

## POSSIBILITĂȚI ACTUALE DE TRATAMENT ÎN OBSTRUCȚIILE BILIARE PRIN CANCER CEFALO-PANCREATIC

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

**TODAY'S POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF BILIARY OBSTRUCTION FROM PANCREATIC HEAD CANCER (Abstract):** In the last years significant progress has been made in the management of patients with pancreatic head cancer. The incidence of adenocarcinoma of the pancreas has been increasing world-wide in recent years, and it is currently the fourth leading cause of cancer-related mortality. Surgical resection offers a low success rate but provides the only chance of cure. Surgery ideally includes a radical (R0) resection and reestablishment of gastrointestinal continuity. A pancreatico-duodenectomy is usually surgical technique and only curative procedure. Contraindications for curative resection are the presence of distant metastases, peritoneal seeding and extension of tumor. Tumour infiltrations into mesenteric and portal vein are relative contraindications. The most important prognostic factors in radical resections has been shown to be surgically negative margins and nodal status. Systemic chemotherapy, radiation or a combination of chemotherapy and radiation have all been used either prior to resection (neoadjuvant therapy) or following surgical resection (adjuvant therapy) in an effort to improve the cure rate achieved with surgery alone.

**KEY WORDS:** PANCREATIC HEAD CANCER, PANCREATICO-DUODENECTOMY, PROGNOSTIC FACTORS, CHEMOTHERAPY, SURVIVAL

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

### INTRODUCERE

Cancerul de pancreas ocupă locul 4 între cauzele de cancer la bărbați după plămân, colon și prostată și locul al 5-lea la femei după cancerul de sân, plămân, colon și organe genitale [1]. În România, frecvența raportată la numărul de internări este de 0,39% [2].

Cancerul de pancreas este mai frecvent la bărbați, raportul bărbați-femei fiind de 1,5-2,5/1. Aproximativ 80% dintre cancere se dezvoltă între 60 și 80 de ani, vârsta medie fiind de 60 de ani( în Anglia, 54 de ani) [1,3,4].

Cancerul de pancreas este mai des întâlnit în mediul urban față de cel rural, iar incidența este mai mare în țările dezvoltate: SUA, Marea Britanie, Noua Zeelandă, Canada, Franța [5].

Adenocarcinomul este cea mai frecventă tumoră pancreatică; în 75-90% din cazuri are aspect de carcinom ductal cu celule mucinoase. Majoritatea cazurilor (2/3) sunt localizate la nivel cefalic. Este posibilă distribuția difuză nodulară în interiorul glandei, precum și localizarea cancerului în țesut pancreatic heterotrop – peretele stomacului, duodenului sau al diverticului Meckel [1].

Majoritatea cancerelor pancreatice exprimă markeri tumorali detectabili prin imunohistochimie: citokeratină 7, 8, 13, 18, 19, antigen carcinoembrionar (ACE), antigen

---

\* received date: 10.06.2009

accepted date: 23.09.2009

carbohidrat 19–9 (CA19–9), B72.3 (TAG-72), CA 125, DUPAN 2 iar mai nou au fost descrise claudin 4 și 18 și proteinele S100 (S-100A4, S-100A6, S-100P) [6,7]. Cancerele secretoare de mucină sunt diagnosticate prin identificarea tipului de mucină: MUC1, MUC3, MUC4, MUC5AC [8].

Tumorile sunt în general solide, de dimensiuni mari, boselate, neregulate de culoare gri-gălbuie pe secțiune și care pot să obstrueze segmentul intrapancreatic al coledocului sau Wirsungul. Uneori pot fi de natură chistică, cu vegetații în interior – chistadenocarcinoame.

Cancerul pancreasului are o agresivitate mare în ceea ce privește probabilitățile de metastazare. Astfel, metastazele limfonodulare se întâlnesc în momentul diagnosticului în 70% din cazuri, iar metastazele hepatice la 50% dintre pacienți [1].

Extensia se poate face progresiv din aproape în aproape invadând calea biliară principală și duodenul, țesuturile peripancreatice, splina sau stomacul. Alte căi de diseminare sunt: invazia perineurală, invazia venoasă cu diseminarea celulelor tumorale în ficat, pe cale peritoneală- ascita, carcinomatoza peritoneală [1]. Printre metastazele la distanță cele mai frecvente, după ficat, sunt: în plămân, osoase, parietale abdominale, cerebrale, renale etc. [1].

Extensia limfatică are loc în grupele ganglionare regionale: limfonodulii superiori, inferiori (dispuși pe marginea superioară și respectiv, inferioară a pancreasului), anteriori (pancreatico-duodenali anteriori, pilorici și mezenterici proximali), posteriori (pancreatico-duodenali posteriori, pericoledocieni), alte grupe ganglionare (infrapilorici, ai pediculului hepatic, celiaci, mezenterici superiori, latero-aortici) [9].

**Tabel I Clasificarea și stadializare TNM (AJCC 2002)**

Tumora primară (T)	Limfonodulii regionali (N)		Metastazele la distanță (M)	
	Stadiul	Tumora (T)	Limfonoduli (N)	Metastaze (M)
Tx Tumora primară nu poate fi evaluată; T0 Tumora primară nu este evidentă Tis Carcinom in situ; T1 Tumoră limitată la pancreas cu dimensiuni de cel mult 2 cm; T2 Tumoră limitată la pancreas cu dimensiuni de peste 2 cm; T3 Tumoră invadează oricare dintre structurile adiacente: duoden, CBP, țesuturi peripancreatice dar fără invazia trunchiului celiac și / sau al arterei mezenterice superioare (AMS); T4 Tumoră se extinde la oricare dintre următoarele structuri: stomac, splină, colon, trunchi celiac, AMS (local avansat);	Nx Limfonoduli regionali nu pot fi identificați N0 Fără metastaze în limfonodulii regionali N1 Metastaze în limfonodulii regionali		Mx Metastazele la distanță nu pot fi evaluate M0 Nu există metastaze la distanță M1 Metastaze la distanță identificate	
	0	Tis	N0	M0
	I	T1, T2	N0	M0
	II	T3	N0	M0
	III	T1, T2, T3	N1	M0
	IV	T4	N0, N1	M0
		T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

Cea mai utilizată clasificare și stadializare a cancerelor pancreatice este clasificarea TNM-AJCC din 2002 (Tabel I) [10], deși în practica clinică există tendința de a se utiliza o clasificare simplificată: 1) cancer pancreatic rezecabil – care beneficiază de rezecție pancreatică urmată de tratament adjuvant, 2) cancer pancreatic local avansat – non-rezecabil, dar fără metastaze – beneficiază de radioterapie externă cu energie înaltă asociată cu chimioterapie; pot fi convertiți în stadiul precedent sau se poate practica radioterapie intraoperatorie și 3) pacienți cu metastaze, în care intervențiile chirurgicale trebuie evitate și sunt candidați doar pentru chimioterapie [11].

Marginile de rezecție, gradul de diferențiere, invazia vasculară, invazia limfatică, perineurală și invazia capsulară sunt parametri care pot fi evaluați histologic și au importanță în prognosticul bolii [10]. O importanță deosebită o reprezintă și tipul histologic, astfel că carcinoamele coloide și medulare au un prognostic mai bun, iar carcinoamele adenoscuamoase sau nediferențiate au un prognostic mai rău decât adenocarcinoamele ductale [8].

Tumorile metastatice cu localizare pancreatică sunt rare (cca 7%) și au ca punct de plecare sânul, stomacul, plămânul, melanoamele maligne, limfoame, leucemii [1].

Tratamentul cancerului cefalopancreatic cu obstrucție biliară poate fi curativ sau paleativ.

### TRATAMENTUL CURATIV ÎN CANCERUL DE PANCREAS

Rezecția cefalopancreatică reprezintă, în prezent, cea mai bună metodă de tratament a cancerului pancreatic. De la primele duodenopancreatectomii cefalice (DPC) efectuate de Alessandro Codivilla în 1898, Walter Kausch în 1912 și mai târziu de Whipple în 1935 care a și popularizat tehnica care îi poartă numele, s-au înregistrat progrese considerabile în tehnica chirurgicală (peste 60 de modificări aduse operației originale a lui Whipple) [10,11]. Prima DPC pentru cancer pancreatic a fost efectuată de Brunshwig, în 1937 [10,11].

Cancerul cefalopancreatic a fost considerat mult timp incurabil, atât din cauza supraviețuirii limitate (în medie 12 luni) cât și din cauza ratei crescute a morbidității și mortalității postoperatorii [11,12]. Perfecționarea tehnicilor chirurgicale și progreselor înregistrate în anestezie, terapie intensivă și suportul nutrițional au dus la scăderea mortalității postoperatorii dar și a radicalității intervențiilor cu creșterea supraviețuirii; astfel, actualmente, supraviețuirea medie la 5 ani este de 10-30% și de cca 9% în cazul prezenței invaziei limfonodulare [13,14,15]

Deși rata rezecțiilor curative este mică, aceasta este singura care poate asigura o evoluție fără semne de boală și o supraviețuire prelungită. Radioterapia și hormonoterapia sunt utile ca tratamente adjuvante dar nu îmbunătățesc supraviețuirea. Progresele înregistrate în ultimii ani în chimioterapie a dus la creșterea supraviețuirii bolnavilor cu cancer de cap de pancreas și care au beneficiat de o rezecție curativă [8,16].

Pentru cancerul cefalopancreatic se pot practica două tipuri de intervenții curative: 1) *DPC standard (operația Whipple)* – se rezecă capul pancreasului, antrul gastric, duodenul, coledocul, colecistul și primii centimetri din jejun [17]; 2) *DPC cu preservare de pilor (operația Traverso-Longmire)* – variantă a operației Whipple, în care se conservă pilorul, secțiunea duodenului făcându-se la 2-3 cm sub pilor, cu limfadenectomie regională [18]. Punctul cheie al acestei ultime intervenții este preservarea vascularizației piloro-duodenale (artera pilorică, arcada gastro-epiploică dreaptă) [19].

Obiectivul DPC este rezecția radicală R0 și constă în îndepărtarea capului pancreasului și a cadrului duodenal împreună cu țesutul peripancreatic, în mod special cu așa-numita lamă retroportală și cu ganglionii loco-regionali (ai trunchiului celiac, arterei hepatice, arterei splenice, arterei mezenterice superioare și interaortico-cavi și restabilirea continuității digestive. Limfadenectomia (în funcție de localizarea malignității) este extrem de importantă pentru supraviețuirea la distanță a pacientului, iar rezecția antrului gastric depinde de varianta de tehnică aleasă (cu sau fără preservarea pilorului) și de localizarea și extensia procesului neoplazic [20,21].

DPC rămâne o intervenție dificilă, complexă datorită raporturilor vasculare (vena portă, vasele mezenterice) și refacerii continuității biliare, pancreatice și digestive.

Criteriile preoperatorii de rezecabilitate sunt evaluate imagistic prin ecografie abdominală și endoluminală, tomografie computerizată (CT), colangiografie prin rezonanță magnetică (MRCP), colangiopancreatografie retrogradă endoscopică (ERCP), arteriografie selectivă. Ecografia abdominală este utilă în stadiile avansate și poate orienta diagnosticul. ERCP și endoscopia digestivă superioară cu ecografie endoluminală apreciază invazia duodenală și permit recoltarea de material bioptic pentru diagnostic histopatologic prin biopsie transduodenală ecoghidat, trans-papilară sau citologie prin periaj trans-wirsungian. Prin ecografia doppler endoportală se aprecierea cu acuratețe invazia spleno-portală. CT evidențiază extensia extrapancreatică cu invazia vasculară sau a organelor adiacente, invazia limfonodulară și prezenței diseminărilor secundare (hepatice, peritoneale). CT spiral permite reconstrucția imaginilor 3D, utilă pentru tactica operatorie. Tomografia cu emisie de pozitroni apreciază cu acuratețe mai mare invazia vasculară. MRCP apreciază invazia extrapancreatică, a limfonodulilor, a metastazelor hepatice; Arteriografia selectivă identifică anomaliile vasculare [4,8,22].

Contraindicațiile DPC sunt date de prezența metastazelor la distanță și peritoneale, de extinderea procesului neoplazic, de vârsta pacienților și de tarele asociate. Adenopatiile mezenterice, celiace și para-aortice numai reprezintă contraindicații pentru rezecția pancreatică, prezența lor fiind o indicație pentru limfadenectomie lărgită [23,24].

Invasia venei porte, a venei mezenterice superioare, invazia venei cave, a arterei hepatice și a arterei mezenterice superioare, deși erau considerate contraindicații, actualmente există tendința de a le considera tot contraindicații relative, dacă se obține R0 [25]. Școala japoneză de chirurgie și-a adus o contribuție însemnată prin chirurgia ultraradicală cu excizia de venă portă și limfadenectomie extinsă retroperitoneală cu rezultate încurajatoare în supraviețuire [26,27]

În cadrul pregătirii preoperatorii, pe lângă administrarea de vitamina K, la pacienții cu icter prelungit cu insuficiență hepatică sau angiocolită se poate pune în discuție o primă intervenție de drenaj biliar prin radiologie sau endoscopie intervențională sau în cazul eșecului acestora, chirurgical clasic sau laparoscopic. Drenajul biliar preoperator nu trebuie practicat de rutină deoarece nu aduce beneficii, întârzie intervenția și se poate solda cu unele complicații (contaminare al arborelui biliar și sepsis) [26].

DPC cu preservare de pilor prezintă avantajele unui timp operator mai scurt, pierderi sangvine intraoperatorii mai mici și o spitalizare mai scurtă. Deasemenea nu se constată diferențe semnificative statistic între DPC standard și DPC cu preservare de pilor în supraviețuire și rata recidivelor tumorale, în schimb pacienții care au suportat o DPC cu preservare de pilor prezintă, cel puțin din punct de vedere teoretic, o mai bună calitate a vieții postoperator [8]. Studii recente au infirmat această constatare [27].

DPC poate fi executată prin abord primar posterior, care expune vasele mezenterice precoce permițând controlul mai facil al unei eventuale hemoragii, recunoașterea mai facilă a variantelor anatomice vasculare; de asemenea, tehnica facilitează realizarea limfadenectomiei [28].

Studii randomizate între serii de DPC standard și cu limfadenectomie extinsă (include limfonodulii din hilul hepatic, interaortico-cavi, din hilul renal, ai trunchiului

celiac și mezenterici superiori) nu au relevat diferențe semnificative statistic în privința supraviețuirii la distanță.

În ultimii ani datorită progreselor considerabile care s-au făcut în chirurgia laparoscopică, DPC laparoscopică începe să câștige teren. Timpii intervenției sunt similari cu cei din tehnica clasică, iar anastomozele se realizează manual folosind eventual o pensă endo-stich. A fost efectuată pentru prima dată de Gagner M. în 1992 care prezervă pilorul, efectuează inițial o anastomoză piloro-jejunală termino-terminală, apoi cea pancreatico-jejunală termino-laterală și ultima coledoco-jejunală. Pancreatico-jejunostomia este finalizată prin aplicarea unui gel cu fibrină [29]. O bogată experiență în acest abord îl au Mabrut JY, Duluq, Palanivelu și Hüscher, care efectuează DPC laparoscopică după tehnica Whipple și care au raportat rezultate încurajatoare [30-33]. Deși acest abord este sigur în mâini experimentate, cu rezultate comparabile abordului open, deocamdată este departe de a deveni gold standard. Abordul minim invaziv robotic este de asemenea, posibil, rezultatele fiind încurajatoare.

În ceea ce privește variantele de reconstrucție există peste 60 de procedee de refacere a continuității digestive, pentru că niciunul nu și-a dovedit superioritatea în ceea ce privește rata morbidităților și calitatea vieții postoperator. Se vor efectua trei anastomoze: *pancreatico-digestivă*, *bilio-digestivă* și *gastro-jejunală*. Toate tehnicile au la bază ascensionarea în etajul suprmezocolic a unei anse jejunale. Variantele de reconstrucție sunt atât din punct de vedere al tipului de ansă jejunale (ansă în „Y” sau în „Ω”, ascensionată transmezocolic sau precolic), cât și al succesiunii anastomozelor. Fiecare anastomoză poate fi realizată în diferite combinații (termino-lateral, latero-lateral etc.). De mare actualitate sunt anastomozele pe două anse excluse. Astfel, Popescu I. recomandă o ansă pentru anastomozele biliară și pancreatică și o a doua pentru anastomoza cu stomacul, condiția esențială fiind să nu se prelungească excesiv durata intervenției. Acest tip de montaj, cu două anse jejunale, scade rata tulburărilor de evacuare gastrică postoperatorii, dar și rata fistulelor pancreatice [26]. *Anastomoza pancreatico-jejunală* este principala responsabilă de rata morbidității încă crescută în această intervenție. Anastomoza cu cel mai redus procent de fistule pancreatice (8-12%) este cea latero-terminală „duct to mucosis” [34,35,36]. Deși în ultimii ani s-au făcut progrese remarcabile DPC rămâne o intervenție de mare amploare, grevată de o mortalitate ridicată și morbiditate postoperatorie mare (4-30%) [35,36].

Factorii cei mai importanți de prognostic în rezecțiile radicale pentru cancer cefalopancreatic sunt: marginile de rezecție negative (rezecție R0), invazia limfonodulară (supraviețuire la 5 ani de 10% pentru N1, comparativ cu 30% pentru N0), mărimea tumorii (rezultate mai bune la pacienții cu tumori sub 3 cm), grădindul tumoral și pierderile sangvine intraoperatorii (mai mici de 750 mL) [37,38].

Alte opțiuni terapeutice ar fi pancreatectomia totală sau subtotală; se asociază cu sechele importante: diabet zaharat dificil de echilibrat, insuficiență pancreatică exocrină [9]. De asemenea, au fost propuse exereze regionale care ridicau „en bloc” întregul pancreas, țesutul celulo-limfatic adiacent, un segment variabil din stomac și axe vasculare (pedicul mezenteric superior sau portal) [Fortner JC cit de 27].

#### TRATAMENTUL PALEATIV

Intervențiile paleative, impuse de evoluția avansată a tumorii sau de terenul deteriorat al pacientului rezolvă complicațiile de tip obstructiv secundare dezvoltării tumorii: icter, stenoză duodenală. Intervențiile paleative pot fi efectuate prin chirurgie clasică dar și pe cale laparoscopică, folosind aparate de sutură mecanică destinate

acestei tehnici. Pentru paleația retenției biliare și pancreatice există alternativele endoscopiei și imagisticii intervenționale.

Pentru retenția biliară se poate realiza un drenaj biliar extern (prin colecistostomie sau implantarea unui cateter în căile biliare intrahepatice dilatate) sau un drenaj biliar intern, prin anastomozarea unui segment al căilor biliare extrahepatice (colecist sau calea biliară principală) la un segment învecinat al tubului digestiv (stomac, duoden).

Utilizarea colecistului pentru derivație este rar utilizată, reprezentând o alternativă la bolnavii țarați, cu tulburări de coagulare și a căror degradare biologică marcată nu permite realizarea unui drenaj biliar chirurgical. Mai frecvent sunt practicate derivațiile coledocoduodenale și coledocojejunale. Derivația presupune efectuarea colecistectomiei. Anastomoza coledocoduodenală trebuie să fie largă pentru a evita colmatarea ei cu resturi alimentare. Se poate practica laterolateral sau terminolateral, astfel încât diametrul anastomozei să depășească diametrul CBP. Mai puțin rapidă dar care evită proximitatea tumorii și asigură un drenaj biliar optim de durată este anastomoza coledocojejunală în *omega* sau *Y Roux* [39].

Alternativa drenajului biliar intern chirurgical constă în plasarea unei endoproteze prin endoscopie sau imagistică intervențională [40,41].

Endoscopia intervențională permite montarea de endoproteze (stenturi) care, traversând segmentul coledocian sau wirsungian obstruat de tumoră asigură restabilirea drenajului biliar. Endoproteza poate fi instalată cu viză temporară la pacienții la care după decompresia biliară se are în vedere efectuarea intervenției cu intenție de radicalitate, dar are dezavantajul unei reacții inflamatorii periprotetice ce poate îngreuna operația de exereză. La cei apreciați ca inoperabili endoproteza are viză permanentă putând fi la nevoie repermeabilizată sau înlocuită [42,43].

Imagistica intervențională permite efectuarea sub control fluoroscopic, ecografic sau tomografic, a unui drenaj biliar extern adresat colecistului sau căilor biliare intrahepatice dilatate sau a unui drenaj biliar intern prin endoproteză montată percutan, transhepatic [44,45].

Paleația retenției pancreatice poate fi realizată prin anastomoză wirsungo-jejunală latero-laterală pe ansă în *Y* sau prin endoproteză montată endoscopic. Restabilirea drenajului pancreatic duce la dispariția durerilor determinate de distensia canalelor pancreatice în amonte de tumoră și totodată ameliorează tulburările de digestie și absorbție secundare insuficienței pancreatice exocrine obstructive, fără a ameliora durerea indusă de invazia plexurilor nervoase;

Pentru stenoza determinată de invazia duodenală a tumorii se poate realiza gastroenteroanastomoză. În funcție de caracterele tumorii și de starea pacientului derivația gastrică poate fi efectuată concomitent cu cea biliară sau ulterior, dacă devine necesară.

În stadiile finale durerea este tratată simptomatic cu analgetice majore. Pentru administrarea acestora cea mai bună soluție o constituie dispozitivele de analgezie controlate de pacient după necesitate (pompa cu baterie, care la comanda pacientului injectează analgeticul subcutanat). Pentru durerea dorsală determinată de invazia plexurilor nervoase retropancreatice poate fi tentată splanhnicectomie, de preferat toracoscopic, alcoolizarea splanhnicilor (alcool cu concentrație 70%), sau infiltrații analgetice ale splanhnicilor și nervilor intercostali. Splanhnicectomia toracoscopică constă în identificarea și secționarea tuturor ramurilor nervului mare splanhnic de la T5 la

T10, cu avantajele abordului minim invaziv și fără a influența supraviețuirea pacientului [46,47].

Laparotomia simplă la cazurile complet inoperabile, aduce numai beneficiul explorării și al confirmării diagnosticului, eventual și prin examen anatomopatologic pe material biptic. Informațiile obținute pot facilita elaborarea unui protocol de tratament paleativ cu mijloace complementare (iradiere, chimioterapie). Laparoscopia reprezintă o alternativă la fel de utilă dar mult mai puțin traumatizantă.

În ceea ce privește tratamentul adjuvant, s-au făcut progrese importante în ultimii ani, mai ales în chimioterapie unde combinația de gemcitabină cu cisplatin a crescut rata supraviețuirii cu scăderea recidivei locale și la distanță. Efectul chimioterapiei poate fi intensificat folosind calea de administrare intraarterială regională. Cateterele sunt plasate prin laparotomie în artera gastroduodenală și în artera splenică. Angiotensina II crește fluxul sangvin în țesutul tumoral și îl reduce în cel netumoral. Asocierea hemofiltrării extracorporeale permite creșterea dozei totale fără efecte toxice, iar hipertermia intraoperatorie crește eficiența chimiterapicului. Anticorpilor monoclonali (Bevacizumab) asociați gemcitabinei prezintă rezultate încurajatoare, dar eficiența lor rămâne deocamdată de demonstrat [48].

Înțelegerea biologiei tumorale poate descoperi subtipurile tumorale cu terapie țintită. Astfel, pacienți cu tumori pancreatice cu expresie pozitivă pentru p53 prezintă o rată mai mică de supraviețuire după chimioterapie, ca și în cazul prezenței mutației K-ras (75-90% dintre adenocarcinoamele pancreatice) [49-51].

Calitatea vieții după DPC este superioară la pacienții care au beneficiat de chimioimunoterapie, aceasta fiind dată în principal de prezența sau absența recidivei, fiind totodată cel mai bun marker de eficiență a diferitelor protocole de tratament [52].

## CONCLUZII

Duodenopancreatectomia cefalică cu sau fără preservare de pilor reprezintă, cea mai bună metodă de tratament a cancerului cefalopancreatic, fiind singura care poate asigura o evoluție fără semne de boală și o supraviețuire prelungită. Rezecțiile extinse asociate cu rezecții vasculare de venă portă sau venă mezenterică superioară sunt fezabile în centre chirurgicale cu experiență. Cei mai importanți factori de prognostic sunt reprezentați de invazia limfonodulară și rezecția R0.

Intervențiile paleative chirurgicale de rezolvare a obstrucției biliare tind să fie înlocuite la ora actuală de tehnici minim invazive prin endoscopie și radiologie intervențională.

## BIBLIOGRAFIE

1. Dragomirescu C., Lițescu M., Iorgulescu R. Tumoriile Pancreasului In Angelescu N, editor. *Tratat de patologie chirurgicală*, Vol II, București: Editura Medicală; 2003. p. 2025-2044.
2. Grigorescu M. Tumoriile Pancreasului Exocrin, In Grigorescu M, editor. *Tratat de Gastroenterologie clinică*, vol. II, București: Editura Tehnică; 1997. p. 760-766.
3. Warshaw A L, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 1992 326:455–465.
4. Trede M, Carter DC. Clinical evaluation and preoperative assessment. In Trede M, Carter DC eds. *Surgery of the pancreas.*, London: Churchill Livingstone; 1993. p 423–431.
5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin.* 1998; 48:6-29.
6. Iacobuzio-Donahue CA, Ashfaq R, Maitra A, Adsay NV, Shen-Ong GL, et al. Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies. *Cancer Res.* 2003; 63: 8614–8622.

7. Crnogorac-Jurcevic T, Missiaglia E, Blaveri E, Gangeswaran R, Jones M, et al. Molecular alterations in pancreatic carcinoma: Expression profiling shows that dysregulated expression of S100 genes is highly prevalent. *J Pathol.* 2003; 201: 63–74.
8. Maitra A, Hruban HR. Pancreatic Cancer *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 157–188.
9. Moldovanu R. *Duodenopancreatectomia cefalică cu prezervare de pilor.* Teză de doctorat. U.M.F. Iași: 2007.
10. Greene FL, Page DL, Fleming DI, Fritz A, Balch CM. *AJCC Cancer staging handbook*, 6-th edition, New York: Springer Verlag; 2002.
11. del Castillo CF, Jimenez RE. Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasms and other nonendocrine pancreatic tumors. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver disease*, 7-th edition; Saunders Elsevier Science; 2002. p. 970-987.
12. Chifan M, Strat V, Tîrcoveanu E, Niculescu D, Georgescu S, Dobrescu G, Florea N, Stanciu C. Clinical and therapeutic aspects of some rare forms of pancreatic tumors *Rev Chir Oncol Radiol ORL Oftalmol Stomatol Chir.* 1989; 38(1): 19-26.
13. Specht G, Stinshoff K. Walther Kausch (1867-1928) and his significance in pancreatic surgery. *Zentralbl Chir.* 2001; 126(6): 479-481.
14. Chabot JA. The Whipple Procedure - 1935 to 1993. *P&S Medical Review.* 1993; 1(1); [available online at [http://www.cumc.columbia.edu/news/review/archives/medrev\\_v1n1\\_0006.html](http://www.cumc.columbia.edu/news/review/archives/medrev_v1n1_0006.html)]
15. Crile G Jr. The advantages of bypass operations over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma, *Surg Gynecol Obstet.* 1970; 130(6): 1049-1053.
16. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg.* 2001; 136: 391–398
17. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935; 102: 763–779.
18. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:659-662. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1993; 165( 1): 68-72.
19. Fluture V. Pancreatectomia cefalică. In Fluture V editor, *Principii și tehnici de chirurgie.* Timișoara: Editura Facla; 1987. p. 225-235.
20. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, Coleman J. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1991; 161(1): 120-124.
21. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CHJ, Greve JW, Kazemier Geert, Hop WC, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy vs standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg.* 2005; 240(5): 738-745.
22. Ionescu M, Stroescu C, Bărbuță S, Ciurea S, Popescu I. Pancreaticoduodenectomy – the rutin surgery? *Chirurgia.* 2003; 98(2): 103-108.
23. Popescu I, Ciurea S, Sabău D. Duodenopancreatectomia cefalică. *Enciclopedia de Chirurgie.* 2005; 1(1): 1-10
24. Hidalgo Pascual M, Ferrero Herrero E, Pelaez Torres P, Castillo Fe MJ, Bonachia Naranjo O, Labalde Martinez M, Botella Ballesteros F. Pancreatic cancer. Management. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96(11): 784-795.
25. Smeenk HG, · Tran TCK, · Erdmann J, van Eijck CHJ, Jeekel J. Survival after surgical management of pancreatic adenocarcinoma: does curative and radical surgery truly exist? *Langenbecks Arch Surg.* 2005; 390: 94–103.
26. Popescu I. Duodenopancreatectomia cefalică *Chirurgia.* 2006; 101(6): 625-628.
27. Moldovanu R. Duodenopancreatectomia cefalică. *Jurnalul de chirurgie.* 2005; 1(3): 315-333.
28. Pessaux P, Regenet N, Arnaud JP Resection of the retroportal pancreatic lamina during a cephalic pancreaticoduodenectomy: first dissection of the superior mesenteric artery *Ann Chir.* 2003; 128(9): 633-636.
29. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc.* 1994; 8: 408–410.
30. Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS, Bassi C, Delvaux G, Weerts J, Fabre JM, Boulez J, Baulieux J, Peix JL, Gigot JF. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery.* 137: 597–605.

31. Takaori K, Tanigawa N. Laparoscopic Pancreatic Resection: The Past, Present, and Future. *Surg Today*. 2007; 37: 535–545.
32. Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Feryn T, Perissat J, Mahajna A. Are major laparoscopic pancreatic resections worthwhile? A prospective study of 32 patients in a single institution. *Surg Endosc*. 2005; 19: 1028–1034.
33. Palanivelu C. *Art of laparoscopic surgery - Textbook and atlas*. 1st ed. vol. 2. Coimbatore: Jaya Publication; 2005. p. 911–940.
34. Khan AW, Agarwal AK, Davidson BR. Isolated Roux loop duct to mucosa pancreaticojejunostomy avoids pancreatic leaks in pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*. 2002; 19(3): 199-204.
35. Gouillat C. DPC: prevention des complications liées au moignon pancreatique, conference, Symposium francophone de chirurgie, Iași, 2-3 iunie 2005. Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva Chir*. 2004; 59: 151-163.
36. Lygidakis NJ, Sundewp Jain, Sacchi M, Vrachnos P. Reappraisal of a method of reconstruction after pancreatoduodenectomy. *Hepato-Gastroenterology*. 2005; 52: 1077-1082.
37. Moldovanu R, Grecu F, Târcoveanu E, Scripcariu V, Georgescu S, Burcoveanu C, Niculescu D, Dănilă N, Andriescu L, Bradea C, Bulat C, Chifan M, Dăscălescu C, Grigorovici A, Lăzescu D, Pădureanu S, Stoian M, Ferariu D, Crumpei F, Tuțuiianu B, Pleșa C, Dragomir C. Pancreatoduodenectomy with or without pylorus preservation: a retrospective analysis of 137 patients *Chirurgia*. 2007; 102(6): 651-664.
38. Târcoveanu E, Moldovanu R, Georgescu St, Niculescu D, Cotea E, Filip V, Lupascu C, Crumpei F, Tuțuiianu B, Ferariu D. Pancreatomiile drepte - indicatii, rezultate *Jurnalul de chirurgie*. 2006; 2(3): 322-331.
39. Târcoveanu E. *Tehnici chirurgicale*. Iași: Editura Polirom; 2003. p. 283-293.
40. Van den Bosch R P., Van der Schelling GP, Klinkenbijn JHG, Mulder PGH, et al, Guidelines for the Application of Surgery and Endoprotheses in the Palliation of Obstructive Jaundice in Advanced Cancer of the Pancreas *Ann Surg*. 1994; 219(1): 18-24.
41. Lammer, L, Mueller P.R., Ferrucci J.T. The Biliary Ducts. Interventional Techniques, in Ferrucci JT, editor. *Radiology on CD-ROM*. New York; Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
42. O'Brien S, Hatfield ARW, Craig PI, Williams SP. A three year follow up of self expanding metal stents in the endoscopic palliation of longterm survivors with malignant biliary obstruction *Gut* 1995; 36: 618-621.
43. Vitale GC, Larson GM, George M, Tatum C. Management of malignant biliary stricture with self-expanding metallic stent. *Surg Endosc*. 1996; 10: 970-973.
44. Daniil C, Stanciu C, Balan G, Frasin M, Strat V, Tarcoveanu E, Diaconescu MR, Dolinescu C, Burcoveanu C, Dragomir C, Stoian M. Radiologia interventionala in icterele obstructive. *Rev.Med.Chir lasi*. 1986; 2: 361-365.
45. Fotea V, Daniil C. Radiologia interventionala biliara. In Daniil C, editor, *Radiologie Interventionala pe CD-ROM*. Iași: Editura „Gr. T. Popa”; 2003.
46. Tomulescu V, Grigoriu M, Stănescu C, Cosa A, Merlușcă G, Vasilescu C, Ionescu M, Popescu I: Thorascopic Splanhnectomy – A Method of Pain Palliation in Non-Resectable Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Chirurgia*. 2005; 100 (6): 535-540.
47. Prasad A, Choudhry P, Kaul S, Srivastava G, Ali M. Thorascopic splanhnectomy as a palliative procedure for pain relief in carcinoma pancreas. *J Minim Access Surg*. 2009; 5(2): 37-39.
48. Javle M, Yu J, Garrett C, Pande A, Kuvshinoff B, Litwin A, Phelan J 3rd, Gibbs J, Iyer R. Bevacizumab combined with gemcitabine and capecitabine for advanced pancreatic cancer: a phase II study. *Br J Cancer*. 2009; 100(12): 1842-1845.
49. Kawesha A, Ghaneh P, Andren-Sandberg A, Ograed D, Skar R, Dawiskiba S, Evans JD, Campbell F, Lemoine N, Neoptolemos JP K-ras oncogene subtype mutations are associated with survival but not expression of p53, p16(INK4A), p21(WAF-1), cyclin D1, erbB-2 and erbB-3 in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2000; 89: 469–474.
50. Cowgill SM, Muscarella P The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg*. 2003; 186: 279–286 .
51. Ghaneh P, Kawesha A, Evans JD, Neoptolemos JP Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002; 9: 1–11.
52. Huang JJ, Yeo CJ, Sohn TA, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Cameron JL. Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2000; 231: 890–898.