

Bolesti žučnih vodova

Bile Duct Diseases

Nadan Rustemović

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Akutni kolangitis klinički je sindrom karakteriziran vrućicom, žuticom i abdominalnim kolikama, koje se razvijaju kao rezultat staze i infekcije žuči. Koledoholitijaza je bila prije najčešći uzrok nastanka akutnog kolangitisa. U posljednjih 20 godina zahvati na bilijarnom traktu i stentovi postali su češći uzrok razvoja kolangitisa. Bolest ima značajan mortalitet i morbiditet, posebice ako nije tretirana adekvatno. Intravenska primjena antibiotika, korekcija tekućine i elektrolita osnovne su suportivne mjere u terapiji kolangitisa. Endoskopska bilijarna drenaža i dekompresija najčešće zamjenjuju kirurgiju u inicijalnom tretmanu teškog kolangitisa. Kolangiokarcinomi (CCC) maligni su tumori bilijarnog trakta koji se pojavljuju u jetri i ekstrahepatalnim žučnim vodovima. Perihilarni tumori (Klatskinovi tumori) najčešći su, dok su intrahepatalni tumori najrjeđi. CCC je tumor koji nastaje iz epitela intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova. Više od 90% njih su adenokarcinomi. Unatoč agresivnoj protutumorskoj terapiji i intervencijskim suportivnim mjerama, prosječno preživljavanje je nisko, s obzirom na to da većina pacijenata (90%) nije pogodna za radikalnu operaciju.

Ključne riječi: akutni kolangitis, bilijarni stentovi, kolangiokarcinom

Summary Acute cholangitis is a clinical syndrome characterized by fever, jaundice and abdominal pain that develop as a result of stasis and biliary tract infection. Cholelithiasis used to be the most common cause of biliary tract obstruction resulting in cholangitis. Over the past 20 years, biliary tract manipulations and stents have reportedly become more common causes of cholangitis. The condition has significant potential for mortality and morbidity, especially if untreated. Administration of intravenous antibiotics and correction of fluid and electrolyte imbalances constitute essential medical care for cholangitis. Endoscopic biliary drainage and decompression most usually replace surgery in the initial treatment of severe cholangitis. Cholangiocarcinomas (CCC) are malignancies of the biliary duct system that may originate in the liver and extrahepatic bile ducts. Perihilar tumors (Klatskin tumors) are the most common, and intrahepatic tumors are the least common. CCC is the tumor that arises from the intrahepatic or extrahepatic biliary epithelium. More than 90% are adenocarcinomas. Despite aggressive anticancer therapy and interventional supportive care, median survival rate is low since most patients (90%) are not eligible for curative resection.

Key words: acute cholangitis, biliary stents, cholangiocarcinoma

Kolangitis

Akutni kolangitis klinički je sindrom karakteriziran vrućicom, žuticom i abdominalnim bolima, zbog staze i sekundarne infekcije žuči. Ovaj skup simptoma poznat je pod imenom Charcotov trijas i predstavlja ozbiljno, često za život opasno stanje za pacijenta. Stoga je od velike važnosti prepoznati na vrijeme kliničke simptome te adekvatno reagirati (1).

Patogeneza

Patogeneza kolangitisa složen je proces. Najčešći uzrok akutnog kolangitisa je bakterijska infekcija. No, sama kolonizacija žuči ne znači odmah i upalu žučnih vodova.

Oddijev je sfinkter u normalnim uvjetima aktivna mehanička barijera duodenalnom refluksu i bakterijskoj infekciji. Dobar protok žuči uz bakteriostatsku aktivnost žučnih soli te adekvatna produkcija imunoglobulina A bitni su čimbenici koji održavaju žuč sterilnom.

Da bi došlo do upalnih promjena, potrebni su određeni preduvjeti, od kojih je najvažniji porast intrabilijarnog tlaka. Bakterijska invazija žučnih vodova nastaje pretežno iz duodenuma, preko Vaterove papile, dok je hematogena diseminacija iz portalnog sustava rjeđa, odnosno postaje ozbiljnija u stanjima bilijarne opstrukcije. Bakterije koje se najčešće izoliraju u kulturama žuči jesu *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, enterokoki i *Proteus*. Tek u 15% slučajeva izoliraju se anaerobni specijesi kao što su *Bacteroides fragilis* i *Clostridium perfringens*. Kulture žuči u akutnom

kolangitisu te kulture duktalnih kamenaca ili začepljenih bilijarnih stentova pozitivne su u više od 90% slučajeva.

Najčešći povod nastanka kolangitisa je bilijarna opstrukcija i staza žuči nastala zbog koledoholitijaze ili benigne strikture na nivou Vaterove papile, dok je maligna opstrukcija rjeđa. Prolongirana opstrukcija odgovorna je za porast intrabilijarnog tlaka, što je ključni patogenetski moment za razvoj akutnog kolangitisa. Naime u takvim uvjetima dolazi do migracije bakterija iz ogranaka portalne vene u bilijarni trakt s posljedičnom kolonizacijom. S druge strane, komunikacija je otvorena u oba smjera što rezultira migracijom bakterija iz žuči u sistemsku cirkulaciju i kliničkim simptomima sepse. U takvom stanju imunosti odgovor domaćina kompromitiran je nizom paretičnih obrambenih mehanizama, kao što je razaranje jetrenih "tight junctions", Kupfferovih stanica, usporenim protokom žuči i smanjenom produkcijom imunoglobulina A (2).

Klinička slika

Klasični Charcotov trijas viđa se u 50 do 75% pacijenata s kliničkom slikom akutnog kolangitisa (3). Ako se razvija konfuzija i arterijska hipotenzija, poglavito kod starijih imunokompromitiranih pacijenata ili onih na terapiji kortikosteroidima, to može biti uvertira u septički šok koji često vodi u fatalno multiorgansko zatajenje.

Diferencijalnodijagnostički u obzir dolazi bilijarni "leak" nakon operacije na žučnim vodovima, apsces jetre, inficirana koledohalna cista, kolecistitis, Mirizzijev sindrom i desnostrana bazalna pneumonija.

Dijagnostika

Rutinski laboratorijski testovi najčešće upućuju na leukocitozu s dominantnom neutrofilijom te kolestatsku sliku jetrenih testova. To podrazumijeva porast alkalne fosfataze, gama-glutamil transferaze te hiperbilirubinemiju, pretežno na račun konjugiranog bilirubina. U kasnijem tijeku laboratorijski testovi mogu upućivati na posljedičnu akutnu hepatocitnu nekrozu s porastom transaminaza iznad 1.000 IU/L. U tom slučaju klinički ekvivalent su mikroapscesi u jetri.

Hemokulture se moraju uzeti kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na akutni kolangitis. Ako se pristupa ERCP-u, svakako je potrebno učiniti kulture žuči, a po mogućnosti i kulture odstranjenih žučnih kamenaca ili začepljenih bilijarnih stentova.

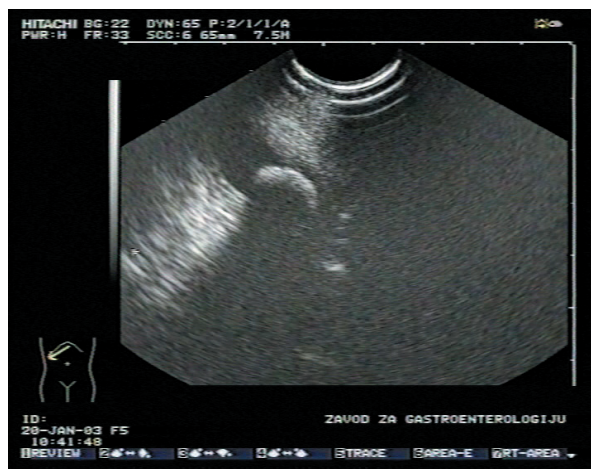
Od slikovnih tehnika preporučuje se svakako prvo učiniti transabdominalni ultrazvuk (TUZ) abdomena. Ova je metoda suverena u dijagnosticiranju dilatacije žučnih vodova, dok je senzitivnost u otkrivanju koledoholitijaze u uvjetima akutnog kolangitisa ispod 40%. S druge strane, UZ može biti negativan ako se radi o vrlo malenim konkrementima, što susrećemo u 10-20% slučajeva ili ako se pretraga izvodi rano, dok još nije došlo do dilatacije žučnih vodova. Općenito senzitivnost u detekciji dilatacije žučnih vodova ultrazvukom varira od 55 do 91%. Senzitivnost raste pro-

porcionalno razini bilirubina i trajanju opstrukcije. Komparabilne rezultate s transabdominalnim UZ postižemo standardnom nativnom kompjutoriziranom tomografijom (CT).

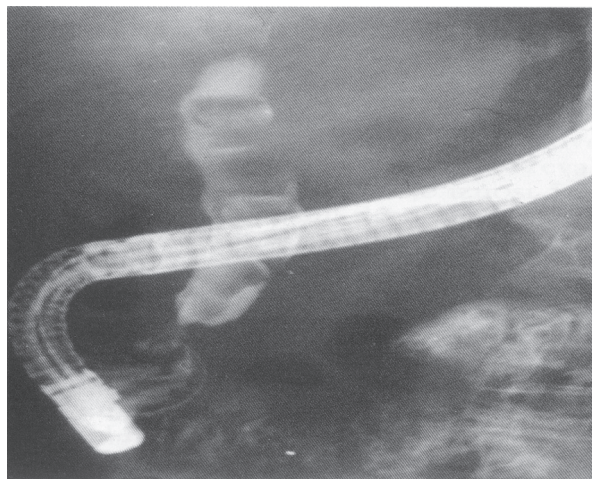
Sljedeći korak u dijagnosticiranju opstrukcije žučnih vodova su endoskopski ultrazvuk (EUZ) (slika 1a), spiralni CT (MSCT) i MR kolangiopankreatografija (MRCP).

Nekad se endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) smatrala zlatnim standardom u dijagnostici koledoholitijaze, no sada se u dijagnostičke svrhe rabe nabrojena tri konfirmacijska testa, a ERCP se isključivo rabi u terapijske svrhe (slika 1b). Razlog tomu je činjenica da je pouzdanost EUZ-a, MSCT-a i MRCP-a u većini slučajeva veća u odnosu na ERCP, a radi se o neinvazivnim dijagnostičkim metodama.

Senzitivnost ERCP-a u detekciji koledoholitijaze je 79-90%, a EUZ 88-100%. Lažno negativni nalaz češći je kod ERCP-a. Morbiditet kod EUZ-a je 0,5%, a kod ERCP-a bez



Slika 1a. EUZ-prikaz opstrukcije distalnog dijela žučovoda konkrementom



Slika 1b. ERCP-prikaz brojnih konkrementata duktusa koledobusa

sfinkterotomije 3-6%, dok sa sfinkterotomijom raste na 6-12%. Nedostaci EUZ-a u detekciji koledoholitijaze su niska pouzdanost metode kod visoke opstrukcije u račvištu duktusa hepatikusa komunisa ili desnom hepatickom vodu, zatim slaba vizualizacija distalnog dijela žučovoda u kroničnome pankreatitisu s kalcifikacijama te otežana vizualizacija glavnoga žučnog voda u stanjima nakon resekcije želuca ili aerobilije nakon kirurških zahvata ili endoskopske sfinkterotomije.

MSCT omogućava odličnu kompilaciju slikovnog prikaza intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova, što predstavlja bitnu prednost u odnosu na standardni CT ili transabdominalni UZ. Nedostatak je prohibitorno niska detekcija nekalcificiranih konkremenata u žučnim vodovima.

Senzitivnost MRCP-a u detekciji koledoholitijaze i mjesta opstrukcije žučnog voda je 90-100%.

Potrebno je naglasiti da su takozvane okluzivne biligrafije tipa perkutane transhepatalne biligrafije (PTC) kontraindicirane u akutnom kolangitisu, odnosno u situacijama bilijarne opstrukcije, kada mogu pogoršati stanje superinfekcijom i povišenjem intraduktalnog tlaka.

Koja će se konfirmacijska metoda rabiti u pojedinom slučaju ovisi uveliko o tehničkim mogućnostima centra, odnosno uvježbanosti i sklonosti radiološkog ili endoskopskog tima u izvođenju navedenih procedura.

U literaturi postoje brojni prijedlozi algoritama dijagnostičkih postupaka u raznim situacijama. Racionalni ritam slikovnih pretraga prije laparoskopske kolecistektomije u svrhu isključenja koledoholitijaze (KDL) prikazan je na tablici 1.

Tablica 1. Ritam slikovnih pretraga prije laparoskopske kolecistektomije

Vjerojatnost KDL-a	Klinički znakovi	Konfirmacijska pretraga
Niska (2-3%)	Uredni laboratorijski nalazi UZ KDL < 6 mm	Nije potrebna
Umjerena (20-50%)	Porast alkalne fosfataze i bilirubina dvostruko od normalnih vrijednosti UZ KDL 7-10 mm	EUZ MSCT MRCP
Visoka (50-80%)	Žutica, recentni kolangitis ili bilijarni pankreatitis UZ KDL > 10mm	Terapijski ERCP

Legenda:

EUZ – endoskopski ultrazvuk

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija

MRCP – MR kolangiopankreatografija

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

KDL – koledoholitijaza

Terapija

Osnovni terapijski pristup u akutnome kolangitisu jesu antibiotici i dobra bilijarna drenaža. Ostala potporna terapija podrazumijeva obilnu rehidraciju uz očuvanje adekvatne diureze, korekciju koagulopatije i trajno monitoriranje radi ranog uočavanja kliničkih znakova sepse.

Antibiotici

Široki spektar antibiotika dostupan je da se pokriju gram-negativne bakterije i *Enterococcus*, a najčešća preporuka su:

- ampicilin i gentamicin,
- imipenem ili meropenem,
- ciprofloksacin ili levofloksacin.

Često u praksi kod ozbiljno bolesnih pacijenata pribjegavamo i metronidazolu radi dodatne zaštite od anaerobnih specijesa bakterija, premda je poznato da je mogućnost anaerobne infekcije vrlo malena, osobito kod pacijenata kod kojih ne postoji anamneza endoskopske instrumentalizacije ili kirurškog zahvata na bilijarnom stablu.

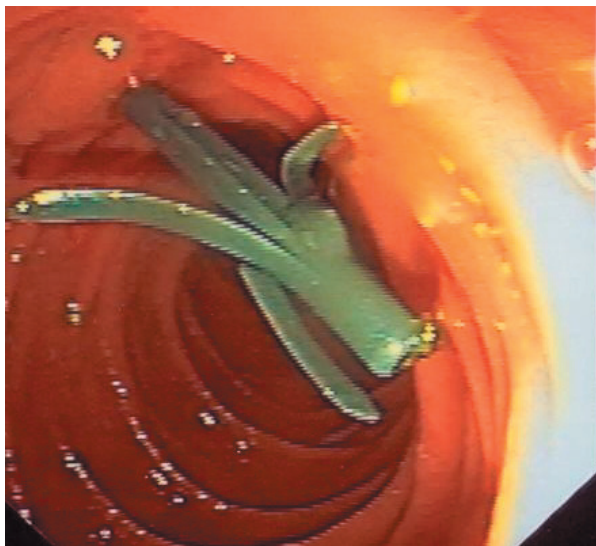
Imipenem ili meropenem pokrivaju široko gram-negativne bakterije, enterokok i anaerobe. Fluorokinoloni imaju vrlo nisku minimalnu inhibicijsku koncentraciju (MIK) protiv većine gram-negativnih organizama. Novi kinoloni kao što je levofloksacin, unatoč dobrom pokrivanju gram-pozitivnih bakterija imaju upitnu efikasnost u teškim enterokoknim infekcijama zato što su im dopuštene serumske koncentracije vrlo blizu MIK-a patogenih organizama. Prednost ovih lijekova je dobra ekskrecija u žučne vodove. Jedna studija je pokazala da je monoterapija ciprofloksacinom bila efikasnija od trojne terapije ceftazidimom, ampicilinom i metronidazolom unatoč limitiranim mogućnostima fluorokinolona u terapiji anaeroba i enterokoka (4).

Praktična je preporuka započeti terapiju ampicilinom (2 grama intravenski svaka četiri sata) i gentamicinom (4 do 6 mg/kg jedanput na dan intravenski kod pacijenata s održanom bubrežnom funkcijom). Rutinska administracija metronidazola nije preporučljiva, kao ni gentamicina kod pacijenata s etabliranom cirozom jetre. Za pacijente sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se ciprofloksacin (200 mg dva puta na dan intravenski) ili levofloksacin (250 do 500 mg intravenski ili peroralno jedanput na dan). Terapiju kasnije treba prilagoditi nalazu kultura i antibiogramu.

Duljina terapije ovisi o kliničkoj slici. Minimalno trajanje je tjedan dana, ali gotovo u pravilu dva tjedna, posebice kod pacijenata s etabliranom bakterijom.

Bilijarna drenaža

Približno 80% pacijenata s akutnim kolangitisom dobro reagira na antibiotsku terapiju, tako da se bilijarna drenaža može provesti elektivno. U preostalih dvadesetak posto pacijenata, ako nemamo pozitivan odgovor na antibiotsku terapiju unutar 24 sata konzervativne terapije, otvara se indikacija za urgentnu bilijarnu drenažu, a ona uključuje:



Slika 2. Plastični bilijarni stent

- perzistenciju abdominalnih boli,
- intraktabilnu hipotenziju,
- vrućicu iznad 39 °C i
- mentalnu konfuziju.

Bilijarna drenaža se može ostvariti endoskopskim putem, perkutano ili kirurški.

Endoskopska sfinkterotomija s ekstrakcijom konkremenata, s postavljanjem plastičnog stenta ili bez njega metoda je izbora kod pacijenata s akutnim kolangitisom (slika 2).

Tehnički, uspješnost ekstrakcije konkremenata iz glavnog žučovoda nakon sfinkterotomije varira između 90 i 95%. U akutnom kolangitisu mudro je prije aplikacije kontrastnog sredstva aspirirati sadržaj iz duktusa koledohusa radi dekompresije i uzimanja materijala za kulturu. Endoskopska drenaža nosi značajno manju stopu mortaliteta i morbiditeta u usporedbi s kirurškom dekompresijom (4,7 do 10% prema 10 do 50%).

Kod pacijenata s ozbiljnom koagulopatijom koja ne dopušta adekvatnu sfinkterotomiju, onih s velikim konkrementima koji se ne uspiju ekstrahirati ili kritično bolesnih pacijenata nesposobnih da idu na fluoroskopske kontrole, opcija je postavljanje nazobilijarnog katetera. Ova vrsta katetera omogućava promptnu dekompresiju žučovoda i trajnu irigaciju, odnosno nakon aplikacije kontrastnog sredstva vizualizaciju žučnih vodova. Ako dolazi do izvlačenja nazobilijarnog katetera iz glavnog žučovoda, može se alternativno postaviti kraći plastični stent. Vrlo često stentovi promjera do 7 F (French) mogu se postaviti i bez papilotomije (5).

Općenito konkrementi veličine iznad 2 cm moraju se prije evakuacije dezintegrirati. Za to služe najčešće mehanički litotriptori. U glavni žučovod može se uvesti i koledohoskop putem širokoga radnog kanala osnovnog duodenoskopa te razbijati konkreme laserom ili udarnim valovima intraduktalno.

Perkutana drenaža izvodi se u slučajevima kada je endoskopski pristup onemogućen anatomske varijacijama, prethodno je bio neuspješan ili je kontraindiciran zbog drugih razloga. Drenaža se može ostvariti pod UZ ili fluoroskopskom kontrolom. Katkad ako je duktus cistikus prohodan, a žučni mjehur bez litijaze, može se učiniti dekompresija i drenažom žučnog mjehura.

Operativni pristup s koledohotomijom i postavljanjem T-drena krajnja je opcija koja nosi najveći morbiditet i mortalitet u usporedbi s nekirurškim metodama.

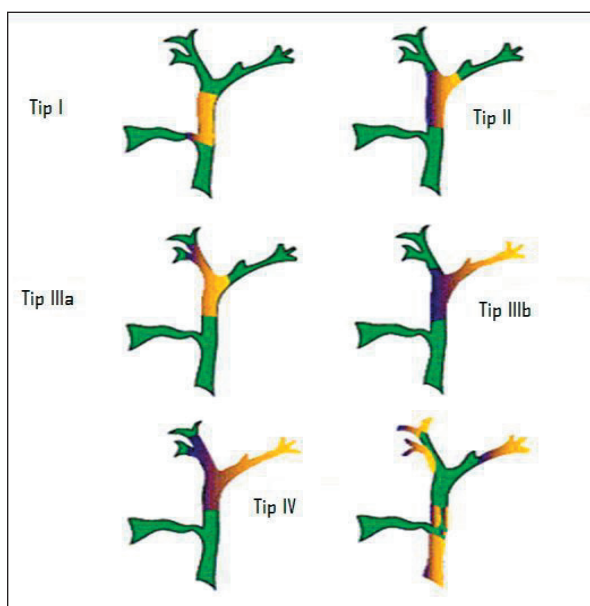
Kolangiokolularni karcinom

Klasifikacija

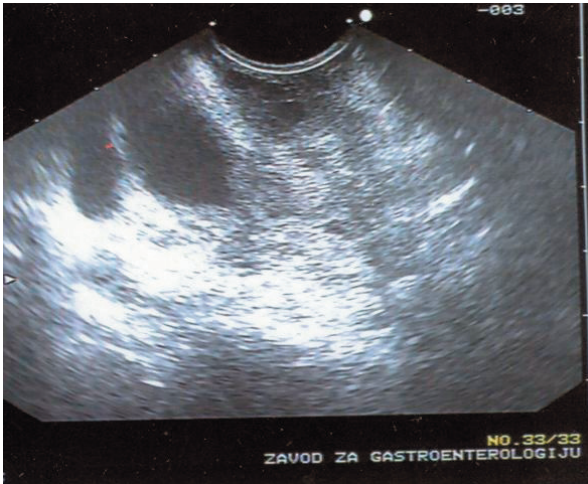
Kolangiokolularni karcinomi (CCC, engl. *cholangio cellular carcinoma* – tumori žučnih vodova) nastaju iz epitela intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova. Ovi zloćudni tumori vrlo su rijetki, ali nose visoki mortalitet jer se u pravilu kasno dijagnosticiraju, kada je bolest uznapredovala na lokalnoj razini.

Tradicionalna podjela tumora žučnih vodova razlikovala je tumore žučnog mjehura, tumore ekstrahepatalnih žučnih vodova te tumore periampularne regije (Vaterova papila), dok su se tumori intrahepatalnih žučnih vodova svrstavali u primarne tumore jetre. Sada terminom kolangiokarcinom nazivamo zloćudne tumore žučnih vodova koji nastaju u intrahepatalnim žučnim vodovima, u perihilarnoj regiji te unutar ekstrahepatalnih žučnih vodova. Tumori žučnog mjehura i periampularne regije svrstavaju se odvojeno.

Karcinomi perihilarne regije dodatno se klasificiraju s obzirom na to kako opstruiraju žučne vodove po Bismuthovoj podjeli (6) (slika 3):



Slika 3. Bismuthova klasifikacija perihilarnog kolangiokarcinoma (6)



Slika 4. EUS-prikaz karcinoma glavnog žučovoda

- tumore ispod spoja lijevog i desnoga žučnog voda (tip I),
- tumore koji zahvaćaju račvište (tip II),
- tumore koji opstruiraju zajednički žučovod te zahvaćaju ili lijevi ili desni intrahepatalni žučni vod (tip III a i III b) i
- tumore koji su multicentrični ili zahvaćaju uz konfluens i oba intrahepatalna žučna voda (tip IV).

Tumori koji su locirani u visini bifurkacije žučnih vodova nazivaju se i Klatskinovi tumori neovisno o tome potječu li od intrahepatalnih ili ekstrahepatalnih žučnih vodova. Ovi perihilarni tumori predstavljaju 60 do 70% kolangiokarcinoma, 25% se nalazi u području ekstrahepatalnih žučnih vodova (slika 4), dok mali preostali dio otpada na karcinome intrahepatalnih žučnih vodova.

Epidemiologija

Epidemiološke studije za kolangiocelularni karcinom općenito su nepouzdana, upravo zbog različitih i brojnih klasifikacija. Procjenjuje se ipak da 3% od svih malignih tumora gastrointestinalnog trakta otpada na CCC.

Patogeneza

Kolangiokarcinogeneza je postupni proces pretvorbe normalnih epitelnih stanica žučnih vodova u maligne stanice i sličan je u mnogim sekvencama karcinogenezi ostalih gastrointestinalnih tumora, no stupanj poznavanja molekularne patogeneze CCC-a bitno zaostaje za saznanjima o karcinogenezi drugih tumora, posebice kolorektalnog karcinoma. Brojni molekularni defekti koji uključuju onkogene (K-ras, c-myc, c-neu, c-erbB-2, c-met) i tumorske supresorske gene opisani su u uzorcima karcinoma bilijarnog trakta (7-10). Koliki je prilog opisanih genskih promjena kolangiokarcinogenezi te kakav je njihov odnos s kroničnom upalom, etničkim predispozicijama i ekspozicijom potencijalnim karcinogenima i dalje je nesigurno.

Udruženost CCC-a s određenim bolestima i stanjima izdvojena je u statusu rizičnih čimbenika za razvoj ovog tumora:

- primarni sklerozirajući kolangitis,
- koledohalne ciste,
- infestacija parazitima (*Clonorchis sinensis*, *Opistorchis viverrini*),
- kolecistolitijaza i intrahepatalna litijaza,
- izlaganje torotrastu,
- Lynchev sindrom i bilijarna papilomatoza,
- kronične upalne bolesti jetre,
- diabetes mellitus i
- HIV-infekcija.

Patologija

Većina CCC-a (>90%) jesu adenokarcinomi koji se dalje dijele u tri podtipa: sklerozirajući (scirozni), nodularni i papilarni. Imunohistokemijska analiza je insuficijentna u ovoj vrsti karcinoma, jer nema poznatoga ciljnog proteina koji luče normalne epitelne stanice žučnih vodova ili maligne stanice CCC-a.

Klinička slika

Klinička slika CCC-a često postaje jasna tek kada dođe do opstrukcije žučnih vodova i posljedičnoga bezbolnog ikterusa, a to je već faza odmakle bolesti. Najčešći simptomi su pruritus (66%), bol u trbuhu (30 do 50%), gubitak na tjelesnoj težini (30 do 50%) i vrućica (20%). Klinički znakovi su ikterus (90%), hepatomegalija (25 do 40%) te palpabilna tumorska masa pod desnim rebrenim lukom (10%). Tipični laboratorijski popratni parametri uključuju porast bilirubina, alkalne fosfataze, gama-glutamilil transferaze, 5-nukleotidaze.

Dijagnostički postupak

Vrijednost tumorskih markera u dijagnostici CCC-a je limitirana, a najčešći biljezi su karcinoembrionalni antigen (CEA) i karcinomski antigen (CA) 19-9.

Dijagnoza tumora bilijarnog stabla bazira se na racionalnoj kombinaciji slikovnih tehnika i dobivanju tkivnog uzorka za patohistološku potvrdu dijagnoze.

Preoperativna evaluacija tumora uključuje standardne slikovne tehnike, gdje je na prvome mjestu transabdominalni ultrazvuk. Ovom metodom suvereno dijagnosticiramo dilataciju žučnih vodova, dok je detekcija samog mjesta opstrukcije vrlo teška i neprecizna. U tu svrhu koristimo se dinamičkom spiralnom kompjutoriziranom tomografijom i MR kolangiografijom. Ako ovim tehnikama uspijemo vizualizirati tumor, optimalno je učiniti ciljanu vođenu biopsiju trcut iglom, koja omogućava adekvatan uzorak tkiva za daljnju dijagnostiku.

Posebno mjesto u dijagnosticiranju neoplazmi žučnih vodova imaju endoskopske metode, gdje se izdvaja endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP).

Ovom pretragom omogućavamo radiološku i endoskopsku vizualizaciju žučnih vodova, otvaramo direktni pristup za dobivanje citološkog materijala, te konačno imamo pristup za terapijske postupke.

Kolangiografski radiološki prikaz striktura na žučnim vodovima često može pokazati radi li se o benignoj ili malignoj stenozu. U obzir se najčešće uzima položaj stenozne, njezina duljina, nazubljenost rubova. S druge strane žučne vodove možemo vizualizirati i endoskopski, tako da kroz radni kanal osnovnog duodenoskopa uvedemo kolangioskop. Preduvjet za uvođenje kolangioskopa u žučne vodove je široka endoskopska papilotomija.

Sljedeća bitna prednost ERCP-a je mogućnost dobivanja materijala za citološku analizu. Služimo se četkicama za "brush" citologiju, standardnim "forceps" biopsijama te aspiracijom žuči ili kombinacijom ovih metoda. Najčešća metoda je "brush" citologija čija senzitivnost u dijagnostici CCC-a varira od 35 do 70%, a specifičnost prelazi 90% (11-18). "Forceps" biopsija ima senzitivnost od 43 do 88%, a specifičnost usporedivu s "brush" citologijom. Postoje radovi koji sugeriraju kombinaciju ovih dijagnostičkih metoda s endobilijarnom tankoiglenom aspiracijskom biopsijom u svrhu povećanja pouzdanosti dijagnostike tumora žučnih vodova (19). Ne radi se samo o klasičnoj citološkoj dijagnozi. Brojne studije temelje svoj rad na detektiranju tumorskih markera iz materijala dobivenog endoskopskim putem. Najčešće rabljeni markeri su p53, K-ras onkogen, RNK-telomeraza i mjerenje DNK-prolifracije.

Standardni linearni i radijalni endoskopski ultrazvuk ograničen je slabijom prodornošću ultrazvučnog snopa prema udaljenim hilarnim tumorima, dok mu pouzdanost raste u patologiji distalnog dijela duktusa koledohusa. Razvojem endoskopa sa širokim radnim kanalom omogućena je intraduktalna ultrasonografija s takozvanim *mini probes* frekvencije iznad 20 MHz.

Kirurška terapija

Pacijenti s CCC-om imaju vrlo lošu dugoročnu prognozu. Prosječno petogodišnje preživljenje je od 5 do 10%. Jedina djelotvorna metoda je kirurška resekcija tumora, koja je u trenutku otkrivanja tumora prikladna za mali broj pacijenata.

Standardne preporuke o resektabilnosti CCC-a uključuju:

- odsutnost N2-metastaza ili udaljenih jetrenih metastaza;
- odsutnost vaskularne invazije (portalna vena i hepatalna arterija) i
- odsutnost ekstrahepatalnih metastaza.

Postoje kontroverze o preoperativnoj dekompresiji žučnih vodova s endoskopskim postavljanjem stentova. Unatoč povoljnu učinku bilijarne dekompresije u smislu smirenja kolangitisa i komplikacija kolestaze, preporuka je da se stentovi ne postavljaju zbog maskiranja proksimalne tumorske granice.

Preporučuje se prije operacije embolizacija portalne vene u cilju indukcije lobarne hipertrofije, koja omogućava veću slobodu u resekciji tumora.

Ovisno o lokalizaciji tumora primjenjuju se odgovarajući kirurški pristupi. Kod pacijenata kod kojih se čini potencijalno kurabilna resekcija zbog CCC-a, petogodišnje preživljenje varira od 8 do 44% (20-30). Glavni je prognostički čimbenik u ovim situacijama histološki status resekcijskih margina i zahvaćenost limfnih čvorova.

Palijativna terapija

Treba je prilagoditi svakom pacijentu s uznapredovalim CCC-om pojedinačno vodeći se preporukama:

- Endoluminalni metalni stentovi pogodni su za dekompresiju ikteričnih pacijenata s neresektabilnim tumorom.
- Intrahepatičko premoštenje žučnih vodova tijekom eksplorativne laparotomije.
- Uspostavljanje bilijarne drenaže lijevog reznja jetre putem biliogastrostomije pod kontrolom EUZ-a.
- Palijativna hilarna resekcija (bez resekcije jetre) može omogućiti privremenu regionalnu kontrolu bolesti i dekompresiju.
- Radijacijska terapija s kemoterapijom ili bez nje može pratiti adekvatnu bilijarnu drenažu kod pacijenata s uznapredovalom metastatskom bolešću.
- Uloga sistemske kemoterapije nije definirana do kraja. Oportune opcije uključuju leukovorin s 5-fluorouracilom samim ili s gemcitabinom, gemcitabin s cisplatinom, monoterapiju kapecitabinom.
- Lokalne ablacijske terapije, najčešće pod kontrolom ultrazvuka, uključuju perkutanu etanolnu injekcijsku terapiju, fotodinamsku terapiju (31).

Literatura

1. BOEY JH, WAY LW, Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980; 191:264.
2. SUNG JY, COSTERON JW, SHAFFER EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci* 1992; 37:689.
3. SAIK RP, GREENBEG AG, FARRIS JM. Spectrum of cholangitis. *Am J Surg* 1975; 130:143
4. VUCELIĆ B. Kolangitis. U: Vucelić B, ur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002;1405-13
5. HUI CK, LAI KC, YUEN MF i sur. Does the addition of endoscopic sphincterotomy to stent insertion improve drainage of the bile duct in acute suppurative cholangitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 58:500.
6. BISMUTH H, NAKACHE R, DIAMOND T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215:31.
7. SHAIB YH, EL-SERAG HB, DAVILA JA i sur. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology* 2005; 128:620.
8. BROOME U, OLSSON R, LOOF L i sur. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38:610.
9. HENSON DE, ALBORES-SAAVEDRA J, CORLE, D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70:1498.
10. BERTHIAUME EP, WANDS J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:127
11. KURZAWINSKI TR, DEERY A, DOOLEY JS i sur. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1993; 18:1399.
12. SCHOFEL R. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2001; 33:147.
13. TRENT V, KHURANA KK, PISHARODI LR. Diagnostic accuracy and clinical utility of endoscopic bile duct brushing in the evaluation of biliary strictures. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:712.
14. PARASHER VK, HUIBREGTSE K. Endoscopic retrograde wire-guided cytology of malignant biliary strictures using a novel scraping brush. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:288.
15. PATEL AH, HARNOLD DM, KLEE GG i sur. The utility of CA19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:204.
16. SAURIN JC, PHARABOZ MO, PERNAS P i sur. Detection of Ki-ras gene point mutations in bile specimens for the differential diagnosis of malignant and benign biliary strictures. *Gut* 2000; 47:357.
17. TAMADA K, SUGANO K. Diagnosis and non-surgical treatment of bile duct carcinoma: developments in the past decade. *J Gastroenterol* 2000; 35:319.
18. BAIN VG, ABRAHAM N, JHANGRI GS. Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:397.
19. FARRELL RJ, JAIN AK, BRANDWEIN SL i sur. The combination of stricture dilation, endoscopic needle aspiration, and biliary brushings significantly improves diagnostic yield from malignant bile duct strictures. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:587.
20. NAKHEEB A, PITT HA, SOHN TA i sur. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224:463
21. MADOFF DC, HICKS ME, ABDALLA EK i sur. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness - study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227:251.
22. DI STEFANO DR, DE BAERE T, DENYS A i sur. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005; 234:625.
23. FONG Y, BLUMGART LH, LIN E i sur. Outcome of treatment for distal bile duct cancer. *Br J Surg* 1996; 83:1712.
24. LIESER MJ, BARRY MK, ROWLAND C i sur. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 31-year experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5:41.
25. NAGINO M, NIMURA Y, KAMIYA J i sur. Segmental liver resections for hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:7.
26. ADAMS RB, BEECHERL E, TAYLOR BR i sur. Proximal cholangiocarcinoma: More extensive resection is associated with improved survival. Data presented at the 86th Annual Clinical Congress of the American College of Surgeons, Chicago IL, Oct, 2000.
27. KLEMPNAUER J, RIDDER GJ, VON WASIELEWSKI R i sur. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997; 15:947.
28. JARNAGIN WR, FONG Y, DEMATTEO RP i sur. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234:507.
29. ROSEN CB, NAGORNEY DM, WIESNER RH i sur. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991; 213:21.
30. KAYA M, DE GROEN PC, ANGULO P i sur. Treatment of cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1164.
31. RUSTEMOVIC N, VUCELIC B, OPACIC M, OSTOJIC R, PULANIC R, PETROVECKI M, RADANOVIC B, MARINIC J, PULANIC D. Palliative treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection using tumor's feeding artery occlusion under the ultrasonic color Doppler guidance. *Coll Antropol.* 2004;28(2):781-91.

Verbinaf®

terbinafin
PLIVINE kvalitete



85 godina |  **PLIVA**

Gljivične
infekcije

PLIVA  antibiotici