

DERIVAÇÃO COLECISTOJEJUNAL PARA O TRATAMENTO PALIATIVO DO CÂNCER DE PÂNCREAS AVANÇADO

Twelve years of experience using cholecystojejunal by-pass for palliative treatment of advanced pancreatic cancer

Marcos Belotto de OLIVEIRA¹, Bruna do Nascimento SANTOS¹, André de MORICZ¹, Adhemar Monteiro PACHECO-JUNIOR¹, Rodrigo Altenfelder SILVA¹, Renata D'Alpino PEIXOTO^{2,3} Tércio De CAMPOS¹

Trabalho realizado no ¹Departamento de Cirurgia do Pâncreas e Vias Biliares, Santa Casa de São Paulo; ²Departamento de Oncologia Clínica do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes; ³Universidade 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil

DESCRIPTORES - DESCRITORES - Neoplasias pancreáticas. Desvio biliopancreático. Cuidados paliativos

RESUMO – Racional: A derivação colecistojejunal é um importante recurso para o tratamento de pacientes com icterícia obstrutiva secundária ao câncer de pâncreas avançado. **Objetivo:** Avaliar a morbimortalidade precoce dos doentes com câncer de pâncreas submetidos à derivação colecistojejunal, assim como avaliar o alívio da icterícia. **Método:** Estudo retrospectivo de prontuários de pacientes que foram operados. Eles foram categorizados de acordo com a resolução dos casos em: morte precoce e sem morte precoce. **Resultados:** 51,8% dos pacientes eram homens e 48,2% mulheres. A média etária foi de 62,3 anos. A mortalidade precoce foi de 14,5%. 10,9% evoluíram com complicações cirúrgicas. A colecistojejunostomia foi efetiva em 97% dos casos. Houve tendência à maior sobrevida em mulheres e pacientes com níveis séricos de bilirrubina total pré-operatório menor do que 15mg/dl. **Conclusão:** A derivação colecistojejunal constitui boa opção terapêutica para alívio da icterícia em pacientes com câncer de pâncreas avançado, apresentando morbimortalidade aceitável.

Correspondência:
Marcos Belotto de Oliveira
E-mail: marcobelotto@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há.

Recebido para publicação: 10/04/2017
Aceito para publicação: 06/06/2017

HEADINGS - Pancreatic neoplasms. Biliopancreatic diversion. Palliative care.

ABSTRACT – Background: The cholecystojejunal bypass is an important resource to treat obstructive jaundice due to advanced pancreatic cancer. **Aim:** To assess the early morbidity and mortality of patients with pancreatic cancer who underwent cholecystojejunal derivation, and to assess the success of this procedure in relieving jaundice. **Method:** This retrospective study examined the medical records of patients who underwent surgery. They were categorized into early death and non-early death groups according to case outcome. **Results:** 51.8% of the patients were male and 48.2% were female. The mean age was 62.3 years. Early mortality was 14.5%, and 10.9% of them experienced surgical complications. The cholecystojejunostomy procedure was effective in 97% of cases. There was a tendency of increased survival in women and patients with preoperative serum total bilirubin levels below 15 mg/dl. **Conclusion:** Cholecystojejunal derivation is a good therapeutic option for relieving jaundice in patients with advanced pancreatic cancer, with acceptable rates of morbidity and mortality.

INTRODUÇÃO

O câncer do pâncreas é a quarta causa de morte por neoplasias malignas nos Estados Unidos⁴ sendo três vezes mais frequente em fumantes. A doença é normalmente classificada em dois grupos: os exócrinos - originários das células ductais responsáveis pela produção de enzimas que auxiliam na digestão -, e os endócrinos - que se formam em células especializadas na produção de hormônios como a insulina. Dentre os tumores exócrinos, o adenocarcinoma é responsável por cerca de 95% dos casos, estando a maior parte localizada na cabeça do pâncreas. No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer revelam que, de todos os tipos de câncer diagnosticados, o de pâncreas tem apresentado aumento de sua incidência, perfazendo cerca de 2% de todas as neoplasias e sendo responsável por mais de 8.000 casos a cada ano⁹.

A única forma de tratamento curativo para ele é a ressecção cirúrgica^{5,6}. No entanto, menos de 30% dos pacientes são operados^{1,7,8,14,15}, seja porque a doença já se apresenta localmente avançada ou metastática, ou ainda pelas más condições clínicas do doente, inviabilizando a realização de procedimentos cirúrgicos de grande porte. Deste modo, torna-se fundamental o conhecimento das formas de tratamento paliativo, que envolvem a realização de procedimentos endoscópicos, cirúrgicos, radiológicos ou medidas terapêuticas clínicas para alívio da dor, da icterícia obstrutiva e para desobstrução duodenal¹⁷.

Pela maior frequência do quadro, destaca-se o tratamento paliativo da icterícia obstrutiva^{4,17,18,19}. Devido à morbidade relacionada à icterícia obstrutiva, particularmente o risco do desenvolvimento de colangite, o seu tratamento é de fundamental importância. A escolha da melhor modalidade terapêutica deve estar fundamentada no custo, na

efetividade e na facilidade de execução.

Embora os tratamentos endoscópicos ou radiológicos sejam menos invasivos, eles não são isentos de complicações, tais como hemorragia, perfuração duodenal e colangite. Em longo prazo pode ainda ocorrer recidiva da icterícia e colangite por migração ou oclusão de stent colocado. Em função disso, o tratamento cirúrgico não deve ser negligenciado^{2,3,10,12,13,16,20}.

A palição cirúrgica da icterícia obstrutiva é feita através das derivações biliodigestivas. Podem ser realizadas derivações hepaticojejunais, coledocoduodenais ou colecistojejunais. A derivação colecistojejunal, por se tratar de técnica mais simples, rápida e reprodutível em vários centros, pode contribuir para o tratamento paliativo de um maior número de doentes.

Assim, o presente trabalho objetivou avaliar os seus resultados em pacientes com icterícia obstrutiva relacionada a câncer de pâncreas avançado, destacando a morbimortalidade dos submetidos à derivação colecistojejunal, e o sucesso no alívio da icterícia.

MÉTODO

Este estudo foi submetido à avaliação da Comissão de Ética em Pesquisa da Santa Casa de São Paulo e aprovado para sua realização.

Foram analisados retrospectivamente os dados obtidos de prontuários médicos do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico dos doentes com diagnóstico de câncer de pâncreas e que foram submetidos à derivação colecistojejunal pelo Grupo de Pâncreas e Vias Biliares do Departamento de Cirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo no período de janeiro de 2002 até dezembro de 2013.

Os critérios de inclusão envolviam pacientes com câncer de pâncreas, os quais foram confirmados por biópsia como adenocarcinoma de origem pancreático, nos quais não foi possível a realização da ressecção (quer seja por doença avançada ou por falta de condições clínicas), e nos quais a via biliar principal tinha distância mínima de 2 cm entre o tumor e a implantação do ducto cístico.

Foram excluídos todos os candidatos que realizaram derivação colecistojejunal que não apresentassem adenocarcinoma de pâncreas. Pacientes com prontuários incompletos também foram excluídos da análise.

Os dados analisados por meio deste estudo foram: gênero, idade, colangite (definida por inflamação da via biliar), níveis séricos de albumina, creatinina, bilirrubinas total (BT) e direta (BD) pré e pós-operatória, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), atividade de pró-trombina (AP), hemoglobina (Hb), comorbidades associadas, operação prévia, tempo cirúrgico, necessidade de transfusão intra-operatória, tempo de internação, morbidade ocorrida assim como a sobrevida global (SG) mediana, causas de mortalidade precoce e a taxa de melhora da icterícia.

Análise estatística

Para análise de sobrevida global foi utilizado o método de Kaplan-Meier, com teste de log-rank para comparação entre os grupos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Variáveis cuja análise univariada atingiu valores de $p < 0,10$ foram testadas em análise multivariada pelo método de regressão de Cox.

RESULTADOS

Foram analisados 55 pacientes submetidos à derivação biliodigestiva colecistojejunal por adenocarcinoma de pâncreas. Destes, 51,8% eram homens e 48,2% mulheres. A mediana de idade foi de 61 anos (37-93). Os principais dados laboratoriais obtidos estão expostos na Tabela 1.

TABELA 1 - Características pré-operatórias dos pacientes estudados

Parâmetros	
Gênero masculino	29/55
Idade (anos)	62,3
Colangite pré-operatória	Sim=9/55
Albumina pré-operatório (mg/dl)	3,15 ± 0,73
Creatinina pré-operatório (mg/dl)	0,74 ± 0,56
Bilirrubina total pré-operatório (mg/dl)	19,65 ± 8,91
Bilirrubina direta pré-operatório (mg/dl)	15,15 ± 7,68
TGO pré-operatório (mg/dl)	169,98 ± 132,6
TGP pré-operatório (mg/dl)	200,92 ± 155,63
Atividade pré-trombina pré-operatório (%)	77% ± 14%
Hemoglobina pré-operatório (mg/dl)	11,28 ± 2,02

Dos pacientes analisados, 16,3% foram operados em vigência de colangite, e 83,6% possuíam comorbidades associadas, sendo a mais frequente a hipertensão arterial (69%, Figuras 1 e 2). O tempo cirúrgico mediano foi de 140 min (60-300). Apenas dois pacientes necessitaram cuidados em terapia intensiva no pós-operatório. O tempo mediano de internação hospitalar após a realização do procedimento foi de quatro dias.

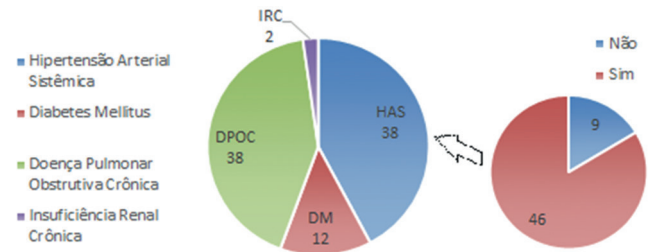


FIGURA 1 - Pacientes com comorbidades e detalhamento dos tipos

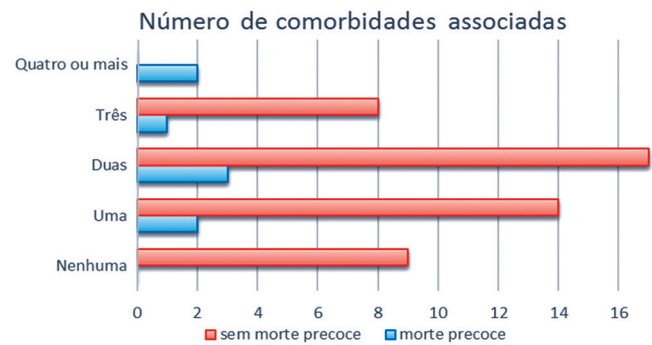


FIGURA 2 - Número de comorbidades por paciente, comparando com e sem morte precoce

A taxa de mortalidade precoce (menos de 30 dias após o procedimento) foi de 14,5%. Em relação às morbidades, 9,0% tiveram complicações não cirúrgicas, enquanto 10,9% evoluíram com complicações cirúrgicas (Figura 3). Não houve funcionamento precoce da colecistojejunostomia em dois casos (3,3%). No primeiro caso a desobstrução biliar funcionou até o terceiro mês, quando o paciente voltou a ficar icterico. Neste momento, realizou-se derivação hepaticojejunal com resolução da icterícia por mais cinco meses. No outro caso não houve resolução da icterícia desde o início, provavelmente porque o paciente apresentava múltiplas metástases hepáticas, volumosa ascite e carcinomatose, não tendo apresentado alívio da icterícia mesmo após drenagem transparieto-hepática. Este paciente morreu em 45 dias.



FIGURA 3 - Taxa de complicações cirúrgicas e de não cirúrgicas.

O tempo mediano de seguimento foi de 240 dias. A BT e a BD medianas pós-procedimento foram de 2,2 e 1,4 mg/dl, respectivamente. A sobrevida global (SG) mediana foi de 320 dias (IC 95%: 175-464 dias). Pacientes com BD ≤15 tiveram SG mediana superior a pacientes com BD > 15 (307,7 vs. 127,8 dias, respectivamente (p=0,031, Figura 4). Não houve diferença de SG mediana de acordo com idade (≤60 vs. > 60 anos, p=0,625), valores de Hb (<11 vs. ≥11, p=0,938), leucócitos (≤8.000 vs. >8.000, p=0,410), colangite (sim vs. não, p=0,541), creatinina (<1,0 vs. ≥1,0, p=0,470), TGO (<150 vs. ≥150, p=0,856), TGP (<150 vs. ≥150, p=0,434), AP (≤70 vs. >70%, p=0,931), albumina (<3,5 vs. ≥3,5, p=0,238) e comorbidades (sim vs. não, p=0,177). Em análise multivariada (em que somente variáveis com p<0,10 na análise univariada entraram no modelo), apenas gênero feminino permaneceu como fator associado a melhor SG (HR 0,62, IC 95% 0,41-0,95, p=0,028). Não houve melhor SG no grupo com BD≤15 (HR 0,61, IC 95% 0,34-1,10, p=0,101).

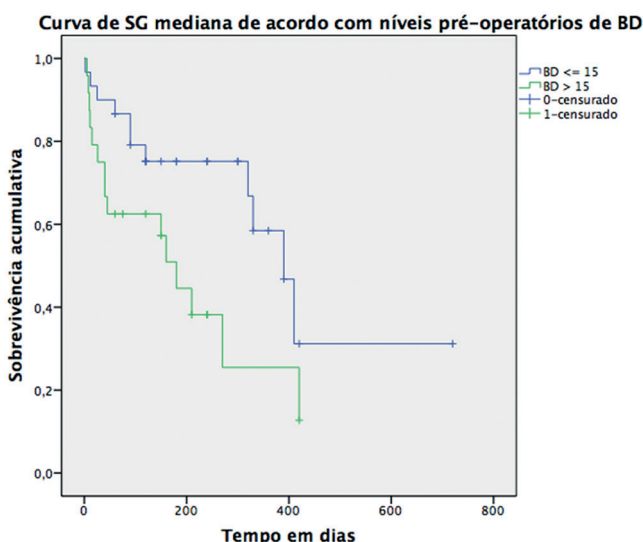


FIGURA 4 - Gráfico que demonstra a maior sobrevida em pacientes com BD< 15 mg/dl quando comparado a pacientes com níveis de BD> 15 mg/dl (p=0,031)

Dos oito pacientes que morreram em menos de 30 dias pós-procedimento, dois tiveram este desfecho em menos de 24 h da operação, sendo que o primeiro veio transferido de outro serviço para o pronto socorro em vigência de colangite com choque séptico. Não foi possível realizar o tratamento endoscópico, e ele morreu poucas horas após o término da operação. O segundo apresentou broncoaspiração no pós-operatório precoce, evoluindo com parada cardiorrespiratória. Dentre os óbitos nos outros seis pacientes, ocorreu um por abdome agudo vascular, um no oitavo dia devido à colangite (operado em vigência de infecção), um por complicações devido à evisceração e pneumonia, um devido a problemas cardiovasculares (paciente com antecedente de infarto do miocárdio prévio, além de insuficiência cardíaca grau IV e insuficiência renal), e dois por hemorragia digestiva alta (Tabela 2).

Dos 47 pacientes que não tiveram morte precoce, 91,5% não voltaram a apresentar icterícia até o último seguimento ou óbito. Dentre os quatro pacientes que apresentaram novo

episódio de icterícia, ela ocorreu com mais de seis meses do procedimento.

TABELA 2 - Tabela que mostra comparativamente os perfis dos pacientes com morte precoce e sem morte precoce

Parâmetro	Grupo com morte precoce (n=8)	Grupo sem morte precoce (n=47)	p
Gênero masculino	6	23	0,2574
Idade	65,5+11,8	61,8+11,6	0,4091
Colangite	2	7	0,6044
Hematócrito pré-operatório (mg/dl)	12,22+1,657	11,12+2,049	0,1577
Leucócitos pré-operatório (mg/dl)	10,35+4,486	8,72+3,655	0,2669
Bilirrubina total (mg/dL)	26,81+13,508	18,44 +7,421	0,0126
Creatinina pré-operatório (mg/dl)	1,05+1,258	0,68+0,328	0,0906
TGO pré-operatório (mg/dl)	158+67,814	172,2+142,120	0,7829
TGP pré-operatório (mg/dl)	176,3+72,360	205,5+167,074	0,6304
Atividade de pró-trombina pré-operatório	84%+12%	76%+14%	0,1342
Albumina pré-operatória (mg/dl)	3+0,816	3,18+0,721	0,5035
Tempo operatório (minutos)	160+78,010	142,12+54,570	0,4257

DISCUSSÃO

A icterícia obstrutiva é uma das principais formas de apresentação do câncer de pâncreas, especialmente quando localizado na cabeça pancreática²¹. Em uma série com 185 pacientes, a icterícia obstrutiva estava presente em 73% dos 114 com tumores localizados na cabeça pancreática, comparado com apenas 11% dos localizados no corpo e 0% na cauda²¹. A obstrução biliar maligna pode levar a consequências deletérias, como risco de colangite, prurido, atraso no início do tratamento com operação ou quimioterapia, além de poder aumentar a mortalidade.

A descompressão biliar paliativa pode trazer conforto ao paciente, ao melhorar a icterícia e reduzir o prurido³. O tratamento da icterícia obstrutiva pode ser realizado por via endoscópica, radiológica ou cirúrgica. A terapêutica endoscópica é técnica menos invasiva e com menores taxas de mortalidade quando comparada ao tratamento cirúrgico, porém com maiores taxas de recidiva da icterícia¹⁶. Adicionalmente, o procedimento endoscópico nem sempre está disponível no nosso país. Muitos hospitais, municípios e até cidades não dispõem deste serviço e, mesmo os lugares que dispõem de equipamentos endoscópicos e radiológicos, a falta de materiais específicos muitas vezes inviabiliza a realização do procedimento. Isso ocorre frequentemente uma vez que o material, além de caro, não é coberto pelo Sistema Único de Saúde, principalmente quando se trata de próteses metálicas revestidas.

Em uma recente metanálise de cinco estudos randomizados¹ que compararam descompressão cirúrgica vs. endoscópica com colocação de stent, não houve diferença estatística na taxa de sucesso entre as duas técnicas (risco relativo [RR] 0,99, IC 95% 0,93-1,05, p=0,67). Taxas de complicação e mortalidade também não foram diferentes entre os grupos (RR 1,54; IC 95% 0,87-2,71, p=0,14). Nesta metanálise, o tratamento cirúrgico apresentou mortalidade em torno de 15%, enquanto a do tratamento endoscópico foi de 12% (p=0,40). Nesta casuística, a mortalidade foi de 14,5%. O tempo de permanência hospitalar avaliado na metanálise foi relativamente longo para ambas as técnicas descompressivas (21,8 dias no grupo cirúrgico vs. 14,6 dias no endoscópico), sendo que nosso tempo mediano de internação foi e apenas quatro dias com a derivação colecistojejunal. Além disso, a recidiva icterícia foi em média nove vezes menor nos submetidos ao tratamento cirúrgico quando comparado com o tratamento endoscópico (RR 0,14; IC 95% 0,03-0,63; p<0,01). Contudo, vale ressaltar que dos cinco estudos incluídos, quatro utilizaram stents plásticos, com taxa de sucesso no alívio da icterícia reconhecidamente inferior aos stents metálicos¹¹.

O tratamento cirúrgico, apesar de mais invasivo, permite a resolução da icterícia por um período maior. Consequentemente,

menor número de re-internações é necessário. Além disso, o tratamento cirúrgico pode ser realizado em vários centros cirúrgicos do Brasil, pois não são necessários materiais e estruturas complexas. Em pacientes com condições clínicas desfavoráveis deve-se ter preferência pelo tratamento endoscópico, dada a sua menor morbidade. Entretanto, mesmo nestas situações de gravidade, muitas vezes não é possível a realização do procedimento endoscópico em países com recursos limitados, tanto por não haver muitas vezes este serviço disponível 24 h quanto, outras vezes, por falta de material.

Em virtude do panorama da icterícia obstrutiva maligna no Brasil, onde muitas vezes a descompressão endoscópica é inviável, e levando em conta os tratamentos cirúrgicos descompressivos existentes, foi interesse destes autores em estudar a técnica colecistojejunal, por ser de fácil execução, passível de ser realizada não apenas em centros de alta complexidade, e com taxas de mortalidade e resolução da icterícia aceitáveis de acordo com a literatura mundial. Este estudo mostrou que a mortalidade precoce pós-procedimento foi de 14,5%, e que a taxa de recorrência da icterícia nos pacientes que sobreviveram mais do que 30 dias após o procedimento foi de apenas 8,5%, comprovando a eficácia da derivação colecistojejunal.

Apesar de relativa fácil execução, alguns cuidados devem ser tomados na sua realização. Preconiza-se observar o local da implantação do ducto cístico no colédoco, que deve ter distância de pelo menos 2 cm do tumor. Outro ponto fundamental é avaliar se a parede da vesícula biliar está em boas condições para se realizar a anastomose. Estes são os principais cuidados que se toma no serviço.

O tempo cirúrgico mediano relativamente alto de 140 min (60-300) neste estudo se deve ao fato, de ter-se na mesma amostra pacientes que foram para operação e realizaram apenas derivação colecistojejunal, e outros nos quais tentou-se realizar ressecção do tumor, sem sucesso, optando-se apenas pelo procedimento descompressivo.

Este estudo possui algumas limitações, como sua natureza retrospectiva, o número relativamente limitado de pacientes e a ausência de um grupo para comparação que tivesse sido submetido à descompressão biliar endoscópica. No entanto, constitui evidência de que a técnica colecistojejunal pode ser realizada para descompressão biliar, com altas taxas de sucesso e baixa morbimortalidade. Além disso, mostrou-se que mulheres e pacientes com $BD \leq 15$ apresentam melhor sobrevida global após o procedimento, talvez indicando que a realização mais precoce da desobstrução biliar seja benéfica.

CONCLUSÕES

A derivação colecistojejunal constitui boa opção terapêutica para alívio da icterícia em pacientes com câncer de pâncreas avançado, com morbimortalidade aceitável.

REFERÊNCIAS

1. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Feb;47(2):307-14.
2. Inca, 2016 Acessado em 10/03/2016, disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>
3. Fernandes Ede S, Mello FT, Ribeiro-Filho J, Monte-Filho AP, Fernandes MM, Coelho RJ, Matos MC, Souza AA, Torres OJ. The largest western experience with hepatopancreatoduodenectomy: lessons learned with 35 cases. *Arq Bras Cir Dig.* 2016 Mar;29(1):17-20.
4. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;19(12):1119-24.
5. Adams RB, Allen PJ. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans et al. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jul;16(7):1745-50.
6. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3496-502.
7. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010 Apr 20;7(4):e1000267.
8. Carlotto JR, Torrez FR, Gonzalez AM, Linhares MM, Triviño T, Herani-Filho B, Goldenberg A, Lopes-Filho Gde J, Lobo EJ. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Arq Bras Cir Dig.* 2016 Apr-Jun;29(2):93-6. doi: 10.1590/0102-6720201600020007.
9. Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery.* 1982 Feb;91(2):123-33.
10. Holman JM Jr, Rikkers LF. Biliary obstruction and host defense failure. *J Surg Res.* 1982 Mar;32(3):208-13.
11. Malangoni MA, McCoy DM, Richardson JD, Flint LM. Effective palliation of malignant biliary duct obstruction. *Ann Surg.* 1985 May;201(5):554-9.
12. Rahman GA, Yusuf IF, Faniyi AO, Etoneyaku AC. Management of patients with obstructive jaundice: experience in a developing country. *Nig Q J Hosp Med.* 2011 Jan-Mar;21(1):75-9.
13. Maosheng D, Ohuchida J, Inoue K, Yokohata K, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;8(4):367-73. 3.
14. Scott EN, Garcea G, Doucas H, Steward WP, Dennison AR, Berry DP. Surgical bypass vs. endoscopic stenting for pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009 Mar;11(2):118-24.
15. Marrazzo A, Cas_a L, David M, et al. Surgical palliation for malignant obstructive jaundice: our experience.. *Support Palliat Cancer Care* 2006;2:65-70.
16. Kruse EJ. Palliation in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am.* 2010 Apr;90(2):355-64.
17. Tozatti J, Mello AL, Frazon O. Predictor factors for choledocholithiasis. *Arq Bras Cir Dig.* 2015 Apr-Jun;28(2):109-12.
18. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep;101(9):2031-7.
19. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005 Jun;7(5):189-97.
20. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-470.
21. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev.* 2007 Apr;33(2):213-21.