

Intrahepatični holangiokarcinom sa fudroajantnim tokom

Intrahepatic cholangiocarcinoma with fudroaiant course

Snežana B. Knežević¹, Biljana R. Srećković¹,
Jelena A. Vulović², Marijana C. Jandrić-Kočić³

1. Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija
2. Opšta bolnica Paraćin, Služba anestezije i reanimacije, Paraćin, Srbija
3. Zdravstveni centar, Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 13.10.2019.
PRIHVACEN 23.12.2019.

Snežana B. Knezevic¹, Biljana R. Sreckovic¹,
Jelena A. Vulovic², Marijana C. Jandric-Kocic³

1. Health Centre, Kraljevo, Serbia
2. General Hospital Paracin, Anesthesia and Resuscitation Service, Paracin, Serbia
3. Health Center, Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Hercegovina

RECEIVED 13.10.2019.
ACCEPTED 23.12.2019.

APSTRAKT

Holangiokarcinom je maligni tumor poreklom duktalnog epitela. Deli se na intrahepatične karcinome žučne kese i periferne holangiokarcinome. Prevalenca zavisi od regiona, etničke pripadnosti, pola i lokalizacije tumora. Najčešći simptomi su žutica, bol, mučnina, gubitak težine. Često se tumor otkrije u odmakloj fazi kada je dao lokalne i udaljene metastaze. Medijana preživljavanja kod pacijenata koji su u uznapredovaloj neresektabilnoj bolesti je 3,9 meseci.

Šezdesetogodišnja pacijentkinja se u januaru 2018. godine žalila na bol u epigastrijumu, gubitak težine i mučninu. Objektivno pozitivan Murphy znak i uvećana jetra. Ehosonografski jetra je lobulirana, heterogena, steatozna. U desnom režnju hipoehogene promene prečnika 12 mm. U laboratoriji: alfa-fetoprotein (AFP) 13,0 ng/mL, karcinoembrionalni antigen (CEA) 7,25 ng/mL, karbohidratni antigen (CA) 19-9 56,7 U/ml, sedimentacija eritrocita 29, bilirubin 24,7 μmol/l, alanin aminotransferaza (ALT) 32 U/L, aspartat transaminaza (AST) 56 U/L, alkalna fosfataza 181 U/L, C-reaktivni protein 43,1 μg/mL, acidum uricum 561 μmol/L. Kompjuterizovana tomografija pokazala je uvećanu, lobuliranu, nehomogenu jetru, u kojoj se izdvajaju se nehomogene, heterodenzne promene neoštrog kontura, dimenzija 98x90x80 mm i 8x16 mm. Magnetna rezonanca to potvrđuje. Rendgen pluća prikazuje multiple metastaze. Biopsija jetre potvrđuje primarni malignitet žučnih puteva. Pacijentkinja palijativno lečena i egzistirala u martu, dva meseca od početka razvoja inicijelnih simptoma bolesti.

Prevenција holangiokarcinoma podrazumeva što ranije dijagnostikovanje obolelih u rizičnoj populaciji. Rana dijagnoza podrazumeva veće šanse za lečenje i nešto bolju prognozu.

Ključne reči: holangiokarcinom; žutica; jetra; palijativna nega; bol.

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma is a malignant tumor originating from the ductal epithelium. It is divided into intrahepatic, gallbladder carcinoma and peripheral cholangiocarcinoma. The prevalence depends on the region, ethnicity, gender, and localization of the tumor. The most common symptoms are jaundice, pain, nausea, weight loss. The tumor is mostly found in the advanced stage when local and distant metastases are detectable. Median survival rate in patients who are in an advanced inoperable stage is 3.9 months.

A 60-year-old patient came in January 2018 with pain in the epigastrium, weight loss and nausea. Objectively positive Murphy sign and enlarged liver were found. The ultrasound showed a lobulated, heterogeneous, fatty liver with a tumor mass in the right liver lobe, measuring more than 12 cm in diameter. Laboratory findings: alpha-fetoprotein 13.0 ng/mL, carcinoembryonic antigen 7.25 μg/ml, carbohydrate antigen 19-9 56.7 U/ml, erythrocyte sedimentation rate 29, bilirubin 24.7 μmol/L, alanine aminotransferase 32.0 U/L, aminotransferase 56 U/L, alkaline phosphatase 181 U/L, C-reactive protein 43.1 μg/mL, uric acid 561 μmol/L. Computerized tomography showed an enlarged, lobular, non-homogeneous liver and non-homogeneous, as well as hetero-dense changes of indistinct contours, measuring 98x90x80 mm and 8x16 mm. All these findings were confirmed by magnetic resonance. Chest x-ray showed multiple metastases. Liver biopsy confirmed primary malignancy of the bile. The patient was treated palliatively and passed away in March, two months after the initially occurrence of disease symptoms.

Prevention of cholangiocarcinoma implies early diagnosis of patients in the risky population. Early diagnosis improves chances of treatment and a slightly better prognosis.

Key words: cholangiocarcinoma; jaundice; liver; palliative care; pain.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Snežana Knežević, Dom zdravlja, Jug Bogdanova 110, 36000 Kraljevo, Srbija, Tel. +38136301723, E-mail: lesta59@yahoo.com

Snežana Knezevic, Health center, Jug Bogdanova 110, 36000 Kraljevo, Serbia, Phone: +38136301723, E-mail: lesta59@yahoo.com

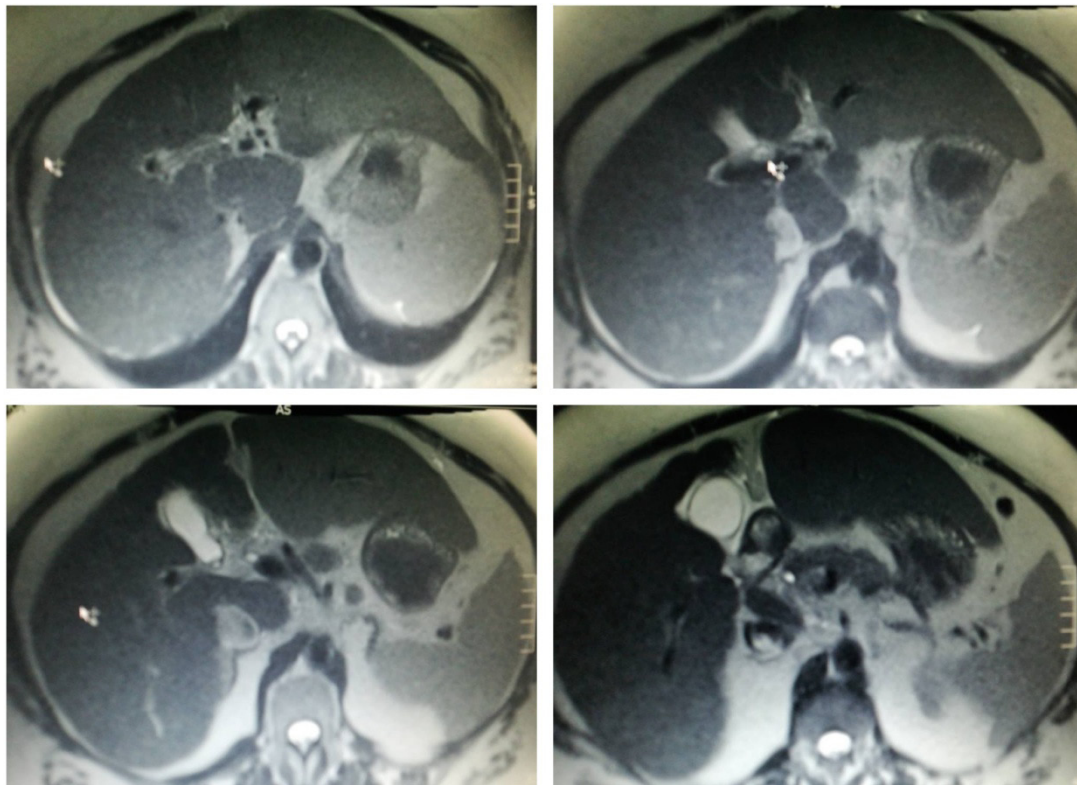
UVOD

Holangiokarcinom (CCA) je maligni tumor poreklom duktalnog epitela. Čini manje od 1% svih malignih tumora, oko 3% svih gastrointestinalnih tumora i 10-15% svih primarnih tumora jetre. Više od 90% ovih tumora su adenokarcinomi.¹ Postoji blago povećana učestalost javljanja bolesti kod žena (1,2–1,5 : 1,0).¹ Javlja se najčešće u sedmoj deceniji života.¹ Prema anatomskoj lokalizaciji, CCA se deli na intrahepatične, karcinome žučne kese, perihilarne i distalne holangiokarcinome. Poslednja dva se zajednički nazivaju ekstrahepatični holangiokarcinomi. Perihilarni CCA je najčešći tip, javlja se u oko 50-60% slučajeva.² Stopa smrtnosti od holangiokarcinoma je 2,3 do 3,4/100000.³ Najviša incidenca CCA je u zemljama istočne Azije, Kini, Japanu, Koreji i Tajlandu, sa 90/100000 obolelih.¹ Endemična infekcija metiljem jetre *Opisthorchis viverrini* kojim se ljudi inficiraju konzumiranjem žive ribe u istočnoj Aziji je faktor rizika koji je najviše povezan sa visokom incidencom CCA u ovoj regiji.^{1,4,5} U Evropi incidenca CCA je 0,3–3,5/100 000.¹ Najniža incidenca je kod belaca, sa 0,8/100000, dok je kod crnaca 0,7/100000.⁶ Prevalenca CCA zavisi od regiona, etničke pripadnosti, pola i lokalizacije tumora.⁴ Tokom poslednjih 30 godina incidenca CCA je u stalnom porastu.^{1,7} Trenutno je prognoza CCA loša, rana dijagnoza je teška, terapijske opcije ograničene i pacijenti prosečno žive 24 meseca nakon inicijalne dijagnoze bolesti.⁸

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja, uzrasta 60 godina, javlja se u januaru 2018. godine na pregled zbog bola u epigastrijumu i pod desnim rebarnim lukom, povremenih mučnina, gubitka apetita i smanjenja telesne težine za 10 kilograma. Inače je dugogodišnji i stalni pacijent jer boluje od reumatoidnog artritisa, arterijske hipertenzije i Hashimoto tireoiditisa, uzima redovno i odgovorno svoju terapiju i uredno se javlja na preglede. Palpatorno se pipa osetljiv ceo epigastrijum, uvećana jetra, koja prelazi desni rebarni luk kao i pozitivan Murphy znak. Upućena na hitnu ehosonografiju (EHO) abdomena, gastroenterološku konsultaciju, kao i laboratorijske pretrage. EHO ukazuje na uvećanu jetru, naročito levi režanj, dijametra do 150 mm. Jetra je lobulirana, heterogena, steatozna. U desnom režnju hipoehogene promene prečnika do 12 mm koje mogu biti sekundarni depoziti. Duž hepatoduodenalnog ligamenta par slivenih hipoehogenih limfonodusa ukupne veličine 26x16 mm. Endovideo-ezofago-gastroduodenoskopija je urednog nalaza, sledstvena endovideo-rektosigmokolonoskopija takođe. U laboratoriji tumor markeri alfa-fetoprotein (AFP) 13,0 µg/L, karcinoembrionalni antigen (CEA) 7,25 ng/mL, karbohidrat antigen (CA) 19-9 56,7 µg/ml, ostale analize: sedimentacija eritrocita 29 mm/1h, eritrociti 3,97x10¹²/L, trombociti 127x10⁹/L, bilirubin 24,7 µmol/l, alanin aminotransferaza (ALT) 32 IU/L, aspartat transaminaza (AST) 56 IU/L, alkalna fosfataza 181 U/L, C-reaktivni protein 43,1 µg/L, acidum uricum 561 µmol/L. Hepatotropni virusi nisu potvrđeni. Hospitalizovana je na odeljenju hirurgije radi dalje dijagnostike. Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena pokazala je uvećanu, lobuliranu, nehomogenu jetru, gde se nakon aplikacije kontrasta izdvaja nehomogena, heterodenzna promena neoštarih kontura, dimenzija 98x90x80 mm i još jedan promera 8x16 mm. Uvećani peripankreatični, hepatični, inferiorni dijafragmatični limfonodusi, najvećeg promera 23 mm (Slika 1).

Radiografija pluća je vizualizovala difuzne mikronodularne i nodularne senke od vrha do baza pluća. Magnetna rezonanca (MR) abdomena: jetra je uvećana na račun levog lobusa koji je skoro u celosti izmenjenog signala, desni lobus je lako lobuliranih struktura. Nema dilatacije intra i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Periholecistično manja količina likvidnog sadržaja. Postkontrasno levi lobus i deo četvrtog segmenta pokazuje hipointezne fokalne lezije, pojedine međusobno slivene, najveća dimenzija 27 mm, u desnom lobusu diskretne hiperintezne lizije difuzno lokalizovane do 7,6 mm. Pankreas je bio homogen, u regiji glave hipodenzna promena jasnih kontura dimenzija 6,5 mm, u prvom redu odgovara cističnoj promeni. U nivou truncus coeliacus limfonodusi 7-15 mm, paraaortalno do 9 mm. Nema koštanih destruktivnih lezija. U međuvremenu se

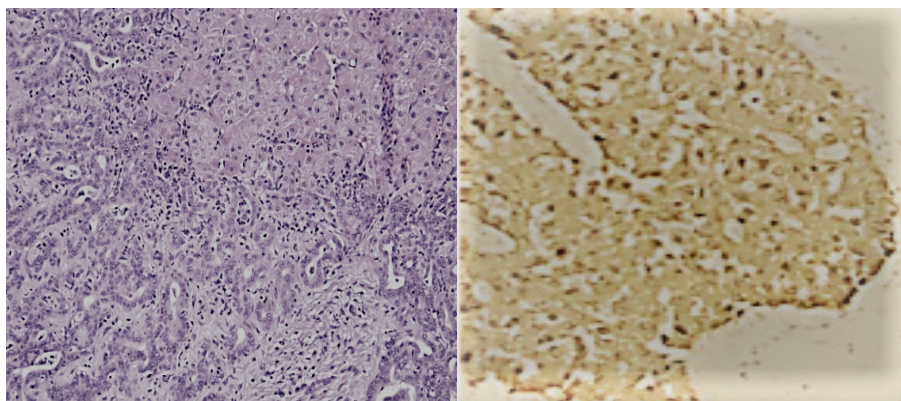


Slika 1. Kompjuterizovana tomografija abdomena.

pacijentkinji stanje rapidno pogoršava, oseća se loše, dolazi do razvoja ascitesa, hiperbilirubinemije i opšte slabosti. Sredinom februara urađena je laparoscopska biopsija jetre i makroskopski postavljena sumnja na cirozu jetre što nije patohistološki dokazano. Na umbilikalnom portu se uporno održavala ascitna sekrecija pa je postavljen receptakulum. Patohistološki u ascitesu nije bilo ćelijskih elemenata. Biopsija jetre je pokazala tkivo jetre fibronodularno izmenjeno, čine ga nodulusi parenhima i vezivne septe sa umnoženim žučnim kanalicima infiltrirano tumorskim ćelijama. Tumorske ćelije su pojedinačne ili u solidnim, trakastim ili mikrotubularnim aranžmanima, građene od umereno polimorfni ćelija, eozinofilne citoplazme sa hipertrofičnim i hiperhromatičnim jezdrima. Stroma je dezmodoplastična sa

perivaskularnom invazijom. Imunohistohemijski, tumorske ćelije eksprimiraju CK7, CK8, CK18, CK 19, CA19-9, AFP, CEA a negativne su na CDX2, ER, CA125, TTF-1, Hep Par Ag.

Opisana histomorfološka slika odgovara primarnom malignom tumoru porekla žučnih puteva. Onkološki konzilijum donosi odluku da se, zbog opšteg lošeg stanja pacijentkinje i lokalno uznapredovale bolesti, ne sprovodi specifično onkološko lečenje već samo suportivna i simptomatska terapija. Pacijetkinja je sa bolovima i otokom celog stomaka, požutela i malaksala. Krajem marta, nepuna dva meseca od početka maligne bolesti, pacijentkinja je preminula.



Slika 2. Histopatološki i imunohistohemijski nalaz biopsije jetre (HE x 100).

DISKUSIJA

Bolesti žučne kese su jedan od najsnažnijih faktora rizika za nastanak holangiokarcinoma. Tačan patološki supstrat je nepoznat, pretpostavlja se da hronično oštećenje mukoze i iritacija epitela imaju uticaja. Kamenci veći od 3 cm nose 9,2-10,1 veći rizik za nastanak karcinoma žučne kese od onih koji su manji od 1 cm.⁹ Gojaznost povećava rizik za razvoj holangiokarcinoma.¹⁰

Faktori rizika za holangiokarcinom su takođe brojne inefektivne bolesti koje uzrokuju inflamaciju bilijarnog trakta (parazitarne, virusne, bakterijske - *Helicobacter pilory*), aflatoksin, zatim primarni sklerozirajući holangitis, ciroza jetre, duktalne ciste, zloupotreba alkohola, pušenje, diabetes melitus, inflamatorne bolesti creva, dugotrajna upotreba kontraceptiva i genetski polimorfizam.¹¹ Holangiokarcinom je češći kod žena, postoje teorije da endogeni estrogen i njegovi metaboliti imaju etiološku ulogu u nastanku bolesti.¹² Uobičajeni početni simptomi su žutica (84-90%), gubitak težine (35%), abdominalni bol (30%), mučnina i povraćanje (12-25%) i groznica (10%). Većina holangiokarcinoma se ne otkrije u ranom stadijumu bolesti jer su pacijenti asimptomatski.¹³ Tumor markeri, CA19-9 i CEA mogu olakšati postavljanje dijagnoze, mada nisu specifični jer mogu biti povišeni i kod nemaligne opstruktivne žutice. Ukoliko nakon dekompresije ostanu povišene vrednosti tumor markera, dijagnostiku usmeriti na potencijalni karcinom.^{1,14}

Ehosonografija je često inicijalna metoda za dijagnostiku holangiokarcinoma, vidimo dilataciju i mesto opstrukcije bilijarnog duktusa i diferenciramo druge solidne intrahepatične lezije.¹ Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca su definitivno glavni radioimidžing modaliteti za dijagnostiku i određivanje stadijuma CCA. Magnetna rezonanca i CT služe za procenu resektabilnosti tumora prikazom primarnog tumora, njegovim odnosom sa obližnjim krvnim sudovima i bilijarnim traktom, prisutnim metastazama i zahvaćenim limfnim čvorovima.^{1,15} Sva tri tipa holangiokarcinoma se prepoznaju kao odvojeni entiteti sa individualnim stejdžing sistemom.¹⁶ CT se koristi za preoperativno određivanje stadijuma nodularnog tipa, dok je difuzni tip težak ili nekada ga je nemoguće detektovati tehnikama snimanja. Na CT se prikazuje kao velika okrugla ili ovalna masa male atenuacija sa nepravilnim marginama. Satelitske lezije su uobičajene (65%), ali često loše vizuelizovane. Nepravilne ili tačkaste kalcifikacije mogu se videti u 20% slučajeva. Blaga segmentalna dilatacija žučnih kanala je čest nalaz. Tipično je progresivno tumorsko kontrastno pojačanje u kasnoj odloženoj fazi (10-15 minuta) i može pomoći u detekciji i karakterizaciji tumora. Portna venska invazija je čest nalaz. CCA treba razlikovati diferencijalno dijagnostički od metastaza, najčešće od adenokarcinoma

bilo koje primarne lokalizacije. Ovo nije moguće učiniti tehnikama snimanja, već zahteva histološki dokaz.¹⁷

Dodatni pregledi su neophodni za utvrđivanje patološke dijagnoze i korektno stadiranje bolesti. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) i perkutana transhepatična holangiografija (PTC) omogućavaju citološke analize i aplikaciju stenta radi rešavanja bilijarne opstrukcije. ERCP ima prednost u prikazu bilijarne strukture i razlikovanju benignih od malignih promena.¹⁸ Ove metode anatomski prikazuju bilijarni trakt i stepen njegove zahvaćenosti tumorskim tkivom, što omogućava procenu resektabilnosti promena. Histološki posmatrano, tumor obično ima veliko centralno jezgro vlaknastog tkiva sa ćelijama adenokarcinomskog tipa na periferiji. Tumor često proizvodi mucin. Nodularni tip (95%) se razlikuje od difuznog tipa (5%). Holangiokarcinom možemo naći u obliku mucinoznog, signet ring cell, papilarnog, cističnog ili nedefinisanog oblika adenocarcinoma.¹⁹ Ekspresiju citokeratina CK7 nalazimo kod ćelija poreklom iz žučnih puteva kao i adenokarcinoma poreklom od navedenog tkiva.

Algoritam lečenja je podeljen na resektabilne i nere-sektabilne oblike holangiokarcinoma. Zbog toga je neophodna obimna preoperativna dijagnostika, da bi se odredili svi pacijenti kod kojih je moguća resekcija. Hirurško lečenje obično podrazumeva opsežne operacije, poput pankreatoduodenektomije ili proširene desne hepatektomije. Multidisciplinarni tim koji uključuje digestivne hirurge, radiologe i onkologe sa iskustvom treba detaljno da evaluira rezultate pretraga, odredi stadijum bolesti i potencijalne terapijske opcije.^{1,16} Hirurško lečenje resektabilnih tumora je prva linija terapije i preporučeno je u svim vodičima. I R0 resekcija sa zdravim marginama je cilj ovakvog lečenja i povezana je sa značajno višom stopom preživljavanja i nižom pojavom recidiva.²⁰ Adjuvantna terapija (radio i hemoterapija) može se razmotriti u dogovoru sa pacijentom, pri čemu treba ukazati na nizak nivo dokaza o korisnosti iste.¹ Godišnja stopa preživljavanja je 48-65%, a trogodišnja 23-35% bez adjuvantne hemoterapije.²¹ Postoperativno otkazivanje jetre ostaje najčešći uzrok smrti posle estenzivnih hepatektomija.²² Transplantacija jetre je terapijska opcija koja se takođe razmatra. Ranije se nije uzimala u obzir kao zbog visokog procenta recidiva i izostanka pozitivnog prognostičkog efekta.²³ Kliničke studije su jedna od mogućnosti, takođe. I Lokalno uznapredovala i metastatska bolest se definišu kao nere-sektabilne.^{1,24} Kod njih treba da se razmotre hemoterapija, radioterapija, radioembolizacija gde ima tehničkih uslova kao i učešće u kliničkim studijama. I Medijana preživljavanja uznapredovale nere-sektabilne bolesti je 3,9 meseci kod pacijenata koji nisu operisani, primali hemo ili radioterapiju, (u taj period se uklapa i naša pacijentkinja).²⁵ Palijativna nega sa odgovarajućom kontro-

lom bola i bilijarna drenaža ostaju kao terapijske opcije, sa personalizovanim pristupom svakom pacijentu.

Prevenција holangiokarcinoma pretpostavlja što ranije dijagnostikovanje obolelih u rizičnoj populaciji. Rana dijagnoza nudi veće šanse za lečenje i bolju prognozu. Vodiči preporučuju preglede koji uključuju radiološke dijagnostičke tehnike vizualizacije i određivanje vrednosti tumor markera u krvi kod visokorizičnih pacijenata, na 6 meseci, gde ključnu ulogu za kvalitetnu komunikaciju sa pacijentom i njegovo praćenje ima lekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.^{1,26,27}

LITERATURA

1. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 28–37.
2. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215–29.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
4. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 221–32.
5. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duenngai K, et al. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 301–8.
6. McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006; 26: 1047–53.
7. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, Toledano MB. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012; 56: 848–54.
8. Blechacz B, Gores GJ. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, et al., eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Elsevier, 2010; 1171–84.
9. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kathan SC. Gallbladder cancer in the 21st century. *J Oncol* 2015; 2015: 967472.
10. Lee BS, Park EC, Park SW, Nam CM, Roh J. Hepatitis B virus infection, diabetes mellitus, and their synergism for cholangiocarcinoma development: a case-control study in Korea. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 502–10.
11. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH Consensus based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3: 458–68.
12. Sangrajrang S, Sato Y, Sakamoto H, et al. Genetic polymorphisms of estrogen metabolizing enzyme and breast cancer risk in Thai women. *Int J Cancer* 2009; 125: 837–43.
13. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwayn I, Molinari M. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: A systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 134–47.
14. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 204–7.
15. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 343–68.
16. Cai Y, Cheng N, Ye H, Li F, Song P, Tang W. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. *Bio Science Trends* 2016; 10: 92–102.
17. Castaneda-Zuniga WR, Tadavarthy SM, Laerum F, Amplatz K. Anterior approach for biliary duct drainage. *Radiology* 1981; 139: 746–7.
18. Domagk D, Wessling J, Reimer P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: A prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1684–9.
19. Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organization Classification of tumours. pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2000.
20. Furukawa T, Higuchi R, Yamamoto M. Clinical relevance of frozen diagnosis of ductal margins in surgery of bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 459–62.

21. van der Gaag NA, Kloek JJ, de Bakker JK, et al. Survival analysis and prognostic nomogram for patients undergoing resection of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 2642-9.

22. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-37.

23. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res* 2015; 4: 33-8.

24. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268-89.

25. Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver* 2009; 3: 298-305.

26. European Association for The Study of The Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.

27. Petrov-Kiurski MĐ, Zubanov VT, Živanović SR. Veštine interpersonalne komunikacije u radu lekara opšte medicine. *Opšta medicina* 2018; 24: 1-15.