените тумори на проксималните екстрахепатални жлъчни

пътища и карциномите на панкреаса. Стойностите на маркера в серума при пациентите с КПЕХЖП е значително завишен, като $p < 0,000$ ($df=18$). При съпоставяне на стойностите на серумния туморен маркер ССА-СА при пациентите с КПЕХЖП и доброкачествен иктер се установи 3,3 пъти завишение на маркера в полза на първите. Описаната разлика е сигнификантна – $p < 0,000$ ($df=17$). Съпоставиха се и стойностите на маркера в серума на пациентите с КПЕХЖП и останалите две групи, като се обединиха (карцином на панкреаса+бенигнен иктер). Получените резултати констатираха 2,02 пъти по-високи стойности на маркера при пациентите със злокачествени тумори на ПЕХЖП и също статистически значима разлика ($p < 0,000$, $df=28$). При проучването на стойностите на маркера от жлъчен сок се установи също високи нива при пациентите с КПЕХЖП. В сравнение с пациентите с карцином на панкреаса, разликата е 1,42 пъти в полза на първите. Установи се и сигнификантна разлика помежду им ($p < 0,000$, $df=10,537$). При сравнение на стойностите на маркера в жлъчен сок при пациентите с КПЕХЖП и бенигнен иктер се отчете завишение на маркера с 2,06 пъти при първата група пациенти. Разликата също е статистически значима ($p < 0,000$, $df=17$). При сравнение между КПЕХЖП и обединената група (карциноми на панкреаса и бенигнен иктер) – също се установи повишение на стойностите на маркера с 1,66 пъти в полза на първата група ($p < 0,000$, $df=28$).

При изследване на IGF-1 от серума на пациентите и жлъчния сок се получиха следните резултати. Съпоставянето на серумните нива на маркера при пациентите с КПЕХЖП и карцином на панкреаса, установи завишаване на стойностите с 1,54 пъти при първата група. Установената разлика е статистически значима ($p < 0,000$, $df=18$). Още по-силна връзка се установява между групата на КПЕХЖП и доброкачествените заболявания – повишение на стойностите с 2,14 пъти при КПЕХЖП и сигнификантни разлики ($p < 0,000$, $df=17$). Съпоставянето на стойностите на маркера в

серума на пациентите с КПЕХЖП и обединената група на останалите, установи сигнификантна разлика и 1,78 пъти по-високи стойности на маркера при КПЕХЖП ($p < 0,000$, $df = 28$).

При сравняване на получените стойности на IGF-1 от жлъчен сок при пациентите с КПЕХЖП и карцином на панкреаса, се вижда, че стойностите на IGF-1 са с 1,48 пъти по-високи при пациентите с КПЕХЖП. Разликата е статистически достоверна с ниво на значимост $p < 0,000$ ($df = 18$). Още по-голяма е разликата между пациентите с КПЕХЖП и бенигнен иктер – 4,34 пъти по-високи стойности на маркера в полза на първата група изследвани лица ($p < 0,000$, $df = 17$). При сравнение на стойностите между хората с КПЕХЖП и обединената група пациенти, се установи повишение с 2,16 пъти на стойностите на IGF-1 в жлъчния сок при КПЕХЖП. Разликата също е сигнификантна ($p < 0,000$, $df = 28$).

На следващата Таблица 5 са представени придружаващите заболявания в изследваната от нас група.

Табл. 5

Придружаващи заболявания	Пациенти брой (%)	
	Оперирани	Неоперирани
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ	83 (27%)	29 (23%)
ХОЛЕЛИТИАЗА	45 (15%)	12 (10%)
ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО	27 (9%)	12 (10%)
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2	23 (8%)	11 (9%)
ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА	17 (6%)	7 (6%)
РЕВМАТОЛОГИЧНО/АВТОИМУННО ЗАБОЛЯВАНЕ	16 (5%)	6 (5%)
ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ	13 (4%)	3 (2%)
ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ	11 (4%)	3 (2%)
МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГИЯ	11 (4%)	2 (2%)
ОБЕЗИТАС	10 (3%)	12 (10%)
СЪПЪТСТВАЩО ОНКОЛОГИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ	8 (3%)	5 (4%)
ВАРИЦИ НА ДОЛНИТЕ КРАЙНИЦИ	7 (2%)	0 (0%)
ЯЗВА НА ДУОДЕНУМА	6 (2%)	0 (0%)
ПЪРВИЧЕН СКЛЕРОЗИРАЩ ХОЛАНГИТ	5 (2%)	0 (0%)
СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ	5 (2%)	0 (0%)
ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ "В"	4 (1%)	6 (5%)
ТЕЖКА АНЕМИЯ	4 (1%)	4 (3%)
ХРОНИЧЕН ПАНКРЕАТИТ	3 (1%)	5 (4%)
ЯЗВА НА СТОМАХА	2 (1%)	2 (2%)
ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ "С"	2 (1%)	5 (4%)

На следващите Фиг. 11 и Фиг. 12 са представени предходните операции в двете групи.

Фиг. 11



Фиг. 12

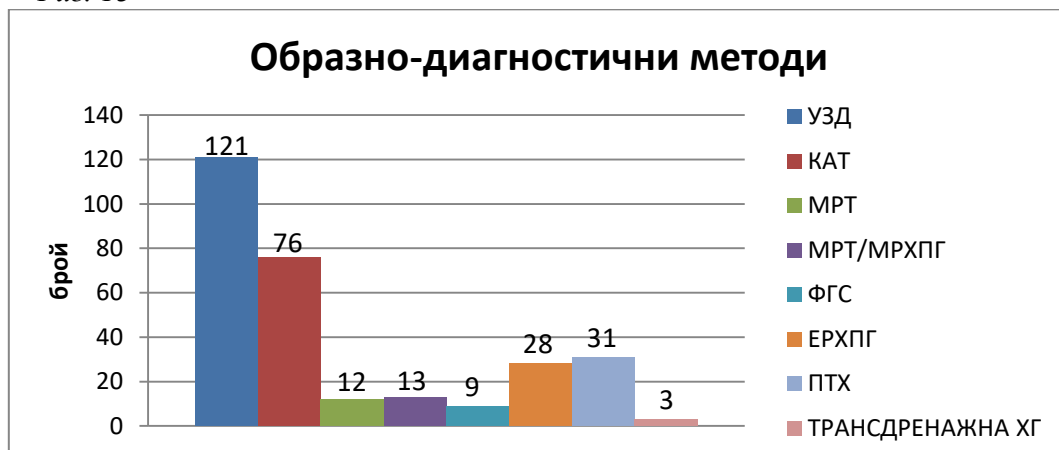


От данните се вижда, че и в двете групи най-голям е делът на извършена предходна холецистектомия. Общо за цялата изследвана серия пациенти броят на холецистектомираните достига 51(29,31%). Ако към тях се причислят и 4 операции върху жлъчните пътища, извършени в групата на оперираните пациенти, общият им брой достига 55 (31,60%). На второ място по честота е извършена предходна апендектомия – общо при 23

пациенти (13,22%). Предходна операция по повод на онкологично заболяване се регистрира при 11 от изследваните лица (6,32%).

В предоперативната диагностика основно място заемат **образно-диагностичните изследвания**. От тях най-използван е абдоминалната ехография (69,9%). Останалите методи на образна диагностика са представени на Фиг. 13.

Фиг. 13



Ултразвуковото изследване, като най-безвреден, лесно и бързо осъществим метод на образна диагностика, е най-често използваният в настоящето проучване. Чрез него бързо се установява за наличието на механичен иктер - идентифициране на механичната пречка в билиарното оттичане и нивото на обструкция. Той е използван като първи метод на образно изследване при 67,2% от оперираните пациенти и при 79,5% при неоперираните. След установяване на стеноза на жлъчното дърво, се визуализират дилатирани проксимални отдели и нормални дистални жлъчни пътища. С помощта на метода се установяват хепатомегалия, наличие или липса на вторични лезии в черния дроб и коремната кухина, увеличени лимфни възли. Дуплекс и триплекс доплеровата диагностика могат да установят и измерят артериалният и венозен кръвоток и засягане на съдовите структури от злокачествените процеси.

На Фиг. 14 е представена абдоминална ехография на пациентка на 68 г., П.Д.Ж., ИЗ 24811/1228, 2014 г., с туморна формация в областта на

вливане на ductus cysticus в ductus choledochus и ductus hepaticus communis и ехографски данни за вторични лезии в черния дроб, дилатирани ИХЖП, дилатирани ПЕХЖП, непосредствено над стенозата до 12 мм.

Фиг. 14



На следващата Фиг. 15, е представен пациент на 59 г., Н.П.Н., ИЗ 7604/464, 2006 г., с установена туморна формация в областта на конфлуенса на двата чернодробни канала по типа Klatskin IV. Извършен предоперативен билиарен дренаж чрез ЕРХПГ и поставен стент на ductus hepaticus communis /5мм/. Извършената ехография установява хепатомегалия с хиперехогенна структура на черния дроб, визуализира се наложения ендоскопски стент в общия чернодробен канал. Визуализира се хиперехогенна формация с неравни очертания и размери 32/27 мм в областта на конфлуенса на черния дроб.

Фиг. 15

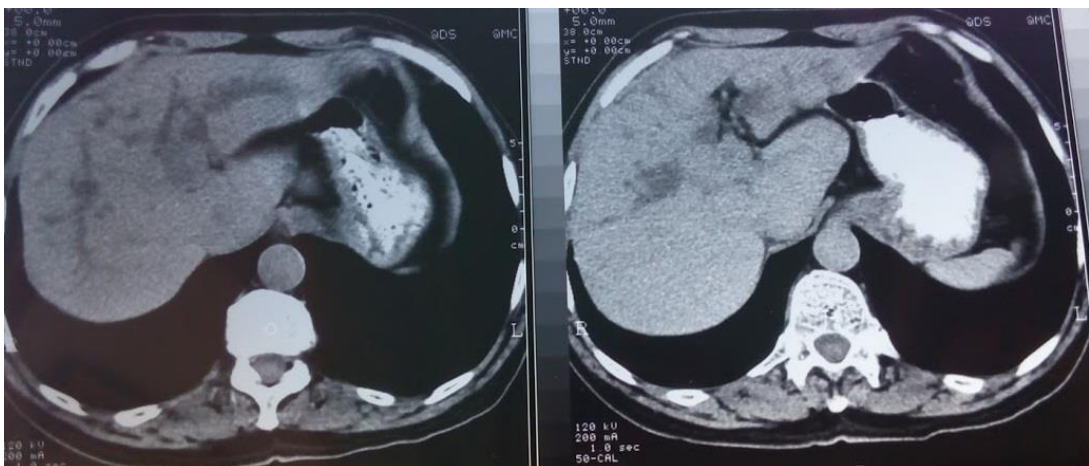


При пациента е проведена и КАТ, за да се оцени резектабилността, но се установява инфилтрация на клонове на vena portae двустранно, както и инфилтрация на десния клон на arteria hepatica propria.

На второ място по честота е КАТ (43,9%), следван от МРТ, МРТ/МРХПГ, които са „златен стандарт“ при изследване на черен дроб, жлъчни пътища и панкреас. Високоспециализираните процедури осигуряват висока информативност, като дават информация за големината на туморите и степента на засягане на жлъчното дърво, наличието на вторични лезии, засягането на съдовите структури, с помощта на които може да се оцени предоперативно възможността за радикална оперативна намеса. С тяхна помощ се осъществява клинично стадиране на заболяването.

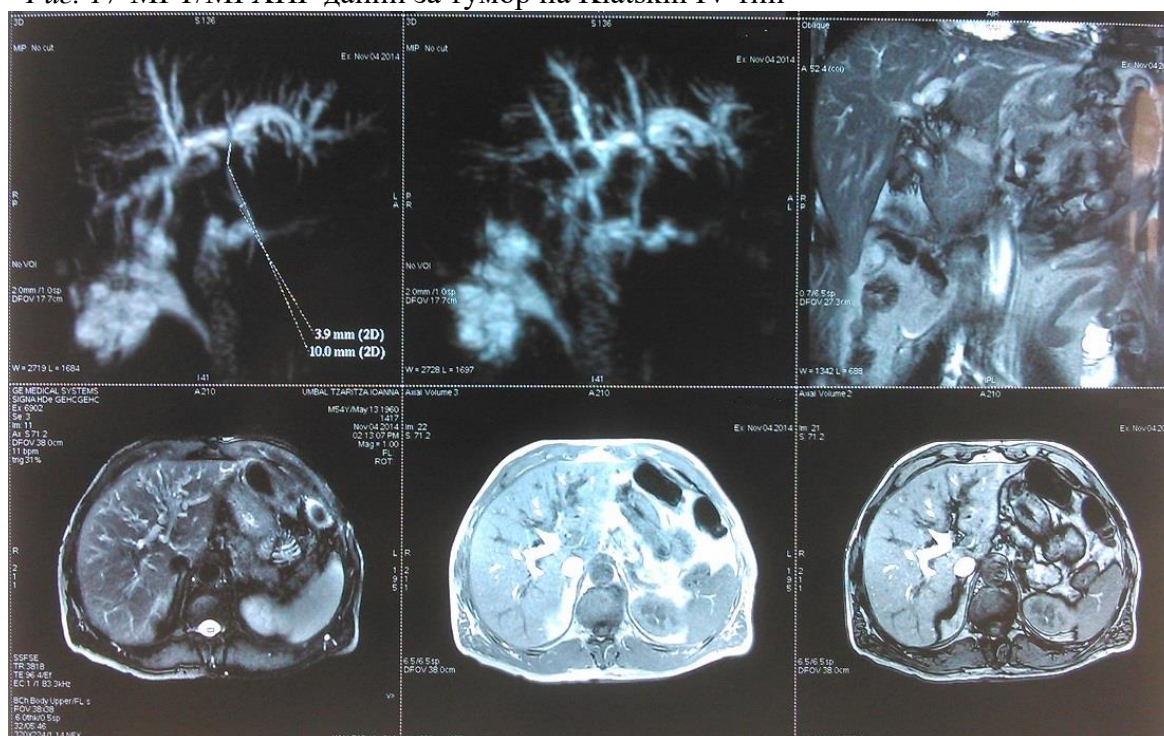
С помощта на КАТ може да се осъществи по-точно предоперативно стадиране на заболяването. На Фиг.16 е представено компютър-томографско изследване на мъж на 69 г., И.А.П., ИЗ 417/47, 2002 г., с тумор на Klatskin III А. Визуализира се обемен процес на ductus hepaticus communis и ductus hepaticus dexter, дилатирани ИХЖП, повече вдясно. Засягането на чернодробния паренхим в областта на porta hepatis, vena portae и двустранното ангажиране на arteria hepatica прави туморния процес крайно авансирал и неподходящ за радикална хирургия. При пациента е извършен външен транстуморен билиарен дренаж.

Фиг. 16



Широко място в диагностиката и стадирането на туморите на ПЕХЖП заемат МРТ и МРХПГ. На Фиг. 17 е представен МРТ на пациентка на 70 г., Л.З.М., ИЗ 33877/1873, 2014 г., постъпила в клиниката с картината на механичен иктер и образно-диагностични данни за стенотичен процес в областта на конfluенса на двата чернодробни канала по типа тумор на Klatskin IV тип, с дължина около 10 мм. Интрахепаталните жлъчни пътища са дилатирани, докато общият чернодробен канал е с диаметър 3,9 мм. Установени са и увеличени лимфни възли в хилуса на черния дроб, които в последствие след операцията са метастатични.

Фиг. 17 МРТ/МРХПГ данни за тумор на Klatskin IV тип

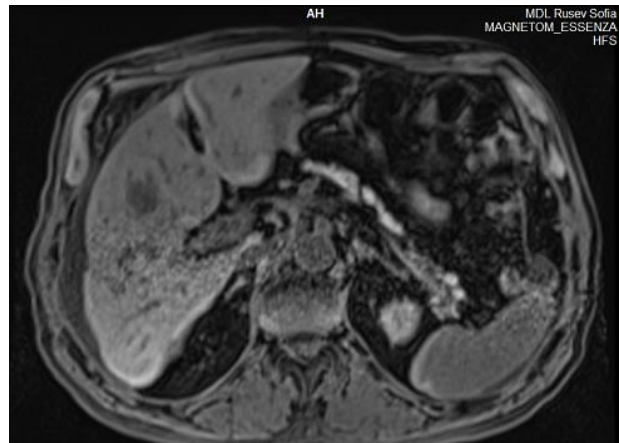


На Фиг. 18 и Фиг. 19 е представена МРТ/МРХПГ на мъж на 72 г., С.Ц.К., 21062/1146, 2012 г., с клинични, клинико-лабораторни и образно-диагностични данни за механичен иктер и стенотичен процес на ЕХЖП, обхващащ общият чернодробен канал по типа Klatskin I. От изследването се установяват дилатирани ИХЖП, както и вторични лезии в черния дроб и случаят е преценен като радикално неоперабилен – извършен ендоскопски трансмурен билиарен дренаж и стентирание.

Фиг. 18

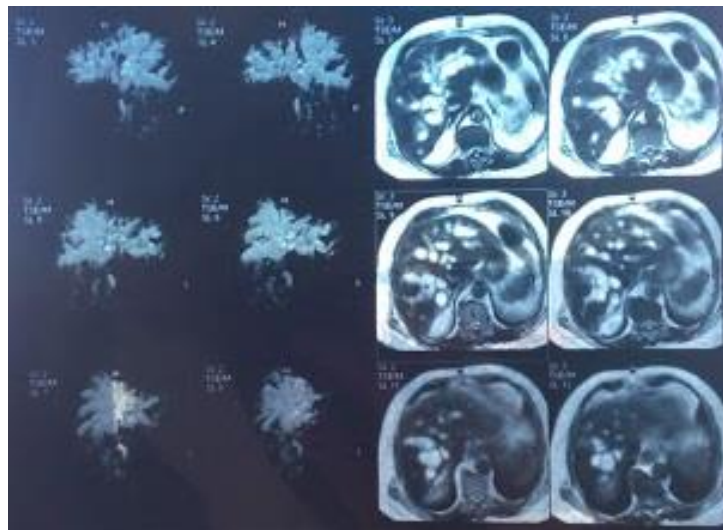


Фиг. 19

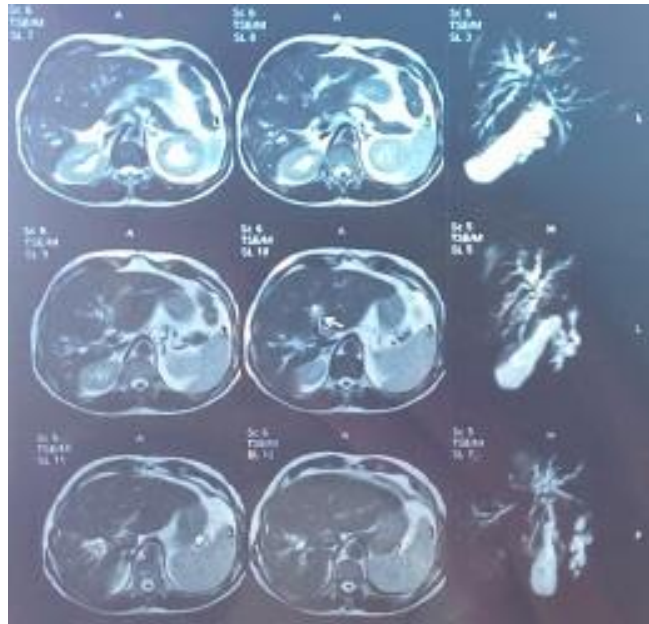


Фиг. 20 С.Н.А., 84 г., ИЗ 11168/788, 2003 г., МРХПГ данни за тумор на Klatskin IV с тежка интрахепатална холестаза във връзка с туморния процес. Препятствието не обтурира напълно жлъчните пътища - личи сравнително неразширения холедох.

Фиг. 20



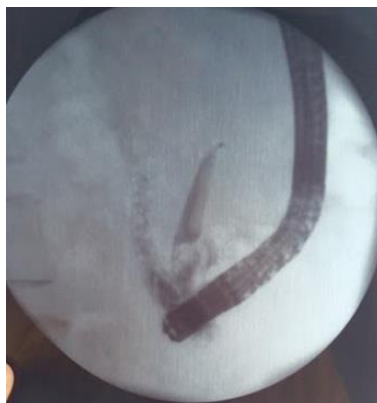
Фиг. 21 М.С.Б., 61 г., ИЗ 2830/220, 2002 г., МРХПГ данни за тумор на Klatskin IV, с изразена екстра- и интрахепатална холестаза, хидропс на жлъчния мехур във връзка с дефект в изпълването на ductus hepaticus communis и ductus choledochus до устието на ductus cysticus. Състоянието се свързва с хиперехогенна зона в областта на чернодробния хилус с хомогенна характеристика на сигналите. Не се установяват огнищни лезии в черния дроб.



Фиг. 21

Ендоскопските методи също намират приложение при изследването на туморите на ПЕХЖП. От тях приложение намират ФГДС и ЕРХПГ. Техният процент в изследваната група е съответно 5,2% и 16,1%. Те служат като ценен метод за отдиференциране на туморните процеси в областта на дисталния холедох и периампуларната зона, а също от диагностични могат да се превърнат в лечебни. При силно увредени и рискови пациенти, в напреднала възраст и коморбидитет, ендоскопското стентирание е за предпочитане и е метод на избор.

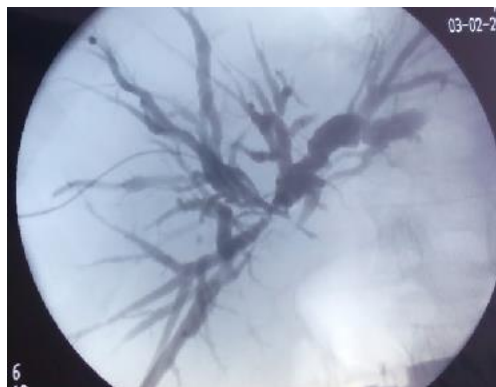
На Фиг. 22 е представена ЕРХПГ на мъж на 77 г., М.И.С., ИЗ 228/15, 2006 г., със злокачествен тумор на ПЕХЖП. След канюлиране и контрастиране на ductus choledochus се визуализира стенотичен участък на нивото на вливане на ductus cysticus.



Фиг. 22

ПТХ заема трето място сред образно-диагностичните изследвания. Широко приложим метод при увредени пациенти, рискови за оперативно лечение, с високи стойности на билирубина и тежки коагулационни нарушения. Интервенционалният метод от диагностичен се превръща в терапевтичен, при който може да се постави и стент или да се осигури вътрешен, външен или външно-вътрешен билиарен дренаж. Той може и да се използва като първи етап от лечението на пациентите с механичен иктер, след което те да се подготвят за оперативно лечение, след спадане стойностите на холестатичните ензими и стабилизиране на състоянието, позволяващо оперативно лечение под обща анестезия.

На Фиг. 23 е представена пациентка на 57 г., В.Л.З., ИЗ 3356/173, 2015 г., с образно-диагностични данни за стенотичен процес в областта на хилуса на черния дроб. След канюлирането на жлъчен път вдясно, се визуализира билиарното дърво с данни за разширени ИХЖП и пространство заемащ процес в областта на конfluенса на двата чернодробни канала, където се очертава стоп на контрастната материя.



Фиг. 23

➤ ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА И ПОДГОТОВКА НА ПАЦИЕНТИТЕ ПРИ ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ПРОЦЕДУРИ

Пациентите, хоспитализирани в клиниката се консултират с кардиолог, след провеждане на ЕКГ и рентгенография на бял дроб и сърце. При нужда се консултират със съответен специалист, като пулмолог, алерголог, ендокринолог и др. По-малко от 4% от изследваните лица са с

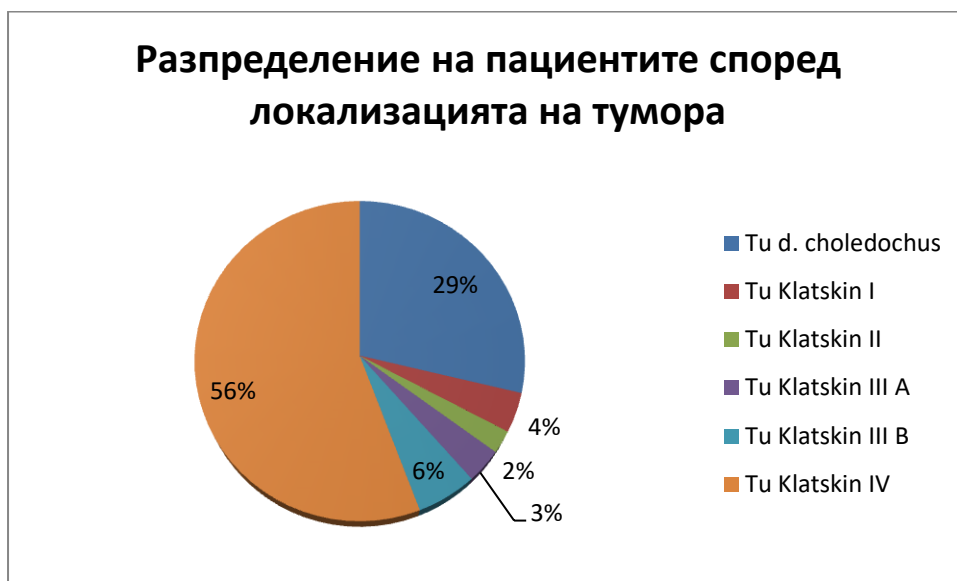
нормални стойности на серумния билирубин, като при 34% стойностите на общия билирубин достигат до 150 $\mu\text{mol/L}$. При останалите пациенти е налице тежък механичен иктер, като при 24% от тях нивата на общия билирубин са над 350 $\mu\text{mol/L}$. Това налага прилагане на инфузионна терапия при повече от 95% от тях. Хепатопротектори са приложени при 52,07%. За намаляване на нивото на билирубина са използвани осмотични диуретици /Манитол/ при 82,18%, бримкови диуретици /Фуросемид/ при 22,98%. За коригиране на анемичния синдром е извършена хемотрансфузия на еритроцитна маса при 13,79%, коригиране на хемостазния статус при 14,94%, приложение на витамин К при 22,36%, Дицинон – при 14,94%. Антибиотична профилактика е извършена при 20,12%, а антибиотична терапия – при 78,16%. (Табл. 6).

Табл. 6 Схематично представяне на подготовката при оперираните и неоперираните пациенти с тумори на ПЕХЖП.

Вид подготовка	% пациенти, при които е приложена
Инфузионна терапия	95%
Хепатопротектори	52,07%
Осмотични диуретици	82,18%
Бримкови диуретици	22,98%
Хемотрансфузия	13,79%
Коригиране на хемостазата	14,94%
Приложение на витамин К	22,36%
Приложение на Дицинон	14,94%
Антибиотична профилактика	20,12%
Антибиотична терапия	78,16%

➤ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧНИ ДАННИ

• ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ТУМОРИТЕ



Фиг. 24

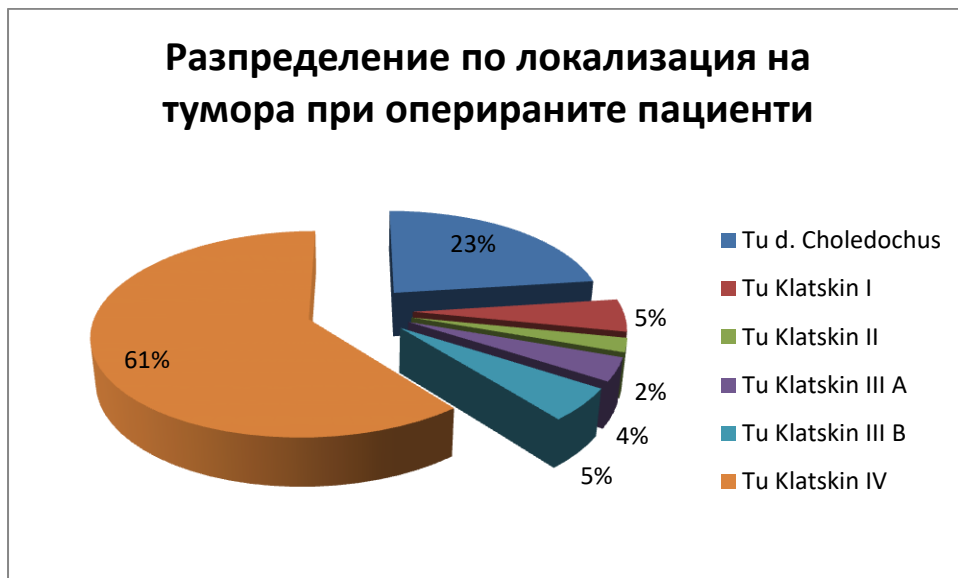
От Фигура 24 се вижда, че най-честата локализация е засягането на жлъчното дърво в хилуса, едновременно на двата хепатални канала по типа на Klatskin IV (56%). С означението „Tu d. choledochus“ са представени злокачествените тумори на ЕХЖП, в мястото на вливане на ductus cysticus в хепатико-холедоха, дискутиран като анатомична структура по-горе.

На следващата Табл.7 е представен Хи-квадрат критерия (Chi-Square) за проверка на статистически значима разлика на диагнозите.

Табл. 7	
	Диагноза
Chi-Square(a)	172,452
df	4
Asymp. Sig.	,000
Exact Sig.	,000
Point Probability	,000

Хи-квадрат критерият показва, че има статистически значима разлика между диагнозите ($p < 0,0001$) и туморите на Klatskin IV са по-чести от туморите с другите описани локализации.

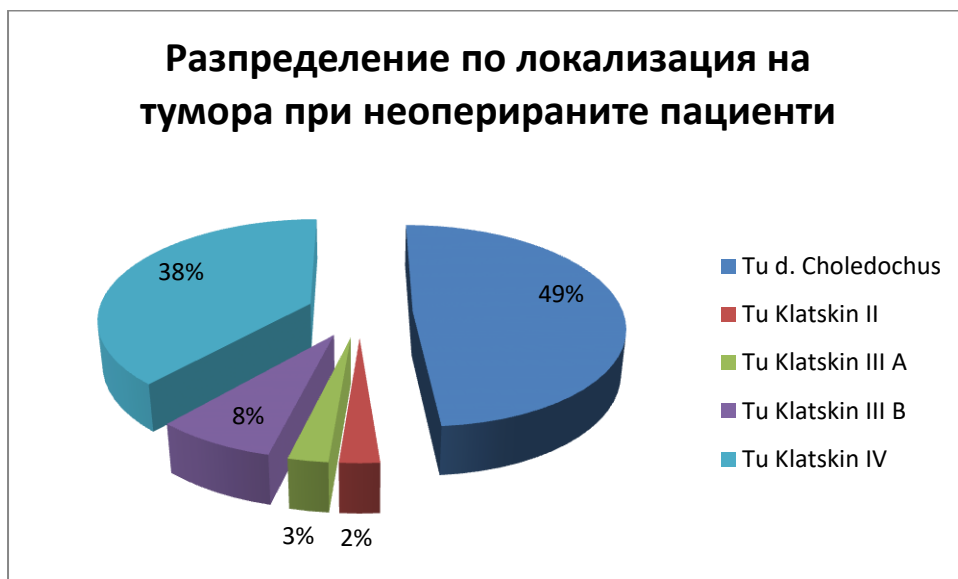
На Фиг. 25 е представено разпределението по локализация на тумора при оперираните пациенти:



Фиг. 25

От данните става ясно, че 61% се пада на туморите тип Klatskin IV, следвани от туморите на хепати-кохоледоха, представени на фигурата като Tu d. Choledochus (23%).

Разпределението при неоперираните пациенти е представено на Фиг. 26:



Фиг. 26

Най-голям дял се пада на туморите на хепатико-холедоха (49%), следвани от туморите по типа Klatskin IV, а най-малък – на туморите Klatskin II. Високият процент на туморите на хепатико-холедоха (Tu d.

Choledochus) и туморите по типа Klatskin IV при неоперираните пациенти в изследваната група се свързва с по-напредналата възраст при тях, наличието на коморбидност и авансиране на заболяването.

Направи се и взаимно честотно разпределение по диагноза и пол. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима разлика между диагнозата и пола в изследваната група, от която е направена извадката ($p=0,957$). Данните са представени на Табл. 8

Табл. 8

Хи-квадрат тест						
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,161(a)	5	,949	,953		
Likelihood Ratio	1,173	5	,947	,954		
Fisher's Exact Test	1,316			,957		
Linear-by-Linear Association	,009(b)	1	,924	,944	,475	,028
N of Valid Cases	174					

Извършено бе и изследване на взаимното честотно разпределение по диагноза и възраст. Резултатите са изложени на Табл. 9. Точният критерий на Фишер (Fisher's Exact Test) показва, че няма статистически значима зависимост между диагнозата и възрастовите групи в изследваните лица, от която е направена извадката ($p=0,915$).

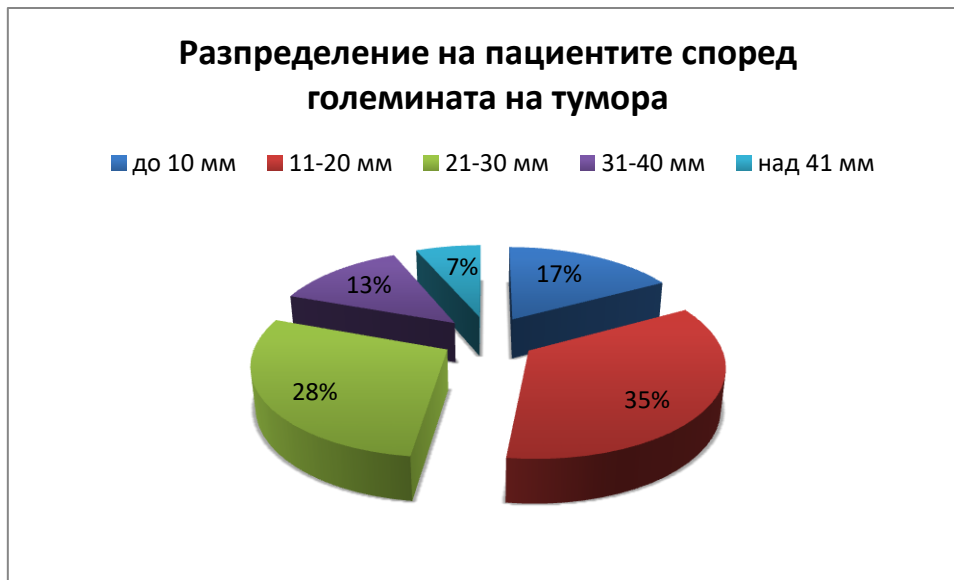
Табл. 9

Хи-квадрат тест									
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval		Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	8,664(a)	15	,894	,915(b)	,908	,922			
Likelihood Ratio	11,105	15	,745	,859(b)	,850	,868			
Fisher's Exact Test	8,877			,908(b)	,900	,915			
Linear-by-Linear Association	,053(c)	1	,818	,830(b)	,821	,840	,409(b)	,396	,422
N of Valid Cases	174								

- ГОЛЕМИНА НА ТУМОРИТЕ

Обикновено туморите на ПЕХЖП са с малки размери, имат бавен растеж и затова трудно се диагностицират в начален стадий. На Фиг. 27 е представено процентното разпределение на изследваната група, според големината на туморите.

Фиг. 27



- СТАДИЙ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

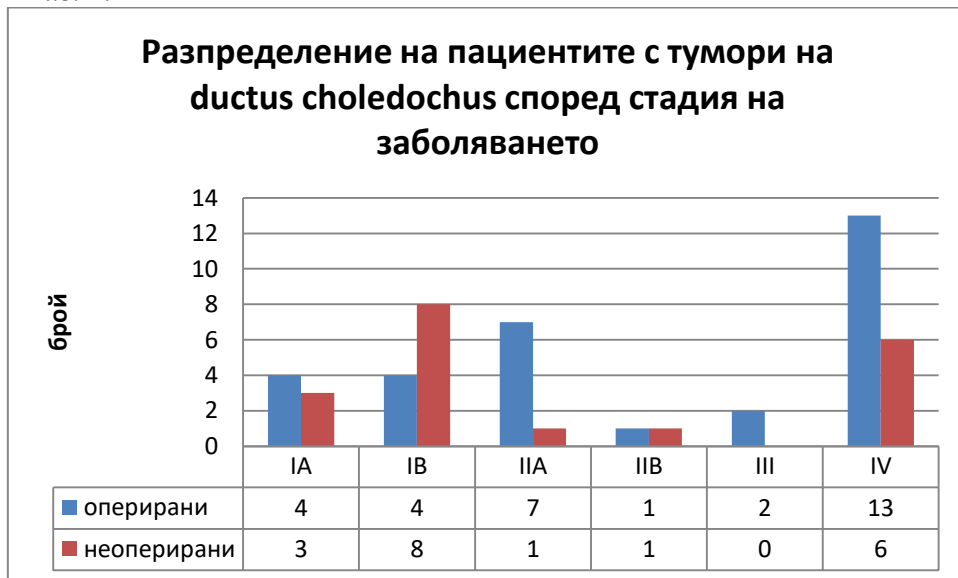
Според последната утвърдена класификация на TNM от AJCC Cancer Staging Manual, 7-мо издание от 2009 година, изследваните пациентите са разделени и стадираны в две групи. Оперираните пациенти са стадираны след патохистологичното изследване на материалите, а неооперираниите пациенти са стадираны клинично с помощта на образно-диагностичните и инструментални методи. На Фиг. 28 е представено разпределението по стадий на туморите на Klatskin.

Фиг. 28



На Фиг. 29 е представено разпределението на оперираните и неоперираните случаи, при локализация на туморния процес в областта на хепатико-холедоха (ductus choledochus).

Фиг. 29



Направихме статистическа обработка на данните и при изследване на Хи-квадрат критерия (Chi-Square) установихме, че почти половината от изследваните лица са в IV стадий, което е статистически

значима разлика между стадиите ($p < 0,0001$). Данните са представени на Табл. 10.

Табл. 10	
	Стадии
Chi-Square(a)	47,287
df	3
Asymp. Sig.	,000
Exact Sig.	,000
Point Probability	,000

На следващата Фиг. 30 е представено разпределението според лимфния статус.

Фиг. 30



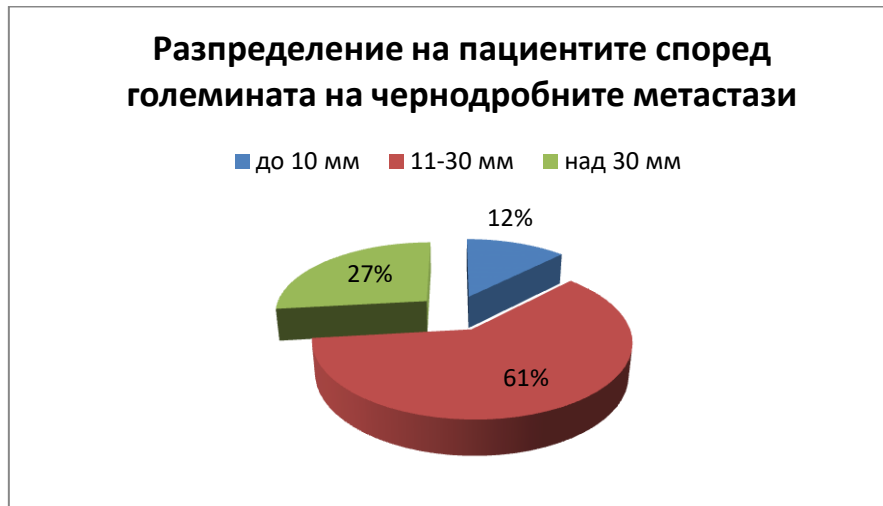
При 32% от изследваната група се установяват наличие на далечни метастази в черния дроб (Фиг. 31). Солитарни лезии се установяват при 12%, а множество вторични лезии – при 18%.

Фиг. 31



Най-голям е дялът на лезиите с големина между 11 мм и 30 мм (61%). Схематичното разпределение на пациентите според големината на вторичните новообразувания в черния дроб са представени на Фиг. 32.

Фиг. 32



Лоша прогноза е наличието на периневрална инвазия. Такава е установена при 29% от пациентите (Фиг. 33).

Фиг. 33



При авансиралите карциноми се установява различна степен на инфилтрация към разположените в съседство или отдалечени структури. Степента на разпространение на злокачествените процеси е представена на следващата Фиг. 34.

Фиг. 34

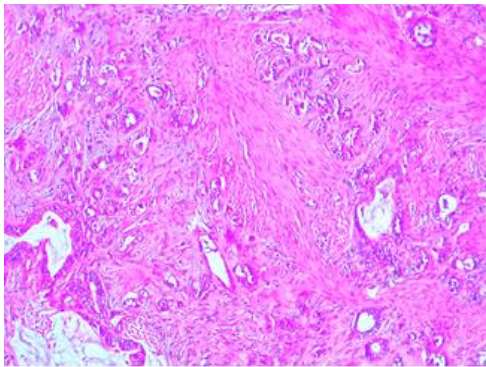


Високият процент на случаите в IV клиничен стадий (над 50%), наличието на положителен нодален статус при около 1/3 от тях, също толкова процента с наличие на вторични лезии в черния дроб, периневрална инвазия, инфилтрация към описаните по-горе структури (60,35% инфилтрация към чернодробния паренхим и жлъчния мехур), възпрепятства извършването на радикална операция. Като ко-фактори за палиативни намеси се добавят придружаващите заболявания, тежкото общо състояние и напредналата възраст.

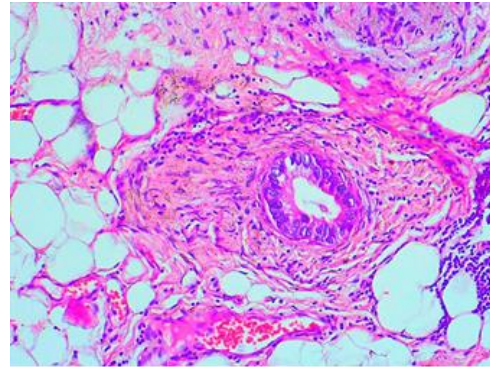
- **ХИСТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА И СТЕПЕН НА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ НА ТУМОРА**

Хистологична верификация е установена при 107 от оперираните пациенти и при 2 от неоперираните. Негативна хистология има в случаите с иноперабилни тумори на жлъчните пътища и извършени палиативни намеси, основно с билиарна деривация (28 пациенти). При неоперираните хистологично доказване на заболяването е направено чрез перкутанна биопсия на вторични лезии. При 98% диагнозата е потвърдена чрез трайно хистологично изследване, а при 2% - чрез цитология. От всички 109 случаи

на хистологична верификация, 107 са с картината на аденокарцином и само при 2 хистологията е на плоскоклетъчен карцином на жлъчните пътища.



Фиг. 35



Фиг. 36

На Фиг. 35 е представен умеренодиференциран аденокарцином на ПЕХЖП с наличие на билиарен и интестинален фенотип – инвазия сред мускулни влакна, оцветяване Н&Е, x100. На Фиг. 36 е представена интраневрална инвазия сред меки тъкани при същия карцином, оцветяване Н&Е, x400 (Бу 1613/24.06.2014 г., Е.К.Г., ИЗ 16170/821, 11.06.2014 г.).

Степента на диференциация на туморите при изследваните пациенти е представена на Фиг. 37. Използвана е тристепенната скала на грейдинг на туморите (G): G1(високодиференциран), G2 (умеренодиференциран) и G3 (нискодиференциран).



Фиг. 37

От статистическото представяне става ясно, че 44% от случаите са с умеренодиференциран аденокарцином, следвани от нискодиференцирания тип тумори (24%). Високият процент на последните е свързан с по-агресивен ход на заболяването и по-лоша прогноза.

➤ НЕОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ

В КОЧПХ рутинно се прилага ПТХ с или без стентирание или поставяне на външен, вътрешен или външно-вътрешен билиарен дренаж при силно увредени пациенти и тежък механичен иктер. Неоперативно са лекувани 39 от пациентите с КПЕХЖП. При 2 от тях е приложена консервативна реанимационна терапия чрез водно-солеви разтвори, спазмолитици, диуретици и др. При останалите 37 са извършени интервенционални процедури насочени за палиативно разрешаване на механичния иктер. Предоперативно дрениране на механичния иктер е извършено при 39 пациенти (28,89%). При 19 (48,72%) от тях е извършена ЕРХПГ/с или без стентирание и при 20 (51,28%) – ПТХ. На Фиг. 38 е представено процентното разпределение на неоперираните случаи.

Фиг. 38



От схемата се вижда, че превалират случаите на ПТХ (80%). Този метод се предпочита, поради лесното изпълнение на процедурата при дилатирани интрахепатални жлъчни пътища, използване на локална анестезия и липса на необходимост от приложение на обща анестезия, особено при уведените пациенти, малък процент на усложнения. Едва при 7,69% от пациентите е установена умерена до тежка хемобилия, налагаща хемотрансфузия за корекция на анемичния синдром.

➤ ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ И РАНЕН СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД

За периода 2001 г. – 2016 г. в КОЧПХ са оперирани 135 пациенти със злокачествени тумори на ПЕХЖП. Радикално оперирани са 27,41% от пациентите. На Фиг. 39 е представено разпределението на радикалните оперативни намеси при пациентите с КПЕХЖП. При всички пациенти е извършена и холецистектомия, като част от обема на операциите, освен при пациентите, които преди това не са били холецистектомирани.

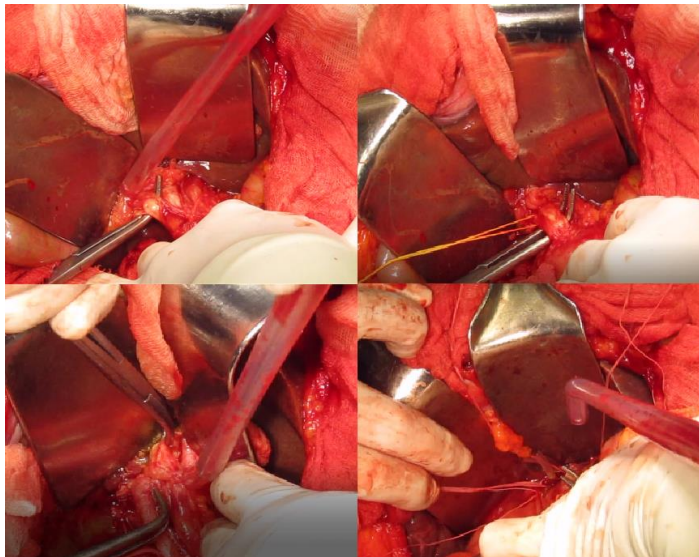
Фиг. 39



Около 66% от радикалните операции се падат на резекциите на туморите на билиарното дърво с последваща билио-дигестивна анастомоза (Resectio viarum biliarum. Bihepatico-jejunostomia и Resectio viarum biliarum. Hepatico-jejunostomia). В КОЧПХ е възприето протезирането на тези анастомози със силиконов дрен, който се фиксира за анастомозата с резорбируем шев. Възстановяването на жлъчния пасаж при радикалните операции обикновено е с термино-латерална хепатико- или бифуркацион-йеюностомия на дълъг Ру сегмент.

На Фиг. 40 е представена жена на 65 г., Й.А.М., ИЗ 13323/750, 2016 г. с тумор на Klatskin IV тип. При нея е извършена холецистектомия, резекция на жлъчните пътища, черния дроб и лимфна дисекция.

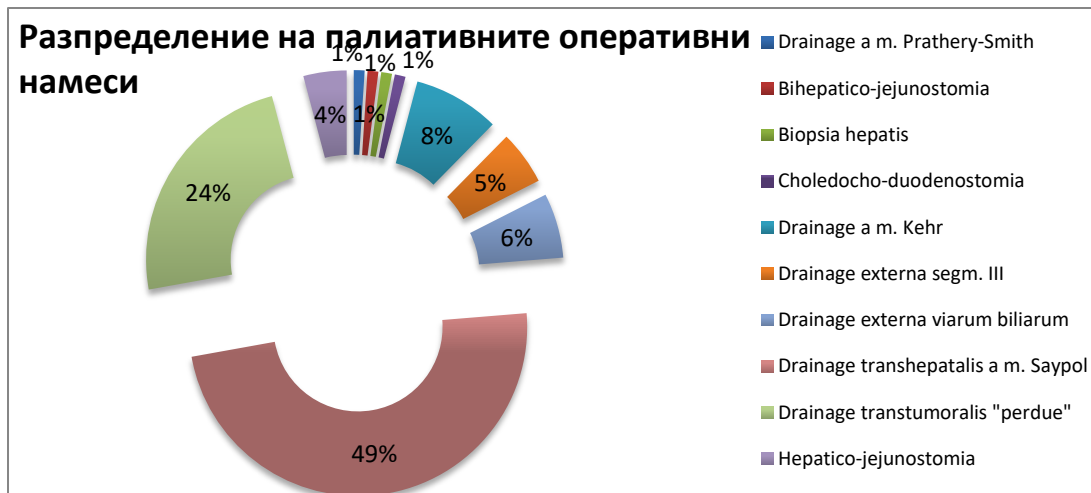
Фиг. 40



Отстраняването на злокачествения тумор и свързана с него радикална резекция на черния дроб е извършена при 11% от пациентите. При тях е отстранен и lobus caudatus. В останалите 18% е извършена резекция на тумора с последваща реконструкция на жлъчните пътища чрез билио-билио анастомоза. Обикновено тези анастомози са протектирани с външни дренажи по типа на трансхепаталното дрениране по Sauro или външен дренаж по типа на Vishnevsky. При 5% е извършена ДХПЕ а m. Whipple. Такива са случаите, които обхващат хепатико-холедоха в неговата проксимална част и с разпространение по хода на ЕХЖП, с наличие на увеличени лимфни възли около главата на панкреаса и по хода на хепатодуоденалния лигамент. Ето защо и нашето поведение е, както при периампуларните тумори.

При всички радикални операции наред с резекция на тумора в чисти резекционни линии, е извършена и лимфна дисекция.

На Фиг. 41 е представено разпределението на палиативните операции.



Фиг. 41

Представено е разнообразието от начини за дрениране при пациентите с авансирал карцином на ПЕХЖП и механичен иктер. Вижда се, че предпочитан метод е трансхепаталният външно-вътрешен дренаж по Saypol (49%), следван от вътрешния транстуморен дренаж (24%), при който се поставя транстуморно полиетиленов дрен. Последният „бужира“ жлъчния канал и позволява дрениране на билиарното дърво. Обикновено този дрен се фиксира с помощта на резорбируем шев за стената на канала. Методът е високоефективен при авансирани случаи, при силно увредени пациенти, при които се налага да се скъсят оперативната травма и време. Не сме наблюдавали рецидив на иктера при проследените пациенти до края на живота им. На трансхепаталния външно-вътрешен дренаж по типа на Prathery-Smith се пада 1% от извършените операции. При възможност за осъществяване, той е за предпочитане, тъй като при него дренът преминава дистално през papilla Vateri в дуоденума. Това позволява извършване на по-добър контрол на дрена, промивки, както и локална антибиотична терапия.

Външен билиарен дренаж е извършен при 19% от пациентите, съответно Drainage a m. Kehr при 8%, Drainage externa segm. III – при 5% и Drainage externa viarum biliarum – при 6%. Последният метод е приложен при пациенти с авансирани карциноми на хепатико-холедоха, при които е извършена холецистектомия и с фиксиране на трансцистичен

полиетиленов дрен за осъществяване на външен билиарен дренаж. Това са крайно авансирани случаи, с невъзможност за резекция и трансхепатален дренаж, при увредени пациенти и данни за вторични лезии в черния дроб и коремната кухина. При тях е предпочетен метод за билиарно дрениране, с най-кратко оперативно време и минимална оперативна травма.

Билио-дигестивни анастомози с палиативна цел са извършени при 6% от изследваните лица. Тези анастомози са протезирани с полиетиленов дрен тип „perdue“.

Като метод за купиране на болката се използва ганглиектомия на plexus coeliacus и химическа спланхицектомия. Хирургична ганглиектомия е осъществена при 12% от авансиралите КПЕХЖП, а химическа спланхицектомия чрез инжектиране на 10 до 20 мл 50% разтвор на етилов алкохол – при 7%. Това е възможно в случаите с успешна интраоперативна идентификация на plexus coeliacus, едностранно или двустранно.

➤ СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ И УСЛОЖНЕНИЯ

В ранния следоперативен период, усложнения са регистрирани при 49 от оперираните пациенти (36,30%). Условно са разделени на две групи: хирургични и нехирургични. Броят на типовете усложнения е по-голям от броя на пациентите, поради факта, че при някои се наблюдават повече от едно. Честотното им разпределение е представено на Табл. 11.

Табл. 11

Хирургични усложнения	Брой
Супурация на раната	2
Инсуфициенция на анастомозата/билирея	14
Издаднал трансхепатален дрен	2
Холангит/холангиохепатит	10
Хеморагия	9
Абсцес/перитонит	2
Панкреатит	7

Персистиращ иктер	12
Общо	58

От таблицата се вижда, че най-голяма е честотата на усложненията, свързани с изтичане на жлъчка от дренажите, дължащи се на инсуфициенция на анастомозата. След тях се нарежда персистиращият иктер при оперираните пациенти, наблюдаван при 12% от тях и възпалителните усложнения на черния дроб и жлъчните пътища – 10%. Нехирургичните усложнения са представени на Табл. 12.

Табл. 12

Нехирургични усложнения	Брой
Пневмония	3
Белодробен застой	1
Плеврален излив	1
Остър инфаркт на миокарда	2
Сърдечно-съдова недостатъчност, ритъмни нарушения	4
Психоза	5
Сепсис	5
Общо	21

Повечето от усложненията са овладяни консервативно. При 12 пациенти е извършена реоперация (8,89%). На Табл. 13 е представено разпределението на причините за реоперациите.

Табл. 13

Причина за реоперация	Брой
Кръвоизлив	5
Инсуфициенция на анастомозата/билирея	4
Абсцес/перитонит	2
Панкреатит	1
Общо	12

Ранната следоперативна смъртност е 16,29%. Тя е свързана основно с нехирургичните усложнения. На Табл. 14 са представени причините за смърт.

Табл. 14

Причина за смъртта	Брой	%
Сърдечно-съдова недостатъчност, ритъмни нарушения, остър коронарен синдром	12	54,54
Хепато-ренален синдром	4	18,18
Карциномна интоксикация/ Полиорганна недостатъчност	3	13,64
Дихателна недостатъчност (бронхопневмония, изливи, белодробен оток)	3	13,64
Общо	22	100

При пациентите подложени на ПТХ или ЕРХПГ се наблюдавани ранни усложнения при 7,69% от тях. Такива са персистиращ иктер, остър коронарен синдром и сепсис, регистриран при 3 от изследваните лица. Ранната смъртност е 2,56% и е свързана с остра сърдечно-съдова недостатъчност.

➤ БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ

Средният болничен престой на пациентите с КПЕХЖП е 13,78 дни. Средният престой за неоперираните пациенти е 10,41 дни, а за оперираните – 14,7 дни. Изчисленият среден предоперативен престой е 3,42 дни, а следоперативният – 11,30 дни.

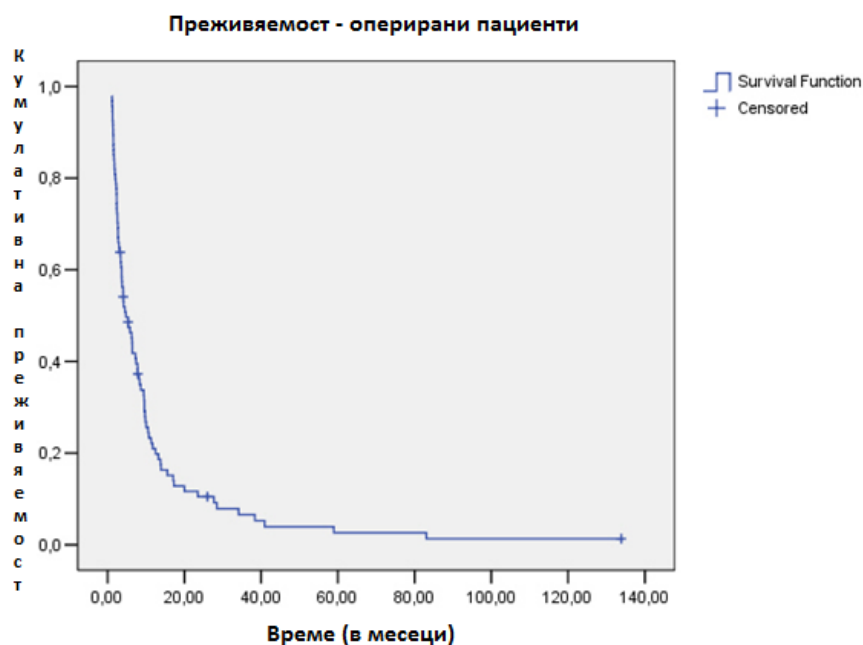
➤ ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Проследяването на преживяемостта на пациентите с КПЕХЖП в КОЧПХ е до петата година от заболяването. Изчислени са едногодишната, тригодишната и петгодишната преживяемост. Стойностите на последните са съответно 15%, 5% и 2%. Изчисленията са направени с помощта на метода на Каплан-Майер и данните са представени в месеци. Преживяемостта на оперираните и неоперираните пациенти е представена на Табл. 15.

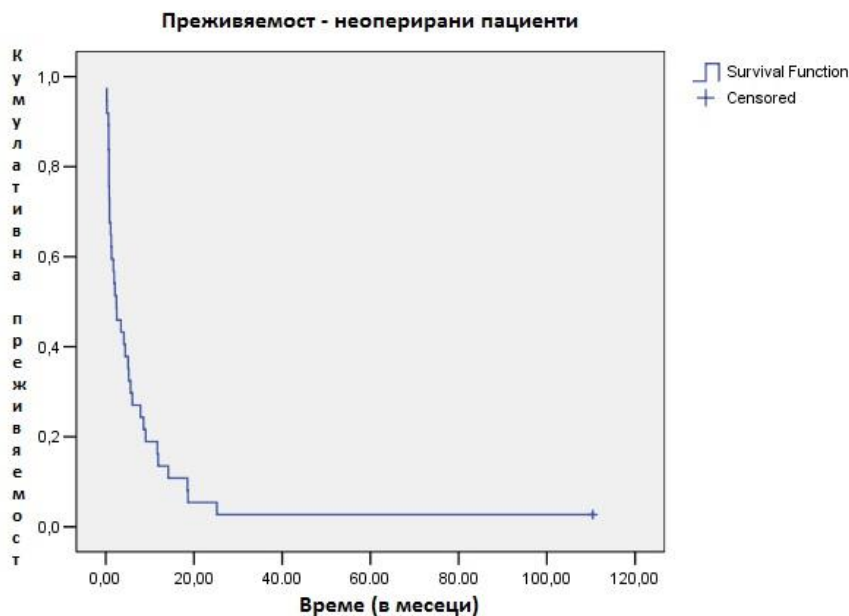
Табл. 15

	Средна и медианна преживяемост							
	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Оперирани	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896
Неоперирани	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

От таблицата се вижда, че изчислената медианна преживяемост е по-висока за оперираните пациенти и е съответно 4,764 месеца при 95% доверителен интервал 2,632 - 6,896 месеца. Изчислената средна преживяемост за оперираните пациенти е 11,216 месеца при 95% доверителен интервал 7,067 – 15,364 месеца. Преживяемостта при неоперирани пациенти е почти двойно по-ниска. Установената медианна преживяемост е 2,431 месеца при 95% доверителен интервал 0,395 – 4,467 месеца. Същите данни могат да се представят и графично на Фиг. 42 и Фиг. 43.



Фиг. 42



Фиг. 43

По отношение на пола, се наблюдава разлика в преживяемостта при неоперираните пациенти. Такава разлика обаче не се установява при оперираните. На следващата Табл. 16 е представена медианната преживяемост в зависимост от пола при неоперираните и оперираните пациенти.

Табл. 16 Средна и медианна преживяемост при неоперираните пациенти								
Пол	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Мъже	11,553	4,813	2,120	20,985	5,092	1,522	2,110	8,075
Жени	2,484	,922	,676	4,291	1,248	,571	,129	2,368
Общо	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467
Средна и медианна преживяемост при оперираните пациенти								
Пол	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Мъж	11,629	2,666	6,404	16,853	3,778	,922	1,972	5,585
Жени	9,789	3,203	3,511	16,067	6,374	,927	4,556	8,192
Общо	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896

От таблицата се вижда, че при неоперираните пациенти изчислената медианна преживяемост за мъжете е 5,092 месеца при 95% доверителен интервал 2,110 – 8,075 месеца, сравнена с тази при жените, която е съответно 1,248 месеца при 95% доверителен интервал 0,129 – 2,368 месеца. Установява се и статистически значима разлика между половете, изчислена чрез метода на Log Rank ($p=0,008$) – Табл. 17.

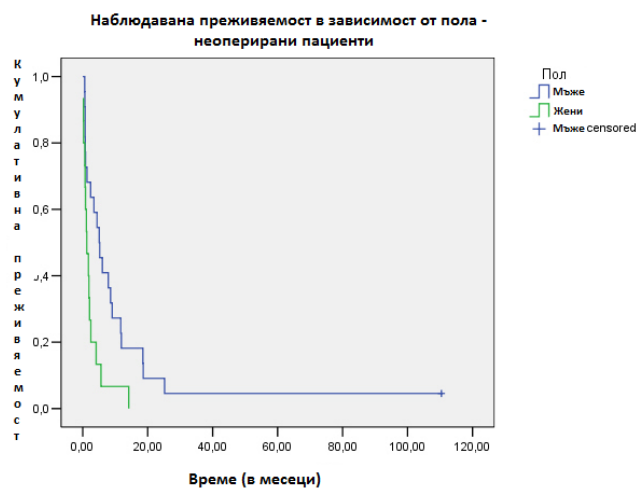
Табл. 17 Сравнение на двойки при неоперираните пациенти

	Пол	Мъже		Жени	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Мъже			6,933	,008
	Жени	6,933	,008		

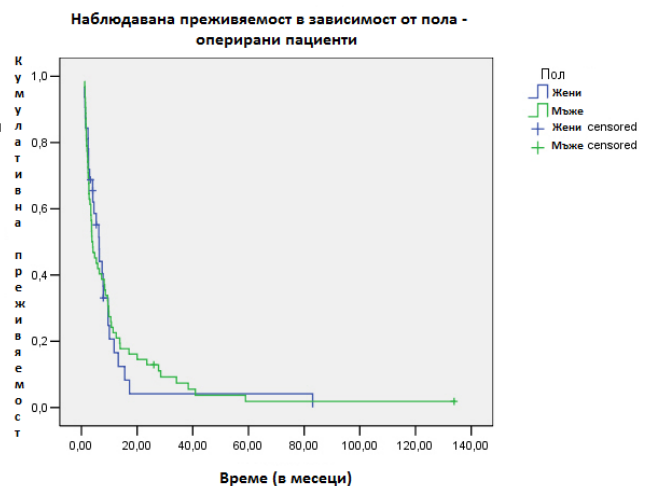
При оперираните пациенти, разликата в медианната преживяемост на мъжете и жените е почти два пъти по-голяма, в полза на последните (съответно 3,778 и 6,374), без това обаче да е статистически значимо ($p=0,898$).

Графичната зависимост на преживяемостта от пола е представена на Фиг. 44 и Фиг. 45.

Фиг. 44



Фиг. 45



По отношение на възрастта не се наблюдава сигнификантна разлика в преживяемостта, както при оперираните, така и при неоперираните пациенти (съответно $p=0,653$ и $0,307$).

При съпоставяне на преживяемостта и диагнозите сред двете групи пациенти, се установява разлика в преживяемостта при неоперираниите, която има статистически значима стойност. На следващата Табл. 18 е представено разпределението на стойностите в групата на оперираниите.

Табл. 18 Средна и медианна преживяемост в зависимост от диагнозата (оперирани)

Диагноза	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Tu d. Choledochus	12,918	5,895	1,363	24,472	3,778	,424	2,948	4,609
Tu Klatskin I	17,202	10,806	,000	38,382	5,848	3,815	,000	13,325
Tu Klatskin II	8,783	5,619	,000	19,797	3,647	,778	2,122	5,172
Tu Klatskin III A	26,554	18,875	,000	63,550	9,429	2,694	4,149	14,709
Tu Klatskin III B	12,816	4,470	4,055	21,577	8,345	2,064	4,300	12,390
Tu Klatskin IV	8,083	1,358	5,421	10,745	4,764	1,509	1,807	7,721
Общо	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896

Най-голяма медианна преживяемост сред оперираниите се наблюдава при пациентите с диагноза Tu Klatskin III A (9,426 месеца), а най-ниска – при пациентите с диагноза Tu Klatskin II (3,647 месеца), без да има статистически значима разлика между тях ($p=0,400$).

За групата на неоперираниите пациенти е взета под внимание средната преживяемост в зависимост от диагнозата. От Табл. 19 се вижда, че най-дълга преживяемост е отчетена при пациентите с Tu d. Choledochus и тя е 12,406 месеца, а най-кратка е средната преживяемост при Tu Klatskin II (2,431 месеца). Въпреки това сигнификантна разлика се установява между първата и петата група.

Табл. 19 Средна и медианна преживяемост в зависимост от диагнозата (неоперирани)

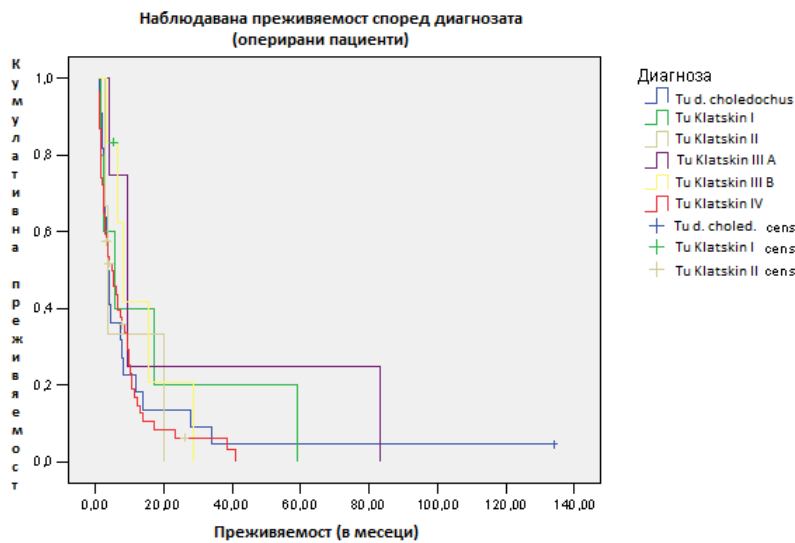
Диагноза	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Tu d. Choledochus	12,406	5,830	,980	23,833	2,497	4,182	,000	10,693
Tu Klatskin II	2,431	,000	2,431	2,431	2,431	.	.	.
Tu Klatskin III A	4,402	,000	4,402	4,402	4,402	.	.	.
Tu Klatskin III B	5,793	3,369	,000	12,397	5,224	4,051	,000	13,163
Tu Klatskin IV	3,135	1,291	,604	5,666	,854	,553	,000	1,938
Общо	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

Приложеният тест на Log Rank установява статистически значима разлика в преживяемостта на пациентите с диагнози Tu d. Choledochus и Tu Klatskin IV ($p=0,049$). Резултатите са представени на Табл. 20.

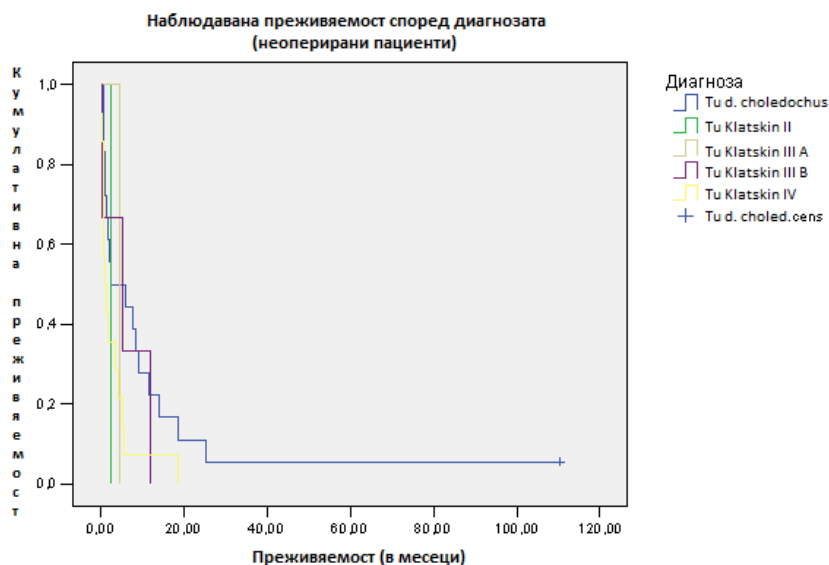
Табл. 20 Сравнение на двойки при неоперирани пациенти

	Диагноза	Tu d. Choledochus		Tu Klatskin II		Tu Klatskin III A		Tu Klatskin III B		Tu Klatskin IV	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Tu d. Choledochus			,253	,615	,119	,730	,228	,633	3,876	,049
	Tu Klatskin II	,253	,615			1,000	,317	,424	,515	,000	,991
	Tu Klatskin III A	,119	,730	1,000	,317			,424	,515	,176	,675
	Tu Klatskin III B	,228	,633	,424	,515	,424	,515			,506	,477
	Tu Klatskin IV	3,876	,049	,000	,991	,176	,675	,506	,477		

Кумулативната преживяемост на изследваните лица според диагнозата е представена на Фиг. 46 и Фиг. 47.



Фиг. 46



Фиг. 47

Направи се анализ на продължителността на живот при оперираните пациенти. За подпомагане на статистическата обработка на данните операциите са разделени в 4 групи. Към първата група (1) са причислени палиативните операции, свързани с външно дрениране на жлъчните пътища. Във втората група (2) са включени операциите свързани с външен и външно-вътрешен трансхепатален дренаж (Drainage transhepatalis a m. Saypol, Drainage transhepatalis a m. Prathery-Smith), както и операциите с вътрешно транстуморно дрениране на жлъчните пътища със „загубен“

дрен. Третата група (3) включва палиативните операции с билиодигестивни анастомози (холедохо-дуоденостомия, хепатико-йеюностомия, бихепатико-йеюностомия). В последната четвърта група (4) са включени радикалните оперативни намеси (дуоденохемипанкреатектомия по Whipple, резекция на жлъчните пътища, резекции на жлъчните пътища и черния дроб). На Табл. 21 са представени резултатите на изчислената преживяемост по отношение на съответната група оперативна намеса.

Табл. 21 Средна и медианна преживяемост в зависимост от вида операция

Групи операции	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
1	10,831	5,497	,057	21,606	2,694	,574	1,568	3,820
2	10,001	2,677	4,754	15,248	4,764	2,752	,000	10,157
3	6,637	2,628	1,486	11,787	3,647	2,694	,000	8,927
4	12,725	2,285	8,247	17,202	7,786	1,353	5,134	10,439
Общо	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896

Установената медианна преживяемост е най-висока за четвъртата група операции (радикални) и е 7,786 месеца с 95% доверителен интервал 5,134 – 10,439 месеца. Най-ниската медианна преживяемост в извадката е в първата група операции (свързани с палиативно външно дрениране на жлъчните пътища) – 2,694 месеца с 95% доверителен интервал 1,568 – 3,820 месеца. Последната е почти 3 пъти по-ниска от преживяемостта при радикалните операции. Установената зависимост е сигнификантна ($p=0,017$) и подробните резултати от теста на Log Rank (Mantel-Cox) са представени на следващата Табл. 22.

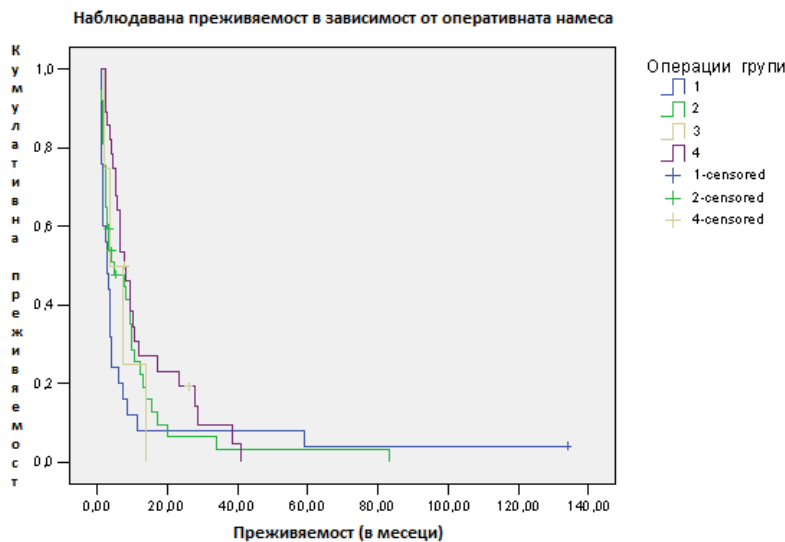
Табл. 22

Сравнение на двойки (опериранни пациенти)

	Операции-групи	1		2		3		4	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1			1,726	,189	,398	,528	5,707	,017
	2	1,726	,189			,160	,689	1,807	,179
	3	,398	,528	,160	,689			1,351	,245
	4	5,707	,017	1,807	,179	1,351	,245		

Медианната преживяемост при пациентите с трансхепатален дренаж – втората група, е 4,764 месеца с 95% доверителен интервал 0,000 – 10,157 месеца. Тази преживяемост е с 1,77 пъти по-висока от групата с палиативно външно дрениране и с 1,63 пъти по-ниска от преживяемостта при радикално оперираните. Последните обаче не показват статистически значима разлика.

Графичното представяне на кумулативната преживяемост според групата оперативна намеса е представено на Фиг. 48.



Фиг. 48

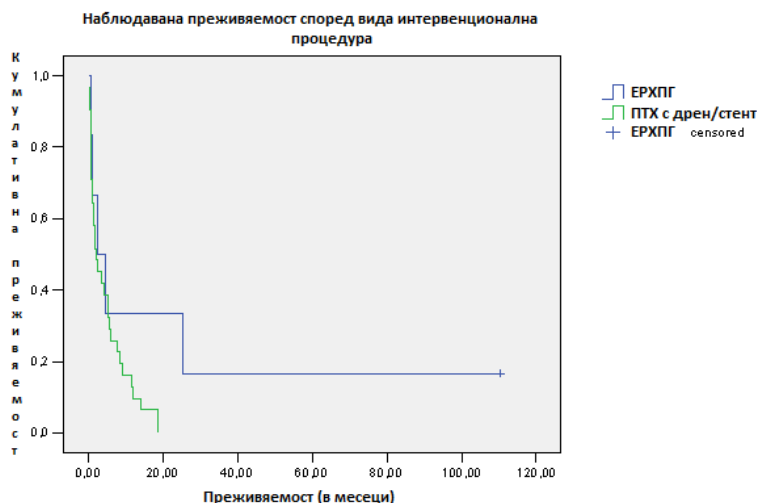
При неоперираните пациенти изчислената преживяемост според вида интервенционална процедура е представена на Табл. 23.

Табл. 23 Средна и медианна преживяемост според вида процедура при неоперираните пациенти

Вид процедура	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
ЕРХПГ	24,005	16,157	,000	55,672	2,431	2,173	,000	6,690
ПТХ с дрен/стент	4,754	,963	2,868	6,641	2,103	1,188	,000	4,432
Общо	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

От резултатите става ясно, че медианната преживяемост в двете групи е близка, без статистически значима разлика помежду им ($p=0,118$). Кривата е представена на Фиг. 49.

Фиг. 49



Като прогностичен фактор се явява радикалността на извършената операция. Изчислената медианна преживяемост при оперираните пациенти показва значителна разлика, която е почти 3 пъти по-голяма, в полза на радикално оперираните. Данните са представени на Табл. 24.

Табл. 24 Средна и медианна преживяемост според радикалността на оперативната намеса

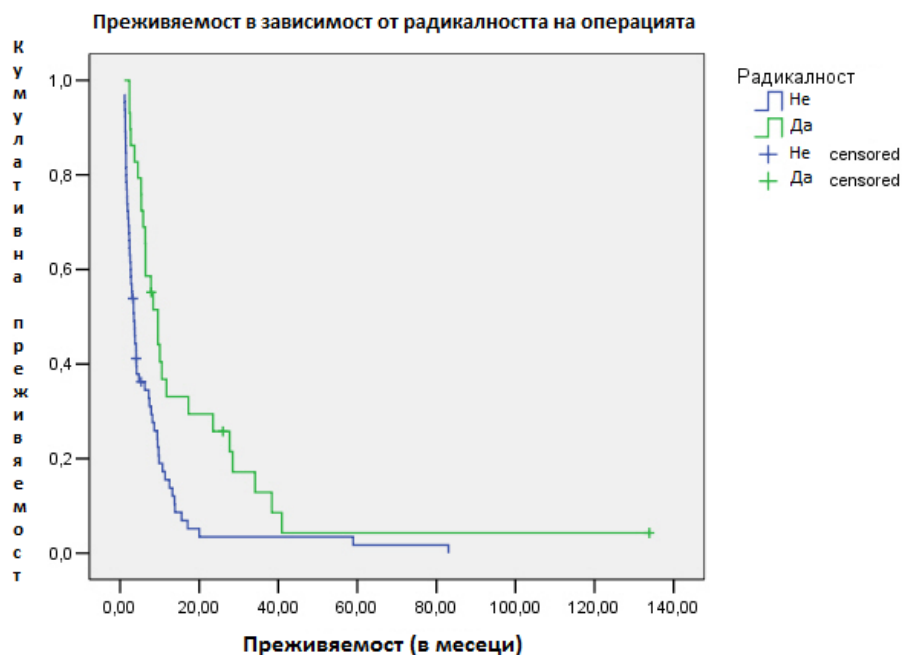
Радикалност	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Не	7,657	1,703	4,319	10,994	3,483	,462	2,576	4,389
Да	18,845	5,363	8,333	29,356	9,561	1,500	6,620	12,501
Общо	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896

За радикално оперираните пациенти медианната преживяемост е 9,561 месеца с 95% доверителен интервал 6,620 – 12,501 месеца. Преживяемостта при палиативно оперираните е 3,483 месеца с 95% доверителен интервал 2,576 – 4,389 месеца. Установената зависимост е статистически значима ($p=0,001$) и резултатите от извършения анализ е представен на Табл. 25. Това ни дава основание да смятаме, че извършването на радикална оперативна намеса се счита за важен прогностичен фактор по отношение на преживяемостта.

		Сравнение на двойки			
		Не		Да	
Log Rank (Mantel-Cox)	Радикалност	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
		Не			10,325
	Да	10,325	,001		

Представянето на кумулативната преживяемост според радикалността на операцията е дадено на Фиг. 50.

Фиг. 50

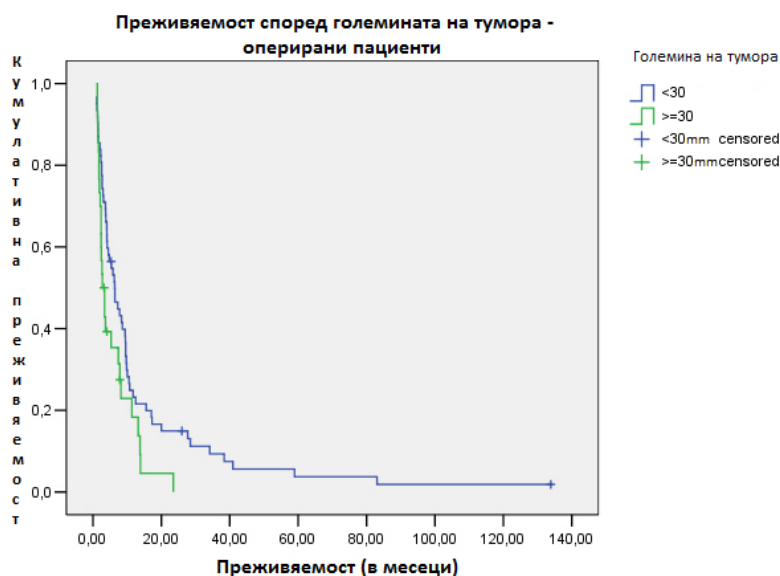


Големината на туморната формация играе важна роля за вземане на решение за оперативно лечение, преценка за извършване на радикална или

палиативна намеса, както и наличие на метастази, инфилтрация на жизнено важни структури. Изчислена е медианната преживяемост при двете групи от изследваните лица. В групата на оперираните се установи, че медианната преживяемост се увеличава с повече от два пъти при пациентите с големина на тумора по-малък от 3 см, отколкото при пациентите с тумори над 3 см. Установената връзка е статистически значима ($p=0,032$). Ето защо големината на тумора може да се използва като прогностичен фактор за преживяемостта. Данните са представени на Табл. 26 и Фиг. 51.

Табл. 26 Средна и медианна преживяемост според големината на тумора

Големина на тумора	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
<30 мм	13,655	2,947	7,880	19,431	6,374	1,369	3,691	9,057
>=30 мм	6,017	1,119	3,824	8,210	2,760	,630	1,525	3,994
Общо	11,407	2,159	7,176	15,639	5,290	,973	3,382	7,197



Фиг. 51

При неоперираниите пациенти медианната преживяемост при тумори под и над 3 см е близка, съответно 2,497 месеца и 2,103 месеца, без сигнификантна разлика помежду им ($p=0,573$).

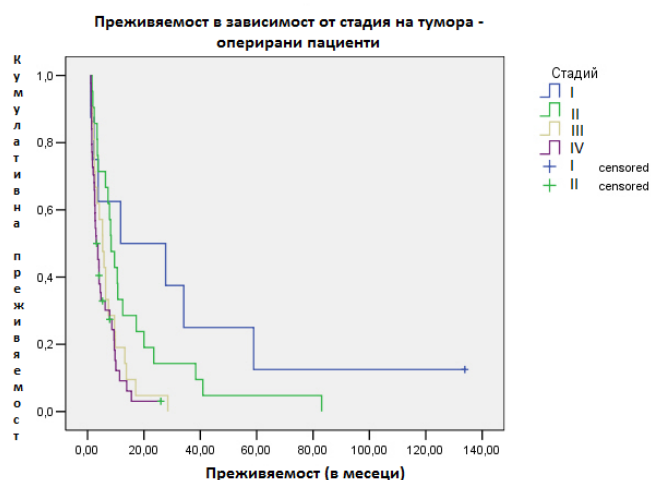
Очакван прогностичен фактор за преживяемостта е стадия на заболяването. Установяват се статистически значими разлики, както при оперираниите, така и при неоперираниите пациенти. На Табл. 27 и Табл. 28 са представени стойностите на преживяемостта в месеци при оперираниите.

Стадий	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
I	34,197	14,860	5,071	63,323	11,729	16,912	,000	44,877
II	15,274	4,143	7,154	23,394	8,345	1,353	5,692	10,998
III	7,132	1,442	4,305	9,960	5,355	1,278	2,850	7,861
IV	5,552	,851	3,885	7,219	3,088	,727	1,663	4,514
Общо	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896

	Стадий	I		II		III		IV	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	I			1,574	,210	5,013	,025	6,727	,009
	II	1,574	,210			4,114	,043	7,609	,006
	III	5,013	,025	4,114	,043			,956	,328
	IV	6,727	,009	7,609	,006	,956	,328		

От таблиците се вижда, че най-голяма преживяемост имат пациентите в I стадий -11,729 месеца, а най-малка е логично преживяемостта при тези в IV стадий – 3,088 месеца. Не се установява сигнификантна разлика между I и II, както и между III и IV стадий. В останалите случаи има статистически значима разлика в преживяемостта.

Графично данните да представени на Фиг. 52.



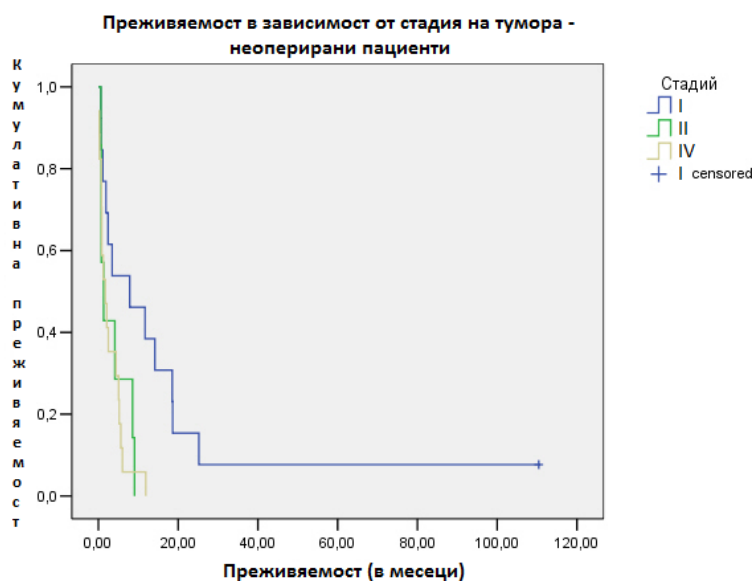
Фиг. 52

В групата на пациентите, подложени на интервенционален дренаж на жлъчните пътища, стадия на тумора също оказва влияние върху преживяемостта. На Табл. 29 е представена преживяемостта на тази група. Установява се статистически значима разлика между I и IV стадий. Стойностите на медианната преживяемост са съответно 7,852 месеца и 1,741 месеца, като разликата между тях е сигнификантна ($p=0,009$). В тази група липсват пациенти в III стадий.

Табл. 29 Средна и медианна преживяемост според стадия (неоперирани)

Стадий	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
I	16,665	7,819	1,340	31,989	7,852	5,551	,000	18,732
II	3,600	1,426	,805	6,394	1,314	,774	,000	2,832
IV	2,916	,756	1,434	4,398	1,741	,856	,063	3,420
Общо	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

Графично представяне на кумулативната преживяемост при неоперирани пациенти е представена на Фиг. 53.



Фиг. 53

Иктеричният синдром също се явява важен прогностичен фактор по отношение на преживяемостта. От направеният анализ се вижда, че изчислената медианна преживяемост общо за всички пациенти без иктер е 5,848 месеца, а при пациентите с иктер е съответно 2,366 месеца. На Табл. 30 е представен статистическия анализ.

Табл. 30 Средна и медианна преживяемост в зависимост от иктеричния синдром

Иктер	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Не	28,259	14,691	,000	57,054	5,848	1,471	2,965	8,731
Да	6,825	1,159	4,553	9,098	2,366	,345	1,688	3,043
Общо	8,108	1,465	5,238	10,979	2,431	,395	1,657	3,205

Log Rank анализът показва, че тази разлика е сигнификантна ($p=0,035$).

Табл. 31.

Табл. 31 Сравнение на двойки

	Иктер	Не		Да	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Не			4,432	,035
	Да	4,432	,035		

Изследвана бе прогностичната стойност на **инфилтрация на тумора върху преживяемостта**. Установи се, че **инфилтрацията на туморния процес към черния дроб и жлъчния мехур е важен фактор, оказващ влияние върху преживяемостта**. Не се установи статистически значима разлика в преживяемостта, както при оперираните, така и при неоперираните пациенти при инфилтрация от тумора на vena portae и нейни клонове, инфилтрация на arteria hepatica едностранно, както и инфилтрация на хепатодуоденалния лигамент. Приложените статистически тестове за оценка влиянието на факторите върху продължителността на живота са несигнификантни. Установени се статистическа разлика в групата на неоперираните случаи при двустранно засягане на arteria hepatica, както и инфилтрация на панкреас, стомах и дуоденум при групата на оперираните пациенти. Данните са представени на следващите Табл. 32, Фиг. 54 и Фиг. 55.

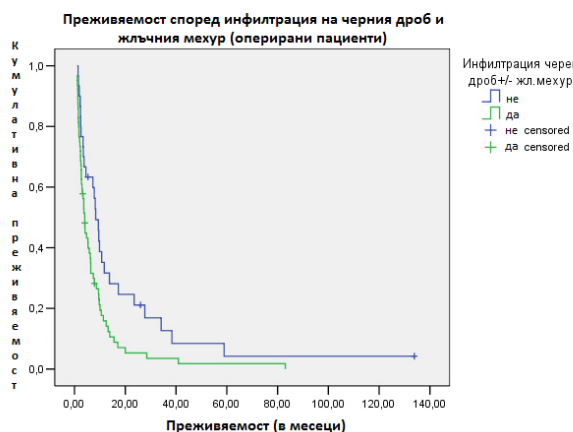
Табл. 32 Средна и медианна преживяемост при инфилтрация на черния дроб и жлъчния мехур

Наличие на инфилтрация	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Не (оперирани)	18,192	5,438	7,534	28,850	8,345	1,165	6,063	10,627
Да (оперирани)	7,879	1,622	4,700	11,058	4,041	,436	3,187	4,895
Общо (оперирани)	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896
Не (неоперирани)	10,536	4,295	2,118	18,953	3,450	1,423	,662	6,238
Да (неоперирани)	2,335	,614	1,132	3,538	1,314	,768	,000	2,820
Общо (неоперирани)	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

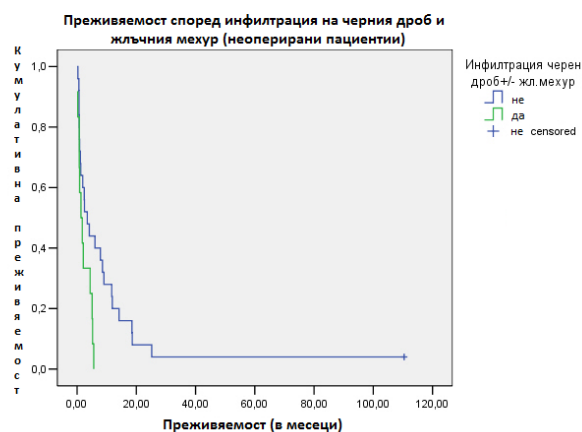
От Табл. 32 се вижда, че най-висока е преживяемостта при оперираните пациенти без наличие на инфилтрация на черния дроб и жлъчния мехур – 8,345 месеца с 95% доверителен интервал 6,063 – 10,627 месеца. Най-ниска е преживяемостта при неоперираните пациенти с наличие на инфилтрация на посочените структури – 1,314 месеца с 95% доверителен интервал 0,000 – 2,820 месеца. Съответните разлики в групата на оперираните и

неоперираните са статистически значими и съответните им **p** стойности са **0,013** и **0,023**.

Фиг. 54



Фиг. 55



При двустранно засягане на arteria hepatica в групата на неоперираните се установява статистически значима разлика. На Табл. 33 е представен анализът на данните.

Табл. 33 Средна и медианна преживяемост при инфилтрация на артерия хепатика двустранно

Наличие на инфилтрация	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Не (оперирани)	11,466	2,273	7,010	15,922	4,172	,830	2,547	5,798
Да (оперирани)	8,301	1,986	4,408	12,195	6,242	2,193	1,944	10,541
Общо (оперирани)	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896
Не (неоперирани)	8,089	3,051	2,109	14,068	2,431	1,158	,161	4,701
Да (неоперирани)	,230	,000	,230	,230	,230	.	.	.
Общо (неоперирани)	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

Направеният анализ по метода на Log Rank показва сигнификантност при неоперираните случаи ($p=0,000$) - Табл. 34.

Табл. 34 Сравнение на двойки

	Инфилтрация на артерия хепатика двустранно	Не		Да	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Не			16,761	,000
	Да	16,761	,000		

Такава разлика не се установява при оперираните, където р стойността е 0,960.

Подобна разнопосочна зависимост се установява и при изследване преживяемостта при пациентите с инфилтрация на панкреаса, дуоденума и стомаха. В групата на оперираните има статистически значима разлика в продължителността на живота ($p=0,000$), докато при пациентите подложени на интервенционални процедури – не се установява статистически значима разлика ($p=0,148$). Резултатите са представени на Табл. 35.

Табл. 35 Средна и медианна преживяемост при инфилтрация на панкреас, дуоденум и стомах

Наличие на инфилтрация	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Не (оперирани)	12,546	2,433	7,778	17,314	6,374	1,476	3,481	9,267
Да (оперирани)	3,167	,669	1,856	4,477	2,004	,689	,654	3,354
Общо (оперирани)	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896
Не (неоперирани)	8,075	3,052	2,094	14,056	2,431	1,158	,161	4,701
Да (неоперирани)	,723	,000	,723	,723	,723	.	.	.
Общо (неоперирани)	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

Лимфният статус е статистически значим предиктор за преживяемостта. Данните от изследваната популация са представени на Табл. 36.

Табл. 36 Средна и медианна преживяемост според лимфния стаус

Лимфен статус	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
(-) (оперирани)	14,420	3,156	8,234	20,606	7,786	2,491	2,903	12,670
(+) (оперирани)	5,411	,889	3,668	7,155	4,074	1,061	1,993	6,154
Общо (оперирани)	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896
(-) (неоперирани)	8,633	3,419	1,933	15,334	1,906	1,510	,000	4,865
(+) (неоперирани)	3,029	,950	1,167	4,891	2,497	,432	1,650	3,343
Общо (неоперирани)	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

Най-висока е медианната преживяемост при негативен лимфен статус и в групата на оперираните – 7,786 месеца с 95% доверителен интервал 2,903 – 12,670 месеца. Установената р стойност при оперираните пациенти е 0,004, което е статистически значимо. В групата на неоперираните няма статистически значима разлика в медианната преживяемост (p=0,408).

Друг важен предиктор на преживяемостта е наличието на чернодробни метастази и техния брой. Подробният статистически анализ показва сигнификантни разлики в преживяемостта в двете групи. Данните са представени на Табл. 37.

Табл. 37 Средна и медианна преживяемост според броя на чернодробните метастази

Брой чернодробни метастази	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
0 (оперирани)	14,223	2,851	8,634	19,812	7,786	1,084	5,661	9,912
1 (оперирани)	3,996	,852	2,327	5,665	3,647	,851	1,979	5,315
2 (оперирани)	1,462	,279	,915	2,009	1,183	.	.	.
>2 (оперирани)	3,953	1,126	1,747	6,160	2,333	,656	1,047	3,618
Общо (оперирани)	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896
0 (неоперирани)	10,931	4,454	2,201	19,661	3,450	2,273	,000	7,906
1 (неоперирани)	2,376	,965	,486	4,267	,854	,858	,000	2,537
2 (неоперирани)	,230	,000	,230	,230	,230	.	.	.
>2 (неоперирани)	2,431	,917	,635	4,228	,789	1,086	,000	2,918
Общо (неоперирани)	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

На следващите две Таблицы 38 и 39 е представен Log Rank (Mantel-Cox) анализ, при който се визуализира статистическата зависимост на броя лезии в черния дроб и отношението им към преживяемостта.

Табл. 38 Сравнение на двойки при оперираните пациенти

	Брой чернодробни метастази	0		1		2		>2	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			8,644	,003	20,324	,000	13,193	,000
	1	8,644	,003			5,125	,024	,487	,485
	2	20,324	,000	5,125	,024			3,121	,077
	>2	13,193	,000	,487	,485	3,121	,077		

Табл. 39 Сравнение на двойки при неоперирани пациенти

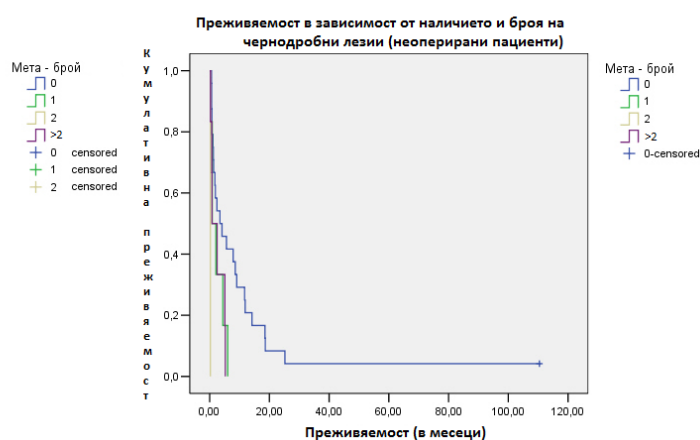
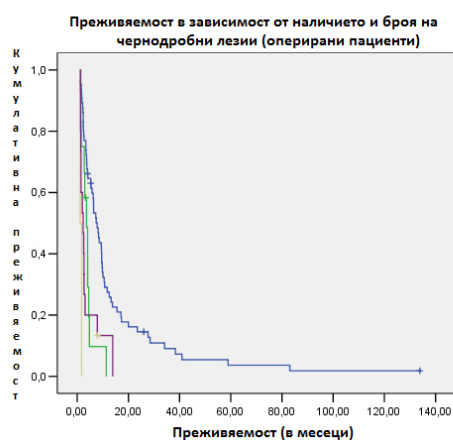
	Брой чернодробни метастази	0		1		2		>2	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			3,012	,083	24,000	,000	3,286	,070
	1	3,012	,083			1,824	,177	,093	,760
	2	24,000	,000	1,824	,177			6,000	,014
	>2	3,286	,070	,093	,760	6,000	,014		

При оперираниите пациенти наличието на лезии в черния дроб е силен предиктор върху преживяемостта. Средната преживяемост от 14,223 месеца при пациентите без метастази в черния дроб постепенно намалява и това е сигнификантно по отношение на останалите пациенти с 1, 2 или повече лезии (съответните стойности на p са **0,003**, **0,000** и **0,000**).

Кумулативната преживяемост е представена на Фиг. 56 и Фиг. 57.

Фиг. 56

Фиг. 57



Изследване на ролята на туморните маркери и връзката им с преживяемостта има важно място. Въпреки, че предоперативното изследване на серумното им ниво не е строго специфично, ролята им като важен предиктор и връзката им с преживяемостта е установена от нашето проучване. Изследвахме ролята на серумните стойности на СА 19-9 и СЕА предоперативно и взаимовръзката им с преживяемостта. На Табл. 40 е представена тази зависимост.

Стойност на СА 19-9	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
< 80 (оперирани)	18,127	4,785	8,749	27,505	9,758	8,136	,000	25,703
80 – 370 (оперирани)	7,577	1,411	4,811	10,343	6,407	3,857	,000	13,967
> 370 (оперирани)	9,060	4,188	,852	17,269	3,384	,711	1,990	4,778
Общо (оперирани)	11,378	2,307	6,856	15,900	4,107	1,650	,872	7,341
< 80 (неоперирани)	16,227	10,192	,000	36,204	1,906	2,493	,000	6,793
80 – 370 (неоперирани)	6,275	1,504	3,328	9,223	4,140	1,774	,662	7,617
> 370 (неоперирани)	2,613	1,159	,343	4,884	,854	,190	,482	1,226
Общо (неоперирани)	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

Изчислената медианна преживяемост при оперираните пациенти е 9,758 месеца, като постепенно с увеличаване стойностите на СА 19-9 в серума на пациентите, преживяемостта намалява съответно на 6,407 месеца и 3,384 месеца, без това обаче да е сигнификантно (съответно $p=0,78$ и $0,128$) – Табл. 41. Сигнификантна разлика в преживяемостта се установява при неоперираниите. Такава е налична между втората изследвана група с нива на туморния маркер между 80 U/ml и 370 U/ml и третата група с нива на маркера над 370 U/ml. Медианната преживяемост намалява от 4,140 месеца на 0,854 месеца ($p=0,043$). Данните са представени на Табл. 42.

	СА 19-9	< 80		80 - 370		> 370	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 80			3,105	,078	2,320	,128
	80 - 370	3,105	,078			,494	,482
	> 370	2,320	,128	,494	,482		

	СА 19-9	< 80		80 - 370		> 370	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 80			,197	,657	3,009	,083
	80 - 370	,197	,657			4,110	,043
	> 370	3,009	,083	4,110	,043		

Другият туморен маркер, който е изследван по отношение на преживяемостта е серумния СЕА. Резултатите от анализа са представени на Табл. 43.

Табл. 43 Средна и медианна преживяемост според стойността на СЕА

Стойност на СЕА	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
< 5 (оперирани)	14,537	3,459	7,757	21,317	9,561	1,407	6,803	12,318
5 – 50 (оперирани)	6,631	2,620	1,496	11,765	2,661	,193	2,284	3,039
> 50 (оперирани)	8,674	4,209	,425	16,922	2,366	,036	2,295	2,436
Общо (оперирани)	11,378	2,307	6,856	15,900	4,107	1,650	,872	7,341
< 5 (неоперирани)	10,729	5,075	,783	20,675	4,402	2,933	,000	10,150
5 – 50 (неоперирани)	4,411	1,700	1,079	7,744	2,103	,416	1,287	2,918
> 50 (неоперирани)	3,515	1,578	,423	6,608	2,431	1,871	,000	6,099
Общо (неоперирани)	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

Най-висока преживяемост се долавя при серумни стойности на оперираните пациенти под 5 ng/ml – 9,561 месеца, като постепенно следоперативната преживяемост намалява на 2,661 месеца (при стойности на СЕА между 5 и 50 ng/ml) и 2,366 месеца (при стойности на СЕА над 50 ng/ml). Установява се статистически значима разлика в преживяемостта при оперираните пациенти между първата и втората група ($p=0,008$). Данните са изложени в Табл. 44. Съпоставими са стойностите на медианната преживяемост в останалите групи. При стойности на СЕА между 5-50 ng/ml медианната преживяемост съответно за оперирани и неоперирани е 2,661 месеца и 2,103 месеца, без сигнификантна разлика помежду им (Табл. 45). Над 50ng/ml преживяемостта е почти еднаква, съответно 2,366 месеца и 2,431 месеца.

Табл. 44 Сравняване на двойки (оперирани пациенти)							
	CEA	< 5		5 - 50		> 50	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 5			7,017	,008	,254	,614
	5 - 50	7,017	,008			,469	,493
	> 50	,254	,614	,469	,493		

Табл. 45 Сравняване на двойки (оперирани пациенти)							
	CEA	< 5		5 - 50		> 50	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 5			,466	,495	,780	,377
	5 - 50	,466	,495			,099	,753
	> 50	,780	,377	,099	,753		

При нормални стойности на туморните маркери СА 19-9 и СЕА, изследвани в серума на оперираните пациенти, медианната преживяемост е близка и съпоставима, със съответни стойности от 9,8 месеца и 9,6 месеца. При неоперирани пациенти се наблюдава по-висока преживяемост при нормални стойности на тези маркери в групата на неоперирани, съответно 1,906 месеца и 4,402 месеца.

Изследва се и връзката между преживяемостта и стойностите на серумните нива на общия и директния билирубин, ГГТП и АФ. Не се установи сигнификантна разлика в преживяемостта общо за всички пациенти.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища са редки тумори, но с лоша прогноза. Те съставят около 2% от онкологичните заболявания при човека. Имат бавен растеж, но прогресивно развитие. Диагностицирането им става обикновено в напреднал стадий, тъй като липсват специфични ранни симптоми на заболяването. Единствено хирургичното лечение дава шанс за излекуване, но заболяването трябва да бъде открито в ранен стадий. Подобряване на резултатите от лечението и увеличаване на преживяемостта се постига чрез интердисциплинарния подход към заболяването.^{39, 88, 91} По литературни данни в световен мащаб съществува различие в честотата на това заболяване. Заболеваемостта в САЩ е около 2/100 000 годишно. Данните за Европа сочат, че за 2012 година заболеваемостта от КЕХЖП и жлъчния мехур е 2,7/100 000 за мъжете и 2,8/100 000 за жените. Най-висока е честотата на заболяването в североизточен Тайланд - 96/100 000, с предоминиране на мъжете, което е около 100 пъти по-често, отколкото в западните страни.^{68, 110, 119, 142, 163} Фактичката заболеваемост за България е 1,9/100 000 за мъжете и 1,8/100 000 за жените.⁴ Това се доближава до честотата на заболяването в САЩ и отчасти в западните страни. Съществено се различава от честотата в азиатския регион. Смъртността за Европа е в границите 1,8/100 000 за мъжете и 2,0/100 000 за жените.⁶⁸ Данните за България според Националния раков регистър са смъртност от порядъка на 1,3/100 000 или съответно 1,4/100 000 за мъжете и 1,2/100 000 за жените.⁴

За разлика от епидемиологичните данни на западните страни, където засягането е по-често за женския пол, в нашето изследване заболяването предоминира сред мъжете. Наблюдаваната честота от всички проучени 174 пациенти е 105 (60,3%) мъже и 69 (39,7%) жени. Съотношението мъже:жени е 1,52:1 със сигнификантна разлика между двата пола ($p=0,008$). Средната възраст в извадката е 62,95 години (минималната

възраст е 25, а максималната - 85 години). По литературни данни възрастовият пик на карциномите на екстрахепаталните жлъчни пътища е седмата декада от живота.^{110, 163} От направеното от нас проучване най-засегнати са пациентите между 51 г. и 80 г. Пикът на кривата е във възрастовата група 61-70 г. общо за двата пола, което съвпада с данните от световната литература. Интерес представлява разпределението по възраст и пол. При мъжете се установява пик на заболяването във възрастовата група 51-60 години, докато при жените, пикът е във възрастовата група 61-70 години.

По отношение на анамнестичните, клиничните и клинико-лабораторните данни не е установено разминаване на нашите резултати с данните от литературата. **Водещ е синдромокомплексът на механичния иктер**, проявяващ се с потъмняване на кожата и видимите лигавици, изсветляване на изпражненията и потъмняване на урината, наблюдаващ се при 94,80% от изследваните лица. Пруритус се наблюдава при 73% от проследените пациенти. Значително присъствие има астенодинамичният синдром, който се проявява под формата на диспептични оплаквания при около 75,90% от пациентите, консумативен синдром (69%). Болковият синдром се проявява при 75,30% от лицата и в повечето случаи е свързан с обструктивната жълтеница и повишаване на налягането в билиарното дърво, а в останалият процент от случаите с неврална инфилтрация. Билиарната обструкция често води до чревна дисбактериоза, холангит и фебрилитет (29,30% от пациентите). Нарушение в чревната функция с прояви на запек и диария се установява при 24,10%.^{67, 95, 112, 151, 175, 222}

Клинико-лабораторните показатели доказват наличие на механичен иктер – данни за повишени стойностите на общия и директния билирубин съответно при 95,8% и 97,13% от изследваните. Едва при 3,54% от пациентите са регистрирани нормални стойности на билирубина. Установява се нарушение на чернодробната функция: високи

траснаминази АСАТ и АЛАТ при 148 души (85,06%), завишени холестатични ензими: ГГТП при 168 души (96,55%) и АФ при 153-ма (87,93%), нарушение в коагулацията - при 101 пациенти (58,05%). Анемия е установена при 77 души (44,25%).

Изследването на серумните туморни маркери показва завишени стойности на СА 19-9 при 87,5% от изследваните лица и наднормени нива на маркера СЕА при 38,33%. Резултатите съвпадат с данните от световната литература.

От пилотното проучване на туморните маркери **ССА-СА и IGF-1**, изследвани от серум и жлъчен сок при пациенти с механичен иктер и след направения анализ на резултатите се вижда, че има статистически значима разлика между отделните групи пациенти, която е в силна зависимост. Стойностите и на двата туморни маркера са **сигнификантно завишени при пациентите с КПЕХЖП, както в серума, така и в жлъчния сок.** Съпоставянето на пациентите с КПЕХЖП с обединената група на останалите заболявания (карцином на панкреаса и бенигнен иктер), също показва статистически значима разлика. Нивото на маркерите при пациентите с механичен иктер от злокачествен процес на екстрахепаталните жлъчни пътища е няколко пъти по-високо, ето защо считаме, че тези маркери могат да се използват за **отдиференциране на КПЕХЖП от останалите заболявания, водещи до механичен иктер.** **ССА-СА и IGF-1 в серума и жлъчния сок биха могли да се използват за диагностична и за прогностична цел.** Малкият брой включени пациенти не позволява да се изведат категорични изводи. Необходими са допълнителни проучвания за оценка на чувствителността и специфичността на изследването на ССА-СА и IGF-1 в серума и жлъчния сок при пациенти с КПЕХЖП. **Бъдещите проучвания могат да дадат допълнителна информация при проследяването на тези пациенти и използването на новите туморни маркери с прогностична цел.**

По отношение на придружаващите заболявания, се установява висок дял на сърдечно-съдовите нарушения при 156 пациенти (АХ, ИБС, сърдечна недостатъчност). **Регистрирани са и някои от съобщените в литературата предразполагащи рискови фактори, спомагащи за развитие на злокачествените тумори на ПЕХЖП.** Такива са холелитиазата (регистрирана при 57 пациенти, 32,76%), затлъстяването (установено при 24 пациенти, 13,79%), ЗД тип 2 (при 34 пациенти, 19,54%), чернодробната цироза (установена при 24 пациенти, 13,79%). **Предходна холецистектомия и/или операция върху жлъчните пътища** е извършена при 54 души (31,03%). Смятаме, че синергистичното им действие спомага за развитието на тези тумори.^{27, 50, 193, 208, 231, 238, 240} На база и на собствени наблюдения считаме, че анатомичните аномалии, свързани с по-къса а. hepatica и развитието на атеросклероза на съдовете, са свързани с постоянно притискане и дразнене на жлъчните пътища в областта на конfluенса и са вероятен предразполагащ фактор, който спомага за развитието на КПЕХЖП.

От образно-диагностичните методи първоначалната и най-важна информация е да се установи има ли хепатомегалия, разширени интра-и/или екстрахепатални жлъчни пътища, на какво ниво е обструкцията, да се визуализира туморна формация и да се определи отношението и с жизнено важните структури, да се установи наличието на метастази. Пръв метод на избор се явява УЗД.⁵⁸ Методът е бърз, безвреден, но и субективен. Зависи изцяло от опитността на ехографиста. Дуплекс-доплер сонографията е особено полезна при оценка на порталната съдова инвазия. Тя може да прогнозира засягане на vena portae в 93% от случаите, със специфичност от 99% и положителна прогностична стойност от 97%.³⁰ Като начален скринингов метод УЗД е особено полезен и намира широко приложение. В изследваната от нас група пациенти, абдоминалната ехография е използвана като първи метод на образно изследване при 67,2%

от оперираните пациенти и при 79,5% при неоперираните, или общо при 121 души.

На второ място като диагностичен метод е утвърдена КАТ. По литературни данни напоследък този метод е изместен от МРХПГ, но с развитието на модерните технологии, висококачествената КАТ може да осигури ценна информация чрез обработка на образите в 3 фази: артериална, панкреатична и портална венозна фаза.¹⁰¹ Получаването на детайлна информация за нивото на билиарна обструкция, големината на тумора, наличието на вторични лезии и обхващане на околните структури, дава ясна представа и преценка за правилно стадиране и избор на последваща оперативна намеса. В нашата серия КАТ е използвана при 43,70% от пациентите.

МРТ/МРХПГ вече е наложен като „златен стандарт“ при изследването на хепато-билиарната система и панкреаса. Този метод има висока диагностична познаваемост, с нисък риск поради неинвазивния си характер. Чрез него може изцяло да се замени ендоскопската и перкутанна холангиография. Дава информация по отношение на нивото на обструкция, големината на тумора, съдовата инвазия, нодалния статус, метастази, лобарната чернодробна атрофия.⁹⁵ В нашата серия методът е използван при 26 пациенти, с много висок процент на специфичност и сензитивност.

От инструменталните методи, **ПТХ е наложен като рутинен метод в КОЧПХ**, особено при авансиралите иноперабилни случаи, за справяне с механичния иктер. Методът е лесно изпълним, необходимо е обучен и опитен персонал, който да го изпълнява обикновено под рентгенов контрол. Чрез тази процедура се осигурява билиарен дренаж, но има и важна диагностична стойност. Директната холангиография показва местоположението на тумора и неговото разпространение и обхващане на жлъчните пътища, които са важни за предоперативното стадиране и

хирургично поведение.^{95, 162} В изследваната популация ПТХ е извършена при 31 души от групата на неоперирани (79,49%), всичките с авансирани тумори на ПЕХЖП. Като инвазивна процедура тя крие и рискове от усложнения, но като цяло методът е препоръчителен при увредени пациенти, рискови за оперативно лечение, при които е необходимо да се осигури бърз и най-малко травматичен билиарен дренаж. Той може да се използва и като първи метод на избор при иктерични пациенти, след което те да се подготвят за планово оперативно лечение.

Ендоскопските методи като ФГДС и ЕРХПГ, намират приложение основно при туморите на дисталните ЕХЖП и периампуларния регион, но също са важни за отдиференцирането им от лезиите в проксималния отдел на ЕХЖП. ЕРХПГ намира приложение и за хистологична верификация на туморите чрез четкова биопсия.⁷² Някои школи предпочитат метода за осигуряване на билиарен дренаж, поради миниинвазивния му характер, но има риск от наслагване на инфекция и холангит. Това води до усложнения при последваща оперативна намеса.^{174, 200} Той е метод на избор при увредени пациенти и противопоказания за оперативна намеса, като метод на палиация. В нашето изследване методът е приложен при 16,10% от пациентите и за нас той не е пръв метод на избор.

При недостатъчна информация от рутинните и най-често използвани образно-диагностични и инструментални методи, приложение намират ПЕТ-КТ, ендоскопската ултрасонография, диагностичната лапароскопия, предоперативна ангиография на *truncus coeliacus*. Чрез тях може да се събере по-подробна информация и да се вземе правилно решение за стадиране и преценка за оперативно лечение.

Пациентите, включени в проучването са стадирани според общоприетата класификационна система на TNM. Тъй като не съществува единно схващане за разделението на ЕХЖП, едни автори продължават да ги разделят на 3 части (проксимални, средни и дистални), а други се водят

от последната ревизия на TNM, според, която се разделят на две групи: проксимални и дистални (Виж Приложение 1, 2 и 3). Включили сме пациентите с крайхилусна локализация, както и тези с локализация в областта на вливането на ductus cysticus в ductus hepaticus communis и ductus choledochus. Последните понякога са трудно разграничими, поради периневралната инвазия, перитуморното възпаление и наличието на авансирало заболяване и не винаги категорично може да се заяви, че става въпрос за тумор на Klatskin или тумор на холедоха. Ето защо ние сме ги включили в изследването. Независимо дали са перихиларни тумори или тумори на началната част на холедоха/хепатико-холедоха, поведението е подобно и следват едни и същи принципи. След направена статистическа обработка на данните се вижда, че почти половината от изследваните лица са в IV стадий – 81 пациенти (46,55%). В I стадий са едва 25 пациенти (14,37 %).

На този етап не е създадена унифицирана и утвърдена система за клинично стадиране при туморите на ПЕХЖП. На базата на утвърдената система за класификация на туморите – TNM, модифицираната класификация на Bismuth-Corlette, която отразява разположението на тумора в жлъчното дърво, но не отразява наличието на метастази и засягането на съседни структури³⁶ и предложената от Jarnagin и сътрудници (2001)¹⁰⁶ класификационна система, можем да предложим и изградим **модел на система за класификация и клинично стадиране на туморите**, представен на следващата Табл. 46. В този модел решаваща роля имат разположението на тумора, наличието на вторични лезии, инфилтрация на съдови структури като vena portae, arteria hepatica и техните клонове, увеличени лимфни възли, обем на остатъчния чернодробен паренхим, при решение за извършване на чернодробна резекция. Ние възприемаме описания модел на клинична класификация от Jarnagin и сътрудници, като смятаме, че решаваща роля и преценка за

радикално оперативно лечение имат също възрастта, коморбидитета, данните от образно-диагностичните методи за наличие на лимфни, чернодробни и далечни метастази.

Табл. 46

Тип	Описание
I	Тумори на проксималните ЕХЖП, ограничени в стената на жлъчните канали, без данни за инфилтрация на черния дроб, v. portae, a. hepatica.
II A	Тумори на проксималните ЕХЖП, излизащи извън стената на жлъчните канали, с разпространение в околната съединителна тъкан, периневрално и периваскуларно, в рамките на хепатодуоденалния лигамент, без данни за инфилтрация на черния дроб и интрахепаталните съдове. Възможна е резекция на структурите в хепатодуоденалния лигамент с последваща реконструкция.
II B	Тумори на проксималните ЕХЖП, с инфилтрация в близкоразположения чернодробен паренхим, жлъчния мехур, v.portae и a.hepatica.
III	Крайно авансирани тумори на проксималните ЕХЖП, образуващи пълен блок в хилуса на черния дроб.

Описаната таблица отразява анатомичното разделяне на туморите на проксималните ЕХЖП и връзката им при наличие на инфилтрация на черния дроб, жлъчния мехур, v.portae и a.hepatica. За стадирането е необходимо да се отрази и връзката от наличието или липсата на данни за регионални и далечни лимфни метастази, наличието на далечни хематогенни метастази, както и едностранното или двустранно засягането на венозния и артериалния поток в хилуса на черния дроб и

интрахепатално. По този начин изградения от нас модел на система за класификация и клинично стадиране, отразява възможността за извършване на радикална или палиативна резекция. Резултатите са представени на Табл. 47.

Табл. 47

I	N-; M- N1+; M- N2+; M- M+	R R pR nR	„-“ – липса на ... „+“ – наличие на ... N – лимфни метастази; N1 – регионални лимфни метастази; N2 – далечни лимфни метастази; M – далечни метастази;
II A	N-; M- N1+; M- N2+; M- M+	R R pR nR	v1 – едностранна инфилтрация на a.hepatica и/или v.portae /или техни клонове/; v2 – двустранна инфилтрация на a.hepatica и/или v.portae /или техни клонове/; R – резектабилен тумор; nR – нерезектабилен тумор;
II B	v1; N-; M- v1; N1+; M- v1; N2+; M- M+ v2	R R pR nR nR	pR – палиативна резекция.
III	-	nR	

По отношение на неоперативните и интервенционални методи за разрешаване на иктера съществуват противоречиви схващания.

Robson и сътрудници¹⁸¹ отчитат ролята на перкутанния билиарен дренаж като палиативна намеса при пациентите с механичен иктер. Процедурата води до справяне с иктера и пруритуса. Този метод е възприет като метод на избор в нашето изследване и в КОЧПХ, като при 80% от неопериранияте пациенти е метод на избор. Той е лесно изпълним,

не се налага използване на обща анестезия и намира приложение при увредени пациенти за бързо разрешаване на билиарната обструкция.

В центрове с голям опит в ендоскопското стентиране се прилага ЕРХПГ като метод на избор. В последно време обаче има спорове дали дренирането да се осъществи ендоскопски или перкутанно.⁴⁹ В миналото са се поставяли полиетиленови протези, напоследък те не се предпочитат, а по-често се използват саморазгъващи се метални стентове. Приложението и на двата вида е свързано с добавяне на инфекция и развитие на холангит.^{10, 53, 78} Ние не използваме метода рутинно, а само при пациенти, с очаквана малка продължителност на живота и авансиране на заболяването. Методът е приложен при 16,10% от изследваните лица.

Предпочитаме ПТХ с дренаж, пред ЕРХПГ, поради факта, че можем да осигурим по-добър локален контрол над дренажа. При нужда той може да се коригира под рентгенов контрол, а при насложена инфекция – да се вземе жлъчен секрет за микробиологично изследване и да се извърши лаваж на жлъчните пътища с локално приложение на антибиотик.

Според Kennedy и колеги¹¹⁶, при иктерични пациенти и липса на противопоказания за радикална намеса, най-добрият избор е чернодробна резекция без предварителен билиарен дренаж. При решение за извършване на дренажна процедура предоперативно е необходимо да се оцени обема на остатъчния чернодробен паренхим, с цел да се избегне остра чернодробна недостатъчност следоперативно. Все още дискутабилен е въпросът за най-добър метод за предоперативен дренаж. Според Clements и сътрудници⁴⁹, вътрешният билиарен дренаж има повече предимства пред външния. Те предпочитат дрениране чрез ЕРХПГ с или без стентиране.

Sohn и сътрудници препоръчват избягване на предоперативното дрениране на жлъчните пътища.²⁰⁰ В КОЧПХ е възприето да се избягва

предоперативното дрениране, когато е възможно. Възприет е по-агресивен подход, независимо дали оперативното лечение ще е палиативно или радикално. Това цели избягване на следоперативните усложнения, свързани с насложената инфекция. Предоперативен билиарен дренаж е извършен при 39 пациенти (28,89%). При 19 (48,72%) от тях е извършена ЕРХПГ/с или без стентирание и при 20 (51,28%) – ПТХ.

По отношение на оперативното лечение важно място заемат **методите на предоперативна диагностика и стадиране на заболяването.** При авансирало заболяване, наличие на вторични лезии в черния дроб или инфилтрация на *arteria hepatica* двустранно, *vena portae*, *truncus coeliacus*, карциноза по перитонеума, както и при силно увредени пациенти е показана палиативна намеса. На базата на литературния обзор и собствени наблюдения определихме критерии за нерезектабилност при КПЕХЖП. Радикална оперативна намеса избягваме при наличие на:

1. тумор, инфилтриращ двустранно хилуса на черния дроб дълбоко интрахепатално;
2. вторични лезии в черния дроб;
3. инфилтрация на *vena portae* и нейни клонове двустранно;
4. инфилтрация на *arteria hepatica*, както и нейните клонове двустранно;
5. хистологично верифицирани метастази в далечни лимфни възли;
6. тежко общо състояние с отклонение от лабораторните показатели;
7. напреднала възраст – над 70 години;
8. цироза на черния дроб;
9. данни за далечни метастази – бял дроб, перитонеум и др.

Радикално оперирани са 27,41% от нашата извадка. Подходящи за радикална операция са случаите основно в начален стадий на заболяването, без наличие на вторична дисеминация и тежък коморбидитет. Преценени като подходящи за радикална операция са

пациенти в I, II и рядко в III стадий. При тях липсват данни за метастази в отдалечени лимфни възли. Като критерии за радикална операция сме възприели общоприетите и в литературата отстраняване на тумора в чисти резекционни линии и дисекция на регионалните лимфни възли. Отстраняването на жлъчния мехур е в обема на операцията, освен в случаите, когато той не е отстранен при предходна операция. Постигането на онкологична резекция понякога изисква и частична хепатектомия. Особено място заема lobus caudatus, който смятаме, че трябва да бъде включен в обема на резекцията, особено при хилусната локализация на туморите, за да се намали риска от рецидиви^{5, 10, 106, 157}. При по-дистална локализация на тумор /Тумори на Klatskin I тип или при засягане на хепатико-холедоха/ възприемаме като стратегия за хирургично лечение отстраняването на тумора в чисти резекционни линии, лимфна дисекция, холецистектомия, при необходимост преценка за резекция на структурите в хепатодуоденалния лигамент и тяхната реконструкция, при липса на далечни метастази. Възстановяването на билиарния пасаж извършваме обикновено чрез hepatico-jejunostomia (при 21% от радикално оперираните) или bihepatico-jejunostomia (при 45% от радикалните операции) на дълъг Ру сегмент от тънкото черво. В КОЧПХ е възприета стратегия за протезиране на тези анастомози с полиетиленов дренаж, който се фиксира чрез резорбируем шев за анастомозата. При 5% е извършена резекция на тумора и жлъчните пътища, лимфна дисекция, холецистектомия и първична хепатико-холедохо анастомоза, протектирана с външен дренаж. При 13% е извършена подобна резекция на билиарното дърво и тумора, като при възстановяването на билиарния тракт, билиарната анастомоза е протектирана чрез трансхепатален дренаж по Saypol. Подобни операции са описани от Jarnagin и съавтори, и са възможни при определени показания – липса на инвазия на съдовете и при наличие на дълги екстрахепатални жлъчни пътища.¹⁰⁵ При локализация на тумора в областта на хепатико-

холедоха, поведението ни е било както при периампуларните тумори – при 5% от радикалните операции е извършена ДХПЕ а m. Whipple. Подобна е стратегията и според Гайдарски и съавтори, Fong, Blumgart и съавтори^{9, 70, 235}, като особено място авторите обръщат на регионалната лимфна дисекция.

Според Владов и съавтори, Nagino и съавтори, Sano и съавтори, Khan и колеги, при перихиларните тумори за постигане на радикалност е необходимо освен извършване на резекция на тумора и жлъчните пътища, и различна по обем чернодробна резекция. Особено място определят на lobus caudatus, тъй като това е най-честото място за поява на рецидив^{5, 119, 147, 187}. В КОЧПХ е възприето това поведение. Тъй като туморите на Klatskin обикновено се диагностицират в напреднал стадий и най-честият вариант е тип IV, то е много малък броя на подходящите за радикална операция. В изследваната група едва при 3% е извършена лява хемихепатектомия с резекция на жлъчните пътища. При 8% от радикално оперираните е извършена резекция на тумора и жлъчните пътища в чисти резекционни линии и различна по обем чернодробна резекция, обикновено включваща lobus caudatus и хилуса на черния дроб.

Трудното и късно диагностициране на КПЕХЖП води до високия процент на авансиралите случаи и съответно намаляване броя на радикалните операции и закономерно увеличаване процентът на палиативните. В изследваната от нас група пациенти на палиативни намеси са подложени 72,59% от оперираните. Обикновено те се представят с картината на авансирал карциномен процес, тежък механичен иктер и увредено общо състояние. Както в българската, така и в световната литература е възприето палиативно поведение по отношение на механичния иктер, дуоденалната обструкция и болката. Процентът на пациентите с дуоденална обструкция е не повече от 2% и тя е основно функционална, а не обструктивна. Дължи се предимно на инфилтрация на

plexus coeliacus или вторична инфилтрация на структури на тънкото черво. Повлияването и е успешно и задоволително с помощта на прокинетици.^{2, 78,}

150

В литературата са описани множество варианти за оперативен билиарен дренаж. Основното е разделянето им на външен и вътрешен. В миналото се е извършвал предимно външен билиарен дренаж, но тъй като той е свързан със загуба на жлъчка, електролити и течности, малнутриция, постепенно вътрешният билиарен дренаж се налага като предпочитан.^{2, 78,}
²²⁸ Такова е и нашето мнение, ето защо винаги, когато е възможно ние предпочитаме вътрешен или комбиниран външно-вътрешен дренаж, като метод за палиативно дрениране. От палиативно оперираните пациенти при 19% е извършен външен дренаж – Drainage a m. Kehr, Drainage externa segm. III hepatis, Drainage externa viarum biliarum.

При 49% е извършен трансхепатален външно-вътрешен дренаж по Saupol и това е възприетият и най-често използван метод за палиативно дрениране в КОЧПХ. При 1% е извършен трансхепатален дренаж по типа Prathery-Smith.

На второ място по избор на палиативен метод за билиарно дрениране сме предпочели вътрешния трансмурен дренаж на жлъчните пътища – при 24%. Методът е лесно изпълним, не много инвазивен и води до физиологично дрениране на жлъчката в червата.

От описаните и общоприети методи в литературата за вътрешен дренаж, Gouma и съавтори, Sarfeh и съавтори, Watanapa и колеги, предпочитат извършването на хепатико-йеюностомия, като метод за палиация. При тези анастомози се наблюдават по-малко следоперативни холангити, рецидив на иктера и по-добра проходимост на анастомозата.^{78,}

^{189, 228} В изследваната от нас група палиативни билио-дигестивни анастомози са извършени при 6% от пациентите. От колектив на КОЧПХ е разработен и възприет метод, при който се описва усъвършенствана

техника на ХДА, протектирана с плаващ дрен тип „perdue“, при малигнени стенози на холедоха и париампуларния регион. При нея се извършва ХДА с фиксиране на полиетиленов дрен, осигуряващ проходимост на анастомозата.¹⁴ Този метод е приложен и при нашите пациенти в проучването.

Cameron и колеги описват модифициран вариант на операцията на Longmire. Тя е свързана с палиативна чернодробна резекция и визуализиране на дилатирани интрахепатални жлъчни канали във II и III сегменти на черния дроб с последваща интрахепатална холангио-йеюно анастомоза.⁴¹ Считаме, че този метод е свързан с по-голяма оперативна травма и продължителност, интраоперативни и следоперативни усложнения и не сме го прилагали при изследваните от нас пациенти.

По отношение на следоперативните усложнения не се наблюдава различие от данните на световната литература. По-подробно са представени в главата “Собствени резултати“. Резултатите ни по отношение на ранната следоперативна смъртност (16,29%) се доближават до резултатите съобщени в специализираната литература от автори като Sano и съавтори (10%).¹⁸⁶ Тя е свързана основно с нехирургични усложнения.

В световната литература има разнопосочни съобщения по отношение на преживяемостта. Според авторите тя зависи пряко от стадия на туморите, наличието на метастази, туморната диференциация и морфология, както и от вида на извършената операция.^{62, 104, 105} Докладвани са случаи на едногодишна, тригодишна и петгодишна преживяемост съответно от 66,7%, 16,7% и 6% при операции, свързани с резекция на тумора и черния дроб.^{10, 130} Петгодишната преживяемост варира в широки граници от 5% - 8% - 25% до 40% и тези резултати зависят пряко от вида на резекцията.^{9, 31, 83, 88, 91, 106, 122, 126, 149, 153, 154, 157, 158,}

^{167, 173, 183, 186} В нашето проучване установените стойности на едногодишна,

тригодишна и петгодишна преживяемост са съответно 15%, 5% и 2%. Изчислената средна преживяемост в двете изследвани от нас групи на оперирани и неоперирани пациенти е съответно 11,216 месеца и 7,876 месеца. Смятаме, че тези стойности са съпоставими с докладваните от останалите автори и техните стойности са мултифакторни и зависят пряко от описаните по-нататък фактори.

По отношение на диагнозата и връзката и с преживяемостта не може да се установи категорична закономерност, тъй като има разлика в двете групи на оперирани и неоперирани пациенти. Ние считаме и се присъединяваме към мнението на повечето автори, че **туморите на Klatskin и по-специално тип IV, са с по-лоша прогноза и по-ниска преживяемост, което се потвърждава и от нашето проучаване.** Установи се и статистически значима разлика в преживяемостта на пациентите с диагнози Tu d. Choledochus и Tu Klatskin IV ($p=0,049$).

По отношение на оперативното лечение, резултатите показаха значителен превес на преживяемостта при извършените радикални операции, в сравнение с останалите групи (7,786 месеца). Най-ниската медианна преживяемост в извадката е в групата операции, свързани с палиативно външно дрениране на жлъчните пътища – 2,694 месеца. Разликата е почти 3 пъти и е сигнификантна ($p=0,017$). Медианната преживяемост при пациентите с трансхепатален дренаж е 4,764 месеца.

От направения анализ можем да заключим, че **при наличие на авансирало заболяване и противопоказания за радикална операция, избор на палиативно дрениране е трансхепаталния дренаж, който показва по-дълга преживяемост, в сравнение с оперативното палиативно външно дрениране, съответно 4,764 месеца срещу 2,694 месеца.** Резултатите от анализа сочат, че не съществува статистически значима разлика в преживяемостта в групата на неоперирани при извършване на дрениране чрез ЕРХПГ ПТХ с дрен/стент. Изчислената

медианна преживяемост при тях е съответно 2,431 месеца и 2,103 месеца. Не се установява и сигнификантна разлика между последните преживяемости и преживяемостта при палиативно оперативно външно дрениране. **Ето защо при иноперабилни пациенти ние препоръчваме като метод на избор интервенционалните процедури пред оперативното външно дрениране.**

Като прогностичен фактор идентифицирахме радикалността на извършената операция. Установи се статистически значима разлика в преживяемостта при радикалните операции, в сравнение с палиативните – съответно 9,561 месеца срещу 3,483 месеца ($p=0,001$).

Важен предиктивен фактор по отношение на преживяемостта се оказва и големината на тумора. В групата на оперираните пациенти се установи, че медианната преживяемост се увеличава с повече от два пъти при големина на тумора по-малък от 3 см, отколкото при пациентите с тумори над 3 см. Установената разлика е сигнификантна ($p=0,032$).

Очакван прогностичен фактор за преживяемостта е стадия на заболяването. От данните в глава „Собствени резултати“ стана ясно, че най-голяма преживяемост имат пациентите в I стадий - 11,729 месеца, а най-малка е логично преживяемостта при тези в IV стадий – 3,088 месеца.

Различния тип инфилтрация на тумора към черния дроб, съдовите структури и околните органи, оказва влияние към дългосрочните резултати. На базата на нашето изследване достигнахме до заключението, **че статистически значимо влияние върху преживяемостта имат: инфилтрацията на черния дроб и жлъчния мехур, двустранното засягане на arteria hepatica, инфилтрацията на панкреас, дуоденум и стомах, наличието на метастази в черния дроб, положителния нодален лимфен статус.**

На база на задълбочен статистически анализ разработихме и предлагаме **математически модел, с помощта на който може да се**

изчисли и да се предскаже вероятността за извършване на радикална операция със статистическа достоверност.

Вероятността за радикална операция – P се намира от израза:

$$P(\text{радикална операция}) = 1/(1 + e^{-Z}) \text{ където } e \text{ е приблизително равно на } 2,71828 \text{ и}$$

$$Z = -1,82 + (-0,136 * \text{DBIL_20} + 1,644 * \text{Инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум} - 1,067 * \text{Инфилтрация черен дроб/жлъчен мехур})$$

Табл. 48

1.	DBIL_20	0	1	1	1	0	0	0	1	
2.	Инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум	0	0	1	0	1	0	1	1	
3.	Инфилтрация черен дроб/жл.мехур	0	0	0	1	0	1	1	1	
РЕЗУЛТАТИ		Z	0,882	0,747	-0,843	-0,32	-0,708	-0,185	-1,775	-1,91
		P	0,707	0,679	0,301	0,421	0,330	0,454	0,145	0,129

DBIL_20 = 1 ,ако директния билирубин има стойност по-голяма с поне 20 единици от 95,11 $\mu\text{mol/l}$;

или DBIL_20 = 0, ако поставеното условие не е изпълнено

Инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум = 1, ако има такава инфилтрация;
или инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум = 0, ако няма такава инфилтрация.

Инфилтрация черен дроб/жлъчен мехур = 1, ако има такава инфилтрация;
или инфилтрация черен дроб/жлъчен мехур = 0, ако няма такава инфилтрация

Определянето на риска, в зависимост от вероятността на събитието:

$P < 0,5$ – малка вероятност за радикална операция, ако се направи носи голям риск;

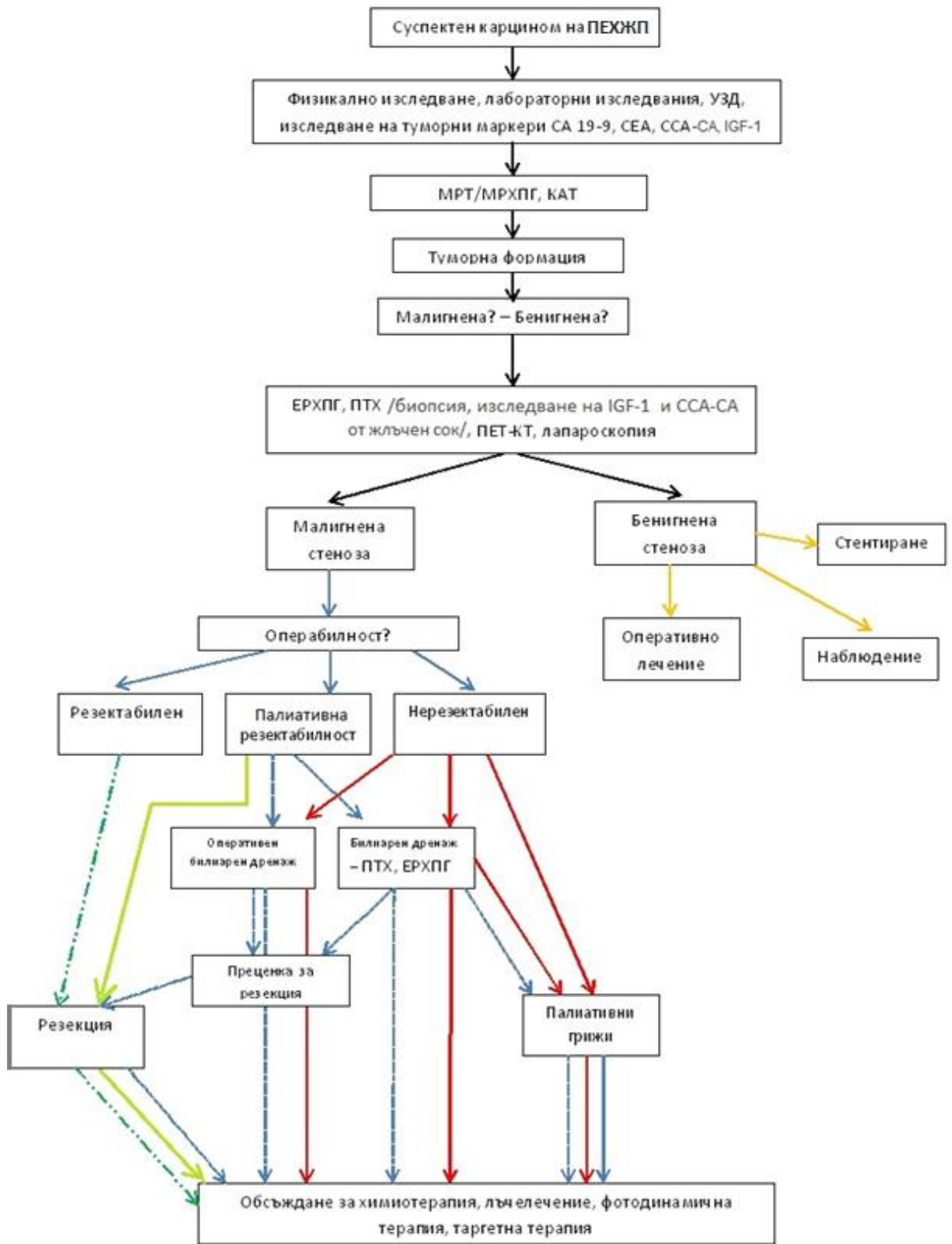
$0,5 < P < 0,7$ – средна вероятност за радикална операция, ако се направи носи среден риск;

$P > 0,7$ – голяма вероятност за радикална операция, ако се направи носи малък риск.

В Табл. 48 са представени възможните стойности на P и Z . От така изчислените стойности на P се вижда, че например при $P=0,145$, вероятността за радикална операция е по-малка, тъй като при дадената конфигурация на факторите, едва при 14,5% от случаите тя може да се извърши и съответно води до по-голям риск. Обратно при стойност на $P=0,707$, вероятността да се извърши радикална операция е 70,7% и следователно води до по-малък риск.

Резултатите от нашето проучване върху пациентите със злокачествени тумори на ПЕХЖП, са съпоставими с данните публикувани в световната литература. На база на това ние си позволяваме да предложим диагностично-лечебен алгоритъм, представен на Фиг. 58.

Фиг. 58



VII. ИЗВОДИ

1. Карциномите на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища са редки тумори, с липсващи специфични ранни симптоми и с лоша прогноза.
2. Подобряване на диагностиката, резултатите от лечението и увеличаване на преживяемостта се постига чрез интердисциплинарен подход към заболяването.
3. Серумният туморен маркер СА 19-9 показва неколккратно завишени стойности при КПЕХЖП при 87,5% от изследваните лица, докато СЕА се повишава при едва 38,33% от пациентите. Двата маркера могат да служат като статистически значими предиктори на преживяемостта.
4. ССА-СА и IGF-1, изследвани от кръвен серум и жлъчен сок, биха могли да се използват за диагностична и за прогностична цел, както и за отдиференциране на КПЕХЖП от останалите заболявания, водещи до механичен иктер.
5. МРТ/МРХПГ е най-информативен диагностичен и стадиращ образен метод в изследването на хепато-билиарната система.
6. Създаденият модел на система за класификация и стадиране отразява не само анатомичното, но и клинично стадиране на туморите – взаимовръзка на туморите със съдовите структури (*vena portae*, *arteria hepatica* и техните клонове), оценка на чернодробното засягане, лимфните метастази и далечни разсейки.
7. Болните с холелитиаза или след холецистектомия са с повишен риск от развитие на карцином на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища.
8. Туморите на Klatskin тип IV, са с най-лоша прогноза и с най-ниска преживяемост.

9. Единствено радикалното хирургично лечение дава възможност за дългосрочна преживяемост.
10. За постигането на радикална резекция, при перихиларните тумори е необходимо извършване на различна по обем чернодробна резекция.
11. Перкутанният билиарен дренаж на жлъчните пътища е средство на избор при авансирани тумори и противопоказания за радикална операция.
12. Наличието на иктер оказва негативно влияние върху преживяемостта.
13. Големината на тумора, стадия на заболяването (по TNM), наличието на лимфни и чернодробни метастази, инфилтрацията на черния дроб и жлъчния мехур, двустранното засягане на arteria hepatica, инфилтрацията на панкреаса, дуоденума и стомаха, радикалността на извършената операция, са значими прогностични фактори за преживяемостта.

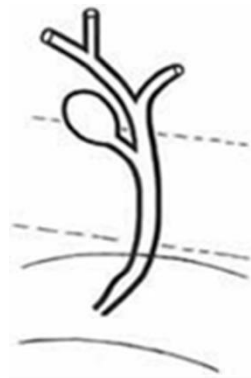
VIII. ПРИНОСИ

1. Представена е най-голямата серия на пациенти с карциноми на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища за България.
2. Анализира се опитът на КОЧПХ в диагностиката и лечението на КПЕХЖП, като се представят и статистически данни за преживяемостта.
3. Въвежда се използването на нови туморни маркери ССА-СА и IGF-1 от кръвния серум и жлъчния сок с диагностична и прогностична цел при пациенти с КПЕХЖП.
4. Изследването на ССА-СА и IGF-1 от серума и жлъчния сок при пациенти с механичен иктер, може да се използва за отдиференциране на КПЕХЖП от останалите заболявания, водещи до механичен иктер.
5. Предлага се рутинното прилагането на МРТ/МРХПГ при пациенти с механичен иктер, с цел по-точна диагностика и избягване на инвазивните диагностични процедури.
6. Създадена е модифицирана система за класификация и клинично стадиране на КПЕХЖП.
7. Разработен е математически модел за предсказване вероятността за извършване на радикална операция със статистическа достоверност.
8. Изграден и предложен за практическо приложение диагностично-лечебен алгоритъм за поведение при пациенти с КПЕХЖП.

IX. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1:

Разделение на жлъчните пътища на три части според Longmire (1973):



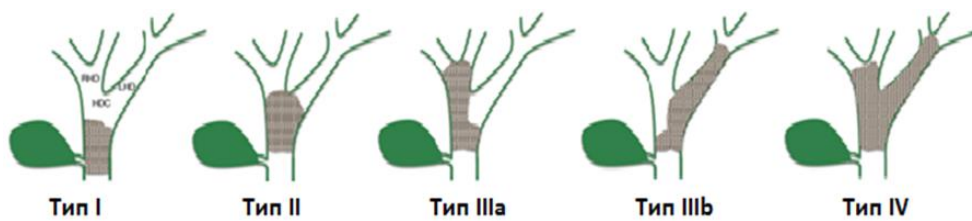
Проксимален отдел

Среден отдел

Дистален отдел

Приложение 2:

Класификация на Bismuth-Corlette, разделяща туморите на Klatskin на 4 типа:



Приложение 3:

Стадиране на КЕХЖП, TNM, 7-мо издание:

Тумори, ангажиращи ductus hepaticus dexter, ductus hepaticus sinister и/или ductus hepaticus communis (перихиларни жлъчни пътища):

Първичен тумор (T):

Tx Първичният тумор не може да бъде оценен

To Няма данни за първичен тумор

Tis Карцинома in situ

T1 Тумор ограничен в стената на жлъчния канал

T2a Тумор излизащ /инфилтриращ/ извън стената на жлъчния канал, в заобикалящата мастна тъкан

T2b Тумор, инфилтриращ съседен близкостоящ чернодробен паренхим

T3 Тумор, инфилтриращ едностранно клон на vena portae или разклонения на arteria hepatica

T4 Тумор, инфилтриращ vena portae или нейните клонове двустранно; или arteria hepatica communis; или двустранно засягане на втори ред жлъчни каналчета; или едностранно засягане на втори ред жлъчни каналчета със срещуположно засягане на vena portae или arteria hepatica

Регионални лимфни възли (N):

Nx Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 Няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 Метастази в регионалните лимфни възли (лимфни възли по хода на ductus cysticus, ductus hepaticus communis, arteria hepatica и vena portae)

N2 Метастази в парааорталните, паракавалните лимфни възли, лимфните възли около arteria mesenterica superior и/или около truncus coeliacus

Далечни метастази (M):

M0 Няма далечни метастази

M1 Наличие на далечни метастази

Групиране по стадий:

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

II T2a-b N0 M0

IIIА T3 N0 M0

IIIВ T1-3 N0-1 M0

IVА T4 всяко N M0

IVВ всяко T всяко N2 M0

всяко T всяко N M1

Тумори на дисталните екстрахепатални жлъчни пътища (дистално от инсерцията на ductus cysticus в ductus hepaticus communis):

Първичен тумор (T):

Tx Първичният тумор не може да бъде оценен

To Няма данни за първичен тумор

Tis Карцинома in situ

T1 Тумор ограничен в стената на жлъчния канал

T2 Тумор излизащ /инфилтриращ/ извън стената на жлъчния канал

T3 Тумор инфилтриращ съседните органи – жлъчния мехур, панкреаса, дуоденума, или други съседни органи

T4 Тумор инфилтриращ truncus coeliacus или arteria mesenterica superior

Регионални лимфни възли (N):

Nx Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 Няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 Метастази в регионалните лимфни възли

Далечни метастази (M):

M0 Няма далечни метастази

M1 Наличие на далечни метастази

Групиране по стадий:

0 Tis N0 M0

IA T1 N0 M0

IB T2 N0 M0

IIA T3 N0 M0

IIB T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N1 M0

III T4 всяко N M0

IV всяко T всяко N M1

Адаптирано от AJCC Cancer Staging Manual, 7-мо изд. 2009 година (¹⁹⁹).

Приложение 4:

Клинична класификация на КПЕХЖП, според Jarnagin WR и съавтори, 2001:

Стадий	Критерии
T1	Тумор, обхващащ конfluенса +/- унилатерално разпространение към жлъчните канали от втори ред
T2	Тумор, обхващащ конfluенса +/- унилатерално разпространение към жлъчните канали от втори ред и ипсилатерално засягане на вена порте +/- ипсилатерална лобарна атрофия на черния дроб
T3	Тумор, обхващащ конfluенса +/- билатерално разпространение към жлъчните канали от втори ред или унилатерално разпространение към жлъчните канали от втори ред с контралатерално засягане на вена порте или унилатерално разпространение към жлъчните канали от втори ред с контралатерална лобарна атрофия на черния дроб или централно или билатерално засягане на вена порте

Приложение 5:

Критерии за нерезектабилност при тумори на Klatskin ⁹⁴:

Критерии за нерезектабилност при тумори на Klatskin		
От страна на пациента	Фактори, свързани с туморното разпространение	Метастатично заболяване
Тежко общо състояние	Тумор, инфилтриращ вторични жлъчни канали двустранно	Хистологично верифицирани метастази в далечни лимфни възли
Придружаващи заболявания	Инфилтрация или оклузия на vena portae проксимално от бифуркацията и	Белодробни, чернодробни, перитонеални метастази
Цироза на черния дроб	Атрофия на един чернодробен лоб с инфилтрация или оклузия на контралатерални клончета на vena portae	
	Атрофия на един чернодробен лоб с контралатерално засягане на жлъчните канали	
	Едностранно засягане на вторични жлъчни канали с контралатерална инфилтрация или оклузия на клончета на vena portae	

Х. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бонев С., П.Токов, Е.Арабаджиева, В.Димитрова, Прогностични фактори, влияещи върху преживяемостта след хирургично лечение на рака на панкреаса, Български Медицински журнал, 2012, N 2
2. Бонев С., „Хирургично лечение на иноперабилните карциноми на панкреаса“, Дисертация за присъждане на научна степен „ доктор ”, 2012
3. Бонев С., Попадийн Н., Грозева К., Арабаджиева Е. и сътр., Променящите се перспективи в хирургичното лечение на туморите на панкреаса, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с. 50-58.
4. Български национален раков регистър, Заболяемост от рак в България, 2013, Том XXIV, 2015
5. Владов и съавтори, Хирургично лечение при хилусните холангиокарциноми (Тумори на Клатскин) – моноцентрично проучване; Доклади XIVНационален конгрес по хирургия с международно участие, 2014
6. Владов Н., Луканова Ц., Мутафчийски В., Василевски И., Сергеев С., Одисеева Е. / Vladov N, Lukanova Ts, Takorov I, Mutafchiyski V, Vasilevski I, Sergeev S, Odisseeva E, Single centre experience with surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma, Chirurgia (Bucur). 2013 May-Jun;108(3):299-303
7. Гайдарски Р. и сътр., Вариант на собствен метод за трансхепатален билиарен дренаж при високомалигна обструкция на жлъчните пътища / Gaïdarski R, Dimitrova V, A variant of the authors' own method for transhepatic biliary drainage in high malignant obstruction of the bile ducts, Khirurgiia (Sofia). 1996;49(5):29-30
8. Гайдарски Р. и сътр., Семилунарна ганглиектомия и болков синдром от панкреатичен произход / Gaïdarski R, Dimitrova V, Semilunar ganglionectomy and the pain syndrome of pancreatic origin, Khirurgiia (Sofia). 1991;44(4):6-10
9. Гайдарски Р. и сътр., Хирургично лечение на карцинома на екстрахепаталните жлъчни пътища / Gaïdarski R, Dimitrova V, Grozeva K, Stoianov K, Gaïdarski K, The surgical treatment of carcinoma of the extrahepatic bile ducts, Khirurgiia (Sofia). 1993;46(3):18-22
10. Димитрова В., “Диагностика и оперативно лечение на заболяванията на извънчернодробните жлъчни пътища”, Дисертация, 2000 г.
11. Димитрова В., Гайдарски Р., Куковски П., Карцином на дуоденума. 3 случая / Dimitrova V, Gaïdarski R, Kukovski P, Duodenal carcinomas. Apropos 3 cases, Khirurgiia (Sofia). 1991;44(4):16-20
12. Димитрова В., Тасев В., Бонев С., Буланов Д., Йонков А., Вариант на хепатико-йеюностомия при тумори на Клатскин / Dimitrova V, Tasev V, Bonev S, Bulanov D, Ionkov A, A variant of hepatico-jejunosotomy in Klatskin tumors, Khirurgiia (Sofia). 2003;59(4):8-10
13. Йонков А. и сътр., Съвременно лечение на иноперабилните "периампуларни" тумори. Двойна или тройна деривация / Jonkov A, Bonev S, Bulanov D, Tosheva E, Kolchagov G, Dimitrova V, Contemporary surgical treatment for unresectable periampullary tumors. Double or tripple by-pass surgery, Khirurgiia (Sofia). 2009;(2-3):20-4
14. Йонков А., С.Бонев, Д.Буланов, И.Танева, И.Ивановски, В. Димитрова, Подобрена техника за вътрешен билио-дигестивен дренаж при конвенционална палиативна процедура при нерезектабилни периампуларни тумори / Ionkov A, Bonev S, Bulanov D, Taneva I, Ivanovski I, Dimitrova V, Improved technique for internal biliary-digestive drainage during conventional palliative procedure of nonresectable tumors of periampullary region, Khirurgiia (Sofia). 2008;(1-2):20-3
15. Плачков И. и сътр., Повлияване на болката при нерезектабилен карцином на панкреаса / Plachkov I, Chernopolski P, Bozhkov V, Madjov R, Pain affecting procedures in non-resectable pancreatic carcinoma, Khirurgiia (Sofia). 2013;(2):26-30. Bulgarian, English
16. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN, Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization, Arch Surg. 2002 Jun;137(6):675-80; discussion 680-1

17. Abdalla EK, Schell SR, Paraplegia following intraoperative celiac plexus injection, *J Gastrointest Surg.* 1999 Nov-Dec;3(6):668-71
18. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN, Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life, *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6):835-41
19. Abrams RA, Cholangiocarcinoma--what level of evidence should we have?, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jan 1;73(1):1-2. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.041
20. Abramson MA, Swanson EW, Whang EE, Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: a decision analysis, *J Gastrointest Surg.* 2009 Jan;13(1):26-34. doi: 10.1007/s11605-008-0648-y. Epub 2008 Oct 23
21. Adsay NV(A), Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, Sarkar FH, Hruban RH, Klimstra DS, Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas, *Am J Surg Pathol.* 2004 Jul;28(7):839-48
22. Adsay NV(B), Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD, Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature, *Virchows Arch.* 2004 Jun;444(6):527-35. Epub 2004 Apr 1
23. Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Rosato EF, Morris JB, Kochman ML, EUS in preoperative staging of pancreatic cancer, *Gastrointest Endosc.* 2000 Oct;52(4):463-8
24. Ahmad SR, Adler DG, Cancer of the ampulla of vater: current evaluation and therapy, *Hosp Pract (1995).* 2014 Dec;42(5):45-61. doi: 10.3810/hp.2014.12.1158
25. Albores-Saavedra J, Murakata L, Krueger JE, Henson DE, Noninvasive and minimally invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts, *Cancer.* 2000 Aug 1;89(3):508-15
26. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP, Current standards of surgery for pancreatic cancer, *Br J Surg.* 2004 Nov;91(11):1410-27. Review
27. Alvaro D, Angelico F, Attili AF, Antonini R, Mazzarella B, Ginanni Corradini S, Gentile S, Bracci F, Angelico M, Plasma lipid lipoproteins and biliary lipid composition in female gallstone patients, *Biomed Biochim Acta.* 1986; 45(6):761-8
28. Alvaro D, Serum and bile biomarkers for cholangiocarcinoma, *Curr Opin Gastroenterol.* 2009 May;25(3):279-84. Review
29. Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P, Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice, *Gut.* 1989 Aug;30(8):1132-5
30. Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y, Blumgart LH, Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography, *Radiology.* 1996 Oct;201(1):149-54
31. Baer HU, Stain SC, Dennison AR, Eggers B, Blumgart L, Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma, *Ann Surg.* 1993 Jan;217(1):20-7
32. Bamrungphon W, Prempracha N, Bunchu N, Rangdaeng S, Sandhu T, Srisukho S, Boonla C, Wongkham S, A new mucin antibody/enzyme-linked lectin-sandwich assay of serum MUC5AC mucin for the diagnosis of cholangiocarcinoma, *Cancer Lett.* 2007 Mar 18;247(2):301-8. Epub 2006 Jun 21
33. Becker CD, Glättli A, Maibach R, Baer HU, Percutaneous palliation of malignant obstructive jaundice with the Wallstent endoprosthesis: follow-up and reintervention in patients with hilar and non-hilar obstruction, *J Vasc Interv Radiol.* 1993 Sep-Oct;4(5):597-604
34. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T, Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients, *Arch Surg.* 1999 May;134(5):526-32
35. Bergquist A, et al: Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology* 1998; 27:311-316
36. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992;215(1):31-38. doi: 10.1097/00000658-199201000-00005
37. Bjerregaard JK, Mortensen MB, Jensen HA, Fristrup C, Svolgaard B, Schønnemann KR, Hansen TP, Nielsen M, Johansen J, Pfeiffer P, Long-term results of concurrent radiotherapy and UFT in patients with locally advanced pancreatic cancer, *Radiother Oncol.* 2009 Aug;92(2):226-30. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.010. Epub 2009 May 10

38. Blechacz B, Gores GJ, Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment, *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):308-21. doi: 10.1002/hep.22310. Review
39. Blechacz BR, Gores GJ, Cholangiocarcinoma, *Clin Liver Dis*. 2008 Feb;12(1):131-50, ix. doi: 10.1016/j.cld.2007.11.003. Review
40. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH, Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system, *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):385-94. Review
41. Cameron J L, B W Gayler, and D P Harrington, Modification of the Longmire procedure, *Ann Surg*. 1978 Apr; 187(4): 379–382, PMID: PMC1396365
42. Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, González González D, Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma, *Cancer*. 2000 Dec 1;89(11):2222-9
43. Chamberlain Ronald S, Leslie H. Blumgart, Hilar Cholangiocarcinoma: Surgical Approach and Outcome, *Hepatobiliary surgery*, 184
44. Charatcharoenwittaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD, Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis, *Hepatology*. 2008 Oct;48(4):1106-17. doi: 10.1002/hep.22441
45. Chen X, Sun M, Hu Y, Zhang H, Wang Z, Zhou N, Yan X , FXYD6 is a new biomarker of cholangiocarcinoma, *Oncol Lett*. 2014 Feb;7(2):393-398. Epub 2013 Dec 4
46. Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Jang JY, Kim YS, Kim YS, Lee MS, Lee JS, Shim CS, Diagnostic utility of interleukin-6 (IL-6) for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy, *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2164-70. Epub 2007 Jul 7
47. Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, Van Stolk R, Jagelman DG, Fazio VW, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, Gastrointestinal polyps in patients with familial adenomatous polyposis, *Dis Colon Rectum*. 1992 Dec;35(12):1170-3
48. Clary B, Jarnigan W, Pitt H, et al. Hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. Mar-Apr 2004;8(3):298-302
49. Clements W. D. B, T. Diamond, D. C. McCrory and Professor B. J. Rowlands Biliary drainage in obstructive jaundice: Experimental and clinical aspects, *British Journal of Surgery* Volume 80, Issue 7, pages 834–842, July 1993
50. Corradini SG, Micheletta F, Natoli S, Iappelli M, Di Angelantonio E, De Marco R, Elisei W, Siciliano M, Rossi M, Berloco P, et al. High preoperative recipient plasma 7beta-hydroxycholesterol is associated with initial poor graft function after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1494–1504
51. Crippa S, Domínguez I, Rodríguez JR, Razo O, Thayer SP, Ryan DP, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C, Quality of life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment, *J Gastrointest Surg*. 2008 May;12(5):783-93; discussion 793-4. doi: 10.1007/s11605-007-0391-9. Epub 2008 Mar 4
52. Cruciani RA, Jain S, Pancreatic pain: a mini review, *Pancreatol*. 2008;8(3):230-5. doi: 10.1159/000134278. Epub 2008 May 29
53. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huijbregtse K, Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction, *Lancet*. 1992 Dec 19-26;340(8834-8835):1488-92
54. de Baere T, Roche A, Vavasseur D, Therasse E, Indushekar S, Elias D, Bognel C, Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery, *Radiology*. 1993 Jul;188(1):73-7
55. de Castro SM(A), Kuhlmann KF, van Heek NT, Busch OR, Offerhaus GJ, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ, Recurrent disease after microscopically radical (R0) resection of periampullary adenocarcinoma in patients without adjuvant therapy, *J Gastrointest Surg*. 2004 Nov;8(7):775-84; discussion 784
56. de Castro SM(B), van Heek NT, Kuhlmann KF, Busch OR, Offerhaus GJ, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ, Surgical management of neoplasms of the ampulla of Vater: local resection or pancreatoduodenectomy and prognostic factors for survival, *Surgery*. 2004 Nov;136(5):994-1002

57. de Castro SM, Singhal D, Aronson DC, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ, Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms, *World J Surg.* 2007 May;31(5):1130-5
58. Debas H T, *Gastrointestinal Surgery, Pathophysiology and Management*, 233
59. Di Fronzo LA, Cymerman J, Egrari S, O'Connell TX, Unresectable pancreatic carcinoma: correlating length of survival with choice of palliative bypass, *Am Surg.* 1999 Oct;65(10):955-8
60. Di Vita G, Patti R, Famà F, Balistreri CR, Candore G, Caruso C, Changes of inflammatory mediators in obese patients after laparoscopic cholecystectomy, *World J Surg.* 2010 Sep; 34(9):2045-50
61. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA, AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association, *Gastroenterology.* 1999 Dec;117(6):1464-84. Review
62. Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y, Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases, *Ann Surg.* 2003 Nov;238(5):720-7
63. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC, Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis, *Anesth Analg.* 1995 Feb;80(2):290-5
64. Elias D, Ouellet JF, De Baère T, Lasser P, Roche A, Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival, *Surgery.* 2002 Mar;131(3):294-9
65. Erichsen R, Jepsen P, Vilstrup H, Ekbohm A, Sørensen HT, Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003, *Eur J Epidemiol.* 2009; 24(9):513-20
66. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A, Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial, *Ann Surg.* 2003 Feb;237(2):208-17
67. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM, "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention, *Mayo Clin Proc.* 1995 May;70(5):425-9
68. Ferlay J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent , S. Rosso, Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012, *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1374– 1403
69. Fernandez-Cruz L, *Periampullary carcinoma Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*, 2001
70. Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Fortner JG, Brennan MF Outcome of treatment for distal bile duct cancer *Br J Surg.* 1996 Dec;83(12):1712-5
71. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF, Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers, *Ann Surg.* 2005 Oct;242(4):540-4; discussion 544-7
72. Fritcher EG, Kipp BR, Halling KC, Oberg TN, Bryant SC, Tarrell RF, Gores GJ, Levy MJ, Clayton AC, Sebo TJ, Roberts LR, A multivariable model using advanced cytologic methods for the evaluation of indeterminate pancreatobiliary strictures, *Gastroenterology.* 2009 Jun;136(7):2180-6. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.040. Epub 2009 Feb 14
73. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Broering DC, Jenicke L, Schäfer H, Buchert R, Rogiers X, Clausen M, FDG PET in the diagnosis of hilar cholangiocarcinoma, *Nucl Med Commun.* 2001 Dec;22(12):1277-85
74. Gibson RN, Yeung E, Thompson JN, Carr DH, Hemingway AP, Bradpiece HA, Benjamin IS, Blumgart LH, Allison DJ, Bile duct obstruction: radiologic evaluation of level, cause, and tumor resectability, *Radiology.* 1986 Jul;160(1):43-7
75. Golfieri R, Giampalma E, Fusco F, Galuppi A, Faccioli L, Galaverni C, Frezza G, Unresectable hilar cholangiocarcinoma: multimodality treatment with percutaneous and intraluminal plus external radiotherapy, *J Chemother.* 2004 Nov;16 Suppl 5:55-7
76. Golfieri R., E. Giampalma, M. Renzulli, A. Galuppi, L. Vicenzi, M.C. Galaverni, A. Cappelli, Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma: Multimodality Approach with Percutaneous Treatment Associated with Radiotherapy and Chemotherapy, *In Vivo* 20: 757-760 (2006).
77. Gorelik O, Shteinschnaider M, Cohen N, Almozni-Sarafian D, Harefuah, Visible Courvoisier's sign: a rare presentation of bile duct obstruction, 2013 Sep;152(9):516-7, 565

78. Gouma D J, Palliation of pancreatic and periampullary tumors, Blumgart, 979
79. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA, Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience, *Gastrointest Endosc.* 1999 Dec;50(6):786-91
80. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK, Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study, *Gut.* 2002 May;50(5):636-41
81. Gulwani H., Ampulla of Vater, Miscellaneous, TNM staging, PathologyOutlines.com, Inc., 2012
82. Gulwani H., TNM staging for Extrahepatic bile duct carcinoma, PathologyOutlines.com, Inc., 2013
83. Hadjis NS, Blenkarn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH, Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma, *Surgery.* 1990 Jun;107(6):597-604
84. Hamade AM, Al-Bahrani AZ, Owera AM, Hamoodi AA, Abid GH, Bani Hani OI, O'Shea S, Lee SH, Ammori BJ, Therapeutic, prophylactic, and preresection applications of laparoscopic gastric and biliary bypass for patients with periampullary malignancy, *Surg Endosc.* 2005 Oct;19(10):1333-40. Epub 2005 Jul 21
85. Hann LE, Conlon KC, Dougherty EC, Hilton S, Bach AM, Brennan MF, Laparoscopic sonography of peripancreatic tumors: preliminary experience, *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Nov;169(5):1257-62
86. Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH, Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings, *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Apr;168(4):985-9
87. Hardell L, et al: Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria: an epidemiological investigation. *Br J Cancer* 1984; 50:389-397
88. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, Hatano E, Shimahara Y, Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications, *World J Surg.* 2007 Jun;31(6):1256-63
89. Havlik R, Sbisá E, Tullo A, et al, Results of resection for hilar cholangiocarcinoma with analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology*, 2000; 47:927-931
90. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* Oct 2004;10(10 Suppl 2):S65-8
91. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ, Surgical management of hilar cholangiocarcinoma, *Ann Surg.* 2005 May;241(5):693-9; discussion 699-702
92. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN, Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy, *Ann Surg.* 2003 May;237(5):686-91; discussion 691-3
93. Holt AP, Patel M, Ahmed MM, Palliation of patients with malignant gastroduodenal obstruction with self-expanding metallic stents: the treatment of choice?, *Gastrointest Endosc.* 2004 Dec;60(6):1010-7
94. Holzheimer R G and John A Mannick, Surgical Treatment Evidence-Based and Problem-Oriented, Munich: Zuckschwerdt; 2001
95. House M G, Michael I. D'Angelica, and William R. Jarnagin, Cancer of the bile ducts: extrahepatic biliary tumors, Blumgart, 773
96. Hunt GC, Faigel DO, Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review, *Gastrointest Endosc.* 2002 Feb;55(2):232-7. Review
97. Hüser N, Michalski CW, Schuster T, Friess H, Kleeff J, Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer, *Br J Surg.* 2009 Jul;96(7):711-9. doi: 10.1002/bjs.6629. Review
98. Ihse I, Zoucas E, Gyllstedt E, Lillo-Gil R, Andrén-Sandberg A, Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: effects on pancreatic pain and function, *Ann Surg.* 1999 Dec;230(6):785-90; discussion 790-1
99. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-2015-WHO Version for; 2015
100. Ishak KK, Anthony PP, Sobin LH: Histological Typing of Tumours of the Liver: WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Springer-Verlag, 1994
101. Itoh S, Suzuki K, Iwano S, Satake H, Ota T, Ikeda M, Ishigaki T, Three-phase CT examination of the pancreatobiliary region using multislice CT with 1-mm collimation, *Radiat Med.* 2005 Jun;23(4):283-91

102. Itoi T, Takei K, Shinohara Y, Takeda K, Nakamura K, Horibe T, Sanada A, Ohno H, Matsubayashi H, Saito T, Watanabe H, K-ras codon 12 and p53 mutations in biopsy specimens and bile from biliary tract cancers, *Pathol Int.* 1999 Jan;49(1):30-7
103. Jacquemin E: Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001; 21:551-562
104. Jarnagin W(A), Winston C, Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging, *HPB (Oxford)*. 2005;7(4):244-51. doi: 10.1080/13651820500372533
105. Jarnagin WR(B), Bowne W, Klimstra DS, Ben-Porat L, Roggin K, Cymes K, Fong Y, DeMatteo RP, D'Angelica M, Koea J, Blumgart LH, Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma, *Ann Surg.* 2005 May;241(5):703-12; discussion 712-4
106. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, Youssef BA M, Klimstra D, Blumgart LH, Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma, *Ann Surg.* 2001 Oct;234(4):507-17; discussion 517-9
107. Jeurnink SM(A), Steyerberg EW, van Eijck CH, Kuipers EJ, Siersema PD, [Gastrojejunostomy versus endoscopic stent placement as palliative treatment of malignant stenosis of the duodenum: overview of advantages and disadvantages on the basis of a literature study], *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Mar 3;151(9):536-42. Review
108. Jeurnink SM(B), van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD, Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review, *BMC Gastroenterol.* 2007 Jun 8;7:18. Review
109. John T G, Greig J D, Carter D C. et al. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopy ultrasonography. *Ann Surg.* (1995);221:156–161
110. Joseph F, Fraumeni Jr, *Cancers of the Pancreas and Biliary Tract: Epidemiological Considerations*, American Association for Cancer Research, 1975
111. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P, Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study, *Gastrointest Endosc.* 2003 Feb;57(2):178-82
112. Katoh H, Shinbo T, Otagiri H, Saitoh M, Saitoh T, Ishizawa S, Shimizu T, Satoh A, Tazawa K, Fujimaki M, [Character of a human cholangiocarcinoma CHGS, serially transplanted to nude mice], *Hum Cell.* 1988 Mar;1(1):101-5. Japanese
113. Kawarada Y., Isaji S., Taoka H., Tabata M., Das B.C., Yokoi H. S4a+S5 with caudate lobe (S1) resection using Taj Mahal parenchymal resection for carcinoma of the biliary tract. *J. Gastrointestinal Surg.* 1999; 3(4): 369
114. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S, Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization, *Ann Surg.* 2003 Jul;238(1):84-92
115. Kennedy E P and Charles J. Yeo, *Pancreatic cancer: clinical aspects, assessment, and management*, Blumgart, 919
116. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, Schwartz LH, Allen P, D'Angelica M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR, Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma, *HPB (Oxford)*. 2009 Aug;11(5):445-51. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00090
117. Khan SA(A), et al: Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002a; 37:806-813
118. Khan SA(B), et al: Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut* 2002b; 51(Suppl 6):VI1-VI9
119. Khan SA, Howard C Thomas, Brian R Davidson, Simon D Taylor-Robinson, *Cholangiocarcinoma*, *Lancet* 2005; 366: 1303–14
120. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S, Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma, *World J Surg.* 1986 Oct;10(5):803-8
121. Kipp BR, Fritcher EG, Clayton AC, Gores GJ, Roberts LR, Zhang J, Levy MJ, Halling KC, Comparison of KRAS mutation analysis and FISH for detecting pancreatobiliary tract cancer in

- cytology specimens collected during endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *J Mol Diagn*. 2010 Nov;12(6):780-6. doi: 10.2353/jmoldx.2010.100016. Epub 2010 Sep 23
122. Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R, What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma, *Cancer*. 1997 Jan 1;79(1):26-34. Review
 123. Klimstra David S, N. Volkan Adsay, Tumors of the biliary tree: pathologic features, Blumgart, 742
 124. Klimstra DS, Nonductal neoplasms of the pancreas, *Mod Pathol*. 2007 Feb;20 Suppl 1:S94-112
 125. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Berr F, Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer, *Hepatology*. 2001 May;33(5):1029-35
 126. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H, Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study, *Ann Surg*. 2004 Jul;240(1):95-101
 127. Kubicka S, et al: K-ras mutations in the bile of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2001; 48(3):403-408
 128. Kubo S, et al: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19:637-641
 129. Kuriansky J, Sáenz A, Astudillo E, Cardona V, Fernández-Cruz L, Simultaneous laparoscopic biliary and retrocolic gastric bypass in patients with unresectable carcinoma of the pancreas, *Surg Endosc*. 2000 Feb;14(2):179-81
 130. Launois B., MD, FACS,* John Terblanche, ChM, FACS(Hon),† Mohamed Lakehal, MD,* Jean Marc Catheline, MD,* Eustathios Bardaxoglou, MD,* Serge Landen, MD,* Jean Pierre Campion, MD,* Francis Sutherland, MD, FRCSC,* and Bernard Meunier, MD, Proximal Bile Duct Cancer: High Resectability Rate and 5-Year Survival, *Ann Surg*. 1999 Aug; 230(2): PMID: PMC1420870
 131. Lemke J, Schäfer D, Sander S, Henne-Bruns D1, Kornmann M, Survival and prognostic factors in pancreatic and ampullary cancer, *Anticancer Res*. 2014 Jun;34(6):3011-20
 132. Levi S, Urbano-Ispizua A, Gill R, Thomas DM, Gilbertson J, Foster C, Marshall CJ, Multiple K-ras codon 12 mutations in cholangiocarcinomas demonstrated with a sensitive polymerase chain reaction technique, *Cancer Res*. 1991 Jul 1;51(13):3497-502
 133. Lillemoie KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ, Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periaampullary cancer? A prospective randomized trial, *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):322-8; discussion 328-30
 134. Lowe MC, Coban I, Adsay NV, Sarmiento JM, Chu CK, Staley CA, Galloway JR, Kooby DA, Important prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater, *Am Surg*. 2009 Sep;75(9):754-60; discussion 761
 135. Madjov R, Chervenkov P, Carcinoma of the papilla of Vater. Diagnostic and surgical problems, *Hepatogastroenterology*. 2003 May-Jun;50(51):621-4
 136. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H, Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report, *Surgery*. 1990 May;107(5):521-7
 137. Matsubayashi H(A), Watanabe H, Yamaguchi T, Ajioka Y, Nishikura K, Kijima H, Saito T, Differences in mucus and K-ras mutation in relation to phenotypes of tumors of the papilla of vater; *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):596-607
 138. Matsubayashi H(B), Watanabe H, Yamaguchi T, Ajioka Y, Nishikura K, Iwafuchi M, Yamano M, Kijima H, Saito T; Multiple K-ras mutations in hyperplasia and carcinoma in cases of human pancreatic carcinoma, *Jpn J Cancer Res*. 1999 Aug;90(8):841-8
 139. McCarthy DM, Hruban RH, Argani P, Howe JR, Conlon KC, Brennan MF, Zahurak M, Wilentz RE, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Klimstra DS, Role of the DPC4 tumor suppressor gene in adenocarcinoma of the ampulla of Vater: analysis of 140 cases, *Mod Pathol*. 2003 Mar;16(3):272-8
 140. Meier Y, et al: Hepatocellular malignancy in ABCB11/BStP disease (progressive familial intrahepatic cholestasis, type 2): four patients. *Hepatology* 2004; 40(Suppl 1):471A
 141. Miller G, Succi ND, Dhall D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Allen PJ, Singh B, Fong Y, Blumgart LH, Klimstra DS, Jarnagin WR, J Exp Clin Cancer Genome wide analysis and clinical correlation of chromosomal and transcriptional mutations in cancers of the biliary tract , *Res*. 2009 May 12;28:62. doi: 10.1186/1756-9966-28-62

142. Miller G., Molecular pathogenesis of biliary tract cancer, *Blumgart*, 118
143. Mizumoto R, Ogura Y, Kusuda T, Definition and diagnosis of early cancer of the biliary tract, *Hepatogastroenterology*. 1993 Feb;40(1):69-77
144. Morris-Stiff G, Bhati C, Olliff S, Hübscher S, Gunson B, Mayer D, Mirza D, Buckels J, Bramhall SR, Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: a 24-year experience, *Dig Surg*. 2008;25(2):126-32. doi: 10.1159/000128169. Epub 2008 Apr 29
145. Morris-Stiff G, Gomez D, de Liguori Carino N, Prasad KR, Surgical management of hepatocellular carcinoma: is the jury still out, *Surg Oncol*. 2009 Dec;18(4):298-321. doi: 10.1016/j.suronc.2008.08.003. Epub 2008 Dec 5. Review
146. Morris-Stiff G, Hassn A, Young WT, Self-expanding metal stents for duodenal obstruction in advanced pancreatic adenocarcinoma, *HPB (Oxford)*. 2008;10(2):134-7. doi: 10.1080/13651820801938891
147. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y, "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma, *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):28-32
148. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y, Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up, *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):364-72
149. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup D, Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma, *Arch Surg*. 1993 Aug;128(8):871-7; discussion 877-9
150. Nakakura EK, Warren RS, Palliative care for patients with advanced pancreatic and biliary cancers, *Surg Oncol*. 2007 Dec;16(4):293-7. Epub 2007 Sep 14. Review
151. Nakeeb A(A), et al: Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224:463-473
152. Nakeeb A(B), Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, Pitt HA, Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma, *Am J Surg*. 1996 Jan;171(1):147-52; discussion 152-3
153. Nakeeb A, El Shobary M, El Dosoky M, Nabeh A, El Sorogy M, El Eneen AA, abu Zeid M, Elwahab MA, Prognostic factors affecting survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma (single center experience), *Hepatogastroenterology*. 2014 Jul-Aug;61(133):1426-38
154. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R, Extended resections for hilar cholangiocarcinoma, *Ann Surg*. 1999 Dec;230(6):808-18; discussion 819
155. Nieveen van Dijkum EJ, Kuhlmann KF, Terwee CB, Obertop H, de Haes JC, Gouma DJ, Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma, *Br J Surg*. 2005 Apr;92(4):471-7
156. Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, de Wit LT, van der Meulen JH, Lameris HS, Rauws EA, Obertop H, van Eyck CH, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma, *Ann Surg*. 2003 Jan;237(1):66-73
157. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S, Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus, *World J Surg*. 1990 Jul-Aug;14(4):535-43; discussion 544
158. 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):155-62
159. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR, The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis, *Gastroenterology*. 1992 Jun;102(6):1980-2
160. Ogata Y, Nishi M, Nakayama H, Kuwahara T, Ohnishi Y, Tashiro S, Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats, *J Surg Res*. 2003 Nov;115(1):18-23
161. Okano K. · Asano E. · Kushida Y. · Kamada H. · Mori H. · Suzuki Y., Factors Influencing Lymph Node Metastasis in Patients with Ampullary Adenocarcinoma, *Dig Surg* 2014;31:459-467 (DOI:10.1159/000370251)

- 162.Okuda K, Ohto M, Tsuchiya Y, The role of ultrasound, percutaneous transhepatic cholangiography, computed tomographic scanning, and magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of bile duct cancer, *World J Surg.* 1988 Feb;12(1):18-26
- 163.Olnes MJ, Erlich R: A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004; 66:167-179
- 164.Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, Gravante G, Metcalfe MS, Lloyd DM, Berry DP, Dennison AR, Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration, *Dig Dis Sci.* 2008 Dec;53(12):3213-7. doi: 10.1007/s10620-008-0289-8. Epub 2008 May 9
- 165.Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruth J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H, Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study, *Gastroenterology.* 2003 Nov;125(5):1355-63
- 166.Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F, Paolaggi JA, Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan, *Endoscopy.* 1993 Feb;25(2):143-50
- 167.Parc Y, Frileux P, Balladur P, Delva E, Hannoun L, Parc R, Surgical strategy for the management of hilar bile duct cancer, *Br J Surg.* 1997 Dec;84(12):1675-9
- 168.Parkin DM, et al: Liver cancer in Thailand I: a case-control study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1991; 48:323-32
- 169.Patel T, Singh P, Cholangiocarcinoma: emerging approaches to a challenging cancer, *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 May;23(3):317-23. Review
- 170.Patel T: Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33:1353-1357
- 171.Patel, 2002. Patel T: Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002; 2:10
- 172.Phoa SS, Reeders JW, Stoker J, Rauws EA, Gouma DJ, Laméris JS, CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma, *Br J Radiol.* 2000 Nov;73(875):1159-64
- 173.Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B, Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience, *Ann Surg.* 1996 Nov;224(5):628-38. Review
- 174.Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, Lee JE, Vauthey JN, Lahoti S, Rajjman I, Evans DB, Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients, *Ann Surg.* 2001 Jul;234(1):47-55
175. Pitt HA, et al: Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32:1-90
- 176.Praderi RC, Estefan AF, Tiscornia E, Transhepatic intubation in benign and malignant lesions of the biliary ducts, *Curr Probl Surg.* 1985 Dec;22(12):1-88. Review
- 177.Ramírez-Merino N, Santiago Ponce Aix, Hernán Cortés-Funes, Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update, *World J Gastrointest Oncol* 2013 July 15; 5(7): 171-176 ISSN 1948-5204 (online)
- 178.Rappaport MD, Villalba M, A comparison of cholecysto- and choledochenterostomy for obstructing pancreatic cancer, *Am Surg.* 1990 Jul;56(7):433-5
- 179.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 Sep;242(3):451-8; discussion 458-61
- 180.Rhodes M, Nathanson L, Fielding G, Laparoscopic biliary and gastric bypass: a useful adjunct in the treatment of carcinoma of the pancreas, *Gut.* 1995 May;36(5):778-80
- 181.Robson PC, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody LA, Holmes R, Brown KT, Covey AM, Fleischer D, Getrajdman GI, Jarnagin W, Sofocleous C, Blumgart L, D'Angelica M, Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction, *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep;17(9):2303-11. doi: 10.1245/s10434-010-1045-9. Epub 2010 Apr 1
- 182.Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M, Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis, *Gastrointest Endosc.* 1991 May-Jun;37(3):347-52
- 183.Rosen CB, Nagorney DM, Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis, *Semin Liver Dis.* 1991 Feb;11(1):26-30. Review

184. R thlin M, Sch b O, [Laparoscopic palliation of pancreatic carcinoma: initial experiences], *Schweiz Med Wochenschr.* 1999 May 15;129(19):731-5
185. Saiki S, Chijiwa K, Komura M, Yamaguchi K, Kuroki S, Tanaka M, Preoperative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats, *Ann Surg.* 1999 Nov;230(5):655-62
186. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Kosuge T, One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality, *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):240-7
187. Sano T, Yuji Nimura, Extended hepatic resections for biliary tumors: an alternative approach, *Blumgart*
188. Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS, Klimstra D, Conlon KC, Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer, *Ann Surg Oncol.* 2004 Apr;11(4):380-6. Epub 2004 Mar 15
189. Sarfeh IJ, Rypins EB, Jakowatz JG, Juler GL, A prospective, randomized clinical investigation of cholecystoenterostomy and choledochenterostomy, *Am J Surg.* 1988 Mar;155(3):411-4
190. Scarpa A(A), Capelli P, Zamboni G, Oda T, Mukai K, Bonetti F, Martignoni G, Iacono C, Serio G, Hirohashi S, Neoplasia of the ampulla of Vater. Ki-ras and p53 mutations; *Am J Pathol.* 1993 Apr;142(4):1163-72
191. Scarpa A(B), Capelli P, Mukai K, Zamboni G, Oda T, Iacono C, Hirohashi S, Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations, *Am J Pathol.* 1993 May;142(5):1534-43
192. Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, Efird JT, Better A, Way LWp Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. The University of California at San Francisco experience *Ann Surg.* 1994 Mar;219(3):267-7
193. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J, Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia, *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr; 56(2):69-83
194. Schulick RD, Primary sclerosing cholangitis: detection of cancer in strictures, *J Gastrointest Surg.* 2008 Mar;12(3):420-2. Epub 2007 Nov 13. Review
195. Shaib Y, El-Serag HB: The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:115-125
196. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D, Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial, *Br J Surg.* 1988 Dec;75(12):1166-8
197. Sinha J, Williamson RC, Villous adenomas and carcinoma of the duodenum in Gardner's syndrome, *Postgrad Med J.* 1988 Nov;64(757):899-902. Review
198. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB, Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction, *Lancet.* 1994 Dec 17;344(8938):1655-60
199. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. Eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2009
200. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD, Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?, *J Gastrointest Surg.* 2000 May-Jun;4(3):258-67; discussion 267-8
201. Struck A, Howard T, Chiorean EG, Clarke JM, Riffenburgh R, Cardenas HR, Non-ampullary duodenal adenocarcinoma: factors important for relapse and survival, *J Surg Oncol.* 2009 Aug 1;100(2):144-8. doi: 10.1002/jso.21319. Erratum in: *J Surg Oncol.* 2009 Oct 1;100(5):434
202. Sun C, Yan G, Li Z, Tzeng CM, A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice, *Medicine Baltimore,* 2014 Nov;93(26):e189. doi: 10.1097/MD.000000000000189
203. Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y, Yoshida S, Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy, *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1318-22
204. Suzuki O, Shichinohe T, Yano T, Okamura K, Hazama K, Hirano S, Kondo S, Laparoscopic modified Devine exclusion gastrojejunostomy as a palliative surgery to relieve malignant pyloroduodenal obstruction by unresectable cancer, *Am J Surg.* 2007 Sep;194(3):416-8
205. Takashima M, Ueki T, Nagai E, Yao T, Yamaguchi K, Tanaka M, Tsuneyoshi M, Carcinoma of the ampulla of Vater associated with or without adenoma: a clinicopathologic analysis of 198 cases with reference to p53 and Ki-67 immunohistochemical expressions, *Mod Pathol.* 2000 Dec;13(12):1300-7

206. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL, Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience, *Ann Surg.* 1997 May;225(5):590-9; discussion 599-600
207. Talpur K, Altaf Hussain, Arshad Mahmood Malik, Amir Iqbal Memon, Jawed Naeem Qureshi, Ahmed Khan Sangrasi, and Abdul Aziz Laghari, Biliary bypass surgery – Analysis of indications & outcome of different procedures, *Pak J Med Sci.* 2013 May-Jun; 29(3): 799–802, PMID: PMC3809296
208. Tao LY, He XD, Qu Q, Cai L, Liu W, Zhou L, Zhang SM. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *Liver Int.* 2010;30:215–221
209. Taylor-Robinson et al, 2001. Taylor-Robinson SD, et al: Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut* 2001; 48:816-820
210. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Tringali A, Parsons WG, Gabbrielli A, Costamagna G, Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcomes from a multicenter study, *Gastrointest Endosc.* 2004 Dec;60(6):916-20
211. Terblanche J, Kahn D, Bornman PC, Werner D, The role of U tube palliative treatment in high bile duct carcinoma, *Surgery.* 1988 Jun;103(6):624-32
212. Thamavit W, et al: Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*-infected Syrian golden hamsters. *Cancer Res* 1978; 38:4634-4639
213. Thamavit W, et al: Enhancement of DHPN induced hepatocellular, cholangiocellular and pancreatic carcinogenesis by *Opisthorchis viverrini* infestation in Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis* 1988; 9(6):1095-1098. 1988 Jun
214. Thompson R, Strautnieks S: BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:545-550
215. Thor PJ, Popiela T, Sobocki J, Herman RM, Matyja A, Huszno B, Pancreatic carcinoma-induced changes in gastric myoelectric activity and emptying, *Hepatogastroenterology.* 2002 Jan-Feb;49(43):268-70
216. Tol JA, Eshuis WJ, Besselink MG, van Gulik TM, Busch OR, Gouma DJ, Non-radical resection versus bypass procedure for pancreatic cancer - A consecutive series and systematic review, *Eur J Surg Oncol.* 2015 Feb;41(2):220-7. doi: 10.1016/j.ejso.2014.11.041. Epub 2014 Dec 4
217. Tsai MS, Lee PH, Lin CL, Peng CL, Kao CH, Type II diabetes mellitus is associated with a reduced risk of cholangiocarcinoma in patients with biliary tract diseases, *Int J Cancer.* 2014 Oct 27. doi: 10.1002/ijc.29292. [Epub ahead of print]
218. Valle JW(B), Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J; ABC-02 Trial Investigators, Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer, *N Engl J Med.* 2010 Apr 8;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721
219. Valle JW(A), Advances in the treatment of metastatic or unresectable biliary tract cancer, *Ann Oncol.* 2010 Oct;21 Suppl 7:vii345-8. doi: 10.1093/annonc/mdq420. Review
220. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, van Geenen RC, Hesselink EJ, Breslau PJ, Tran TC, Kazemier G, Visser MR, Busch OR, Obertop H, Gouma DJ, The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life, *Ann Surg.* 2003 Dec;238(6):894-902; discussion 902-5
221. Varadarajulu S, Eloubeidi MA, The role of endoscopic ultrasonography in the evaluation of pancreatico-biliary cancer, *Surg Clin North Am.* 2010 Apr;90(2):251-63. doi: 10.1016/j.suc.2010.01.002. Review
222. Vatanasapt V, Uttaravichien T, Mairiang EO, Pairojkul C, Chartbanchachai W, Haswell-Elkins Mp Cholangiocarcinoma in north-east Thailand *Lancet.* 1990 Jan 13;335(8681):116-7
223. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ, Eagon CJ, Strasberg SM, Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies, *Ann Surg.* 2002 Jan;235(1):1-7
224. Wade TP, Prasad CN, Virgo KS, Johnson FE, Experience with distal bile duct cancers in U.S. Veterans Affairs hospitals: 1987-1991, *J Surg Oncol.* 1997 Mar;64(3):242-5

225. Wamsteker EJ, Anderson MA, Fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures: has FISH found a new pond?, *Am J Gastroenterol.* 2004 Sep;99(9):1682-3
226. Washington K., Jordan Berlin, Philip Branton et al, Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Distal Extrahepatic Bile Ducts, http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/DistalExBileDucts_12protocol_1_3300.pdf
227. Watanapa P, Watanapa WB, Liver fluke-associated cholangiocarcinoma, *Br J Surg.* 2002 Aug;89(8):962-70
228. Watanapa P, Williamson RC, Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades, *Br J Surg.* 1992 Jan;79(1):8-20. Review
229. Watanapa P: Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br J Surg* 1996; 83:1062-1064
230. Weber A, Mittermeyer T, Wagenpfeil S, Schmid RM, Prinz C, Self-expanding metal stents versus polyethylene stents for palliative treatment in patients with advanced pancreatic cancer, *Pancreas.* 2009 Jan;38(1):e7-e12. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181870ab8
231. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, McGlynn KA, Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct; 5(10):1221-8
232. Woo S M, Lee W J, Han S S, Park S-J, Kim T H, Koh Y H, Kim H B, Hong E K, Park J-W, Kim C-M, Capecitabine plus Cisplatin as First-Line Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer: A Retrospective Single-Center Study, *Chemotherapy* 2012;58:225–232 (DOI: 10.1159/000339499)
233. Xiao-Hua Ye, Jia-Ping Huai, Jin Ding, Yan-Ping Chen, Xue-Cheng Sun, Smoking, alcohol consumption, and the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis, *World J Gastroenterol* 2013 December 14; 19(46): 8780-8788 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
234. Yachinski P, Pratt DS, Cholangiocarcinoma: natural history, treatment, and strategies for surveillance in high-risk patients, *J Clin Gastroenterol.* 2008 Feb;42(2):178-90. doi: 10.1097/MCG.0b013e31806daf89
235. Yeo CJ(A), Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA, Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes, *Ann Surg.* 1997 Sep;226(3):248-57; discussion 257-60
236. Yeo CJ(B), Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK, Pitt HA, Lillemoe KD, Cameron JL, Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience, *Ann Surg.* 1997 May;225(5):621-33; discussion 633-6
237. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL, Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial, *Ann Surg.* 1993 Sep;218(3):229-37; discussion 237-8
238. Yoon JH, Canbay AE, Werneburg NW, Lee SP, Gores GJ, Oxysterols induce cyclooxygenase-2 expression in cholangiocytes: implications for biliary tract carcinogenesis, *Hepatology.* 2004 Mar; 39(3):732-8
239. 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 Nov;100(11):2426-30
240. Zuccato E, Venturi M, Di Leo G, Colombo L, Bertolo C, Doldi SB, Mussini E, Role of bile acids and metabolic activity of colonic bacteria in increased risk of colon cancer after cholecystectomy, *Dig Dis Sci.* 1993 Mar; 38(3):514-9