

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUPESCU IOANA GABRIELA

Doctorand:

DR. RANETE MIHAI

2021

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**

***IMAGISTICA ÎN MANAGEMENTUL PATOLOGIEI
OBSTRUCTIVE MALIGNNE A CĂILOR
BILIARE – COLANGIOCARCINOMUL***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUPESCU IOANA GABRIELA

Doctorand:

DR. RANETE MIHAI

2021

Cuprins

Introducere

I. Stadiul actual al cunoașterii.....	1
1.1. Definiție.....	1
1.2. Clasificare.....	1
1.3. Epidemiologie, patogeneză și factori de risc.....	4
1.4. Morfopatologia și imunohistochimia colangiocarcinoamelor.....	7
1.5. Rolul clinicii și testelor de laborator în evaluarea diagnostică.....	9
1.6. Diagnostic diferențial și imagini capcană.....	10
II. Rolul actual al imagisticii în diagnosticul și stadializarea colangiocarcinomului...13	
2.1. Algoritm de investigare radio-imagistică.....	13
2.1.1. Ecografia în patologia obstructivă a arborelui biliar.....	13
2.1.2. Explorarea CT a căilor biliare.....	15
2.1.3. Imagistica prin rezonanță magnetică.....	21
2.1.4. Colangiografia transparieto-hepatică.....	28
2.1.5. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPRE).....	30
2.1.6. Ecografia endoscopică.....	31
2.1.7. Imagistica hibridă în diagnosticul patologiei obstructive maligne a căilor biliare.....	31
2.2. Protocoale imagistice dedicate patologiei arborelui biliar.....	34
III. Importanța echipei multidisciplinare în managementul patologiei tumorale maligne a căilor biliare.....	36
3.1. Tratamentul intervențional în patologia obstructivă malignă a căilor biliare.....	36
3.1.1. Tehnici intervenționale.....	36
3.1.2. Indicații și contraindicații.....	37
3.1.3. Echipamente și tehnică procedurală.....	40

3.1.3.1. Anatomie și abord.....	40
3.1.3.2. Plasarea de stenturi metalice.....	48
3.1.3.3. Biopsia de duct biliar.....	49
3.1.3.4. Alte circumstanțe speciale.....	50
3.1.4. Rezultate.....	50
3.1.5. Complicații.....	51
3.2. Tratamentul chirurgical.....	52
3.2.1. Tratamentul chirurgical în colangiocarcinomul intrahepatic.....	52
3.2.2. Tratamentul chirurgical în colangiocarcinomul extrahepatic.....	52
3.3. Tratamentul oncologic.....	54
IV. Contribuții personale.....	56
4. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării.....	56
5. Metodologia generală.....	57
5.1. Caracterizarea lotului studiului imagistic.....	57
5.1.1. Material și metodă.....	58
5.1.2. Rezultate.....	63
5.2. Caracterizarea lotului studiului intervențional.....	77
5.2.1. Material și metodă.....	77
5.2.2. Rezultate.....	79
6. Discuții legate de studiul imagistic.....	124
7. Discuții legate de studiul intervențional.....	132
8. Algoritm propus de alegere a strategiei terapeutice paliative în fața unui pacient cu obstrucție malignă a arborelui biliar.....	137
9. Concluzii și contribuții personale.....	142
9.1. Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică....	142
9.2. Avantaje și dezavantaje tehnico-economice.....	143

9.3. Probleme rămase nerezolvate.....	144
9.4. Direcții în care trebuie continuată cercetarea.....	144
9.5. Contribuții legate de studiul imagistic.....	146
9.6. Contribuții legate de studiul intervențional.....	147
Bibliografie.....	148
Anexe.....	16

Colangiocarcinomul (CC) reprezintă un grup heterogen de cancere cu punct de plecare de la nivelul epiteliului biliar, cu un prognostic rezervat într-un procent foarte mare de cazuri. Din păcate, incidența acestei afecțiuni este în continuă creștere, devenind astfel un subiect intens analizat în literatura de specialitate.

Cunoștințele legate de biologia tumorală sunt într-o creștere exponențială, la fel și dezvoltarea unor molecule țintite pentru tratamentul acestei tumori devastatoare. De asemenea, în practica clinică sunt disponibile din ce în ce mai multe unelte diagnostice ce ar trebui să faciliteze un diagnostic cât mai precoce al CC, mai ales în cazul pacienților cu factori de risc cunoscuți.

Imagistica reprezintă elementul principal în diagnosticul și monitorizarea acestor afecțiuni. Dezvoltarea imagisticii secționale, în special a imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) cu secvențe dedicate fluidelor staționare și a celor puțin circulante a dus la o surclasare a metodelor de diagnostic invazive specifice arborelui biliar cum ar fi colangiografia directă sau colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE). Cercetarea în domeniu vizează îmbunătățirea acestor tehnici pentru a obține un diagnostic cât mai rapid și detaliat în ceea ce privește patologia obstructivă malignă a arborelui biliar.

Având în vedere procentul extrem de mare al cazurilor inoperabile, metodele intervenționale de decompresie a arborelui biliar, endoscopice sau percutanate reprezintă actualmente pilonii principali în managementul terapeutic al acestor cazuri. Cercetarea în domeniul radiologiei intervenționale urmărește validarea acestor metode ca fiind sigure și încearcă crearea unor protocoale de tratament care pot fi aplicate într-un mod cât mai personalizat pentru fiecare pacient în parte.

Institutul Clinic Fundeni este un centru terțiar cu experiență în evaluarea și managementul patologiei hepato-bilio-pancreatice (HBP). Managementul diagnostic și terapeutic al pacienților cu obstrucție malignă a arborelui biliar este realizat de o echipă multidisciplinară formată dintr-un medic imagist cu experiență în patologia oncologică abdominală, medici gastroenterologi și oncologi cu orientare către patologia digestivă oncologică, respectiv medici chirurghi dedicați patologiei HBP.

Tema prezentei lucrări de doctorat devine relevantă prin potențialul de a îmbunătăți rata de diagnostic și încadrare a pacienților cu CC. Mai mult decât atât, se delimitează foarte

clar rolul și performanța fiecărei investigații imagistice în procesul complex al managementului diagnostic al unui pacient cu obstrucție malignă a arborelui biliar. Un alt factor important ce compune obiectivul diagnostic este reprezentat de o stabilire cât mai clară a extensiei tumorale și a eventualelor semne de nerezecabilitate, tratamentul chirurgical reprezentând singura metodă curativă.

Cel de-al doilea studiu al tezei de doctorat este centrat pe partea terapeutică (intervențională) a obstrucției biliare. Lotul studiat cuprinde 355 de pacienți ce ne-a permis calcularea unor parametri mențiți să definească poziția procedurii de drenaj biliar extern în protocolul terapeutic al acestor cazuri, reprezentând o noutate pentru literatura de specialitate din România.

Subiectul tezei de doctorat vine în completarea studiilor intervenționale centrate pe patologia tumorală a arborelui biliar și urmărește o actualizare a ghidurilor de diagnostic și management terapeutic. Toate acestea se bazează pe cunoașterea în detaliu a semiologiei imagistice tumorale pentru fiecare subgrup de CC.

Multe dintre studiile de specialitate ce vizează abordul terapeutic paliativ, se concentrează pe validarea avantajelor și dezavantajelor fiecărei metode intervenționale folosită în scopul decompresiei arborelui biliar, toate acestea pentru a crea un ghid adaptabil fiecărui caz în parte pe care echipa multidisciplinară implicată în managementul terapeutic să-l poată utiliza.

În vederea realizării obiectivelor studiului imagistic, a fost condus un studiu retrospectiv observațional pe un lot de pacienți cu diagnostic histopatologic de CC, respectiv pe o serie de cazuri care au prezentat caracteristici imagistice înalt sugestive pentru CC asociate unui titru crescut de markeri tumoralii specifici (CA 19.9).

În lotul rezultat de 50 pacienți au fost urmărite ca obiective generale, prezentarea caracteristicilor clinico-demografice ale eșantionului de pacienți, acestea fiind în concordanță cu literatura de specialitate— vârsta medie a lotului studiat a fost de 61,46 ani, cu o ușoară preponderență a sexului masculin. Un alt obiectiv a fost prezentarea semiologiei imagistice a leziunilor care au ca diagnostic histopatologic CC, rezultatele fiind similare studiilor centrate pe semiologia tumorală a leziunilor primare hepatice de tip CC. Pattern-ul cel mai des întâlnit a fost de leziune heterogenă nativ (68%) cu încărcare periferică și aspect heterogen central (34%), respectiv un aspect heterogen global hipointens în timpul hepato-biliar la examinarea prin IRM.

Evaluarea acurateții investigațiilor imagistice pentru diagnosticul de CC a reprezentat obiectivul principal al studiului imagistic pentru care au fost evaluate date precum detectabilitatea tumorală sau gradul de delimitare al conturului tumoral. Măsurarea gradelor de detectabilitate realizată între aspectul lezional în timpul hepato-biliar (la IRM), respectiv timpul venos (la CT) a demonstrat o acuratețe superioară pentru IRM în detecția extensiei tumorale, a leziunilor satelite sau la distanță în parenchimul hepatic.

În vederea realizării studiului ce vizează partea de intervențională a fost realizat un studiu observațional, retrospectiv, nerandomizat pe un eșantion de 355 de pacienți care au necesitat un drenaj al căilor biliare în perioada 2016-2019. Obiectivul principal a fost acela de a evalua impactul biologic al metodei, obstrucția biliară fiind exprimată prin valorile crescute ale bilirubinei directe (BD), bilirubinei totale (BT), gama-glutamyltranspeptidazei (GGT), fosfatazei alcaline (FA) înainte de terapie.

Pe lângă obiectivele amintite anterior partea de contribuții personale conține și recomandări cu privire la aparatura necesară – protocoalele CT și IRM optime pentru evaluarea pacienților cu obstrucție malignă a arborelui biliar. Sunt detaliate aspectele legate de urmărirea imagistică a acestor pacienți, respectiv exemple de rezultate imagistice standardizate și particularizate fiecărui caz. Folosirea unor rapoarte imagistice standardizate contribuie la îmbunătățirea comunicării multidisciplinare, esențială în tratamentul acestor cazuri complexe, respectiv va facilita culegerea de date în vederea realizării unor lucrări științifice centrate pe această temă.

Studiul de față are un caracter multidisciplinar și rezultate cu aplicabilitate pentru medicii gastroenterologi, în special cei care abordează partea endoscopică, respectiv medicii chirurghi și oncologi pentru a pune la punct un plan terapeutic cât mai prompt și particularizat fiecărui caz în parte.

Limitele studiului doctoral sunt reprezentate de designul studiului, fiind unul retrospectiv, nerandomizat. De asemenea, din lotul studiat, au existat pacienți pierduți din evidență, fiind astfel imposibilă obținerea unor date cu privire la evoluția acestora. Având în vedere particularitățile morfologice ale CC, mai ales ale celor cu dezvoltare periductală sau intraductală, a fost dificil de obținut confirmarea histopatologică.

O limitare majoră în managementul pacienților cu CC este aceea că tipurile și nosologia tumorală sunt încă slab definite, ceea ce a dus la o limitare a informațiilor care pot

fi obținute din studii epidemiologice, respectiv la o dificultate în a compara rezultatele din diferite strategii terapeutice.

Astfel, un sistem de clasificare ce separă clar cele două patologii, ce s-au dovedit a avea factori de risc diferiți, mecanisme patogenice diferite, respectiv comportament clinico-biologic, este necesar.

Nu în ultimul rând rămâne nerezolvată problema obținerii unor fragmente tisulare necesare unui diagnostic cert histopatologic. Având în vedere topografia hilară și parahilară a leziunilor, unele dintre ele fiind limitate la a fi dezvoltate intraductal, obținerea unor fragmente tisulare se poate realiza în cadrul procedurii de drenaj biliar extern. În acest sens este necesară dezvoltarea unor dispozitive și ustensile specifice

Direcțiile în care ar trebui să evolueze cercetarea. Investigarea rolului mediatorilor tumorali, precum și a proceselor inflamatorii în patogeneza CC, ar fi utilă, mai ales în contextul în care este clar stabilit rolul bolilor inflamatorii biliare în etiologia acestora.

Trendul actual este de a crea o medicină personalizată fiecărui caz în parte, în special situațiilor oncologice, în ideea de a obține rezultate optime și particularizate fiecărui caz. Reiterăm astfel necesitatea abordării multidisciplinare pentru analizarea în detaliu și a oferi o perspectivă globală care să cuprindă toate specialitățile implicate în managementul cazului. Această echipă ar trebui formată din medicul gastroenterolog, oncolog, chirurg dedicat patologiei hepato-bilio-pancreatice, medicul de laborator, anatomopatologul și, în anumite situații, medicul de familie.

Amintim și necesitatea folosirii pe scară largă a rapoartelor imagistice structurate, ce va omogeniza modul de comunicare între specialități și va ușura luarea unei decizii terapeutice. De asemenea, utilizarea raportării structurate, va facilita culegerea și gestionarea datelor în vederea realizării de lucrări științifice sau includerea în cadrul unor studii multicentrice.

Având în vedere heterogenitatea și complexitatea patogenezei și tabloului biologic al formelor de CC, se ridică întrebarea dacă diferențele imagistice ar putea reflecta diferențele în comportamentul tumoral, cu alte cuvinte dacă există o relație între comportamentul imagistic și prognosticul acestora. Rămâne de cercetat acest aspect, studiile până în momentul de față nu au oferit date consistente de predicție asupra prognosticului în funcție de comportamentul imagistic.

Legat de tratamentul intervențional cercetarea își propune să delimiteze foarte clar rolul fiecărei proceduri – drenajul biliar extern (DBE), respectiv stentarea endoscopică, deja validate ca fiind sigure în tratamentul paliativ al obstrucției biliare.

Este necesară o continuă muncă pentru dezvoltarea de noi materiale folosite de medicul intervenționist, radiolog sau gastroenterolog (catetere de drenaj, stenturi, elemente de puncție și acces la nivelul arborelui biliar, fire ghid, dispozitive de prelevare tisulară endocanalare) care să ofere o siguranță cât mai mare a actului procedural, cu complicații minime și rezultate încurajatoare.

Contribuții proprii legate de studiul imagistic

1. Evaluarea imagistică a pacienților cu icter obstructiv a precedat întotdeauna unei evaluări anamnestice, clinice și biologice care au orientat către etiologia malignă și care au contribuit notabil la estimarea prognosticului.

Caracteristicile demografice ale studiului au fost similare cu cele ale datelor din literatura de specialitate care punctează faptul că incidența maximă a acestei patologii este decada a șaptea de vârstă. Cumulând cele două loturi de studiu, vârsta medie a fost de 61,46 ani, cu o ușoară preponderență a sexului masculin (57,18%).

2. Evaluarea imagistică a pacientului cu obstrucție biliară a fost realizată folosind toate cele trei metode imagistice secționale, ecografia ca metodă de primă intenție pentru confirmarea dilatației arborelui biliar, examinările CT și IRM completând bilanțul imagistic în scopul evaluării leziunii tumorale ca apartenență de organ, stabilirii extensiei loco-regionale, a prezenței metastazelor și a adenopatiilor tumorale, respectiv al stadializării. Caracteristicile imagistice ale leziunilor tumorale din studiul nostru sunt în concordanță cu alte studii centrate pe semiologia tumorală a leziunilor primare hepatice de tip CC, aspectul imagistic cel mai des întâlnit fiind de leziune heterogenă nativ (68% dintre leziuni), cu încărcare periferică și aspect heterogen central (34%), respectiv un aspect heterogen global hipovascular în tipul hepato-biliar la examinarea prin rezonanță magnetică.

Pentru a determina valoarea diagnostică a celor două metode de imagistică secțională au fost evaluate date legate de delimitarea conturului tumoral. Analiza calitativă a gradelor de identificare și delimitare tumorală realizată între aspectul lezional din timpul hepato-biliar (la IRM), respectiv timpul venos (la CT) a demonstrat o superioritate pentru IRM, din analiza statistică reieșind faptul că nu au existat pacienți la care CT-ul să fie superior IRM-ului, ci doar cazuri în care cele două sunt similare.

Astfel se poate valida superioritatea IRM-ului (și în special a fazei HBP) comparativ cu CT-ul în detecția extensiei tumorale, a leziunilor satelite sau a metastazelor intrahepatice.

3. Analiza acurateții diagnostice pentru cele două tipuri de investigații imagistice a demonstrat că există diferențe cu semnificație statistică la pacienții la care pot fi efectuate ambele investigații, acuratețea diagnostică pentru IRM fiind mai mare.

Contribuții proprii legate de studiul intervențional

1. Procedura de drenaj biliar aduce modificări la nivelul markerilor de colestază, studiul nostru demonstrând valori semnificativ statistice în ceea ce privește scăderea valorilor bilirubinei totale și a fracțiunilor acesteia.

2. Procedura de drenaj biliar aduce modificări față de nivelul fosfatazei alcaline și cel al GGT-ului, studiul nostru demonstrând valori semnificativ statistice în ceea ce privește scăderea valorilor acestora.

3. Analiza de identificare a factorilor prognostici de supraviețuire a demonstrat un efect de creștere a OR de deces pentru următoarele constante biologice: nivelul bilirubinei și a fracțiunilor acesteia, INR-ului, a creatininei, a numărului de neutrofile, a NLR-ului;

4. Analiza de identificare a factorilor prognostici de supraviețuire a demonstrat un efect de creștere a OR de deces pentru următorii factori procedurali: abordul pe partea dreaptă, existența complicațiilor;

5. Analiza de identificare a factorilor prognostici de supraviețuire nu a demonstrat un efect asupra OR de deces pentru următorii factori: FA, GGT, numărul de limfocite, gradul de dilatație.

Bibliografie (selectivă)

1. Blechacz, B. (2017). Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. In Gut and Liver. <https://doi.org/10.5009/gnl15568>
2. Khan, A. S., & Dageforde, L. A. (2019). Cholangiocarcinoma. In Surgical Clinics of North America. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.004>
3. Adhikari, D. R., Lokhandwala, H., Thombare, B., Gharpure, K., Singh, R., & Joshi, R. M. (2016). Serum bilirubin and carbohydrate antigen 19-9 levels as predictors of malignancy in obstructive jaundice – A retrospective analysis. Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University.
4. Razumilava, N., & Gores, G. J. (2014). Cholangiocarcinoma. In The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61903-0)
5. Memon, N., Weinberger, B. I., Hegyi, T., & Aleksunes, L. M. (2016). Inherited disorders of bilirubin clearance. Pediatric Research. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
6. Strassburg, C. P. (2010). Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>
7. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
8. Zhang, Han, Yang, T., Wu, M., & Shen, F. (2016). Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. In Cancer Letters (Vol. 379, Issue 2).
9. Chiara Braconi, M. P. (2010). Cholangiocarcinoma: New Insights into Disease Pathogenesis and Biology. Elsevier., doi:10.1016/j.idc.2010.07.006.
10. Patel, T. (2002). Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. BMC Cancer. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-2-10>
11. Tocchi, A., Mazzoni, G., Liotta, G., Lepre, L., Cassini, D., & Miccini, M. (2001). Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: A follow-up study of more than 1,000 patients. Annals of Surgery. <https://doi.org/10.1097/00000658-200108000-00011>
12. Everhart, J. E., & Ruhl, C. E. (2009). Burden of Digestive Diseases in the United States Part III: Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Gastroenterology.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.038>

13. Bertuccio, P., Malvezzi, M., Carioli, G., Hashim, D., Boffetta, P., El-Serag, H. B., La Vecchia, C., & Negri, E. (2019). Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.013>
14. Tao, L. Y., He, X. D., Qu, Q., Cai, L., Liu, W., Zhou, L., & Zhang, S. M. (2010). Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: Case-control study in China. *Liver International*. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02149.x>
15. Zhou, H. B., Hu, J. Y., & Hu, H. P. (2014). Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5721>
16. Zhang, Hao, Zhu, B., Zhang, H., Liang, J., & Zeng, W. (2016). HBV Infection Status and the Risk of Cholangiocarcinoma in Asia: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3417976>
17. Nataliya Razumilava, G. J. (2014). Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 383: 2168–(doi:10.1016/S0140-6736(13)61903-0).
18. Chapman, M. H., Webster, G. J. M., Bannoo, S., Johnson, G. J., Wittmann, J., & Pereira, S. P. (2012). Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: A 25-year single-centre experience. In *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283554bbf>
19. Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., Nagorney, D. M., Boberg, K. M., Shneider, B., & Gores, G. J. (2010). Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. In *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.23294>
20. Tyson, G. L., & El-Serag, H. B. (2011). Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.24351>
21. Honjo, S., Srivatanakul, P., Sriplung, H., Kikukawa, H., Hanai, S., Uchida, K., Todoroki, T., Jedpiyawongse, A., Kittiwatanachot, P., Sripa, B., Deerasamee, S., & Miwa, M. (2005). Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.21146>
22. Engelbrecht, M. R., Katz, S. S., Van Gulik, T. M., Laméris, J. S., & Van Delden, O. M. (2015). Imaging of perihilar cholangiocarcinoma. *American Journal of Roentgenology*. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12830>
23. Deoliveira, M. L., Schulick, R. D., Nimura, Y., Rosen, C., Gores, G., Neuhaus, P.,

- & Clavien, P. A. (2011). New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.24227>
24. Tsetis, D., Krokidis, M., & Negru Prassopoulos, D. P. (2016). Malignant biliary obstruction: The current role of interventional radiology. In *Annals of Gastroenterology*.
 25. Dr, N., & Maralahalli, N. S. (2015). Role of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in Focal Liver Lesions. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* Ver. I. <https://doi.org/10.9790/0853-14711022>
 26. Ringe, K. I., & Wacker, F. (2015). Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. In *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.004>
 27. Fattach, H. El, Dohan, A., Guerrache, Y., Dautry, R., Boudiaf, M., Hoeffel, C., & Soyer, P. (2015). Intrahepatic and hilar mass-forming cholangiocarcinoma: Qualitative and quantitative evaluation with diffusion-weighted MR imaging. *European Journal of Radiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.05.003>
 28. Mar, W. A., Shon, A. M., Lu, Y., Yu, J. H., Berggruen, S. M., Guzman, G., Ray, C. E., & Miller, F. (2016). Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: role in diagnosis, staging, and posttreatment evaluation. In *Abdominal Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0583-9>
 29. El-Diwany, R., Pawlik, T. M., & Ejaz, A. (2019). Intrahepatic Cholangiocarcinoma. In *Surgical Oncology Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.06.002>
 30. Kizy, S., Altman, A. M., Marmor, S., Wirth, K., Ching Hui, J. Y., Tuttle, T. M., Denbo, J. W., & Jensen, E. H. (2019). Surgical resection of lymph node positive intrahepatic cholangiocarcinoma may not improve survival. *HPB*. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.08.006>
 31. Kathir Kamarajah, S., Bhogal, R., Coldham, C., Hodson, J., Weston, C., Afford, S., Muiesan, P., Isaac, J., Roberts, K., Marudanayagam, R., Sutcliffe, R., & Mirza, D. (2019). An Externally Validated Risk Score for Intrahepatic Cholangiocarcinoma following Surgical Resection: A SEER Database Analysis. *HPB*. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.182>
 32. Ahmed, O., Angsuwatcharakon, P., Coronel, E., & Lee, J. (2019). Sa1430 ENDOSCOPIC RADIO FREQUENCY ABLATION IN THE MANAGEMENT OF UNRESECTABLE HILAR AND DISTAL CHOLANGIOCARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Gastrointestinal Endoscopy*. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.03.225>

33. Tan, E. K., Rosen, C. B., Heimbach, J. K., Gores, G. J., Zamora-Valdes, D., & Taner, T. (2020). Living Donor Liver Transplantation for Perihilar Cholangiocarcinoma: Outcomes and Complications. *Journal of the American College of Surgeons*. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.037>
34. Shinohara, K., Ebata, T., Shimoyama, Y., Mizuno, T., Yokoyama, Y., Yamaguchi, J., Onoe, S., Watanabe, N., & Nagino, M. (2019). A Study on Radial Margin Status in Resected Perihilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003305>
35. Rizvi, S., & Gores, G. J. (2017). Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. In *Journal of Hepatology* (Vol. 67, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.026>
36. Furuse, J. (2019). AB031. S7-2. Consolidating the treatment guidelines of chemotherapy for cholangiocarcinoma between the East and West. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.ab031>
37. Rizvi, S., Khan, S. A., Hallemeier, C. L., Kelley, R. K., & Gores, G. J. (2018). Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies. In *Nature Reviews Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>

Listă de lucrări

Articole publicate în reviste de specialitate

1. **Mihai Ranete**, Mugur Grasu, Radu Dumitru, Gina Rusu, Mihai Toma, Ioana G. Lupescu. All about percutaneous biliary drainage in unresectable cholangiocarcinoma. Journal of translational Medicine & Research, 2017; 22(2):84-89. DOI: 10.2161/jtmr-22-2-119. (<https://www.sgo-iasgo.com/article/all-about-percutaneous-biliary-drainage-in-unresectable-cholangiocarcinoma>).
2. **Mihai Ranete**, Mugur Grasu, Radu Dumitru, Gina Rusu, Mihai Toma, Ioana G. Lupescu. Overview of intrahepatic cholangiocarcinoma – from imaging aspects to interventional approach. Journal for Continuing Medical Education. Year XIII. No 49(4) 2019. DOI: 10.26416/OnHe.49.4.2019. (<https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro/perspectiva-de-ansamblu-asupra-colangiocarcinomului-intrahepatic-de-la-aspecte-imagistice-la-abord-interventional-id-2738-cmsid-68>).

Lucrări prezentate la manifestări științifice

1. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Grasu M, Lupescu I. Este TACE o metodă viabilă în tratamentul colangiocarcinomului intrahepatic? Single center experience. Conferința Națională a Societății de Neuroradiologie și Radiologie Intervențională din România – 27-29 noiembrie 2015, Poiana Brașov.
2. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Grasu M, Lupescu I. Indicațiile TACE în tratamentul colangiocarcinomului intrahepatic. Conferința Națională a Societății de Neuroradiologie și Radiologie Intervențională din România – 26-27 noiembrie 2016, Poiana Brașov.
3. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Grasu M, Lupescu I. Percutaneous Biliary Drainage. Indications, Technique and Complications. Conferința Națională de Radiologie și Imagistică Medicală din România – 7-8 octombrie 2016, Iași.
4. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Grasu M, Lupescu I. Criterii de includere și tehnici de radiologie intervențională utilizate la pacienții cu obstrucții biliare maligne. Al 11-lea congres anual al Asociației Medicale Române – 22 aprilie 2017, București.
5. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Grasu M, Lupescu I. Indications of transarterial chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma. Conferința Națională de Radiologie și Imagistică Medicală din România – octombrie 2017, București.

6. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Grasu M, Lupescu I. A rare cause of upper gastrointestinal bleeding-pancreatic cancer recurrence. Conferința Națională de Radiologie și Imagistică Medicală din România – octombrie 2017, București.
7. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Caravasile D, Grasu M, Lupescu. All about percutaneous biliary drainage in unresectable cholangiocarcinoma. European Congress of Radiology 2017 – martie 2017, Viena, Austria. DOI:10.1594/ecr2017/c-1303.
8. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Caravasile D, Grasu M, Lupescu I. Intrahepatic cholangiocarcinoma. From the imaging aspects to the interventional approach. Conferința Națională de Radiologie și Imagistică Medicală din România – 1-5 octombrie 2020.
9. **Ranete M.** Dumitru R, Toma M, Rusu G, Caravasile D, Grasu M, Lupescu I. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Colangiocarcinomul intrahepatic: De la semiologia imagistică la tratamentul intervențional. Sesiune curs HB – Zilele Institutului Clinic Fundeni – 9-10 decembrie 2020, București.