

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Epehólyag-epeutak daganatai

Készítette: A Sebészeti Szakmai Kollégium

EPEHÓLYAG DAGANATAI

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció

Az epehólyag - dominálónan adenocarcinoma jellegű - rosszindulatú daganata.

2. Tünetek

Az epekőbetegség enyhébb formáinak tünetei. Gyakori a nagy kő tehát heves görcsroham vagy görcsrohammal járó icterus ritka.

Étvágytalanság, tompa hasi fájdalom, fogyás. A betegek többsége idős, túlsúlyos nőbeteg, a fogyás ezért a beteg számára nem feltűnő jelenség. (anamnezis!)

Icterus a tumor epeúti infiltrációjával párhuzamosan alakul ki. Elérve a ductus hepaticus - cysticus szögletet többnyire intrahepaticus epeút tágulatot okoz. A tumor gyakran infiltrálja a colon flexura hepatica területét. Ehhez társulónan széklet habitus változás, vagy passage zavar léphet föl.

Tünetmentesség: gyakori. A felismert epehólyag rákok legalább 1/3-a epehólyag kövesség miatt eltávolított epehólyagban utólag szövettani leletként kerül felismerésre.

3. A betegség leírása

3.1. Kóroki tényezők:

- Az epekővesség maga, illetve az ismétlődő gyulladások, porcelánepehólyag, epehólyag polypok, choledochus cysták.
- Tartós epelfolyási akadály: szerepet játszhat a ductus cysticus, ductus choledochus - pancreas vezeték összefolyási helyeinek anatómiai elérése.
- Az epehólyagrák gyakrabban fordul elő egy nagyméretű kő esetén, szemben az apró köves epehólyaggal. Az eltávolított epehólyagok 10-11%-ban írtak le precancerosishoz tartható epitheliális dysplasiát.

3.2. Pathológia:

- Az epehólyagrák közel 90%-a adenocarcinoma. Papillaris, tubuláris, noduláris altípusokat írtak le. Kevesebb mint 2%-a adenosquamomomus carcinoma. A daganat keletkezési módjára vonatkozó tudományos adatok jelenleg nem bizonyító erejűek.

Precancerosis:

- ✓ Az epekőbetegség tartós fennállása, 60 é feletti életkor
- ✓ epehólyag polypok (1 cm-nél nagyobbak 70%-ban már rosszindulatúak)

A tumor terjedése:

- a. intrahepatikus terjedés: az epehólyag közvetlen környezetében infiltratív módon terjed, elsősorban azon formája ahol a tumor az epehólyag máj ágy felőli oldalán helyezkedik el. Gyakori a a szatellit jellegű, intrahepaticus áttét. Az intrahepaticus szóródás nem respektálja a segmenthatárokat, a szóródási távolság az eredeti daganattól koncentricus, az idővel arányosan növekszik.

- b. epeúti terjedés: az epehólyag falában körkörösen illetve ductus cysticus irányában gyorsan terjed. A ductus cysticust elérve a ductus hepaticuson compressiot okozva, icterust okoz.
- c. nyirokcsomó terjedés: A ligamentum hepatoduodenale jobb oldali nyirokcsomó rendszere, majd a truncus coeliacus, peripancreaticus terület nyirokcsomói, Az a. mesenterica sup. melletti nyirokcsomó. A nyirokcsomó érintettség nagyon korai stádiumban előfordul.
- d. távoli áttétek: jellemzően ritkák, illetve későn alakulnak ki
- e. peritonealis szóródás: a laparoscopos cholecystectomy során észre nem vett, illetve a szokványos módon eltávolított epehólyag dominálón az eltávolítás helyén de a behatolási pontok bármelyikében is úgynevezett „**port site**” metastasist adhat. A port site metastasisek viselkedése nagymértékben tér el az eredeti daganatától illetve más ráktípusoktól. Gyorsan nő, infiltrál, peritonealis szóródás övezi.

3.3. Klinikai stádiumok

TNM beosztás:

Tis: carcinoma in situ

T1: a tumor a mucosat vagy muscularis propria réteget *éri el*

- T1_a mucosa rétege

- T1_b muscularis rétege

T2: a tumor beszűri a perimuscularis kötőszövetet, nem éri el a serosat vagy a májat.

T3: a tumor eléri a serosat vagy infiltrálja a májat vagy más szervet

T4: tumor több mint 2cm-re infiltrálja a májat, és/vagy kettő vagy több környező szervet

N0: nincs regionalis nyirokcsomó áttét,

N1: áttét a d.cysticus, choledochus körüli és/vagy hilaris nyirokcsomóban.

N2: áttét a peripancreaticus, periduodenalis, periportalis , és/vagy az a.mesenterica körüli nyirokcsomókban.

M0: nincs távoli áttét

M1: távoli áttét van

Az epehólyagrak stádiumbeosztása (UICC 2002):

0 = Tis, N0, M0

I.A = T1, N0, M0

I.B = T2, N0, M0

II.A = T3, N0, M0

II.B = T1,2,3, N1, M0

III. = T4, minden N, M0

IV. = minden T, minden N, M1

3.4. Gyakoriság

A gasztrointesztinális rosszindulatú daganatok között előfordulás tekintetében az 5., halálozást tekintve a 9. helyen áll. Az esetek 95%-ban epekövesség van jelen. A nők - férfiak aránya 3-3,5 : 1. Az etnikai megoszlás az epekő betegség gyakoriságával azonos. 10 - 20-szoros előfordulás észlelhető bizonyos népcsoportokban (indián vagy mexikói nők).

Fiatal korban az epehólyagrak ritka. Az esetek 73%-a 60 év feletti.. A 60 év fölöttiek között a kor szerinti gyakoriság egyenletesen növekszik.

A boncolt esetekben 0,25-0,5%-ban fordul elő. Cholecystectomy után accidentális leletként azonban meglepően gyakori: 2-3%. E gyakoriság azonban életkor függő. 50 év alatt 0,25%, 50-65 év felett 12% az eltávolított köves epehólyagban előforduló daganat.

II. Diagnózis

1. Anamnezis

Ismert epekövesség, fogyás, az esetek felében gyorsan kialakuló icterus.

2. Fizikalis vizsgálat

Tapintható, egynetlen felszínű, fájdalomtalan terime a jobb subcostalis régióban

3. Alapvető vizsgálatok

3.1. Ultrahang

A gyanu felállításához lényegében elégséges. (A) Leírja az epehólyag megvastagodást, a tumor kiterjedését, az epekő jelenlétét. Tájékoztat az epevezeték érintettségéről. Icterus esetén kizárja a coledocholithiasist.

3.2. CT

Az intrahepaticus áttétek felismerésére érzékenyebb mint az ultrahang (A), de a epehólyagrák diagnosztikájához felállításához nem feltétlenül szükséges.

4. Kiegészítő vizsgálatok

4.1 ERCP

Nem tartozik az epehólyagrák felismerésére ajánlható módszerek közé. Olyankor kerülhet rá sor amikor a képalkotó vizsgálatok bizonytalanok, az icterus tisztázandó, vagy palliatív céllal stent behelyezése a terv.

4.2. MRCP (mágneses rezonancia epeúti vizsgálat)

Nagyon pontos képet ad a epeutak anatómiai viszonyairól. Epehólyagrák fennállása esetén csak icterus fennállásakor ajánlott módszer. (A)

4.3. Laboratóriumi vizsgálatok

- Tumor markerek: nem jellemzőek
- Intrahepaticus miliaris áttétek, icterus esetén emelkedett yGT, ALP

4.4. Távoli áttétek kizárása

Mellkas rtg, teljes hasi UH, vagy CT

5. Elkülönítő kórisme:

- benignus epehólyag polyp (műtét javallt)
- cholesterolosis
- cholecystitis (acut, chronicus, necrotisans)

A bizonytalan UH lelet után CT segíthet a tumor bizonyításában. Cholecystitis, empyaema, vagy pericholecystalis abscessus a klinikai tünetek alapján valószínűsíthető, sem az UH, sem a CT kép nem egyértelmű.

6. Diagnosztikai algoritmusok

- a. hasi UH vizsgálat : gyanu
- b. kiegészítő CT vizsgálat: inoperabilitást jelző áttétek kizárása, vagy igazolása
- c. inoperabilitás(áttétek), icterus esetén ERCP-stent

III. Kezelés

Az epehólyagrak kezelése a radicalis műtéti eltávolítás (A)

A./ Műtét

1. Műtéti javallat:

- képpalkotó vizsgálattal felállított epehólyag daganat gyanúja
- epekövesség miatt eltávolított epehólyagban észlelt daganat (**kivéve:** T0, T1_a)
- LC utáni port site áttétek

2. Műtéti ellenjavallat:

- képpalkotó vizsgálattal igazolt disseminált májáttétek
- májelégtelenség
- távoli áttét esetén nem sebészi palliatív megoldás kísérlendő meg

3. Műtéti előkészítés:

A műtéti előkészítés során az esetlegesen károsodott májfunkció stabilizálására kell törekedni. Icterus esetén mielőbbi műtéti javasolt. A műtétet megelőző epepassage-t biztosítani célzó nem sebészi módszerek kivételosen jönnek szóba.(Infectio veszélye)

4. Műtéti érzéstelenítés

Intratrachealis kombinált narcosis

5. Műtét

5.1. *Műtéti kiterjesztés (A)*

1. A Tis, T1_a, stádium esetekben az epehólyag eltávolítás elegendő. Olyan esetekben tehát amikor a tumor felismerése a cholecystectomiát követő szövettani vizsgálat során történik, a fenti stádiumokban lévő esetekben további műtéti beavatkozás nem indokolt
2. Az epehólyag daganat valamennyi stádiuma (T1_b től T4-ig) illetve a betegség stádium bármelyik formája (I-IV-ig) resectios műtéttel kezelendő. Ez alól kivételek a korábbi műtéti ellenjavallatok.
A betegség IV stádiumában az N1-2, M1 stádium is műtéti javallat lehet. Ez utóbbi esetben a távoli áttétek igen lassú progressziója magyarázza azt, hogy a primer daganat, illetve a nyirokcsomók eltávolítása indokolt.

5.2. *Műtéti eljárás: (A)*

1. nem igazolt residualis daganat (korábban eltávolított T1_a stádiumnál előrehaladottabb tumor tartalmazó epehólyag)
2. Kiterjesztett hepatoduodenalis nyirokcsomó blokk dissectio, máj IV a - V szegmentumának kimetszése, intraoperatív histologiai vizsgálat a d. cysticusból. (A)
3. látható tumor: a daganat teljes eltávolítására kell törekedni. Abban az esetben ha daganatmentesség érhető el kiterjesztett rezekcióval az ehhez szükséges máj vagy egyéb szervek (vastagbél, duodenum, pancreasfej, gyomor antralis része stb.) kiegészítő rezekciója. (B)
4. palliatív műtéti megoldás: Abban az esetben ha technikai és/vagy oncológiai okokból a daganat nem távolítható el a műtét során kell törekedni az epeutak átjárhatóságának biztosítására behelyezett cső(vek) segítségével, ügyelve arra, hogy az epepassage-t biztosító stent elmozdulását meggátoljuk. (A)
5. epeutak helyreállítása: a műtét típusától függően:

- nincs szükség epeúti rekonstrukcióra: d.hepaticus és choledochus tumormentes.
- choledochus és d.hepaticus resectio, a proximalis epeutak, Roux – Y jejunalis kaccsal történő összeköttetése
- az epeutak intraoperatív transjejunalis külső-belső drénezése javíthatja a postoperatív szak biztonságát.

5.3. Műtéti szövődmények:

- az elvégzett műtét típusától függ (lásd ott)

Icterus későbbi kialakulása: legtöbbször a tumor recidiva okozza. Transhepaticus tágítás illetve stent behelyezése javasolt.

5.4. Posztoperatív teendők

A műtéti típustól függően a hasi draineik ellenőrzése, p.os táplálás, sz.szerint (intraoperative észlelt cholangitis) antibioticumok

B./ Egyéb kezelés

Az epehólyag rák kezelése elsősorban műtéti. A műtétnek jelenlegi ismeretek szerint nincs gyógyulási esélyt biztosító egyéb alternatívája.

Kiegészítő és/vagy palliatív módszerek:

- Chemoterapia
- Radiotherapia

C./ Nem műtéti palliatív beavatkozások:

- icterus megoldása: bármely –az epeúti elzáródás áthidalására szolgáló- endoscopos vagy transhepaticus módszerrel.
- onkológia: chemoterapia és/vagy radiotherapia (C)

AZ EPEUTAK DAGANATAI

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció

Az intrahepatikus ,a májhílus ,az extrahepatikus epeutak túlnyomórészt rosszindulatú (adenocarcinoma) daganatai. Elhelyezkedésüktől vagy terjedésüktől függően okozhatnak icterust.

2. Tünetek

A lokalizációtól függően fájdalomtalanul kialakuló mechanicus icterus. Az intrahepatikus forma egy segmentumra localizált eseteiben icterus ritka. A hilaris daganatoknál ha csak az egyik oldali fő vezeték terület érintett előbb a cholestasis enzim markerei, majd icterus lép fel. Az epeutak konfluensét, vagy a közös epevezetékét érintő tumorok esetén korai tünet a mechanicus icterus.

A hilaris epeuti daganatok anatómiai (Bismuth) beosztását az 1. táblázat mutatja be.

A közös epevezeték - d.cysticus beszájadását érintő, vagy ennél distalisabb daganatok esetén fájdalomtalanul megnagyobbodó tapintható epehólyag (Courvoisier-tünet) icterus.

3. A betegség leírása

a./ Pathologia

Jóindulatú daganatok : ritkák: cystadenoma, adenoma esetleg fejlődési rendellenesség cystosus formája.

Rosszindulatú daganatok: Kb.azonos arányban adenocarcinoma illetve cholangiocelluláris carcinoma.

Minden esetben magasan differenciált forma lassú növekedéssel. Jellemző az infiltratív jellegű valamint a nyirokutak és idegrostok menti terjedés.

b./ Előfordulás

Az összes gastrointestinalis tumor 5-10 % a epeuti daganat. Jellemző életkor 40 év felett, leggyakoribb a 6. –7. évtizedben.

4. Kiváltó tényezők

Epekövesség, chronikus gyulladások kóroki szerepe valószínű. Az epeutak anatómiai rendellenessége (pl choledochus cysta) hajlamosít tumor kialakulására

II. Diagnózis

1. Anamnezis, fizikális vizsgálat.

Lényegében fájdalom és tünetmentesen kialakuló mechanikus icterus: sárgaság, sötét vizelet, esetleg tapintható epehólyag (Courvoisier-tünet). Bőrviszketés. Étvágytalanság, fogyás csak kb az esetek 50%-ban van jelen.

2. Vizsgálatok

a./ Laboratoriumi vizsgálatok.

Mechanikus icterus jelei: emelkedett, össz bi, indirekt bi. Emelkedett AP,yGT

A máj parenchyma károsodását jelző transport enzimek emelkedése viszonylag korai jelként kíséri az epeuti transportenzymek növekedését.

b./Képkeltő eljárások

Ultrahang

Megfelelő felbontású eszköz jól jelzi az epeúti tágulatot, ezzel indirekt módon az elzáródás helyét. Nem alkalmas a tumor kiterjedésének pontos megítélésére.

Cholangio-MR

Megfelelő háromdimenziós képkeltés esetén igen nagy biztonsággal állapítható meg a daganat elhelyezkedése ill. a felette lévő epeuti érintettség, különösen az intrahepatikus vagy a májhílus daganatai esetében.

Invazív vizsgálatok

- ERCP

A d.hepaticus communis ill. choledochus daganatai esetében jól használható. Ezekben az esetekben műtét előtt epeuti stent felhelyezése szóba jöhet.(Figyelem: epeuti infectio veszélye!) Hilaris tumorok gyanúja esetén nem javasolt vizsgálat.

- Percutan transhepaticus cholangiographia

Igen pontos diagnózist tesz lehetővé különösen a májhilus daganatai esetében. Drain behelyezése lehetséges a műtét előtti icterus csökkentésére.

Az invazív epeuti vizsgálati módszerek alkalmazása során nem szükséges feltétlenül törekedni az epeuti daganatok okozta szűkület palliatív célú áthidalására, amennyiben műtét lehetősége merül fel. Az epeuti manipuláció okozta infekció gyakorisága 90 % feletti. Jelentősen növeli a műtét utáni szövődmények kockázatát.

Szövetteni mintavétel:

Az invazív módszerek elvileg lehetőséget adnak epeuti kefecytologia vételére. Tekintettel azonban arra, hogy ez csak 20%-ban ad pozitív eredményt, szükségtelen törekedni a histológiai bizonyításra. A mechanikus icterus önmagában műtét indikációt képez.

4. Kiegészítő vizsgálatok

CT

Nem igazán alkalmas a részletes (sebészi) diagnózisra. A fenti két eljárást követően felesleges.

Tumormarkerek

Nincs jellemző tumormarker.

5. Elkülönítő kórisme

Az anamnesis, fizikális és laboratoriumi vizsgálatok alapján tisztázandó az icterus mechanikus jellege. Az intrahepatikus cholestasis (biliaris cirrhosis, sclerosáló cholangitis, gyógyszer okozta cholestasis, stb.) elkülönítése akkor szükséges, ha nem látható intrahepatikus epeuti tárgulat. Ezen esetekben *májbiopsia* indokolt lehet.

A daganatok okozta mechanikus icterus ill. epeuti elzáródás gyanúja esetén kizárandók a távoli áttétek. Ezek vizsgálatára a szokványos módszerek alkalmasak (mellkas rtg. hasi UH, esetleg CT.) ascites esetén ascitespunctio és cytologiai vizsgálat.

Epeuti kövesség gyanúja ERCP -vel tisztázható. Ebben az esetben a kő eltávolítására kell törekedni.

Heges epeuti szűkületkre elsősorban az anamnesis ad felvilágosítást (megelőző cholecystectomy vagy egyéb műtét beavatkozás, sérülés).

Tumor markerek: Epeuti daganatokra nem jellemző pancreas carcinoma elkülönítésére CA 19-9 esetleg, CA-50

III. Kezelés

1. Műtét javallat

A képalkotó eljárásokkal igazolt epeuti daganat ill. tisztázatlan mechanikus icterus. A képalkotó vizsgálatok során felvetett tumor mérete vagy perihilaris nyirokcsomók jelenléte nem képezi a műtét ellenjavallatát.

2. Műtét ellenjavallat

Távoli vagy intrahepatikus áttét, a beteg kivételesen rossz általános állapota, esetleg régóta fennálló elhanyagolt icterus okozta másodlagos jelenségek (veseelégtelenség, májelégtelenség, májkóma, stb.) ezen esetekben átmeneti céllal jöhet szóba:

- közös epevezeték ill. choledochus elzáródások esetén endoscopos stent
- magas epeuti elzáródások esetén percutan transhepatikus drainage.

3. Műteti előkészítés

Epeuti tumor gyanúja, fennálló icterus esetén sürgős műtét indokolt. A műtét előtt antibiotikus profilaxis javasolt. A máj működés zavara (alacsony prothrombin szint) esetén FFP, parenteralisan K vitamin (24-max 36 óra)

- a./ megelőző epeut interventio nincs:
harmadik generációs cefalosporinek, béta lactamáz resistens penicilinek.
- b. epeuti interventió után (cholangitis veszélye):
harmadik ,negyedik generációs cefalosporin + fluoroknolon, vagy imipenem vagy cyprofloxocin vagy amycacin.
Folyadék - elektrolit háztartás rendezése

4. Műteti éréstelenítés

Kombinált intratrachealis narcosis

5. Műteti megoldások

- a. intrahepatikus epeuti daganatok
a megfelelő segment vagy májlebeny resectiója. Ezekben az esetekben többnyire megtartható a közös epevezeték.
- b. hilaris epeuti daganatok
A lokalizációtól függően az epeutak resectiója. (A) Figyelemmel kell lenni az I. májsegmentum esetleges infiltrációjára. Amennyiben a bal fő epeuti vezeték is érintett az I-es segmentum resectiója ajánlott. (B)
A műtét során a resecabilitás eldöntése érdekében első lépés a proximális epeutak felkeresése, eldöntendő, hogy alkalmasak-e később anastomosis készítésére. Ezt követően szükséges megítélni az a. hepatica és a v. portae extrahepaticus ágait tisztázni azok esetleges tumoros infiltrációját. Az említett erek bármelyikének tumoros érintettsége önmagában nem jelent inoperabilitást akkor, ha az ér resectiójával a keringés helyreállítható. Amennyiben nem, mérlegelendő a keringésében károsított májrész resectiója (lásd.májresectió)

1.táblázat

A hilaris epeuti daganatok anatómiai felosztása (Bismuth-Corlet)

- I. = a d. hepaticust szűkítő tumor
 - II. = a hepaticus villát elérő tumor
 - IIIa. = a hepaticus villában lévő a bal főág másodlagos oszlását elérő tumor
 - IIIb. = a hepaticus villában lévő a jobb főág másodlagos oszlását elérő tumor
 - IV. = mko.d.hepaticus másodlagos oszlásait infiltráló tumor
- c. A ductus hepaticus ill. choledochus tumora
A proximalis epeut felkeresése általában nem ütközik nehézségbe. Tisztázandó az erekhez esetleg a hasnyálmirigyhez való viszonya. A pancreasfej infiltrációja esetében pancreasfej resectióval egészíthető ki a műtét. (B)
 - d. Nyirokcsomó blockdissectió:
Az epeuti tumorok esetében szükséges a teljes hepato-duodenalis nyirokcsomó rendszer eltávolítása valamint a pancreas felső széle,a truncus coeliacus mentén elhelyezkedő nyirokcsomók eltávolítása , minthogy az esetek túlnyomó részében - többnyire a daganat méretétől függetlenül - a nyirokcsomókban áttét található. (A)
 - e. Epeuti restructio

Az epeelfolyás biztosítására Roux- Y jejunum kacs használandó. A jejunumkacot retrocolicusan a duodenum leszálló szára előtt feszülésmentesen szükséges felhozni, ügyelni a vérellátására. Törekedni kell arra - különösen hilaris epeuti daganatok esetében - hogy amennyiben több proximalis epeuti szájadék található azokat egymáshoz varrjuk ill. közelítsük. Az epeuti anastomosisok elkészítése microsebészeti technikával 5-6/0-ás felszívódó monofil varrattal történjen. Alkalmazható transjejunális belső epeuti drainage. Az epeut-jejunum közötti anastomosisot követően a jejunumkacot a májhílusba tehermentesítő céllal felfüggeszteni indokolt. Pancreasfej resectió esetén lásd. a megfelelő fejezetet.

6. Postoperatív kezelés.

Az intraoperatív epeuti bacteriológiai vizsgálat után a műtétet követően célzott antibiotikumkezelés alkalmazandó.

Az intraoperative behelyezett epeuti stentek (hilaris epeuti daganatok esetén) 4-6 hétig hagyhatók bent.

Pancreasfej resectió esetén 5 napig per os táplálás nincs, ezalatt parenteralis táplálás. Alkalmazható katéter jejunostomia ill. ezen át enterális táplálás.

Tartósan fennálló mély icterus esetében a postoperatív szakban gyomorsav secretio gátló gyógyszeres kezelés alkalmazható.

7. Szövődmények

Epeuti varratelégtelenség

A kísérő draineken észlelhető epecsorgás az esetek többségében spontán szűnik. Reoperatio akkor szükséges, ha biliáris peritonitis alakul ki.

Kórisme: hasi UH, punctio, mintavétel.

Késői epeuti stenosis

Gyakorlatilag csak tumor recidiva esetében fordul elő. Az ismételt műtéti eltávolítás megkísérelhető ugyan, az esetek túlnyomó többségében azonban a daganat előrehaladottsága folytán újabb resectió kilátástalan. Percutan transhepaticus drainage vagy stent kisérelhető meg.

IV. Rehabilitáció, utókezelés – V. Gondozás

Az epeelfolyás zavartalansága érdekében célszerű epesavtartalmú készítmények adása.

Chemotherapia, radiotherapia

Jelenlegi ismeretek szerint bizonyítottan hatásos chemotherapia és radiotherapia nincs. Felmerül 5 FU-doxo(epi)rubicin,cisplatinum adása, az eredmények kétségesek. Újabban gemcytabin adása történik klinikai vizsgálatok keretében (C)

Irresecabilis tumorok esetében a fenti chemo-radiotherapia megkísérelhető azonban túlélést javító hatása nincs.

VI. Irodalomjegyzék

1. Altemeier W.A.,Gall E.A.et al.: Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. Arch.Surg. 1957,75:459

2. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broome U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A case-control study. *Hepatology*, 1998; 27: 311–16.
3. Benoist S., Panis Y., Fagniez P-L., and the French University Association for Surgical Research: Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. *Amer.J. Surg.* 1998, 175: 118-22.
4. Bhuiya M.R., Nimura Y. et al. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann.Surg.* 1992,215:344
5. Bismuth H., Corlette M.B.: Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol.Obstet* 1975,40:170
6. Bismuth H., Nakache R., et al: Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann.Surg.* 215:31 1992
7. Bloustein PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. *Am.J. Gastroenterol.* 1977; 67: 4–6.
8. Bond GG, *et al.* Liver and biliary tract cancer among chemical workers. *Am.J.Indust. Med.* 1990; 18: 19–24.
9. Bret PM, Reinhold C. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy*, 1997; 29: 472–86.
10. Castro MP et al Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma: a case report. *Cancer* 1998 82,639-41
11. Cheng J.CH., Wu J.K., et al: Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2002,54:156-62
12. Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK. Caroli's disease: A premalignant condition? *Am.J.Surg.* 1983; 145: 41–8
13. Di Lauro M, Carpano S, Campomolla E, et al. Cisplatin, epirubicin and fluorouracil for advanced biliary tract carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997:16:287a
14. Donohue J.H., Andrew K. Stewart, M.A., Menck H.R., : The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer*, 1998.83: 2618-28.
15. Ekbohm A., Hsieh C.C., et al.: Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy. *Lancet* 1993,342,1262.,
16. Eschelmann D.J., Shapiro M.J., et al.: Malignant biliary obstruction: long term experiences with Gianturco stents and combined modality radiation therapy. *Radiology* 1996,200:717
17. Fong Y., Hefferman N., Blumgart L.,: Gallbladder carcinoma discovered during laparoscopic cholecystectomy: aggressive resection is beneficial. *Cancer* 1998, 83: 423-27.
18. Francanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al: Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001,33:647-51
19. Gall F.P., Kockerling F, Scheele J., et al.: Radical operations for carcinoma of the gallbladder: Present status in Germany. *World J. Surg* 1999, 15:328-36.
20. Hejna M., Pruckmayer M., Raderer M.: The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J of Cancer* 1998,4:,977-986.
21. Huibregtse K, Carr-Locke DL, Cremer M, and the European Wallstent Study Group. Biliary stent occlusion—a problem solved with self-expanding metal stents? *Endoscopy*, 1992; 24: 391–4.

22. Jackson, A., Ten Haken, R.K., Tobertson, J.M., et al: Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int.J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1995, 31, 4, 883-891
23. Jason CH., Cheng M.D., Jian-Knen Wu M.S. et al: Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int. J. of Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2002, 54: 156-162
24. Jarnagin WR. Ruo L. Little SA. et al.: Patterns of initial disease recurrence after resection of **gallbladder carcinoma** and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer.* 2003, 98:1689-700,
25. Ishikawa T.,Horimi T.,Shima Y. et al. :Evaluation of aggressive surgical treatment for advanced carcinoma of the gallbladder. *J.HPB Surg.* 2003,10:233-38
26. Klatskin G.: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatitis. *Am. J.Med.* 1965; 38: 241–56.
27. Klempnauer J.,Ridder G.J.,et al.:What constitutes long term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 1997,79:26
28. Kondo S. Nimura Y. Kamiya J. et al.: Factors influencing postoperative hospital mortality and long-term survival after radical resection for stage IV **gallbladder carcinoma**. *World J. Surg.*, 2003,27:272-7
29. Koronczay K.: A máj, az epehólyag és az extrahepaticus epeutak (In.: Németh, Gy.: Sugárterápia) Springer, Budapest 299-304. 2001
30. Lee BH, Choe DH, Lee JH, Kim KH, Chin SY. Metallic stents in malignant biliary obstruction: Prospective long-term clinical results. *Am.J.Roentgenol*, 1997; 168:741–5.
31. Lundberg O., Kristoffersson A.: Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published cases. *Eur-J-Surg.* 1999, 165:215-22.
32. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD et al Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J surg* 1997,174:605
33. McPherson GAD, Benjamin IS, Hodgson et al.: Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage. The results of a controlled trial. *Br.J.Surg.*1984; 71:371–75.
34. Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract. Technique and results in 104 cases. *Gastroenterology*, 1978; 74: 554–59
35. Nimura W.,Nagai H.,et al.:Clinicopathological characteristics of hepatic hilar bile duct carcinoma. *Hepato-Gastroenterol.* 1993,40:21.
36. Ortner MA, Liebetrut J., Schreiber S, *et al.* Photodynamic therapy of non-resectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 1998; 114: 536–42.
37. Praderi R. Coledocostomia transhepatica. *Bull.Soc.Cir.Urug.* 1963; 34: 442–59.
38. Robledo R, Muro A, Prieto ML. Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstration of tumours. *Radiology*, 1996; 198: 869–73.
39. Robertson, J.M., Laurence, T.S., Andrews, J.C., et al: Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, 37, 2, 325-30.
40. Shimada H, Niimoto S, Matsuba A, Nakagawara G, Kobayashi M, Tsuchiya S. Experience with intrahepatic cholangiojejunostomy for unresectable carcinoma of the hepatic hilus. *Internat.Surg.* 1988; 73: 1–5.
41. Shimada H, Niimoto S, Matsuba A, Nakagawara G, Kobayashi M, Tsuchiya S. The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall. *Internat. Surg.* 1988; 73: 87–90.
42. Soto JA, Barish MA, Ferrucci JT. Magnetic resonance imaging of the bile ducts. *Seminars in Roentgenology*, 1997; 32: 188–200.

43. Tanapfel A.,Wittekind C.: Gallenblasen und Gallengangskarzinom Internist 2004, 45:33-41
44. Taieb J.,Mitry E.,Boige V. et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. Ann. Oncol. 2002, 13:1192-1196,
45. Tsukada K., Kurosaki I., Uchida K, et al.: Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. Cancer 1997,80: 661-67
46. Vallis KA, *et al.* External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer: Role and tolerability. Radiother.Oncol., 1996; 41: 61–6.
47. Z'graggen K., Birrer S., Maurer C.A, et al.: Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. Surgery 1998, 124:831-38.
48. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. Gut, 2000; 46: 103–6.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.