

Pregledni prispevek/Review article

RAK EKSTRAHEPATALNIH ŽOLČEVODOV

EKSTRAHEPATIC BILE DUCT CANCER

Aleš Tomažič, Dragan Stanisavljevič, Valentin Sojar, Blaž Trotovšek

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-11-11, sprejeto 2003-05-06; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. I: 41-3

Ključne besede: Klatskinov tumor; etiologija; diagnostika; klasifikacija; odstranljivost; kirurgija

Izvleček – Izhodišča. Primarni malignomi ekstrahepatalnih žolčevodov ostajajo velik izziv v biliarni kirurgiji. Incidenca tovrstnih tumorjev znaša 2–3 bolnike/100.000 prebivalcev. Etiologija večine tumorjev je neznana, večinoma se pojavlja sporadično, nekatere redke bolezni pa s seboj prinašajo tudi višjo stopnjo tveganja za pojav malignoma ekstrahepatalnih žolčevodov.

Klinična slika in predoperativna ocena. Zgodnji simptomi bolezni so nespecifični. Osnovne slikovne diagnostične metode, ki jih uporabljamo, so računalniška tomografija, perkutana transhepatična holangiografija in angiografija, v zadnjem času jih izpodriva magnetnoresonančna holangiografija. Bitveni del predoperativnih preiskav predstavlja ocena resektabilnosti, ker je resekcija edino učinkovito zdravljenje. Članek navaja razdelitev tumorjev po Bismuth-Corletteovi klasifikaciji in predstavljena merila za oceno resektabilnosti.

Zdravljenje. Resekcijsko operativno zdravljenje se razlikuje glede na tip tumorja po Bismuthovi klasifikaciji. Če resekcija ni mogoča, se odločimo za intrahepatični biliodigestivni obvod ali perkutano biliarno drenažo. Zaenkrat ni zanesljivih dokazov, da bi adjuvantno zdravljenje bistveno podaljšalo preživetje.

Zaključki. Bolniki z malignomom ekstrahepatičnih žolčevodov predstavljajo maloštevilno skupino bolnikov, katerih preživetje se izboljšuje s selekcijo bolnikov ob uporabi natančnih predoperativnih diagnostičnih preiskav in z agresivnim, radikalnim kirurškim pristopom.

Uvod

Maligne stenoze ekstrahepatalnih žolčevodov ostajajo velik izziv v biliarni kirurgiji. Primarni malignomi so navadno holangiokarcinomi, ki se večinoma nahajajo v hilusu jeter v 60% (1), lahko pa vzniknejo kjerkoli v poteku žolčevodov. V manj kot 10% (2) primerov gre za večžariščni oziroma difuzni tip tumorja. Ekstrahepatalni holangiokarcinomi so večinoma adenokarcinomi (3) (papilarni, intestinalni, mucinozni in adenoskvamozni). Makroskopsko ločimo tri vrste maligne rasti – sklerotično, nodularno in papilarno (4). Tumorji so praviloma dolgi do 4 cm. Stena žolčevoda je zadebeljena do 1 cm. V 20% tumorji metastazirajo preko drenažnih ven. Tretjina tumorjev povzroči limfogene razseveke, 80% tumorjev zajame živč-

Key words: Klatskin tumor; etiology; preoperative evaluation; classification; resectability; surgery

Abstract – Background. Malignant strictures involving the bile ducts remain a major challenge in biliary surgery. It is an uncommon cancer. The etiology is unknown, most cases are sporadic, but several conditions confer an increased risk of developing cholangiocarcinoma.

Clinical presentation and preoperative evaluation. The early symptoms are nonspecific. In the past computed tomography, percutaneous transhepatic cholangiography and angiography were considered standard investigations, but currently magnetic resonance cholangiopancreatography is providing the same information with less risk. Evaluation of patients is principally an assessment of resectability since resection is the only effective therapy. Bismuth-Corlette classification and determinants of resectability are presented.

Treatment. Different kinds of resections are used, according to the type of tumor based on Bismuth-Corlette classification. If resection is not possible, intrahepatic biliary-enteric bypass or percutaneous biliary drainage are performed. Currently there is no role for adjuvant radiochemotherapy.

Conclusions. The treatment of hilar cholangiocarcinoma continues to evolve. Judicious use of preoperative investigations and improvements in surgical technique has allowed better patient selection and performance of appropriately radical operations with an acceptable mortality.

ne pleteže. Značilno za karcinome ekstrahepatalnih žolčevodov je širjenje bolj v proksimalno kot v distalno smer. Zelo redko malignomi ekstrahepatalnih žolčevodov vzniknejo iz drugih celic.

Incidenca znaša 2–3 bolnike na 100.000. Večina bolnikov je starejša od 65 let, moški zbolevalo nekoliko pogosteje od žensk. Bolniki z neodstranljivim karcinomom ekstrahepatalnih žolčevodov umrejo v 6–12 mesecih od postavitve diagnoze, praviloma zaradi jetrne odpovedi ali septičnega stanja ob obstrukciji žolčevodov (5).

Etiološko je večina holangiokarcinomov sporadičnih, poznamo pa nekaj bolezni, ki predstavljajo nevarnost za nastanek holangiokarcinoma. Ulcerozni kolitis, primarni sklerozantni holangitis (6) in kongenitalna biliarna cistična bolezen, holer-

dohalne ciste, Mb.Caroli (7) so sorazmerno redke bolezni z nevarnostjo za nastanek holangiokarcinoma. Nevarnost za nastanek holangiokarcinoma je dokazana tudi za nekatere radiouklide, kemične karcinogene, pogosteje se pojavlja pri kroničnem piogenem ter orientalskem holangiohepatitisu (8).

Klinična slika

Zgodnji simptomi bolezni so nespecifični, pri tretjini bolnikov opazamo blažje bolečine v trebuhu, napetost, anoreksijo, izgubo telesne teže in pruritus. Večino bolnikov opazimo šele, ko postanejo ikterični. Intermitenten ikterus je lahko prisoten pri papilarnih tumorjih. Raven bilirubina je praviloma višja od 100 mg/dl, povprečno pa znaša 180 mg/dl. Bolniki, ki prej niso imeli biliarne drenaže, redko zbolijo za holangitisom kljub temu, da je bakteribilija prisotna v 30%. Precej pogostejši je holangitis po biliarni drenaži, predvsem endoskopski, ko je bakteribilija prisotna praktično v vseh primerih (9). Pri kliničnem pregledu pogosto tipamo povečana jetra, ki so trše konsistence. Če je prisotna dolgotrajna obstrukcija ali če je zajeta portalna vena, lahko opazimo znake portalne hipertenzije.

Dolgotrajna biliarna obstrukcija lahko povzroči zmerno atrofijo jeter, pridružena ovira v dotoku krvi po veni porte pa hitro privede do hude atrofije prizadetih jetrnih segmentov (10).

Diagnostične preiskave

Diagnozo holangiokarcinoma navadno postavimo po diagnostični obdelavi ikteričnega bolnika ali bolnika s patološkimi jetrnimi testi. V diagnostiki je bistveno določiti raven biliarne obstrukcije in širjenje tumorja v okolne, predvsem žilne strukture. Računalniška tomografija (CT), perkutana transhepatična holangiografija (PTC) in angiografija so še danes standardne preiskave, ki jih uporabljamo za izbiro bolnikov, primernih za resekcijo. V zadnjem času omenjene preiskave izpodrivata magnetnoresonančna holangiopankreatografija (MRCP) in ultrazvočna preiskava, ki razširjenost bolezni ocenita enako dobro, sta pa manj nevarni za bolnika. Holangiografija prikazuje umeščenost tumorja in razširjenost bolezni v žolčevodih. Endoskopska retrogradna holangiografija (ERC) nudi koristne informacije o tumorju, za oceno intrahepatičnih žolčevodov pa je precej bolj zanesljiva PTC, ki jo zato raje uporabljamo za ocenjevanje ekstrahepatičnih holangiokarcinomov (11). Perkutana transhepatična biliarna drenaža (PTBD) še bolj natančno oceni segmentno anatomijo intrahepatičnih žolčevodov in proksimalno mejo tumorja, kar nam omogočajo ponovitve holangiogramov v različnih projekcijah (12, 13). Z drenažo po posegu se izognemo holangitisu, ki je pogost zaplet ERC in PTC (14). Če ni mogoča notranja biliarna drenaža, je koristno, da bolnik popije žolč, ki se izloča po zunanji drenaži (15). Tumor intrahepatične vode pogosto loči na dva ali tri dele, tako da je potrebna ločena PTBD posameznih delov (13). Nekatere raziskave so dokazale, da PTBD tudi zniža pooperativno obolevnost in smrtnost (16, 17). CT nudi koristne informacije o ravni obstrukcije, o zajetju žil in o izgledu jetrnega parenhima. UZ v rokah izkušenega preiskovalca lahko natančno oceni razširjenost tumorja. Poleg ravni obstrukcije lahko z ultrazvokom pogosto določimo tudi razširjenost tumorja vzdolž žolčevoda in v periduktalno tkivo (18). Dopplerski UZ je enakovreden angiografiji in CT portografiji pri oceni lobarne atrofije, zajetja jetrnega parenhima in prodora portalnega sistema (18). MRCP bo sčasoma izpodrinila ERC in PTC kot diagnostični metodi v oceni ekstrahepatičnih holangiokarcinomov. Natančnejše od omenjenih metod oceni prizadetost žolčevodov, poleg tega pa nudi informacije o prizadetosti žil, o prisotnosti razsevkov v bezgavkah in o prisotnosti lobarne atrofije jeter (19). CT in MRCP omogočata tudi tri-

dimenzionalno rekonstrukcijo in s tem natančnejšo oceno tumorja. Poleg naštetih slikovnih preiskav je treba pri vsakem bolniku narediti določene laboratorijske preiskave (hemogram, elektroliti, retenti, jetrni testi in tumorska označevalca Ca 19-9 in CEA).

Diferencialna diagnoza

Vzrok za strikturo žolčevoda v hilusu jeter in posledični ikterus je praviloma holangiokarcinom. Kljub temu lahko pri približno 10% bolnikih odkrijemo, da gre za eno od bolezni, ki diferencialnodiagnostično pridejo v poštev (20). To so predvsem karcinom žolčnika, Mirizzijev sindrom, sklerozantni holangitis in idiopatska benigna fokalna stenoza.

Predoperativna zamejitev tumorja

Ocena odstranljivosti tumorja je bistveni del predoperativnih preiskav, ker je resekcija tumorja edino učinkovito zdravljenje. Poleg splošnega stanja bolnika so bistveni elementi za oceno odstranljivosti še prizadetost žolčnih vodov, prodor žilja, lobarna atrofija jeter in prisotnost razsevkov (1). Merila za oceno neodstranljivosti tumorja so (21):

- obojestranska prizadetost v bližini sotočja;
 - okluzija vene porte proksimalno od bifurkacije;
 - atrofija jetrnega lobusa z zajetjem kontralateralne veje portalne vene, hepaticne arterije ali kontralateralnih sekcijskih žolčnih vodov;
 - oddaljeni razsevki (peritonej, jetra, pljuča).
- Tumorje nad vtočiščem cistikusa razdelimo po Bismuth-Corlettovi klasifikaciji na štiri tipe (22):
- tip I : tumorji, ki rastejo do sotočja žolčevodov;
 - tip II : tumorji, ki zajemajo sotočje žolčevodov;
 - tip IIIa : tumorji, ki zajemajo sotočje in še širijo v desna sekcijska žolčevoda;
 - tip IIIb : tumorji, ki zajemajo sotočje in se širijo v leva sekcijska žolčevoda;
 - tip IV : tumorji, ki vraščajo v sekcijske vode na obeh straneh.

Zdravljenje

Pri zdravljenju karcinomov ekstrahepatičnih žolčnih vodov sta pomembna dva cilja, ki ju želimo doseči: popolnoma odstraniti tumor in vzpostaviti povezavo med žolčevodi in črevesjem. Pri tumorjih žolčevodov pod vtočiščem cistikusa je potrebna resekcija celotnega supraduodenalnega žolčevoda skupaj z žolčnikom, odstranitev bezgavk v hepatoduodenalnem ligamentu in pogosto cefalična duodenopankreatektomija. Pri tumorjih v distalnem delu žolčevoda praviloma zadošča cefalična duodenopankreatektomija. Operativno zdravljenje tumorjev, ki rastejo nad vtočiščem cistikusa, se razlikuje glede na tip tumorja po Bismuthu (1, 22):

- tip I: odstranitev supraduodenalnega dela žolčevoda do sotočja, skupaj z odstranitvijo bezgavk v hepatoduodenalnem ligamentu;
- tip II: zaradi prizadetosti žolčevodov, ki drenirajo lobus kaudatus, je dodatno potrebna še resekcija le-tega;
- tip IIIa: enako kot tip II, poleg tega zaradi prizadetosti desnih sekcijskih vodov dodatno še desna hepatektomija;
- tip IIIb: enako kot tip II, poleg tega zaradi prizadetosti levih sekcijskih vodov še leva hepatektomija;
- tip IV: enako kot tip III, dodatno naredimo razširjeno desno ali levo hepatektomijo, izjemoma pride v poštev centralna resekcija.

Pri vseh operacijah je nujna ex tempore preiskava resekcijskih robov. Če načrtujemo večjo jetrno resekcijo, je smiselna

predoperativna selektivna embolizacija veje vene porte, ki prehranjuje prizadeti jetrni lobus (23). S tem povzročimo kompenzacijsko hipertrofijo preostalega dela jeter in se izognemo jetrni odpovedi po večji resekciji (24). Za biliodigestivno anastomozo ponavadi uporabimo vijugo, izolirano po Rouxu, ki jo speljemo retrokolično. 5-letno preživetje bolnikov po resekciji R0 znaša največ 50% (1). Zaenkrat ni zanesljivih dokazov, da bi adjuvantno zdravljenje bistveno podaljšalo preživetje (11).

Pri večini bolnikov radikalna resekcija ni mogoča. V tem primeru je potrebna biliarna dekompresija žolčevodov, ki jo dosežemo z intrahepatičnim biliodigestivnim obodom ali s perkutano oziroma endoskopsko biliarno drenažo. Vrsta paliativnega posega je odvisna predvsem od splošnega bolnikovega stanja, pa tudi od velikosti in mesta tumorja. Če po predoperativnih preiskavah ocenimo tumor kot neresektabilen, je potrebno diagnozo potrditi s perkutano biopsijo. Biliarno dekompresijo v tem primeru dosežemo s perkutano transhepatično biliarno drenažo ali endoskopsko vstavitvijo stenta, ki je težja in manj primerna pri tumorjih, ki ležijo v bližini (25). Kovinske endoproteze (Wallstent) so najbolj primerne ter ostanejo prehodne približno 6 mesecev (26). Če pri bolnikih pri operaciji resekcija ni možna, je smiselno narediti intrahepatični bilio-enterični obvod. Žolčevod III. jetrnega segmenta je najlažje dostopen, včasih pa lahko delamo anastomozo tudi na desni posteriorni ali anteriorni sekciji vod (27). S tem dosežemo dobro biliarno drenažo, ki ni tako hitro kot proteze izpostavljena preraščanju s tumorskim tkivom. Če želimo bolnika razbarvati, je potrebna drenaža vsaj ene tretjine delujočega jetrnega parenhima. Uporaba paliativne radio- ali kemoterapije je zaenkrat smiselna le v okviru raziskav (28, 29).

Zaključki

Obravnavanje bolnikov s hilusnim holangiokarcinomom se izboljšuje, natančne predoperativne diagnostične preiskave, predvsem spiralni CT in MRCP, ter napredek v kirurški tehniki omogočajo boljšo izbiro bolnikov in izvedbo radikalne operacije s sprejemljivo smrtnostjo. Dolgotrajno preživetje ali morda celo ozdravitev sta cilja, ki ju želimo doseči v nadaljnjem razvoju zdravljenja. Zadnji rezultati raziskav, opravljenih v tej smeri, upravičujejo agresiven kirurški pristop, ki skuša doseči negativne robove resektata. Terapevtski nihilizem je slab pristop k zdravljenju teh bolnikov. Ker je operativno, pa tudi paliativno ali konzervativno zdravljenje zahtevno, sodi le v usposobljene centre.

Literatura

- Burke EC et al. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228: 385-94.
- Berdah SV, Delpero JR, Garcia S, Hardwigsen J, Le Treut YP. A western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 1517-21.
- Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 1995; 75: 171-90.
- Weinbren K, Mutum SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* 1983; 139: 217-38.
- Kuwayti K, Baggenstoss AH, Stauffer MH, Priestly JL. Carcinoma of the major intrahepatic and the extrahepatic bile ducts, exclusive of the papilla of Vater. *Surg Gin Obst* 1957; 104: 357-66.
- Broome U, Olsson R, Looft L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-15.
- Hewitt PM, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Choledochal cyst in pregnancy: therapeutic dilemma. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 237-40.
- Chu KM, Lo CM, Liu CL, Fan ST. Malignancy associated with hepatolithiasis. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 352-7.
- Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Preoperative biliary stenting is associated with increased postoperative infestious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1999; 134: 261-6.
- Hadjis NS, Blumgart LH. Role of liver atrophy, hepatic resection and hepatocyte hyperplasia in the development of portal hypertension in biliary disease. *Gut* 1987; 28: 1022-8.
- Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree (Review). *Curr Probl Surg* 1995; 32: 1-90.
- Kamiya J, Nimura Y, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, Kanai M. Preoperative cholangiography of the caudate lobe: Surgical anatomy and staging for biliary carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 1994; 1: 385-9.
- Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M. Technique of inserting multiple biliary drainage and management. *Hepato-Gastroenterology* 1995; 42: 323-31.
- Cotton PB. Endoscopic methods for relief of malignant obstructive jaundice. *W J Surg* 1984; 8: 854-61.
- Clements WBD, Diamond T, McCrory DC, Rowlands BJ. Biliary drainage in obstructive jaundice: Experimental and clinical aspects. *Br J Surg* 1993; 80: 834-42.
- Gundy SR, Strodel WE, Knol JA, Eckhause FE, Thompson NW. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg* 1994; 119: 703-8.
- Norlander A, Kalin B, Sundblad R. Effect of percutaneous transhepatic drainage upon liver function and postoperative mortality. *Surg Gyn Obst* 1982; 155: 161-6.
- Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *Am J Roentg* 1997; 985-9.
- Schwartz LH, Coakley FV, Sun Y, Blumgart LH, Fong Y, Panicek DM. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography. *Am J Roentg* 1998; 170: 1491-5.
- Wetter LA, Ring EJ, Pellegrini CA, Way LW. Differential diagnosis of sclerosing cholangiocarcinomas of the common hepatic duct (Klatskin tumors). *Am J Surg* 1991; 161: 57-63.
- Jarnagin WR, Saldinger PF, Blumgart LH. Cancer of the bile ducts: The hepatic ducts and common bile duct. In: Blumgart LH, Fong Y eds. *Surgery of the liver and biliary tract*. 3rd ed. Vol. 1. London: W.B. Saunders, 2001: 1028-8.
- Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31-8.
- Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: A preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-7.
- Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology* 1995; 21: 434-9.
- Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Shimizu Y et al. Segments I and IV resection as a new approach for hepatic hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1998; 175: 229-31.
- Glattli A, Stain SC, Baer HU, Schweizer W, Triller J, Blumgart LH. Unresectable malignant biliary obstruction: treatment by self-expandable biliary endoprostheses. *Hepato-Biliary Surgery* 1993; 6: 175-84.
- Jarnagin WR, Burke EC, Powers C, Fong Y, Blumgart LH. Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence. *Am J Surg* 1998; 175: 453-60.
- Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR, Solano J, Spittle MF. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 1996; 39: 852-5.
- Vallis KA, Benjamin IS, Munro AJ et al. External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer: role and tolerability. *Radiother & Onc* 1996; 41: 61-6.