

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină Generală
Disciplina Chirurgie

ANASTOMOZE BILIODIGESTIVE – STUDIU CLINIC ȘI EXPERIMENTAL

Doctorand: Horațiu Flaviu Coman Coordonator științific: Prof Dr Aurel Andercou

- Rezumatul tezei de doctorat -

CUPRINS

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Anatomia chirurgicală a căilor biliare	15
2. Fiziologia și fiziopatologia secreției biliare	17
2.1. Secreția biliară	17
2.1.1. Volumul biliar	17
2.1.2. Compoziția bilei	17
2.1.3. Funcția veziculară	17
2.2. Metabolismul bilirubinei	18
2.2.1. Sursele de bilirubină	18
2.2.2. Transportul bilirubinei	18
2.2.3. Captarea hepatică	18
2.2.4. Conjugarea hepatică	18
2.2.5. Secreția hepatică	19
2.2.6. Metabolismul intestinal	19
3. Elemente de etiopatogenie și diagnostic	21
3.1. Etiopatogenia și clasificarea icterelor	21
3.2. Diagnosticul afecțiunilor cauzatoare de icter mecanic	23
3.2.1. Diagnosticul clinic	23
3.2.1.1. Simptomatologia clinică	24
3.2.1.2. Examenul obiectiv	25
3.2.2. Diagnosticul paraclinic	25
3.2.3. Diagnosticul imagistic	26
3.2.4. Diagnosticul endoscopic	27
3.2.5. Diagnosticul intraoperator	28
3.2.6. Diagnosticul diferențial	28
4. Elemente de tratament și tehnică chirurgicală	29

4.1. Obiectivul	29
4.2. Principiile generale	29
4.3. Principiile de realizare a gurii de anastomoză	30
4.4. Tehnica operatorie	30
4.4.1. Colecistogastroanastomoza	30
4.4.2. Colecistoduodenoanastomoza	30
4.4.3. Colecistojejunoanastomoza	31
4.4.4. Coledocoduodenoanastomoza	31
4.4.5. Coledocojejunoanastomoza	32
4.4.6. Hepaticojejunoanastomoza	32
4.4.7. Pseudochistojejunoanastomoza si pancreaticojejunoanastomoza	32
4.5. Indicații	33
4.6. Contraindicații	34
4.7. Alegerea tipului de anastomoză	34
4.8. Complicații	35
4.9. Observații	36

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective	39
2. Metodologie generală	39
3. Studiu clinic asupra anastomozelor biliodigestive	41
3.1. Introducere	41
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	42
3.3. Material și metodă	42
3.4. Rezultate	45
3.5. Discuții	69
3.6. Concluzii	73
4. Bypass biliodigestiv - studiu experimental	75
4.1. Introducere	75
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	76
4.3. Material și metodă	77
4.4. Rezultate	80
4.5. Discuții	93
4.6. Concluzii	98
5. Discuții generale	99
6. Concluzii generale	105
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	107

REFERINȚE	109
------------------	-----

Cuvinte cheie: icter obstructiv, anastomoze biliodigestive, stadializare, complicații, by-pass, Gore-Tex, model experimental

Introducere:

Afecțiunile pancreasului și căilor biliare au un impact deosebit asupra activităților umane atât prin prisma faptului că necesită perioade lungi de recuperare cât și datorită efectelor ulterioare asupra regimului de viață și de muncă a celor afectați. De aceea rezolvarea corectă a modificărilor patologice de la acest nivel este în atenția cadrelor medicale, sociale și legislative deopotrivă.

Din multitudinea de diagnostice și tratamente posibile și cunoscute ale afecțiunilor hepato-bilio-pancreatice, lucrarea de față dezbate tratamentul chirurgical al icterelor, în speță problema anastomozelor biliodigestive și modul în care acestea contribuie la rezolvarea patologiilor întâlnite.

Teza este structurată în două mari capitole, primul făcând referire la aspectele cunoscute în literatura medicală cu privire la tematica menționată, iar cel de-al doilea, divizat în două subcapitole, prezintă un studiu clinic și unul experimental.

Interesul studiului clinic a fost acela de a evidenția cele mai importante informații legate de anastomozele biliodigestive, cuprinzând, tipul de diagnostice pentru care se efectuează, investigațiile paraclinice și imagistice utilizate, tipul de operații efectuate, complicațiile apărute, conduita postoperatorie și în cazul complicațiilor, rezultatele histopatologice (unde e cazul), evoluția postoperatorie a pacienților și starea la externare.

Partea experimentală prezintă o modalitate eficientă de a restabili circulația biliară spre intestin în cazurile cu obstrucție de cale biliară. Studiul s-a desfășurat pe iepuri, care au fost supuși la două intervenții chirurgicale. În prima intervenție am ligaturat coledocul iepurilor, iar, o săptămână mai târziu, am efectuat un bypass biliodigestiv folosind o proteză vasculară Gore-Tex de 4 mm diametru, pe care am anastomozat-o la calea biliară și la intestin. Rezultatul obținut a fost o regresie până la normalizare a parametrilor biochimici modificați după ligatura de coledoc, precum și regresia fenomenelor de colestază prezente la nivelul organelor biopsiate (în special ficatul) la 3 săptămâni după efectuarea bypass-urilor, fapt ce demonstrează eficiența acestei metode, cu buna integrare a protezei, fără a exista semne de rejet.

Rezultatele obținute în urma efectuării celor două studii urmăresc să aducă o contribuție utilă în rezolvarea problemelor ridicate de anastomozele biliodigestive și de patologia pe care acestea încearcă să o rezolve.

Studiu clinic asupra anastomozelor biliodigestive

1. Ipoteza de lucru și obiective:

Partea clinică urmărește analiza unui lot de pacienți cu patologie biliopancreatică, analizând mai multe aspecte legate de diagnosticul preoperator, intervenția chirurgicală propriu-zisă și evoluția postoperatorie a pacienților. Datele obținute de la cazurile luate în studiu au fost supuse analizei statistice și interpretate în raport cu datele din literatura de specialitate referitoare la aceste aspecte.

2. Material și metodă:

Au fost incluși în studiu 331 pacienți cu afecțiuni ale zonei biliopancreatice, internați în Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor" Cluj Napoca în perioada 2009-2010 și care au fost supuși unor intervenții cu viză radicală sau paliativă.

Studiul presupune mai multe etape: stabilirea diagnosticului pozitiv a patologiei pacienților pe criterii clinice, biochimice și imagistice; pregătirea preoperatorie; efectuarea intervenției chirurgicale caracteristică fiecărui tip de patologie; monitorizarea clinică, biochimică și imagistică a evoluției pe parcursul internării; rezultatele examenului anatomopatologic; conduita în cazul complicațiilor postoperatorii și a reintevențiilor. Am urmărit numărul de complicații apărute (locale și generale) pentru fiecare tip de intervenție efectuată, verificând dacă există o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între frecvența apariției complicațiilor și tipul de intervenție (în speță anastomoza biliodigestivă). Analiza statistică a tezei cuprinde atât statistică descriptivă cât și statistică inferențială necesară pentru extrapolarea rezultatelor pentru populațiile din care provin grupurile studiate.

3. Rezultate:

Au fost efectuate un total de 65 de duodenopancreatectomii cefalice, din care 40 au avut un singur timp operator, restul de 25 necesitând 2 timpi (primul timp reprezentat de o derivație biliodigestivă pregătitoare, iar timpul doi efectuarea duodenopancreatectomiei cefalice propriu-zise). Cele mai numeroase duodenopancreatectomii cefalice efectuate au fost pentru ampulom vaterian (18 cazuri), urmat de neoplasmul de cap de pancreas (15 cazuri), neoplasm de coldeoc inferior (5 cazuri). Complicațiile apărute în urma efectuării duodenopancreatectomiei cefalice au fost reprezentate de staza gastrică, hemoragia de bont și supurația de plagă, iar cele de ordin general care au avut o frecvență crescută au fost complicațiile pulmonare și șocul septic.

Duodenopancreatectomii cefalice după drenaj biliar au fost efectuate pentru neoplasm de cap de pancreas (13 cazuri), ampulom vaterian (6 cazuri) și neoplasm de coledoc inferior (3 cazuri). Complicațiile ce au apărut în urma duodenopancreatectomiei cefalice după drenaj biliar sunt dominate de supurația de plagă și staza gastrică, mai rar întâlnindu-se hemoragia de bont, complicații hepatice, șoc septic sau hemoragie intraperitoneală.

La un total de 49 de pacienți s-au efectuat coledocojejunoanastomoze, dintre care 4 ca și operații de sine stătătoare, iar restul de 45 ca parte a unei intervenții complexe cu viză radicală. Hepaticojejunoanastomoza a fost efectuată în 8 cazuri ca singură variantă terapeutică și în 45 de cazuri ca parte a unei intervenții complexe. Coledocoduodenoanastomoza a fost efectuată în 19 cazuri. Pe lângă acestea au fost efectuate și un număr de 16 colecistogastroanastomoze, 39 de gastroenterostomii, 6 wirsungojejunostomii și 1 pancreatojejunostomie ca și intervenții paliative pentru decomprimarea arborelui bilio-pancreato-digestiv.

Există o asociere semnificativă statistic între tipul operației și prezența complicațiilor (test exact Fisher, $p=0,004<0,05$ semnificativ statistic) evidentă în cazul hepaticojejunoanastomozei, coledocojejunoanastomozei și coledocoduodenoanastomozei.

În ceea ce privește rata de reintervenții efectuate la cazurile luate în studiu am efectuat testul Fischer care a arătat faptul că nu exista asocieri statistic semnificative între tipul de anastomoze efectuate și rata reintervențiilor.

Diagnosticalele care au fost stabilite la pacienții internați sunt dominate de neoplasmale de cap pancreatic (141 de cazuri). Examenul anatomopatologic efectuat a relevat faptul că, în 72 de cazuri era vorba de un stadiu T3, în 49 cazuri T4, în 34 cazuri T2 și în 11 cazuri T1. În ceea ce privește invazia ganglionară, 75 cazuri au fost diagnosticate ca N1, 44 cazuri N0, 16 cazuri N2, iar 31 de cazuri nu au putut fi evaluate și s-au stabilit ca fiind Nx. Metastazarea a fost diagnosticată în 43 cazuri ca fiind M1, 57 de cazuri Mx, iar în 66 cazuri a fost absentă, fiind considerată M0.

Marginile de rezecție au fost efectuate în limita de siguranță oncologică în 65 de cazuri (tip R0), din totalul cazurilor care au fost supuse unei intervenții cu viză radicală (76 cazuri).

În ceea ce privește bontul pancreatic, în 82% din cazuri s-au efectuat pancreatogastroanastomoze, iar în 11% din cazuri a fost anastomozat cu jejunul sub forma pancreatojejunoanastomozei.

Incidentele intraoperatorii au fost de 6,33% și au fost reprezentate de hemoragie (5,44%), leziuni ale altor viscere (0,3%), contaminare peritoneală cu conținut digestiv (0,3%).

Durata intervenției chirurgicale a variat de la o oră până la peste 5 ore, cu o medie de 2-3 ore. Postoperator au fost aplicate principiile mobilizării precoce (preponderent ziua 2) și reluării precoce a alimentației solide per os (ziua 2-3), cu o reluare a tranzitului, cel mai adesea (130 cazuri), în ziua 3 postoperator. Referitor la durata perioadei de spitalizare postoperatorie se constată un număr de 148 de cazuri care se încadrează în segmentul 6-10 zile, cu o medie de 8 zile de urmărire postoperatorie.

Majoritatea pacienților (57,7%) au prezentat, la momentul externării, o stare ameliorată a patologiei diagnosticate, 24,17% fiind externăți în stare vindecată, la 6,34% dintre pacienții luați în studiu constatându-se decesul pe parcursul internării. Nu am

constatat asocieri statistic semnificative între starea la externare și tipurile de intervenții efectuate.

4. Discuții:

Diagnosticul a fost stabilit beneficiind de metodele imagistice uzuale, unele mai ușor accesibile (ecografia - efectuată de principiu la toți pacienții luați în studiu, alături de radiografia pulmonară), altele mai greu accesibile (CT, RMN), datorită costurilor mari pentru efectuarea unei examinări precum și accesul limitat la aceste investigații. Literatura medicală recomandă efectuarea acestor investigații, chiar și la pacienții cu diagnostic stabilit pe baza ecografiei abdominale, întrucât sensibilitatea, specificitatea și acuratețea acestor investigații este foarte utilă în evaluarea și stabilirea metodelor terapeutice la care vor fi supuși pacienții.

Intervențiile la care au fost supuși pacienții au variat de la simple laparoscopii sau laparotomii diagnostice (la pacienții cu stadiu tumoral avansat), la anastomoze biliodigestive ca operații paliative și la operații complexe de tipul duodenopancreatectomiei cefalice, corporeocaudale sau totale.

Dintre complicațiile apărute, cele mai frecvente au fost reprezentate de fistula pancreatică, staza gastrică și supurația de plagă, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate. Totodată, complicațiile postoperatorii au cuprins și afectări pulmonare și cardiovasculare, complicații ce pot fi asociate cu existența preoperatorie a riscului cardiovascular sau pulmonar în antecedente.

Am obținut o asociere statistic semnificativă între coledocoduodenoanastomoze, coledocojejunoanastomoze și hepaticojejunoanastomoze și frecvența apariției complicațiilor. Pentru celelalte tipuri de anastomoze nu am găsit asocieri statistic semnificative. Asocieri statistic semnificative am observat și între duodenopancreatectomia cefalică și rata de apariție a complicațiilor.

Am constatat că echipa cu experiența cea mai mare a avut și cea mai mică rată de complicații (8-9%). Acest lucru susține datele din literatură conform cărora experiența chirurgului este esențială în reducerea ratei complicațiilor și reintervențiilor, precum și pentru o evoluție favorabilă postoperatorie.

5. Concluzii:

I. Decompresia arborelui biliar obstruat prin procese inflamatorii sau tumorale a fost eficientă prin efectuarea anastomozelor biliodigestive, asociate sau nu cu intervenții mai complexe.

II. Anastomozele biliodigestive, ca parte a unei duodenopancreatectomii, au fost efectuate la pacienții cu patologie tumorală de tipul neoplasmului de cap pancreatic, ampulomului vaterian sau neoplasmului de coledoc, sau benignă, inflamatorie de tipul pancreatitei cronice.

III. Cea mai frecventă anastomoză biliodigestivă efectuată a fost coledocojejunoanastomoza, cel mai frecvent tip tumoral a fost adenocarcinomul de tip ductal.

IV. Cele mai frecvente complicații postoperatorii au fost supurațiile de plagă, fistula pancreatică și staza gastrică.

V. În evoluția postoperatorie a pacienților au fost respectate principiile realimentării și mobilizării precoce.

VI. Rezechțiile curative, efectuate într-un stadiu incipient sau mediu de dezvoltare tumorală, sunt cele care asigură cele mai bune rezultate postoperatorii. Prezentarea tardivă a pacienților la medic limitează posibilitățile chirurgiei curative și crește, de asemenea riscul operator și rata de apariție a complicațiilor.

VII. Experiența echipei chirurgicale este esențială în reducerea ratei reintervențiilor și complicațiilor postoperatorii.

Bypass biliodigestiv – studiu experimental

1. Ipoteza de lucru și obiective:

Pentru realizarea studiului experimental am utilizat mai multe loturi de animale de studiu și am pus la punct la punct o tehnică de lucru pe care am aplicat-o loturilor studiate. Interesul studiului experimental este de a obține o decompresie a căilor biliare prin efectuarea unui bypass între canalul hepatic sau canalul coledoc și duoden sau jejun, utilizând un material sintetic, de tipul protezelor vasculare, fără a recurge la efectuarea anastomozelor biliare clasice. Eficiența efectuării bypass-urilor a fost urmărită din perspective clinice, paraclinice și histologice.

2. Material și metodă:

Am luat în studiu 20 iepuri, rasa Belgian, de 6-8 luni, cu o greutate de 2,5 – 3 kg. Un număr de 5 iepuri au fost încadrați în grupul X, care a reprezentat grupul pe care am stabilit și am perfectat tehnica de lucru. Ceilalți 15 iepuri au fost împărțiți randomizat în trei grupuri egale: A (grupul cu bypass coledocoduodenal), B (bypass hepaticoduodenal) și C (bypass hepaticojejunal).

Am folosit proteza vasculară Gore-Tex de 4 mm, fire de sutură Gore-Tex 7.0 și 8.0 pentru efectuarea anastomozelor, Silk 2.0, Vicryl 2.0, Cotton 3.0, Prolene 5.0, Nylon 4.0, Dexon 5.0 pentru ligatura coledocului și Dexon 5.0 pentru laparorafie.

Am imaginat cinci faze (F1-F5). Faza 1 (F1) a fost reprezentată de recoltare de sânge venos de la nivelul sinusului retroocular al iepurilor, fiecare individ fiind propriul sau martor, pentru a doza hematii, leucocite, trombocite, bilirubina serică, fosfataza alcalină, gama-GT, transaminaze, amilaze serice, uree, creatinină, glicemie. Tot în această fază am indus și icterul prin ligaturarea coledocului inferior. Protocolul operator în F1 a constat din sterilizarea instrumentarului de lucru; efectuarea anesteziei cu un cocktail anestezic alcătuit din Ketamină (0,35ml/kgc) + Xylazină (0,25ml/kgc); toaleta individului, tuns, soluție Betadină aplicată local; pregătire preoperatorie (asepsie, antisepsie); anestezie locală cu Xilină 1% administrată subcutan; laparotomie; identificarea pediculului hepatic, a colecistului și coledocului și disecția acestuia; ligatura coledocului; antibiotic

intraperitoneal: Enrofloxacină (0,1ml/kgc); laparorafie; aplicarea de antiinflamator topic (Mastiker) la nivelul plăgii postoperatorii.

Faza 2 (F2), realizată la 7 zile de la F1, reprezintă momentul cel mai important al studiului. În această etapă am parcurs următorii pași: recoltare de sânge de la nivelul sinusului retrobulbar pentru dozarea aceluiași parametri vasculari; efectuarea anesteziei cu un cocktail anestezic alcătuit din Ketamină (0,35ml/kgc) + Xylazină (0,25ml/kgc); toaleta individului, tuns, soluție Betadină aplicată local; pregătire preoperatorie (asepsie, antisepsie); anestezie locală cu Xilină 1% administrată subcutan; relaparotomie; efectuarea lizei aderențelor visceroparietale și visceroviscerale apărute în cele 7 zile de la prima intervenție și efectuarea hemostazei; identificarea și evidențierea dilatării căii biliare principale, cu punționarea și evacuarea bilei; biopsie de la nivel hepatic pentru evidențierea modificărilor de colestază; pregătirea protezei; coledocotomie sau hepaticotomie, după caz, cu efectuarea anastomozei proximale de tip L-T (cale biliară – proteză); duodenotomie sau jejunotomie, după caz, cu efectuarea anastomozei distale de tip T-L (proteză – intestin); administrarea de antibiotic intraperitoneal: Enrofloxacină (0,1ml/kgc); laparorafie; aplicarea de antiinflamator topic (Mastiker) la nivelul plăgii postoperatorii; administrare de antibiotic - Enrofloxacină (0,1ml/kgc) și de antialgic - Algoalmin (0,2ml/kgc) timp de 5 zile postoperator.

F3, F4, efectuate la 7, respectiv 14 zile de la F2 au constat din repetarea recoltărilor sangvine și dozarea parametrilor de laborator din F1.

În ultima fază, F5, la 21 de zile de la efectuarea bypass-ului, recoltarea de sânge pentru dozările biochimice propuse a fost urmată de sacrificarea indivizilor cu recoltarea de probe de biopsie hepatică.

3. Rezultate:

La dozările biochimice efectuate în F1 am constatat relații normale la toți indivizii luați în studiu, la analizarea următorilor parametri biochimici: bilirubină totală, bilirubină directă, gamma-GT, amilaze, TGO, TGP, glicemie, uree, creatinină.

În F2 am obținut dilatarea semnificativă a coledocului și, implicit, a căii biliare supraiacente, valorile obținute variind între 12 și 20 mm diametru. De asemenea am constatat creșteri semnificative ale parametrilor sangvini investigați, în sensul apariției sindromului de colestază.

Tot în F2, la 7 zile post-inducere icter, am efectuat by-pass coledoco-duodenal, hepatico-duodenal și hepatico-jejunal și am recoltat probe bioptice hepatice, care au fost supuse examenului anatomopatologic, în colorație cu hematoxilina eozină și obiectivate cu mărire de 100x, care au relevat modificări colestatice hepatice (colangită biliară) și fibroză în punți portoportală, cu proliferare masivă de celule epiteliale. Pancreasul nu a prezentat modificări histopatologice.

În F3, la 14 zile de la inducerea icterului și la 7 zile de la efectuarea bypass-ului am constatat tendința de normalizare a valorilor parametrilor investigați, iar în F4, la 21 de zile

de la inducerea icterului, și la 14 zile de la bypass tendința de normalizare continuă, valorile normale fiind restabilite în F5.

Anatomopatologic, la 21 de zile de la bypass se remit semnificativ modificările de colestază, fibroza hepatică fiind în regresie evidentă, dar persistând încă.

4. Discuții:

Icterul obstructiv realizat la 7 zile post-ligatură de cale biliară determină o dilatare a coledocului care permite efectuarea by-pass-ului coledoco-duodenal, hepatico-duodenal și hepatico-jejunal cu proteza vasculară Gore-Tex 4mm.

În urma efectuării bypass-ului coledocoduodenal, hepaticoduodenal sau hepaticojejunal se restabilește circulația bilio-digestivă. Probele biochimice cresc foarte mult la 7 zile de la efectuarea ligaturii coledocului și inducerii icterului. La 21 de zile post-bypass probele biochimice se situează în jurul valorilor normale.

Examenul anatomopatologic relevă modificări fibrotice, colangitice și inflamatorii la nivel hepatic, modificări ce apar la 7 zile de la inducerea icterului. Procesul de fibroză persistă post-bypass. În F5 am constatat o bună integrare a protezei în țesutul biliar, fără a se evidenția semne de rejet.

La efectuarea intervenției din F2 se evidențiază un sindrom aderențial visceroparietal și viscerovisceral foarte bine exprimat, care îngreunează efectuarea bypass-ului și prelungeste timpul operator.

5. Concluzii:

I. Modelul experimental realizat este eficient pentru decompresia arborelui biliar.

II. Acest model se vrea a fi util în restabilirea circuitului biliodigestiv în cazul în care anastomozele biliodigestive clasice sunt greu de realizat tehnic, în cazul în care ansele jejunale nu pot fi mobilizate pentru a putea fi efectuată anastomoza în condiții de siguranță, în cazul în care anastomozele deja efectuate au prezentat complicații care trebuie rezolvate chirurgical, în cazul în care pacienții cu transplant hepatic dezvoltă complicații la nivelul căilor biliare sau în cazul patologiilor tumorale sau de altă natură de la nivelul căilor bilare care necesită o reconstrucție completă a acestora.

III. Reconstrucția arborelui biliar în patologiile tumorale de căi biliare sau ale zonei hepatobiliopancreatice care necesită rezecții extinse de cale biliară este mai facilă tehnic și sigură postoperator folosind proteza Gore-Tex.

IV. Eventualitatea dezvoltării unei proteze care să reproducă anatomia căilor biliare extrahepatice poate fi o soluție de reconstrucție a întregului arbore biliar.

V. Efectuarea unui experiment pe o perioadă mai îndelungată poate evidenția comportamentul materialelor protetice în contact cu organele și poate verifica toleranța organismului la proteză.

Referințe: 152 citații

University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
Faculty of General Medicine
Surgery Department

**BILIODIGESTIVE ANASTOMOSES – A CLINICAL AND EXPERIMENTAL
STUDY**

PhD student: Horațiu Flaviu Coman Scientific Coordinator: Prof Dr Aurel Andercou
- Summary of the PhD Thesis -

TABLE OF CONTENT

INTRODUCTION	11
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Surgical anatomy of the bile ducts	15
2. Physiology and pathophysiology of bile secretion	17
2.1. Bile secretion	17
2.1.1. Bile volume	17
2.1.2. Composition of bile	17
2.1.3. Vesicular function	17
2.2. Bilirubin metabolism	18
2.2.1. Sources of bilirubin	18
2.2.2. Bilirubin transport	18
2.2.3. Liver intake	18
2.2.4. Hepatic conjugation	18
2.2.5. Hepatic secretion	19
2.2.6. Intestinal metabolism	19
3. Elements of etiopathogeny and diagnosis	21
3.1. Etiopathogeny and classification of jaundice	21
3.2. Diagnosis of diseases causing mechanical jaundice	23
3.2.1. Clinical diagnosis	23
3.2.1.1. Clinical symptomatology	24
3.2.1.2. The objective examination	25
3.2.2. Paraclinic diagnosis	25
3.2.3. Imagistic diagnosis	26
3.2.4. Endoscopic diagnosis	27

3.2.5. Intraoperative diagnosis	28
3.2.6. Differential diagnosis	28
4. Elements of treatment and of surgical technique	29
4.1. Objective	29
4.2. General principles	29
4.3. Principles of performing the anastomosis mouth	30
4.4. Surgical technique	30
4.4.1. Cholecysto-gastric anastomosis	30
4.4.2. Cholecysto-duodenal anastomosis	30
4.4.3. Cholecysto-jejunal anastomosis	31
4.4.4. Choledochoduodenal anastomosis	31
4.4.5. Choledochojejunal anastomosis	32
4.4.6. Hepatico-jejuno anastomosis	32
4.4.7. Pseudocyst-jejuno anastomosis and Pancreatico-jejuno anastomosis	32
4.5. Indications	33
4.6. Contraindications	34
4.7. Choosing the type of anastomosis	34
4.8. Complications	35
4.9. Observations	36
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis/objectives	39
2. General methodology	39
3. Clinical study on biliodigestive anastomoses	41
3.1. Introduction	41
3.2. Work hypothesis/objectives	42
3.3. Material and methodology	42
3.4. Results	45
3.5. Debates	69
3.6. Conclusions	73
4. Biliodigestive bypass – an experimental study	75
4.1. Introduction	75
4.2. Work hypothesis/objectives	76
4.3. Material and methodology	77
4.4. Results	80
4.5. Debates	93
4.6. Conclusions	98
5. General debates	99
6. General conclusions	105
7. The originality and the innovative contributions of the thesis	107
REFERENCES	109

Key words: obstructive jaundice, biliodigestive anastomoses, staging, complications, bypass, Gore-Tex, experimental model

Introduction:

The diseases of the pancreas and of the bile ducts have a significant impact on human activities both in terms that require long recovery periods and because of the subsequent effects on living and working arrangements of those affected. Therefore the correct resolution of pathological changes at this level is in the attention of health professionals, social and legislative alike.

Of the multitude of diagnoses and possible treatments known of hepatobiliopancreatic diseases, the present thesis debates on the surgical treatment of jaundice, mainly the issue of biliodigestive anastomoses and their contribution to solving common pathologies.

The thesis is divided into two sections, the first one relating to the known aspects of the medical literature on the topics mentioned, and the second one, divided into two subsections presents a clinical study and an experimental one.

The purpose of the clinical study was to highlight the most important information about the biliodigestive anastomoses, including the type of diagnostic assessment for which is carried out, the laboratory and imaging investigations used, the type of surgery performed, the complications encountered, the postoperative behavior in case of complications, the histopathology results (where applicable), the postoperative evolution of patients and the discharge status.

The experimental part presents an efficient way to restore the circulation of bile into the intestine in cases of bile duct obstruction. The study was conducted on rabbits, which underwent two surgeries. The first intervention consisted in the ligation of the choledochus in the rabbit and, a week later, I made a biliodigestive bypass using a Gore-Tex vascular prosthesis with a diameter of 4 mm, which I anastomosed to the bile duct and intestine. The result obtained was a regression leading to the normalization of the biochemical parameters changed after the ligation of the choledochus as well as the cholestasis regression phenomena present in the biopsied organs (especially the liver) 3 weeks after the bypass, which demonstrates the effectiveness of this method with better integration of the prosthesis, and no signs of rejection.

The results obtained following the two studies carried out aim to make a useful contribution in resolving the issues raised by the biliodigestive anastomoses and the pathology that they are trying to solve.

A clinical study on the biliodigestive anastomoses

1. Work hypothesis and objectives:

The clinical study aims to analyze a group of patients with biliopancreatic pathology, examining several aspects of the preoperative diagnosis, the surgery itself and the postoperative evolution of patients. The data obtained from the study samples was subjected to statistical analysis and interpreted in relation to the data in the specialty literature related to these aspects.

2. Material and methodology:

The study included 331 patients with biliopancreatic diseases that were committed to the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Prof. Dr. Octavian Fodor" Cluj Napoca between 2009-2010 and underwent radical or palliative surgery.

The study involves several steps: establishing the positive diagnosis of the patients' pathology based on clinical, biochemical and imaging criteria; the preoperative preparation; performing the surgical intervention characteristic to each type of pathology; the clinical, biochemical and imagistic monitoring of the evolution during hospitalization; the results of the anatomopathological examination; conduct in case of postoperative complications and reinterventions. I monitored the number of complications (local and general) for each type of intervention performed by checking whether there is a significant association in terms of statistics between the frequency rate of complications and the type of intervention (mainly the biliodigestive anastomosis). The statistical analysis of the thesis comprises, on one hand, the descriptive statistics and on the other hand, the inferential statistics needed for extrapolating the results for the populations from which the groups studied come from.

2. Results:

A total of 65 cephalic pancreatico-duodenectomies were performed, of which 40 had a single duration of surgery, the remaining 25 requiring 2 periods of surgery (the first period was represented by a preparatory biliodigestive derivation and the second period consisted of the cephalic pancreatico-duodenectomies, surgery itself). The most numerous were cephalic pancreatico-duodenectomies, made for Vater's ampulla (18 cases), followed by the pancreatic head cancer (15 cases), the neoplasm of the inferior choledochus (5 cases). The post-surgical complications in cephalic pancreatico-duodenectomy consisted of the gastric stasis, the stump bleeding and wound suppuration, and those of the general order that had a high frequency were the pulmonary complications and the septic shock.

The cephalic pancreatico-duodenectomies after biliary drainage were performed for the pancreatic head cancer (13 cases), the Vater's ampulla (6 cases) and the neoplasm of the inferior choledochus (3 cases). The post-surgical complications in cephalic pancreatico-duodenectomy after biliary drainage are dominated by the wound suppuration and the gastric stasis, cases of hemorrhage of blunt liver, hepatic complications, septic shock or intraperitoneal hemorrhage being rarely encountered.

A total of 49 patients underwent choledochojejunal anastomosis of which 4 were independent surgical interventions, and the remaining 45 were part of a complex intervention with radical visa. Hepaticojejunostomy was performed in 8 cases as the only therapeutic option and in 45 cases as part of a complex intervention. Choledochoduodenal anastomosis was performed in 19 cases. In addition to this, a total of 16 cholecysto-gastric anastomosis were performed, 39 gastroenterostomies, 6 wirsungo jejunostomies and 1 pancreaticojejunostomy as palliative interventions in order to decompress the biliopancreatic digestive tract.

There is a statistically significant association between the type of surgery and the presence of complications (Fisher's exact test, $p = 0.004 < 0.05$ statistically significant) being evident in the cases of hepaticojejunostomy, choledochojejunal anastomosis and choledochoduodenal anastomosis.

As for the reintervention rate performed in the index case study I performed the Fischer test which showed that there was no statistically significant association between the type of anastomosis performed and the rate of reinterventions.

The diagnoses established in hospitalized patients are dominated by the pancreatic head cancer (141 cases). The anatomopathological examination revealed that in 72 cases it was a T3 stage, in 49 cases the T4 stage, in 34 cases the T2 stage and in 11 cases the T1 stage. As for the node invasion, 75 cases were diagnosed as N1, 44 cases as N0, 16 cases as N2 and 31 cases could not be assessed and were settled as Nx. Metastasis was diagnosed in 43 cases as M1, in 57 cases as Mx and was absent in 66 cases being considered M0.

The margins of resection were performed in the oncological safety limit in 65 cases (type R0) of all cases which have undergone an intervention with radical visa (76 cases).

As for the pancreatic stump, in 82% of cases the pancreatico-gastric anastomoses were performed and in 11% of the cases the jejunum was anastomosed in the form of pancreaticojejunostomy.

The percentage of intraoperative incidents was 6.33% represented by bleeding (5.44%), lesions of other viscera (0.3%), peritoneal contamination with digestive content (0.3%).

Duration of surgery ranged from one hour up to more than 5 hours, with an average of 2-3 hours. The early mobilization principles were applied postoperatively (mainly day 2) and early resumption of solid food orally (day 2-3), with a resumption of transit, most frequently, (130 cases), in day 3 postoperatively. Regarding the duration of postoperative hospitalization a number of 148 cases is recorded falling within section 6-10 days, with an average of 8 days postoperative surveillance.

Most patients (57.7%) experienced at the time of discharge an improved condition of the diagnosed pathology, 24.17% being discharged in the cured state while 6.34% of patients in the study were being ascertained dead during hospitalization. No statistically significant associations were found between the discharge status and the types of interventions performed.

3. Debates:

The diagnosis was established as benefiting from common imaging methods, some more easily accessible (ultrasound - performed in all patients in the sample study along with the chest X-ray), other less accessible (CT, MRI) because of the high costs for conducting an examination and the limited access to such investigations. Medical literature recommends these investigations to be performed even in patients with diagnosis established with the abdominal ultrasound as sensitivity, specificity and accuracy of these investigations is very useful in evaluating and determining the therapeutic methods to which the patients will be subjected.

Interventions underwent by patients ranged from simple laparoscopy or diagnostic laparotomy (in patients with advanced tumor stage), to biliodigestive anastomoses as palliative operations and to complex operations such as cephalic pancreaticoduodenectomy, corporeo-caudal pancreatectomy or total resection.

Among the complications, the most common were pancreatic fistula, gastric stasis and wound suppuration, which corresponds to the data in the specialty literature. Moreover, postoperative complications included lung damage as well and cardiovascular complications that may be associated with the presence of preoperative cardiovascular risk or pulmonary risk in antecedents.

I obtained a statistically significant association between the choledochoduodenal anastomosis, the choledochojejunal anastomosis and the hepaticojejunostomy and the frequency of arising complications. For the other types of anastomosis I did not find statistically significant associations. I observed statistically significant associations between the cephalic pancreaticoduodenectomy and the frequency rate of arising complications.

I found that the most experienced team also had the lowest rate of complications (8.9%). This supports the literature data according to which the experience of the surgeon is essential in reducing the rate of complications and reinterventions, as well as in assuring a favorable postoperative evolution of the patient.

4. Conclusions:

I. The decompression of the biliary tract obstructed by inflammatory or tumoral processes was effective through biliodigestive anastomoses with or without complex interventions.

II. Biliodigestive anastomoses as part of a pancreaticoduodenectomy were performed in patients with tumor pathology such as the pancreatic head cancer, the Vater's ampulla or the neoplasm of the inferior choledochus or benign, inflammatory type of chronic pancreatitis.

III. The most frequent biliodigestive anastomosis performed was choledochojejunal anastomosis, the most common tumoral diagnosis was adenocarcinoma of ductal type.

IV. The most common postoperative complications were wound suppurations, pancreatic fistula and gastric stasis.

V. In the postoperative evolution of patients the principles of re-feeding and early mobilization were followed.

VI. Curative resections performed in an early stage or medium stage of tumor development are those that provide the best postoperative results. Late presentation of patients to the doctor limits the possibilities of curative surgery and also increases the surgical risk and the rate of arising complications.

VII. The experience of the surgical team is essential in reducing the rate of reinterventions and postoperative complications.

Biliodigestive bypass – an experimental study

1. Work hypothesis and objectives:

For the experimental study I used several study samples of animals and I have developed a working technique that I applied to the study samples. The purpose of the experimental study is to achieve a biliary decompression of the bile ducts by performing a bypass between the hepatic duct or common bile duct and duodenum or jejunum channel using a synthetic material such as vascular prostheses without resorting to performing classical biliary anastomoses. The efficiency of the bypass was monitored from clinical, laboratory and histological perspective.

2. Materials and methodology:

I studied 20 rabbits, Belgian race, aged between 6 and 8 months, weighing 2.5 to 3 kg. A total of five rabbits were enrolled in group X, which was the group on which I have established and perfected the working technique. The other 15 rabbits were divided randomly into three equal groups: A (the choledochoduodenal bypass group), B (the hepatoduodenal bypass) and C (hepatojejunal bypass).

I used Gore-Tex vascular prosthesis of 4 mm, Gore-Tex sutures of 7.0 and 8.0 for performing anastomosis, Silk 2.0, Vicryl 2.0, Cotton 3.0, Prolene 5.0, Nylon 4.0, Dexon 5.0 for common bile duct ligation and Dexon 5.0 for laparotomy.

I imagined five phases (F1-F5). Phase 1 (F1) consisted of collecting the blood samples from the sinus retroocular rabbits, each individual being his own witness in order to dose the red cells, white cells, platelets, serum bilirubin, alkaline phosphatase, Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), transaminases, amylase serum, urea, creatinine, glucose. I have also induced in this phase the jaundice through ligation of the inferior choledochus. The operating protocol in F1 consisted of the sterilization of work instruments; inducing anesthesia with an anesthetic cocktail consisting of Ketamine (0.35 ml / kgc) + Xylazine (0.25 ml / kgc); the patient's hygiene, haircut, Betadine solution applied locally; preoperative preparation (aseptic, antiseptic); local anesthesia with 1% of lidocaine injected subcutaneously; laparotomy; identifying the hepatic pedicle, the gallbladder and the choledochus and the dissection of it; ligation of the choledochus; intraperitoneal

antibiotic: Enrofloxacin (0.1 ml / kg); laparotomy; applying topical anti-inflammatory (Mastiker) in the postoperative wound.

Phase 2 (F2) performed 7 days later is the most important moment of the study. I completed in this stage the following steps: collecting blood sample from the retrobulbar sinus for determining the same vascular parameters; inducing anesthesia with an anesthetic cocktail consisting of Ketamine (0.35 ml / kg) + Xylazine (0.25 ml / kg); the patient's hygiene, haircut, topical Betadine solution applied locally; preoperative preparation (aseptic, antiseptic); local anesthesia with 1% of lidocaine injected subcutaneously; laparotomy; performing the lysis of visceroparietal adhesions and viscerovisceral ones appeared in the 7 days after the first intervention and performing the hemostasis; identifying and highlighting the dilatation of the primary bile duct through puncture and bile ejection; hepatic biopsy in order to highlight changes of cholestasis; preparation of the prosthesis; choledochotomy or hepatectomy, as appropriate, carrying the proximal anastomosis type LT (bile duct - prosthesis); duodenotomy or jejunotomy, as appropriate, carrying out the distal anastomosis of the TL type (prosthesis - intestine); administering intraperitoneal antibiotic: Enrofloxacin (0.1 ml / kg); laparotomy; applying topical anti-inflammatory (Mastiker) in the postoperative wound., administration of antibiotic - Enrofloxacin (0.1 ml / kg) and painkiller - Algocalmin (0.2 ml / kg) for 5 days postoperatively.

F3 and F4 performed at 7 and 14 days after F2 consisted of collecting blood samples and dosage of the laboratory parameters in F1.

In the last phase, F5, 21 days after the bypass, the collection of blood samples for biochemical dosages suggested was followed by the killing of individuals with liver biopsy sampling.

3. Results:

At biochemical dosages made in F1 I noticed normal relations in all individuals studied when analysing the following biochemical parameters: total bilirubin, direct bilirubin, gamma-GT, amylase, SGOT, SGPT, glucose, urea, creatinine.

In F2 I obtained a significant dilation of the choledochus and hence of the superjacent bile duct, the values obtained ranging between 12 and 20 mm diameter. I also noticed significant increases in blood parameters investigated in the sense of occurrence of the cholestasis syndrome.

I also performed in F2 at 7 days post-induction jaundice, the choledochoduodenal, the hepatoduodenal and the hepatojejunal bypass and I collected liver biopsy samples which were subjected to anatomopathological examination, staining with eosin hematoxylin and with lens of 100x magnification which revealed changes in cholestatic liver (biliary cholangitis) and portal fibrosis with porto-portal bridges with massive proliferation of epithelial cells. The pancreas showed no histopathological changes.

In F3, 14 days after induction of jaundice and 7 days after the bypass, I noticed a trend toward normalization of the parameter values investigated and in F4, 21 days after

induction of jaundice and 14 days after bypass, the normalization trend continued, the normal values being restored in F5.

Anatomopathologically, at 21 days after bypass, significant changes in cholestasis are noticed, liver fibrosis regression being obvious, but still persisting.

4. Debates:

Obstructive jaundice conducted at 7 days post-ligation of the bile duct causes a dilation of the choledochus that allows choledochoduodenal, hepatoduodenal and hepatojejunal bypass with Gore-Tex vascular prosthesis of 4 mm.

After conducting choledochoduodenal, hepatoduodenal and hepatojejunal bypass, the biliodigestive circulation is restored. Biochemical samples increase dramatically at 7 days following the ligation of the choledochus and induction of jaundice. At 21 days post-bypass the biochemical samples are around their normal value.

The anatomopathological examination revealed fibrotic, colangitic and inflammatory liver changes occurring at 7 days after induction of jaundice. The fibrosis process persists after the bypass. In F5 I noticed a good integration of prosthesis into the tissue of the bile without any obvious signs of rejection.

When performing surgery in F2 stands there is a highly noticeable visceroparietal and viscerovisceral syndrome that hinders bypass and extends the duration of surgery.

5. Conclusions:

I. The experimental model is efficient in the decompression of the biliary tree.

II. This model is intended to be helpful in restoring the biliodigestive circuit where classical biliodigestive anastomoses are technically difficult to be performed, where the jejunal chances cannot be mobilized for allowing anastomoses in safe condition, where anastomoses that had already been performed presented surgical complications that must be surgically resolved, where patients with hepatic transplant develop bile duct complications or where the tumoral pathologies or of other nature at the bile duct level require its complete reconstruction

III. The biliary tree reconstruction in biliary tumor pathologies or in Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery requiring extensive bile duct resection is technically easier and safer postoperatively using Gore-Tex prosthesis.

IV. The possibility of developing a prosthesis that could reproduce the extrahepatic biliary anatomy might be a solution for reconstructing the entire biliary tree.

V. Conducting an experiment for an extended period of time may reveal behavior of prosthetic materials in contact with bodies and can verify the prosthesis body tolerance.

References: 152 citations