

REVIEW ARTICLES



DOI: 10.5281/zenodo.14548121
UDC: 616.361-006.6-089

OPORTUNITĂȚI DE TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN COLANGIOCARCINOM

OPPORTUNITIES FOR SURGICAL TREATMENT IN CHOLANGIOCARCINOMA

Liuba Strelțov, Puthenparampil Shilesh Kumar Akshara, Irina Paladii

Catedra de Chirurgie N1 "Nicolae Anestiadi", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Colangiocarcinoamele sunt tumori rare, dar cu o morbiditate și mortalitate înaltă. Literatura prezintă diferite strategii și variante de tratament, însă, singurul tratament curativ confirmat pentru colangiocarcinom este intervenția chirurgicală.

Scopul studiului. Realizarea unei revizuii a literaturii privind opțiunile existente de tratament chirurgical și eficacitatea lor în colangiocarcinom.

Material și metode. Publicațiile evaluate au fost colectate din bazele de date: HINARI, Medline, Google Scholar, Cambridge Journals Online, PubMed Embase, baze de date Cochrane. Căutarea s-a limitat la anii 2000 – 2024, fiind selectate pentru relevanță 47 surse bibliografice.

Rezultate. Opțiunile chirurgicale în colangiocarcinom sunt determinate de: starea clinică a pacientului, localizarea și extinderea tumorii, incluzând afectarea parenchimatooasă și vasculară, volumul funcțional al ficatului remanent și absența sau prezența metastazelor. Tipul și amploarea rezecției depind de localizarea tumorii. Opțiunile practicate: tumoră intrahepatică – hepatectomie parțială personalizată combinată cu limfadenectomie extinsă: perihilară, suprapancreatică și celiacă, tumoră perihilară – rezecția completă a arborelui biliar extrahepatic combinată cu hepatectomie extinsă incluzând segmentul I, rezecția bifurcației venei porte și limfadenectomie N1/N2, tumoră distală a arborelui biliar – pancreatoduodenectomie combinată cu rezecția completă a căii biliare extrahepatice sub confluența hepatică și limfadenectomie N1/N2.

Concluzii. Managementul multimodal individualizat în colangiocarcinom, necesită a fi stabilit de o echipă multidisciplinară. Rezecția R0 este principala modalitate de tratament curativ. Pentru a atinge R0 se necesită o rezecție hepatică extinsă, care, în cazul tumorilor multifocale sau unifocale de dimensiuni mari, prezintă risc de insuficiență hepatică postoperatorie. Intervențiile chirurgicale în mai multe etape, cu utilizarea în prima etapă a procedurilor EVP și ALPPS, ce facilitează extinderea volumului hepatic remanent, cât și drenajul biliar în cazul colangitei sau al unui volum hepatic mic, contribuie la micșorarea morbidității și mortalității în patologie.

Cuvinte cheie: colangiocarcinom, cancerul tractului biliar, cancer hepatobiliar, tratament chirurgical

Summary

Introduction. Cholangiocarcinomas are rare tumors but with high morbidity and mortality. The literature presents different treatment strategies and options, however, the only confirmed curative treatment for cholangiocarcinoma is surgery.

The aim of the study. Realization of a literature review on existing surgical treatment options and their effectiveness in cholangiocarcinoma

Material and methods. The evaluated publications were collected from the databases: HINARI, Medline, Google Scholar, Cambridge Journals Online, PubMed Embase, Cochrane databases. The search was limited to 2000 – 2024 years, with 47 bibliographic sources selected for relevance.

Results. Surgical options in cholangiocarcinoma are determined by: the clinical condition of the patient, the location and extent of the tumor, including parenchymal and vascular involvement, the functional volume of the remaining liver, and the absence or presence of metastases. The type and extent of resection depend on the location of the tumor. Practiced options: intrahepatic tumor – customized partial hepatectomy combined with extended lymphadenectomy: perihilar, parapancreatic and celiac, perihilar tumor – complete resection of the extrahepatic biliary tree combined with extended hepatectomy including segment I, resection of the bifurcation of the portal vein and N1/N2 lymphadenectomy, distal biliary tree tumor – pancreatoduodenectomy combined with complete resection of the extrahepatic bile duct below the hepatic confluence and N1/N2 lymphadenectomy.

Conclusions. Individualized multimodal management in cholangiocarcinoma needs to be established by a multidisciplinary team. R0 resection is the main modality of curative treatment. Achieving R0 requires extensive liver resection, which in the case of large multifocal or unifocal tumors presents a risk of postoperative liver failure. Surgical interventions in several stages, with the use of PVE and ALPPS procedures in the first stage, which facilitate the expansion of the remaining liver volume, as well as biliary drainage in the case of cholangitis or a small liver volume, contribute to the reduction of morbidity and mortality in the pathology.

Keywords: cholangiocarcinoma, biliary tract cancer, hepatobiliary cancer, surgical treatment

Introducere

Colangiocarcinoamele (CC) sunt tumori dezvoltate din epiteliul căilor biliare. CC este un tip neobișnuit de cancer, ce se poate dezvolta în tot arborele biliar, fiind clasificat drept

heterogen. Acest termen se referă atât la tumorile localizate intrahepatic (CCi), cât și la cele extrahepatice (CCe), ultimele fiind divizate în două categorii: perihilare (CCp) și distale (CCd). Colangiocarcinoamele perihilare sunt cele

ce interesează confluența biliară, fiind descrise în 1965 de Gerald Klatskin [1].

Boala este rară, însă, la nivel global, ratele de incidență și mortalitate ale CC prezintă variații geografice substanțiale. Thailanda raportează cele mai mari rate standardizate de incidență a CC de 113/100.000 la bărbați și 50/100.000 la femei, care sunt de aproximativ 100 de ori mai mari decât ratele europene și nord-americane de aproximativ 1-2/100.000 [2, 3].

Potrivi Institutului Național al Cancerului, incidența medie a CC este de aproximativ 3.6 la 100.000 de persoane. Aceleași surse statistice relevă o creștere evidentă a incidenței patologiei în ultima perioadă. De asemenea, datele de prognoză nu arată rezultate încurajatoare, deoarece anual se constată o creștere continuă [4].

În secolul XX, colangiocarcinomul era considerat drept o boală potențial incurabilă. Pacienții rar erau supuși intervențiilor chirurgicale cu viză curativă, iar, în rarele cazuri de excizie tumorală locală, aceasta se făcea cu radicalitate redusă și supraviețuire precară. Progresul științific și introducerea a noi metode de diagnostic, și noi tactici și tehnici de abordare, au mărit șansele de supraviețuire ale bolnavilor cu această patologie. Însă practica a demonstrat că în obținerea unor rezultate bune, momentul cheie ține de un diagnostic în faze precoce ale patologiei. Diagnosticul tardiv scade esențial șansele de curabilitate, cu atât mai mult cu cât boala este mai frecventă în grupa de persoane vârstnice, care, de obicei, prezintă multiple patologii concomitente [5, 6].

Din păcate și în era tehnologiilor avansate, în cele mai multe cazuri, diagnosticul CC întârzie și din acest motiv tratamentul radical al CC nu este realizabil. Conform bazei de date SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), în perioada 1983-2018, doar 15% dintre pacienții cu CC diagnosticat au fost supuși rezecției curative [7]. Aceste date au fost confirmate și de Registrul Rețelei europene pentru studiul CC (ENSCCA), cel mai mare studiu observațional internațional în CC realizat până în prezent. Acest registru a inclus 1234 pacienți cu diagnostic histologic de CC, din 11 țări europene, tratați în perioada anilor 2010 - 2019. Studiul de cohortă a confirmat că CC este încă diagnosticat într-un stadiu avansat și că un procent semnificativ de pacienți nu au fost supuși la nici un tratament specific tumorii, prezentând un prognostic sumbru [8]. Literatura existentă prezintă opțiuni diferite, chiar contradictorii în unele cazuri, în abordarea pacienților cu CC, lăsând subiectul actual pentru discuție.

Material și metode

Publicațiile selectate pentru acest reviu au fost colectate din bazele de date internaționale. A fost efectuată o căutare cuprinzătoare folosind HINARI, Medline, Google Scholar, Cambridge Journals Online, PubMed Embase, baze de date Cochrane, precum și o căutare bibliografică manuală a site-urilor web. Căutarea s-a limitat la publicații din anii 2000 - 2024, au fost identificate mai multe publicații, fiind selectate pentru relevanță 47 surse bibliografice la subiect. Criteriile de selecție au inclus relevanța pentru răspunsul la cuvintele cheie utilizate în căutare: „colangiocarcinom”; „cancerul tractului

biliar”; „cancerle hepatobiliare” și „tratament chirurgical” și recunoașterea în literatura de specialitate. A fost efectuată o examinare amănunțită a materialelor selectate pentru a extrage indicații, variante de tratament, recomandări și concluzii la problema investigată. Recomandările din fiecare sursă au fost comparate fiind identificate tangențele și divergențele. Screeningul a evidențiat 14 ghiduri care prezintă un consens în gestionarea CC, inclusiv trei din SUA, patru din Asia și șapte din Europa. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) le-a distribuit ca manuale cu opțiuni de completare și revizuire anuală.

Rezultate și discuții

Actualmente, studiile existente prezintă mai multe strategii și variante de tratament în colangiocarcinom. Însă, singurul tratament curativ confirmat pentru CC este intervenția chirurgicală. Evaluarea preoperatorie optimă necesită o abordare multidisciplinară coordonată cu aprecierea unei tactici bine determinate de tratament [2, 9].

Tratamentul chirurgical al colangiocarcinomului este determinat de mai mulți factori importanți: starea clinică a pacientului, localizarea și extinderea locală a tumorii incluzând afectarea vasculară și parenchimotoasă, volumul funcțional al ficatului, dereglat în mod specific de colestază severă, precum și absența sau prezența metastazelor. Numeroase studii raportează că strategiile chirurgicale agresive combinate cu conceptele de tratament multimodal au permis creșterea evidentă a rezultatelor tratamentului chirurgical [9, 10].

Scopul intervenției chirurgicale în CC – este o abordare radicală – o rezecție hepatică cu intenția de a obține margini chirurgicale libere de neoplasm (R0). Acest scop este adesea atins numai după rezecție hepatică extinsă, hepatectomie extinsă, segmentectomie și, în unele cazuri, prin rezecția bifurcației căii biliare și a căilor biliare extrahepatice [9, 10, 11].

Tipul și amploarea rezecției efectuate depind de localizarea colangiocarcinomului: în ficat sau arborele biliar și de amploarea invaziei tumorale locale. Strategia chirurgicală actual acceptată de majoritatea ghidurilor este prezentată în Figura 1:

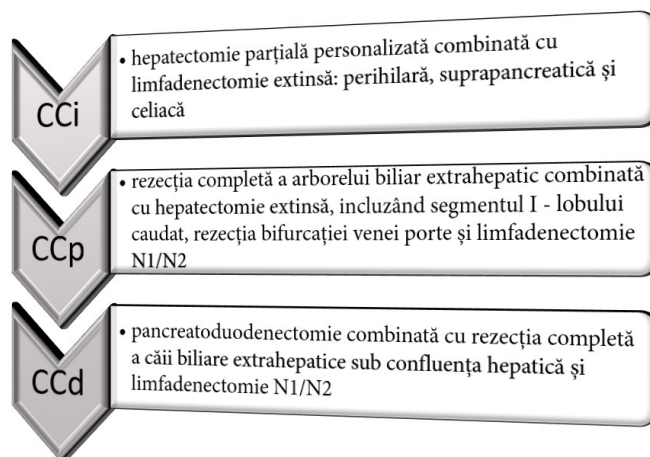


Figura 1. Oportunități de tratament chirurgical în colangiocarcinom

Rezecția efectuată pentru CCI este similară cu orice rezecție hepatică în alte forme de tumoră malignă hepatică. Decizia de rezecție chirurgicală a CCI necesită un compromis anticipat prevalent între beneficiul oncologic – longevitatea ridicată și calitatea vieții față de riscul chirurgical – morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. Acest compromis este ușor la un pacient tânăr, cu o leziune solitară într-un segment al ficatului de 3 - 4 cm. În partea opusă, drept pacient poate fi un octogenar tarat cu o leziune de 8 -10 cm cu mai mulți sateliți și ganglioni limfatici hilari suspecti, care necesită o hemihepatectomie dreaptă și limfadenectomie extinsă [11, 12].

Tratamentul chirurgical radical preconizează o rezecție completă (R0) cu un rest hepatic adecvat. De regulă, majoritatea acestor pacienți prezintă o singură tumoră care necesită o hemihepatectomie extinsă. Însă, și în aceste condiții de diagnostic stabilit, luarea deciziei necesită combinarea beneficiului oncologic și riscul chirurgical [11, 12, 13].

În caz de tumori mici localizate periferic pot fi efectuate rezecții nonanatomice. Hepatectomia anatomică se efectuează, de obicei, în cazurile de CCI mari care implică mai multe segmente hepatice. Literatura relevă, însă, că rezecția anatomică are prioritate comparativ cu cea non-anatomică. În baza unui studiu efectuat pe un lot de 702 cazuri, Si A, et al. au concluzionat că rezecția anatomică a fost asociată cu o supraviețuire mai bună decât rezecția non-anatomică pentru CCI în stadiul IB sau II fără invazie vasculară [13].

Prezența unui proces multifocal unilobar, de asemenea, are indicații pentru chirurgie hepatică extinsă. Rezecția în caz de CCI unilobar multifocal este fezabilă, dar este asociată cu rezultate mai proaste decât rezecția pentru o singură tumoră [14, 15]. Evaluarea mai multor studii privind rezecția chirurgicală unilobară a CCI, în caz de proces multifocal, a prezentat că totuși datele disponibile sunt limitate și nu confirmă o supraviețuire mai ridicată în această grupă de pacienți [15, 16, 17].

Colangiocarcinomul perihilar prezintă provocări semnificative datorită apropierii sale de structurile vitale, cum ar fi artera hepatică și vena portă. În ciuda complexității tehnice, intervenția chirurgicală rămâne singurul tratament potențial curativ pentru acest tip de tumoră malignă [17, 18]. Opțiunile chirurgicale curative cunoscute în abordarea CCp sunt diverse: rezecție de căi biliare; rezecție de ficat și cale biliară; rezecție combinată de ficat și vasculară; hepatopancreatoduodenectomie; transplant hepatic [18, 19]. Modalitatea de abordare este stabilită individual, însă intervențiile chirurgicale extinse au prioritate. Studiul pe 40 de pacienți cu rezecție R0, publicat de Kondo în 2004, a relatat că cei 9 pacienți cu rezecție izolată de cale biliară au avut o supraviețuire semnificativ redusă comparativ cu cei 17 pacienți la care s-a asociat hepatectomie dreaptă, demonstrând că rata de supraviețuire crește proporțional cu rezecabilitatea și rata hepatectomiei [20].

Cu toate acestea, tumorile perihilare au o rată mare de recurență, iar supraviețuirea la 5 ani rămâne modestă, cu rezultate în mare măsură dependente de obținerea unor marje chirurgicale clare. Utilizarea imagisticii preoperatorii și a laparoscopiei de stadializare este esențială pentru

determinarea extinderii bolii și planificarea abordării chirurgicale [21, 22].

Tratamentul chirurgical al CCp are trei obiective (Figura 2):



Figura 2. Obiectivele tratamentului chirurgical în CCp

Rezecția chirurgicală implică, de obicei, excizia căilor biliare combinată cu rezecția ficatului și reconstrucții vasculare complexe pentru a obține margini negative. Studiul pieselor postoperatorii a relevat că, cancerul convergenței hepatice se extinde nu numai către canalele hepatice drept și stâng, dar și de-a lungul canaliculilor biliari mici de la nivelul hilului, în direcție cranială și dorsală. Axându-se pe aceste postulate, Seyama și Makuuchi au expus și confirmat două puncte-cheie pentru a putea obține rezecția (R0) a CCp. Primul constă în asocierea îndepărtării parenchimului hepatic adiacent hilului hepatic împreună cu placa hilară cu hepatectomia dreaptă sau stângă extinsă, care sunt preferabile pentru a îndepărta infiltrarea neoplazică a canalelor hepatice. Al doilea punct-cheie este rezecția lobului caudat – a segmentului I din nomenclatura Couinaud și rezecția părții inferioare a segmentului 4, manevre pentru a reuși extirparea infiltrației neoplazice a canalelor perihilare biliare mici [23]. De asemenea ghidurile recomandă limfadenectomia regională ca procedură standard în timpul rezecției hepatice pentru CC, deoarece permite o stadializare corectă și un prognostic mai bun [7, 8, 10, 24].

La pacienții cu obstrucție biliară perihilară este, de obicei, necesară rezecția confluenților biliari, urmată de o hepatico-jejunostomie, preferabilă roux-Y. O. Utilizarea laparoscopiei de stadializare pentru a exclude metastazele hepatice sau peritoneale nedetectate în această grupă de pacienți este recomandată cu un randament peste 20% [25]. Laparoscopia curativă – rezecția laparoscopică minim-invazivă pentru CCp, s-a prezentat cu rezultatele în mare parte dezamăgitoare [26, 27].

Pentru a permite hepatectomia extinsă, chiar și la pacienții cu volum insuficient al ficatului rămas, au fost studiate mai multe strategii pentru a promova regenerarea ficatului remanent, unde embolizarea venei portă (EVP) este procedura cea mai frecvent aplicată (Figura 3A). Un volum și o funcție inadecvată prezintă pacientul cu un risc major de insuficiență hepatică post-hepatectomie. EVP urmărește să scadă riscul de insuficiență hepatică prin ocluziunea venei porte pe partea ficatului rezecat, determinând hipertrofia lobului opus [28, 29]. Ghidurile actuale recomandă EVP pacienților cu CCI supuși rezecției hepatice. De obicei, procedura este practică la bolnavi fără icter sau ciroză, dar cu un volum insuficient al ficatului remanent [15, 16, 17, 28]. Însă, patru studii recente pe un eșantion de 586 de pacienți expun prioritățile EVP și în tratamentul etapizat al CCp [29].

Un studiu recent a arătat că EVP la pacienții cu CC supuși rezecției hepatice extinse a contribuit la o reducere marcată, atât a insuficienței hepatice, cât și a mortalității la 90 de zile postoperator [28]. Un alt studiu a prezentat că EVP în etapa preoperatorie a contribuit la o creștere relativă a volumului insuficient al ficatului rămas de aproximativ 40% [30].

Nu există un consens cu privire la limita optimă a volumului ficatului remanent pentru a efectua EVP [29, 30]. În majoritatea studiilor, aceste limite variază de la 20% la 40%, uneori în combinație cu evaluarea clearance-ului verdei de indocianină. Unul dintre cele mai experimentate centre din lume recomandă EVP pentru un volum al ficatului remanent sub 40% [29]. Utilizarea acestor criterii de abordare au prezentat asocierea insuficienței hepatice postoperatorii în gradele (B/C) în 3,2%, cu o mortalitate de 1,4% [30]. Pentru pacienții prognozați cu volum insuficient al ficatului rămas, o altă tehnică ce vizează inducerea hipertrofiei hepatice reziduale este ALPPS – combinație de compartimentare hepatică și ligaturare a venei porte în prima etapă cu hepatectomie în etapa a doua (Figura 3B) [31, 32, 33]. Metoda însă rămâne în discuție, deoarece un studiu recent italian multicentric, realizat cu date din registrul internațional ALPPS, a prezentat o mortalitate de 44% pentru pacienții cu ALPPS, față de 24% pentru pacienții non-ALPPS care au avut un volum similar al ficatului remanent. Este acceptat, în majoritatea ghidurilor, că ALPPS ar trebui rezervat pacienților foarte bine selectați, tratați în centre specializate cu o experiență cunoscută. Procedura poate fi luată în considerație dacă volumul rămas este inadecvat după EVP sau dacă, intraoperator, este necesară o rezecție mai mare decât era anticipată imagistic [34].

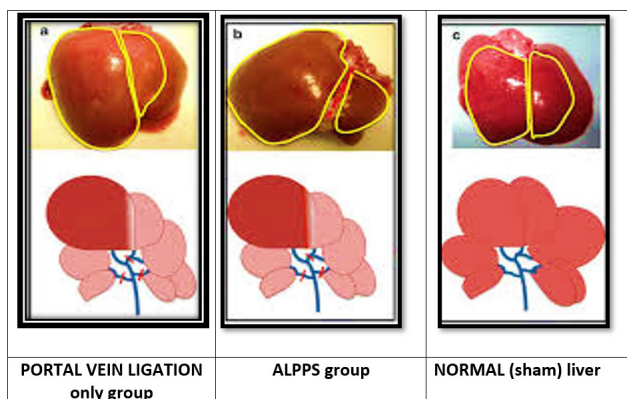


Figura 3. EVP și ALPPS în promovarea regenerării ficatului remanent [33]

Statisticile relevă, că 15 - 23% dintre pacienții cu CCI și CCp, supuși unei rezecții hepatice, au prezentat în preoperator date de obstrucție biliară. Majoritatea acestor pacienți au necesitat un drenaj biliar preoperator, în special în cazul colangitei sau al unui volum remanent hepatic mic. Studiile recente multicentrice confirmă rezonabilitatea drenajului biliar în tratament de etapă numai la pacienții ce prezintă un nivel de bilirubină ce depășește 4 ml/dL, colangită, precum și un volum remanent hepatic sub 40%. Rezecția fără drenaj biliar preliminar poate fi efectuată dacă viitorul rest hepatic depășește 50% [35].

Sunt disponibile două proceduri pentru drenarea căilor

biliare: drenajul biliar transhepatic percutan (DBTP) și drenajul biliar endoscopic (DBE) care poate fi: drenaj biliar endoscopic intern (DBEI) și drenaj biliar endoscopic extern (DBEE) [37].

Drenajul DBTP cu amplasarea drenului proximal de tumoră este preferențial și recomandat de majoritatea ghidurilor în tratamentul de etapă al CCp pentru rezolvarea icterului colestatic progresiv. Este știut că instalarea colangitei este principala cauză de morbiditate la această grupă de pacienți, iar DBTP, cu amplasarea drenului supraadiacent sfîcterului Oddian, este manevra utilizată pentru a reduce contaminarea bacteriană și colangita [35].

Două meta-analize recente ce vizează DBTP/ DBEI au constatat: o conversie frecventă a procedurii DBEI în DBTP cu o rată de colangită și pancreatită mai mare în grupul DBEI. Studiile, însă, nu evidențiază diferențele ce vizează complicațiile postoperatorii și supraviețuirea după intervenția radicală [36]. Un alt studiu recent de comparație a complicațiilor posibile legate de drenaj preoperator DBTP/ DBEI a fost oprit din cauza mortalității excesive în grupul DBTP (41% față de 11%) [35].

Pentru a depăși morbiditatea DBEI, a fost propusă utilizarea drenajului nazobiliar endoscopic extern (DBEE), raportând o rată mai mică de conversie în DBTP. Însă, printre dezavantajele DBEI menționate se numără disconfortul pacientului și posibilitatea dislocării accidentale [36]. De asemenea, studiile de comparație nu au reușit să prezinte diferențe semnificative între avantajele și dezavantajele DBEI cu DBEE și DBTP [35]. În absența unor studii randomizate pe eșantioane mari, nu există dovezi definitive care să prezinte recomandări limitate pentru DBEI, DBEE sau DBTP [36]. În consecință, un drenaj biliar preoperator endoscopic retrograd sau percutanat transhepatic este, de obicei, indicat pentru ameliorarea sindromului de coleastăză persistentă la un pacient cu o tumoră rezecabilă [37].

CCd – localizate în ductul biliar distal intrapancreatic sunt, de obicei, gestionate cu o pancreaticoduodenectomie – procedura Whipple. Această intervenție implică îndepărtarea căii biliare distale, a unei părți a pancreasului, a duodenului și a unei părți a stomacului. Procedura Whipple este laborioasă și dificilă din punct de vedere tehnic, dar rămâne tratamentul standard preferențial pentru CCp. Rezecția doar a căii biliare extrahepatice este recomandată pentru CCp Bismuth I, însă studii recente efectuate în caz de tumori Bismuth I și II au demonstrat că rezecția numai a căilor biliare extrahepatice se asociază cu o supraviețuire la 5 ani în 30%, comparativ cu 50% în rezecția en-bloc [38, 39]. Rezecția R0 este esențială, deoarece marjele de rezecție pozitive reduc semnificativ ratele de supraviețuire. Limfadenectomia ganglionilor limfatici locoregionali din ligamentul hepatoduodenal este recomandată, dar are un impact mai mare asupra stadializării decât asupra îmbunătățirii supraviețuirii [40].

Indicația pentru DBEI cu DBEE sau DBTP trebuie evaluată cu prudență de o echipă multidisciplinară hepatobiliară. Icterul obstructiv și colangita sunt o indicație absolută pentru drenajul biliar de etapă în CCd, însă drenarea CBP este pe larg utilizată și în tumora nerezecabilă. Aplicarea forajului tumoral cu stentarea arborelui biliar este soluționarea

definitivă pentru acești pacienți. Această intervenție paliativă nu poate decât să îmbunătățească calitatea vieții acestor pacienți, principalul tratament de susținere fiind terapia adjuvantă [39].

O decizie dificilă în selectarea unei rezecții hepatice o constituie pacienții cu CC și implicare vasculară macroscopică: a venei cave inferioare, a venei hepatice sau a venei porte. Studiile care au vizat acest grup de pacienți – după rezecția chirurgicală au fost în mare parte retrospective, descriptive, limitate în evaluarea impactului invaziei vasculare asupra supraviețuirii (SU) și evoluției fără recidivă (FR) [41]. În puținele studii în care a fost calculată și raportată mediana SU/FR în comparație cu pacienții fără invazie vasculară, s-a constatat că invazia vasculară prezintă o asociere independentă, negativă în prognostic [42]. Însă, conform ghidurilor, indiferent de numărul de focare, dacă rezecția R0 este fezabilă, rezecțiile vasculare majore, cum ar fi rezecția venei porte sau a venei cave inferioare, pot fi efectuate acolo unde este necesar [15, 16, 17, 28, 41]. S-a constatat că rezecția și reconstrucția venei porte are impact semnificativ benefic în îmbunătățirea ratelor de rezecție R0 și supraviețuire [42]. Studiile prezintă date că, în cazul afectării arterei hepatice sau confluențelor, rata de supraviețuire este mică, există experiențe de rezecții și reconstrucții ale arterei hepatice, însă ratele de morbiditate și mortalitate sunt foarte înalte [41, 42].

Datorită complexității rezecției chirurgicale necesare pentru cazurile avansate, tehnicile minim invazive: intervențiile chirurgicale laparoscopice și chirurgia robotică sunt rezervate CC în stadii incipiente. Explorarea acestor tehnici în CC a demonstrat prioritate în reducerea numărului de complicații postoperatorii și timpului de recuperare, însă volumul mare intervențional necesar în cazuri avansate, uneori cu necesitate de modificare intraoperatorie, concludă că chirurgia deschisă rămâne standardul de aur chirurgical, în special pentru colangiocarcinomul perihilar și distal [43, 44].

Chimioterapia adjuvantă are un rol esențial la pacienții cu CC rezecabil. Majoritatea ghidurilor, axându-se pe studii controlate randomizate, recomandă – o cură de șase luni de chimioterapie adjuvantă cu fluoropirimidină orală (capecitabină) la toți pacienții supuși rezecției chirurgicale cu intenție curativă R0, R1. Imunoterapia și terapia țintită (Target) sunt încă în explorare pentru CC [45].

Transplantul hepatic are indicații rezervate în CC, cauzate de invaziile microvasculare și agresivitatea înaltă a tumorii, ce favorizează un risc mare de recidivă. În multe centre transplantul hepatic pentru CC este încă contraindicat. Până acum nu există publicații pentru studii prospective sau studii randomizate, care prezintă transplantul hepatic în CCi apărut pe ficatul cirotic în faze precece, toate studiile existente sunt retrospective. În aceste studii, o supraviețuire acceptabilă

de 5 ani a fost demonstrată numai la subgrupul de pacienți cirolici cu o tumoră bine diferențiată și cu dimensiunea ≤ 3 cm. Pentru a confirma aceste rezultate, sunt necesare studii clinice prospective, multicentrice [46]. În ceea ce privește transplantul de ficat pentru CCi local avansat, datele sunt puține și, de asemenea, această abordare terapeutică nu ar trebui efectuată în afara studiilor clinice [47].

Concluzii

CC este o tumoră agresivă, ce necesită o depistare cât mai precoce, deoarece numai o rezecție R0 este principala modalitate de tratament curativ, care îi dă pacientului o șansă la supraviețuire cu un risc scăzut de recurență. Decizia de operabilitate a pacientului cu aprecierea unui management individualizat, dependent de starea clinică a pacientului, necesită de a fi stabilită de o echipă multidisciplinară. Tipul și volumul intervenției chirurgicale necesită a fi stabilite dependent de: localizarea și extinderea tumorii, volumul de afectare parenchimatousă și vasculară, volumul funcțional și remanent al ficatului, gradul de coleastă și colangită, precum și prezența sau absența metastazelor. Rezecția este fezabilă din punct de vedere tehnic chiar și la pacienți cu leziuni multiple sau cu invazie vasculară. Pentru a atinge R0 se necesită o rezecție hepatică extinsă, care, în cazul tumorilor multifocale sau unifocale de dimensiuni mari, prezintă risc de insuficiență hepatică postoperatorie. Intervențiile chirurgicale în mai multe etape, cu utilizarea în prima etapă a procedurilor EVP și ALPPS, ce facilitează extinderea volumului hepatic remanent, cât și drenajul biliar în cazul colangitei sau al unui volum hepatic mic, contribuie la micșorarea morbidității și mortalității în patologie. Invazia vasculară nu este o contraindicație pentru intervenții radicale, însă acest tip de operații trebuie efectuate în centre specializate și de specialiști cu experiență, cu toate că și în aceste centre, rezecțiile și reconstrucțiile arteriale sunt asociate cu o morbiditate crescută și ar trebui perfectate.

Chirurgia minim invazivă este încă în stadiu de evoluție în CC, prezentând rezultate promițătoare la un grup mic de pacienți bine selectați. Actualmente, o abordare laparoscopică sau robotică prezintă impact asupra complicațiilor postoperatorii și a recuperării mai precoce, dar probabil nu asupra rezultatelor de supraviețuire.

Cercetările viitoare ar trebui să îmbunătățească selecția pacienților pentru rezecția CC în cadrul unui tratament individualizat. Modelele predictive de supraviețuire cu și fără rezecție față de riscul de complicații postoperatorii ar putea ajuta la luarea deciziilor în comun. Tratamentele adjuvante personalizate pre- și postoperatorii bazate pe profilarea moleculară a tumorilor pot îmbunătăți și mai mult rezultatele supraviețuirii cu un risc scăzut de recurență.

Bibliografie

1. Patel T, Singh P. Cholangiocarcinoma: emerging approaches to a challenging cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:317-323.
2. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2019;71:104-114.
3. Altekruse SF, Petrick JL, Rolin AI, et al. Geographic variation of intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, and hepatocellular

- carcinoma in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120574.
4. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:261-280
 5. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95-111.
 6. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica*. 2021;113(3):158-169.
 7. Fredman S, Freedman M, Devesa SS, et al. History of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2024;65:105-109.
 8. Sanchez LI, Lamarca A, Bridgewater J, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol*. 2022;76:1109-1121
 9. Fong ZV, Goere D, Kennedy EB, et al. The clinical management of cholangiocarcinoma in the United States and Europe: a comprehensive and evidence-based comparison of guidelines. *J Hepatol*. 2021;28:2660-2674
 10. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams TA, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:541-565
 11. Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, et al. Italian clinical practice guidelines on cholangiocarcinoma - Part II: treatment. *Dig Liver Dis*. 2020;52:1430-1442.
 12. Ma KW, Cheung TT, Poon RT, et al. The effect of wide resection margin in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4133.
 13. Si A, Li J, Shen F, et al. Impact of anatomical versus non-anatomical liver resection on short- and long-term outcomes for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:1841-1850.
 14. Yin L, Zhao S, Zhu H. Primary tumor resection improves survival in patients with multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma based on a population study. *Sci Rep*. 2021;11:e12166.
 15. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Is hepatic resection for large or multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma justified? Results from a multi-institutional collaboration. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2218-2225.
 16. Wright GP, Perkins S, Rela M, et al. Surgical resection does not improve survival in multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of surgical resection with intraarterial therapies. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:83-90.
 17. Moustafa M, Fasolo E, Guglielmi A, et al. The impact of liver resection on survival for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma tumors: a propensity score analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:632-637.
 18. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and a commentary. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(1):55-66.
 19. Parikh AA, Abdalla EK, Vauthey JN. Operative considerations in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(4):254-258.
 20. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, et al. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg*. 2004;240(1):95-101.
 21. Silva MA, Tekin K, Aytakin F, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: a 10 year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(5):533-539.
 22. Capussotti L, Viganò A, Ferrero A, Muratore A. Local surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: is there still a place? *HPB (Oxford)*. 2008;10(3):174-178.
 23. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1505-1515.
 24. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61:1657-1669.
 25. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;234(4):507-517.
 26. Gayet B, Cavaliere D, Vibert E, et al. Totally laparoscopic right hepatectomy. *Am J Surg*. 2007;194:685-689.
 27. Dagher I, Di Giuro G, Lainas P, Franco D. Laparoscopic right hepatectomy with selective vascular exclusion. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:148-149.
 28. Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:32-41.
 29. May BJ, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, technique, and current application. *Semin Intervent Radiol*. 2012;29:81-89.
 30. van Gulik TM, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Controversies in the use of portal vein embolization. *Dig Surg*. 2008;25:436-444.
 31. Li J, Moustafa M, Linecker M. ALPPS for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: did aggressive surgery lead to the oncological benefit? An international multi-center study. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:1372-1384.
 32. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al; ALPPS Registry Group. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg*. 2014;260:829-838.
 33. Olthof PB, Coelen RJS, Wiggers JK, et al. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. *HPB (Oxford)*. 2017;19:381-387.
 34. Maundura M, Koea JB. Assessment and optimization of the future liver remnant. *IntechOpen*. 2017:165-168.
 35. Teng F, Tang YY, Dai JL, et al. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18:174.
 36. Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: when and how? *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6:68-73.
 37. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009;11:445-451.
 38. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients. *Ann Surg*. 2012;256:297-305.
 39. Lim JH, Choi GH, Choi SH, et al. Liver resection for Bismuth type I and type II hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2013;37:829-837.

40. Li J, Zhou MH, Ma WJ, et al. Extended lymphadenectomy in hilar cholangiocarcinoma: what it will bring? *World J Gastroenterol.* 2020;26:3318-3325.
41. Reames BN, Ejaz A, Koerkamp BG. Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *J Surg Oncol.* 2017;116:133-139.
42. Tomimaru Y, Eguchi H, Wada H. Surgical outcomes of liver resection combined with inferior vena cava resection and reconstruction with artificial vascular graft. *Dig Surg.* 2019;36:502-508.
43. Cho A, Yamamoto H, Nagata M, et al. Laparoscopic major hepato-biliary-pancreatic surgery: formidable challenge to standardization. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:705-710.
44. Jacoby H, Rayman S, Ross S, et al. Robotic resection of hilar cholangiocarcinoma: a single institution experience. *Mini Invasive Surg.* 2022;6:58.
45. Yoon JG, Kim MH, Jang M. Molecular characterization of biliary tract cancer predicts chemotherapy and programmed death 1/programmed death-ligand 1 blockade responses. *Hepatology.* 2021;74:1914-1931.
46. Ethun CG, Lopez-Aguiar AG, Hegde S, et al. Transplantation versus resection for hilar cholangiocarcinoma: an argument for shifting treatment paradigms for resectable disease. *Ann Surg.* 2018;267:797-805.
47. Cambridge WA, Fairfield C, Geller DA, et al. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2021;273:240-250.

Recepționat – 18.11.2024, acceptat pentru publicare – 22.12.2024

Autor corespondent: Liuba Strelțov, e-mail: liuba.streltov@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Strelțov L, Puthenparampil SKA, Paladii I. Oportunități de tratament chirurgical în colangiocarcinom [Opportunities for surgical treatment in cholangiocarcinoma]. *Arta Medica.* 2024;93(4):16-22.