

Tratamiento Endoscópico del Carcinoma de Ampula de Vater

Dr. Alfredo Güitrón *, Miguel Macías *, Raúl Adalid †, Armando Gómez-Mejía ‡, Fernando Torres §

*Departamento de Endoscopia Digestiva, †Departamento Clínico de Gastroenterología, ‡Jefatura de División de Cirugía, §Departamento de Radio-Diagnóstico.

Dr. Alfredo Güitrón: Departamento de Endoscopia Digestiva. Hospital de Especialidades Núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social Boulevard Revolución y Calle Núm. 26. Tel.: (17) 2133-33, Ext. 4 709 Fax (17) 2115-15 27000, Torreón, Coahuila.

Recibido para publicación: 16/X/94. Aceptado para publicación: 8/XII/94.

RESUMEN El carcinoma de ampula de Vater (CAV) es un tumor de presentación poco frecuente en nuestro medio, y cuando se diagnostica, por lo general, es en etapas tardías con tumor no resecable. El diagnóstico precoz permite un manejo temprano y un mejor pronóstico. La colangio-pancreatografía endoscópica (CPE) ha demostrado ser una de las modalidades diagnósticas de mayor precisión y permite, además, realizar procedimientos terapéuticos, como la esfinterotomía endoscópica (EE) y la colocación de endoprótesis. **Pacientes y Métodos:** De enero de 1990 hasta diciembre de 1993 se diagnosticaron 20 pacientes con CAV, 12 hombres y 8 mujeres con edad media de 71 años (rango: 43-92), quienes ingresaron al hospital por ictericia obstructiva. **Resultados:** En 18 de ellos (90%) se logró un drenaje endoscópico mediante la colocación de endoprótesis biliar tipo Amsterdam de 9 cm de longitud y 10 Fr de diámetro, lo cual permitió la resolución completa de la ictericia. En 8 pacientes de los 18 se practicó EE. Dos pacientes presentaron colangitis por obstrucción de la endoprótesis, la cual se resolvió al efectuar recambio de la misma. En los 2 pacientes restantes no pudo realizarse CPE ni procedimiento de drenaje debido a infiltración tumoral que impidió la canulación. Cinco pacientes fueron sometidos a operación de Whipple, sin mortalidad operatoria. Dos de ellos fallecieron debido a la enfermedad metastásica, con sobrevivida media de 16 meses. Los 3 restantes viven después de 46, 25 y 18 meses de la cirugía. La sobrevivida media de los 15 pacientes restantes fue de 4 meses (rango: 1-18). **Conclusiones:** La esfinterotomía endoscópica o la inserción de endoprótesis biliares es un procedimiento paliativo adecuado para drenar la vía biliar en pacientes con CAV. Su utilidad como tratamiento definitivo deberá reservarse a pacientes con enfermedad metastásica o que no reúnan los criterios quirúrgicos necesarios.

Palabras clave: Carcinoma de papila de Vater, endoprótesis biliares

SUMMARY The ampullary carcinoma is a rare tumor. Its early and accurate diagnosis will lead to early treatment and subsequent better prognosis. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has been shown to be one of the best diagnostic tools. Furthermore an endoscopic biliary drainage procedure: endoscopic sphincterotomy or endoprosthesis placement, can be performed immediately following the diagnostic procedure. **Patients and Methods:** Endoscopic drainage was attempted in 20 patients with a success rate of 90 percent. There were 8 females and 12 males, with a mean age of 71 years (range 43-92), and were admitted to the hospital with obstructive jaundice. Endoscopic insertion of a biliary endoprosthesis (9 cms long 3.2 mm [10 Fr] diameter), was successful in 18 patients whom made uneventful recovery and their jaundice resolved completely. **Results:** In 18 of them an endoscopic sphincterotomy was carried out. Two patients developed cholangitis, the endoprosthesis were removed and a new one inserted. The survival rate of these patients was 3 and 18 months respectively. Failure of endoscopic sphincterotomy or endoprosthesis insertion in 2 remaining patients, was ascribed to an inability to cannulate the papilla due to infiltrating tumor. The median survival time in 15 remaining patients was 4 months (1-18 months) and died by metastatic disease. Five patients underwent Whipple's procedure, and all survived the operation. Two died, by metastatic disease, with a median survival time of 16 months and 3 still alive at 46, 25 and 18 months post-operatively. Carcinoma of the ampulla of Vater is not resectable in 25-50% of the patients because of metastatic disease, deep extension of the tumor or general contraindications for major surgery. **Conclusions:** Endoscopic sphincterotomy or endoprosthesis insertion as a definitive treatment modality should be reserved for poor surgical candidates and those patients with limited life expectancy due to metastatic disease.

Key words: Biliary endoprosthesis, papilla of Vater carcinoma, biliary drainage.

INTRODUCCION

El carcinoma de ampula de Vater (CAV) es una de las pocas causas de obstrucción biliar de origen maligno en que la cirugía resectiva puede ofrecer una adecuada perspectiva de sobrevida a largo plazo. La tasa de sobrevida a 5 años, después de pancreatoduodenectomía es de 20-50%¹⁻⁶, y resultados similares se han obtenido cuando se realiza resección local de tumores pequeños^{4,5}. Esta sobrevida posterior a cirugía resectiva es, sustancialmente, mejor que en la cirugía de tumores que provienen de páncreas o porción terminal de vías biliares⁷. Esto, en parte, puede ser atribuido a la aparición temprana de ictericia, la cual obliga al paciente a buscar pronta atención médica, pero también, al hecho de que los CAV tienden a ser más diferenciados que los adenocarcinomas de la cabeza del páncreas⁷.

La resección de un tumor ampular es un procedimiento quirúrgico mayor, con gran incidencia de morbilidad y mortalidad. Además la mayoría de los pacientes, al menos en nuestro hospital, acuden en etapas tardías a realizarse esta operación, y se requiere un tratamiento paliativo que consiste en derivación bilio-digestiva; sin embargo, los resultados son por lo general pobres, en términos de morbilidad, mortalidad y pronóstico. El diagnóstico temprano y preciso del CAV teóricamente permitirá el tratamiento temprano y un mejor pronóstico.

La colangiopancreatografía endoscópica (CPE) ha demostrado ser la mejor modalidad diagnóstica para establecer la naturaleza y el sitio de la obstrucción en pacientes con ictericia obstructiva. Durante el estudio endoscópico, se pueden tomar biopsias para realizar un estudio histológico y así diferenciar tumores de pseudotumores inflamatorios de la papila de Vater⁸, además, y en esto radica el valor de la endoinstrumentación, en esa misma sesión puede efectuarse un procedimiento de drenaje biliar.

Los métodos endoscópicos de drenaje en la obstrucción biliar por CAV incluyen la inserción de endoprótesis biliares con o sin la práctica de esfinterotomía endoscópica (EE)^{9,10}. La EE en presencia de tumores pequeños alivia la obstrucción del conducto biliar común, pero las complicaciones son más frecuentes que cuando se realiza en pacientes con enfermedad calculosa. La hemorragia se incrementa por encima del 19%, con una mortalidad mayor del 5% en algunas series¹¹.

La colocación de prótesis endoscópicas se ha llevado a cabo desde 1980 en CAV, con una tasa de éxito de 96% y desaparición de la ictericia en 95%, sin mortalidad relacionada con el procedimiento¹².

En este artículo reportamos nuestra experiencia en colocación de endoprótesis biliares y realización de EE como tratamiento paliativo del CAV.

MATERIAL Y METODOS

Entre enero de 1990 y diciembre de 1993, en el Departamento de Endoscopia Digestiva del Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Torreón, Coahuila, con población adscrita de aproximadamente 2 millones de derechohabientes (Hospital de Concentración que recibe pacientes de los Estados de Coahuila, Chihuahua, Durango y Zacatecas), efectuamos 800 estudios de CPE y se estableció el diagnóstico de CAV en 20 pacientes (2.5%). Durante el procedimiento diagnóstico se realizó drenaje endoscópico paliativo de la vía biliar, mediante la práctica de EE y/o inserción de endoprótesis biliar.

El grupo de pacientes comprendió a 12 hombres y 8 mujeres, con edad media de 71.2 años (rango: 43-92), quienes presentaban clínicamente ictericia severa, confirmada analíticamente por perfil bioquímico hepático característico de proceso obstructivo. En estos pacientes, el ultrasonido previo demostró dilatación marcada de la vía biliar. Ninguno tuvo antecedentes de intentos de descompresión biliar percutánea ni quirúrgica.

La duodenoscopia y la CPE se realizaron con duodenoscopia Pentax ED 3400, anestesia orofaríngea mediante aplicación de lidocaína en aerosol, sedación endovenosa con dosis variables de diazepam y butil hioscina. Todos los pacientes presentaron tumoración ampular y dilatación de conductos biliares, cuyo rango varió de 1.5 a 3.4 centímetros (media de 2.5 cm), tomando como referencia el diámetro del duodenoscopio.

En todos los pacientes se tomaron muestras transendoscópicas para estudio histológico.

En 18 pacientes se insertó, a través del tumor, una endoprótesis de polietileno tipo Amsterdam (9 cm de longitud y 10 Fr de diámetro), manufacturadas por Wilson-Cook. En 8 de ellos se practicó previamente un EE. Fluoroscópicamente se comprobó la posición adecuada de la endoprótesis (el extremo superior en el conducto biliar común proximal y el extremo inferior con protrusión en el duodeno) y se confirmó el drenaje libre de material biliar a través de la prótesis. Ocho horas después del procedimiento se recogieron muestras de sangre para medición de amilasa y biometría hemática completa. Se tomaron placas simples de abdomen de pie y decúbito, así como teleradiografía de tórax. (Figura 1)

RESULTADOS

De las 800 CPE realizadas, 20 pacientes (2.5%) fueron diagnosticados como portadores de CAV, de los cuales 12 (60%) fueron hombres y 8 (40%)

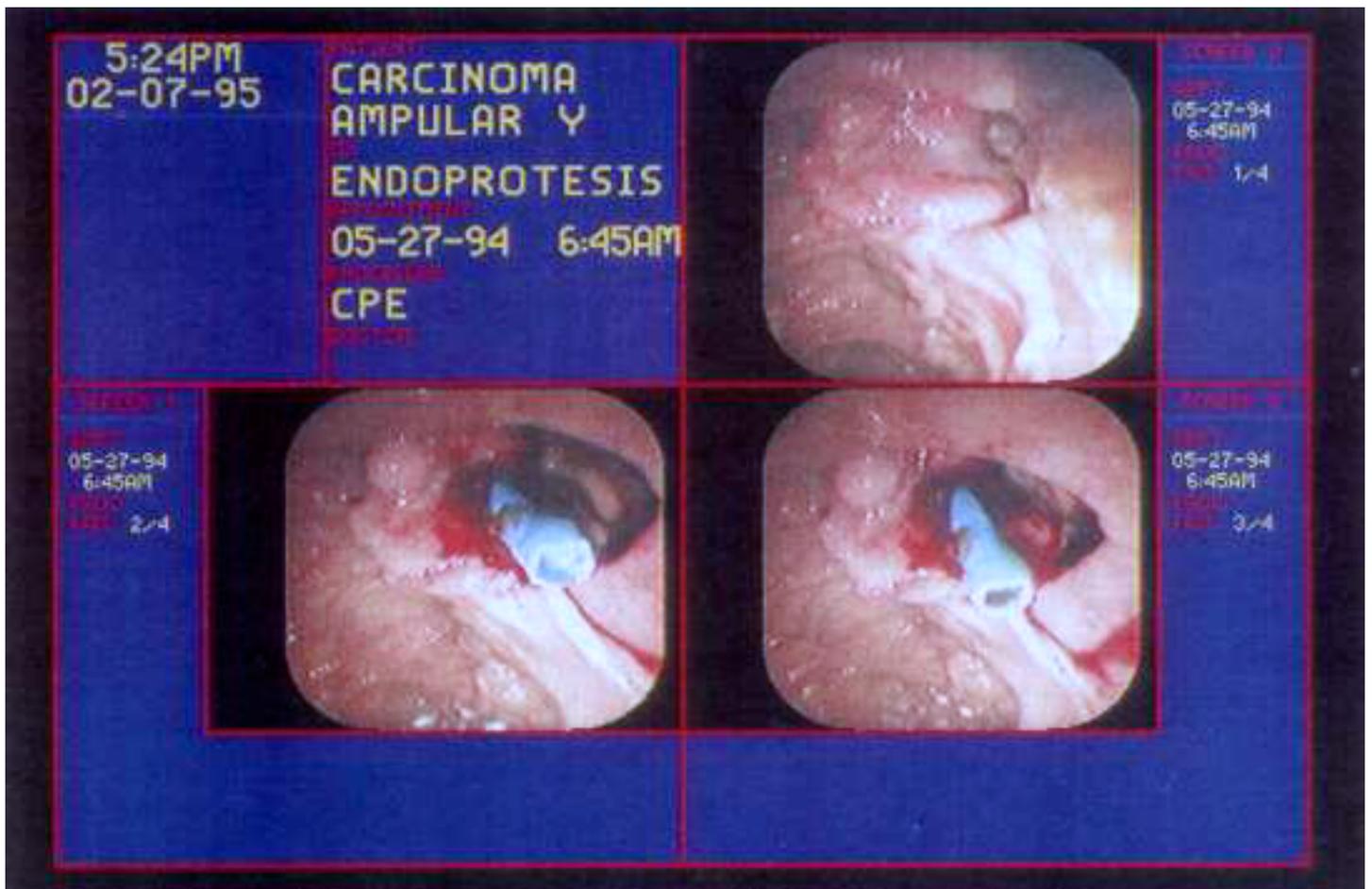


Figura 1. Aspectos endoscópicos del carcinoma ampular y colocación de endoprótesis.

mujeres, con edad media de 71.2 años y rango de 43 y 92. En todos los casos se encontró apariencia macroscópica de tumor en el ámpula de Vater, representada por lesiones exofíticas y proliferativas, crecimientos tumorales en la pared duodenal o como prominencia de la ámpula cubierta por mucosa duodenal normal (véase Cuadro 1).

En 18 de los 20 pacientes (90%), se colocó exitosamente una endoprótesis biliar de polietileno (9 cm de longitud y 10 Fr de diámetro), a través de la cual se vio drenar libremente bilis. En los dos pacientes restantes, la endoprótesis no pudo colocarse debido a infiltración tumoral de la pared duodenal, que impidió la correcta visualización y canulación de la papila de Vater. Estos pacientes no fueron candidatos para intervención quirúrgica, debido a la presencia de enfermedad metastásica y su sobrevida fue de un mes.

En 8 pacientes se realizó EE. En tres de ellos, con protrusión del ámpula cubierta con mucosa duodenal normal, se realizó esfinterotomía de precorte, con el fin de tener acceso al conducto biliar. En 10 pacientes, la endoprótesis se colocó sin EE. Los 18 pacien-

tes en quienes colocamos drenaje biliar, evolucionaron sin complicaciones tempranas inherentes al procedimiento, y la ictericia desapareció totalmente por clínica y laboratorio. Dos pacientes presentaron complicaciones tardías, con ictericia y colangitis entre 4 y 6 meses después de la colocación de la endoprótesis. El problema se resolvió con el cambio del drenaje biliar.

Trece pacientes con endoprótesis biliar paliativa por enfermedad metastásica permanecieron sin complicaciones y tuvieron una sobrevida media de 4 meses (rangos: 1-18).

Cinco pacientes se sometieron a cirugía (operación de Whipple), sin presentar mortalidad operatoria. Dos de ellos fallecieron por enfermedad metastásica a los 16 y 18 meses y los tres restantes viven después de 46, 25 y 18 meses de postoperatorio.

Las biopsias tomadas endoscópicamente dieron resultados histológicos de adenocarcinoma de ámpula de Vater en 10 pacientes (50%). En 5 pacientes (25%), en quienes las biopsias fueron tomadas al tiempo de la laparotomía, se obtuvo el mismo resultado histológico. En los 5 pacientes restantes (25%),

la biopsia se reportó negativa para neoplasia y el diagnóstico se realizó con base en los datos endoscópicos y radiológicos, así como de acuerdo con el curso clínico del padecimiento.

La estancia hospitalaria media, después de colocada la endoprótesis, fue de un día; mientras que los pacientes sometidos a operación de Whipple fueron egresados durante 22 días, en promedio, después de la cirugía.

DISCUSION

Los resultados de la derivación biliodigestiva, como tratamiento paliativo para el CAV, son aterradores. En informes recientes, la tasa de mortalidad operatoria ha tenido un rango que varía del 17 al 60%, con una tasa colectiva media de 32%^{2,4,6,13,14}. Aproximadamente, la mitad de los que sobreviven a la operación sólo viven un poco más de un año y sólo en un reporte presentaron sobrevida mayor de un año en más del 50%.

Ante estos pobres resultados, no es sorprendente que se hayan hecho intentos paliativos por medios endoscópicos. Leung y cols⁹ reportaron el alivio de la ictericia en 8 de 9 pacientes, y Neoptolemos y cols⁶ tuvieron éxito en 9 de 13 pacientes.

La revolución de la endoscopia terapéutica en la última década ha cambiado el manejo de la ictericia por obstrucción maligna. Inicialmente el tratamiento no quirúrgico de la ictericia obstructiva se efectuó por la vía transhepática, aunque dicho abordaje se acompañó de todos los problemas relacionados con la punción de un hígado con obstrucción biliar, particularmente fuga de bilis y hemorragia¹⁵. Gracias al desarrollo de endoscopios de canales de trabajo más amplios, fue posible la colocación de endoprótesis y obtener descompresión efectiva con menor número de complicaciones.¹⁶

El drenaje biliar por vía endoscópica, descrito originalmente por Cotton¹⁷, Soehendra¹⁸ y Huibregtse¹⁹, eliminó muchas de las complicaciones y dificultades asociadas con la inserción de catéteres transhepáticos.

El drenaje biliar por vía endoscópica tiene varias ventajas sobre la ruta transhepática. Puesto que no se perfora la cápsula hepática ni se daña el surco costofrénico, la hemorragia intraperitoneal, la fuga de bilis y las complicaciones pulmonares, como el neumotórax y el hemotórax, son evitados. Además, las complicaciones intrahepáticas, como la hemobilia, la formación de pseudoaneurismas y fistulas arterio-portales tienen poca

CUADRO 1
RESULTADOS DE TRATAMIENTO ENDOSCOPICO

| Paciente | Edad | Histología positiva | Endoprótesis | Esfinterotomía | Complicaciones | | Operación de Whipple | Sobrevida |
|----------|------|---------------------|--------------|----------------|----------------|------------------|----------------------|-----------|
| | | | | | Tempranas | Tardías | | |
| 1 | 69 | SI** | SI | SI | NO | NO | SI | 48+ |
| 2 | 65 | SI | SI | NO | NO | COL ⁹ | NO | 3 |
| 3 | 66 | NO | SI | NO | NO | NO | NO | 1 |
| 4 | 84 | SI | SI | NO | NO | NO | NO | 4 |
| 5 | 43 | SI | SI | SI | NO | COL ⁹ | NO | 18 |
| 6 | 66 | NO | FALLA | FALLA | NO | NO | NO | 1 |
| 7 | 70 | SI** | SI | SI | NO | NO | SI | 25+ |
| 8 | 80 | NO | SI | NO | NO | NO | NO | 1 |
| 9 | 54 | SI** | SI | SI | NO | NO | SI | 18+ |
| 10 | 92 | NO | SI | NO | NO | NO | NO | 1 |
| 11 | 80 | SI | SI | SI | NO | NO | NO | 2 |
| 12 | 58 | SI** | SI | NO | NO | NO | SI | 18 |
| 13 | 49 | SI | SI | SI | NO | NO | NO | 5 |
| 14 | 72 | SI | SI | NO | NO | NO | NO | 2 |
| 15 | 69 | SI | SI | NO | NO | NO | NO | 3 |
| 16 | 72 | SI** | SI | NO | NO | NO | SI | 14 |
| 17 | 74 | SI | FALLA | FALLA | NO | NO | NO | 1 |
| 18 | 68 | SI | SI | SI | NO | NO | NO | 4 |
| 19 | 73 | NO | SI | NO | NO | NO | NO | 3 |
| 20 | 80 | SI | SI | SI | NO | NO | NO | 3 |

** Especimen quirúrgico.

⁹ Colangitis manejada exitosamente por endoscopia.

+ Vivo.

probabilidad de aparecer, al no manipular alambres guías ni catéteres transhepáticos²⁰.

El abordaje terapéutico por vía endoscópica en el CAV puede realizarse por medio de EE o por la inserción de endoprótesis biliar.

En algunos reportes^{6,9,21}, la EE ha demostrado ser un medio altamente efectivo y razonablemente seguro, en el alivio de la ictericia del CAV. Bickerstaff y cols.²¹ reportaron 17 pacientes en los que se realizó EE y en 14 de ellos la ictericia se resolvió completamente. En 3 pacientes se presentaron complicaciones tempranas y uno de ellos murió por hemorragia. La ictericia recurrió en 8 pacientes; el tratamiento endoscópico fue exitoso en 5 de ellos. Las principales desventajas de la EE son las siguientes: la incidencia de hemorragia y colangitis se ven incrementadas a cifras mayores del 19%, con una mortalidad que sobrepasa el 5% en algunas series¹¹. Huibregtse²² remarca que, como regla, la EE debe realizarse, únicamente, cuando se considera esencial para propósitos diagnósticos, como sería la toma de muestra para biopsia o para descartar un tumor que simule un cálculo impactado. En nuestra serie de 20 casos, efectuamos EE en 8 pacientes; en 3 de ellos con una protrusión cubierta por mucosa duodenal normal. Este procedimiento se juzgó necesario porque el tumor simulaba un cálculo impactado en la porción ampular. En esta situación usamos esfinterotomo de precorte, como se recomienda en estos casos²³. No se presentaron complicaciones en los pacientes en quienes se practicó EE.

Las biopsias tomadas endoscópicamente no siempre son suficientes para confirmar malignidad, debido a que únicamente se toman muestras superficiales de mucosa, las cuales revelan tejido veloso benigno. En ocasiones, fragmentos mayores tomados con asa de polipectomía son necesarios para un adecuado diagnóstico histológico y frecuentemente el diagnóstico final de malignidad se realiza mediante el examen del espécimen quirúrgicamente resecado²².

Las endoprótesis biliares se han utilizado desde 1980 como manejo paliativo del CAV²². Speer y cols.¹⁶ demostraron que la vía endoscópica para colocación de endoprótesis biliares era significativamente mejor que la transhepática. La tasa de éxito en la colocación de endoprótesis en CAV es del 96%, sin mortalidad relacionada directamente con el procedimiento¹².

Un problema bien conocido, e inevitable hasta el momento, es la tendencia de la prótesis a ocluirse en unos cuantos meses. Se ha reportado oclusión de la prótesis hasta en 36% de los casos²². La oclusión por bacterias, biopartículas bacterianas y lodo biliar es la mayor, más frecuente y tardía de las complicaciones que afectan a cualquier tipo de endoprótesis plásti-

cas^{24,25}. Los esfuerzos para la prevención de este problema, utilizando antibióticos orales por tiempo prolongado, disolventes de cálculos, coleréticos, mucolíticos, impregnación de antibióticos o de plata en las prótesis, así como modificación en su tamaño, forma y número de orificios laterales, han tenido muy poco éxito²⁶⁻²⁹. En nuestra experiencia, hemos utilizado endoprótesis de polietileno tipo Amsterdam de 9 cm de longitud y 10 Fr de diámetro, obteniendo buenos resultados.

Dentro de nuestra serie de 20 pacientes con CAV, la mayoría con enfermedad metastásica avanzada o contraindicaciones quirúrgicas mayores, la tasa de éxito en colocar endoprótesis biliares fue del 90%, y en quienes se estableció inmediatamente, se obtuvo un adecuado drenaje biliar. Siempre que sea posible, preferimos colocar la endoprótesis a través de la tumoración, en el conducto biliar común, sin EE, con el propósito de evitar complicaciones. Dos pacientes (10%) desarrollaron ictericia y colangitis como complicaciones tardías, relacionadas con la oclusión de la endoprótesis; el problema se resolvió al efectuar recambio de las mismas. No se presentó mortalidad relacionada con el procedimiento. Cinco pacientes fueron sometidos a procedimiento quirúrgico tipo Whipple, sin presentar mortalidad operatoria.

Dos de ellos, quienes murieron por enfermedad metastásica, tuvieron sobrevida media de 16 meses y los 3 restantes sobreviven después de 46, 25 y 18 meses de intervenidos quirúrgicamente. La sobrevida media en los 15 pacientes restantes fue de 4 meses, con rango de 1-18 meses. Dos pacientes desarrollaron colangitis como complicación tardía; el manejo endoscópico fue exitoso, al ser reemplazada la endoprótesis ocluida.

Concluimos que, en los pacientes con ictericia obstructiva por CAV, y en quienes sólo se puede ofrecer tratamiento paliativo, la colocación de endoprótesis biliares por vía endoscópica para drenaje del árbol biliar es un procedimiento apropiado. Sugerimos dicho manejo como tratamiento paliativo de primera elección y, de ser posible, realizarlo sin EE. Tiene como ventajas el requerir de corta estancia hospitalaria, ser aplicable virtualmente a todos los pacientes, independientemente de la edad y características físicas en que se encuentren y de cursar con un bajo riesgo de complicaciones.

REFERENCIAS

1. Mongge JJ, Judd ES, Gage RP.: Radical pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1964;160:711-722
2. Anderson JB, Cooper MJ, Williamson RCN.: Adenocarcinoma of the extrahepatic biliary tree. *Ann R Coll Surg Engl* 1985;67: 139-143.
3. Kapur, BML.: Pancreaticogastrostomy in pancreatoduodenal resection

- of ampullary cancer. Experience of 31 cases. *Surgery* 1986;100:489-493.
4. Knox RA, Kingston RD.: Carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1986;73:72-73.
 5. Robertson JFR, Imrie CW, Hold DJ, Carter DC, Blumgart LH.: Management of periampullary carcinoma. *Br J Surg* 1987;74:816-819.
 6. Neoptolemos JP, Talbot IC, Carr-Locke DL, et al.: Treatment and outcome in 52 consecutive cases of ampullary carcinoma *Br J Surg* 1987;74:957-961.
 7. Braasch JW.: Periampullary and pancreatic cancer. In *Surgery of the liver and biliary tract*. Ed. Blumgart LH, Churchill Livingstone Edinburgh 1988;66:855.
 8. Leese T, Neoptolemos JP, West KP, Talbot IC, Carr-Locke DL.: Tumours and pseudotumours of the region of the ampulla of Vater: an endoscopic, clinical and pathology study. *Gut* 1986;27:1186-1192.
 9. Leung JWC, Emery R, Cotton PB, Russell RCG, Vallon AG, Mason RR.: Management of malignant obstructive jaundice at The Middlesex Hospital. *Br J Surg* 1983;70:584-586.
 10. Kiil J, Kruse A, Rokkjaer M.: Endoscopic biliary drainage. *Br J Surg* 1987;74:1987-1990.
 11. Seyrig JA, Liguory C, Meduri B, Ink O, Buffet C.: Endoscopie dans les tumeurs de la region oddierme. Possibilités diagnostiques et thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:103.
 12. Huibregtse K, Schneider B, Rawns E, Tytgat GNJ.: Carcinoma of the ampulla of Vater. The role of endoscopic drainage. *Surg Endosc* 1987;1:79.
 13. Schlippert W, Lucke D, Anuras S, Christensen J.: Carcinoma of the papilla of Vater. A review of fifty-seven cases. *Am J Surg* 1978;135:754-770.
 14. Walsh DB, Eckhauser FE, Cronenwett JL, Turncolte JG, Lindenauer SM.: Adenocarcinoma of the papilla of Vater. Diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1982;195:152-157.
 15. Hatfield ARW, Tobias R, Terblanche J.: Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;ii:896-899.
 16. Spear AG, Cotton PB, Russell RCG.: Randomized trial endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;i:57-62.
 17. Cotton PB, Burney PGJ, Mason RR.: Transnasal bile duct catheterisation after endoscopic sphincterotomy. *Gut* 1979;20:295-297.
 18. Soehendra N, Reynders-Frederix V.: Palliative dile duct drainagea new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980;12:8-11.
 19. Huibregtse K, Haverkamp HJ, Tytgat GNJ.: Transpapillary positioning of a large 3.2 biliary endoprosthesis. *Endoscopy* 1981;13:217-219.
 20. Marks WM, Freeny P, Ball TJ, Gannan RM.: Endoscopic retrograde biliary drainage. *Radiology* 1984;152:357-360.
 21. Bickerstaff KL, Berry AR, Chapman RW, Britton BJ.: Endoscopic sphincterotomy for the palliation of ampullary carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:160-162.
 22. Huibregtse K, Tytgat GNJ.: Carcinoma of ampulla of Vater. The endoscopic approach. *Endoscopy* 1988;20:223-226.
 23. Huibregtse K, Katon RM, Tytgat GNJ.: Precut papillotomy via fine-needle knife papillotome: a safe and effective technique. *Gastrointest Endosc* 1986;32:403.
 24. Speer AG, Cotton PB, Rode J.: Biliary stent blockage with bacterial biofilm: a light and electron microscopy study. *Ann Intern Med* 1988;108:546-553.
 25. Matsuda Y, Shimakura K, Akamatsu T.: Factors affecting the patency of stents in malignant obstructive disease: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:843-849.
 26. Smit JM, Out MMJ, Groen AK.: A placebo-controlled study on the efficacy of aspirin and dococycline in preventing clogging of biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 1989;35:485-489.
 27. Leung JWC, Banez VP.: Clogging of biliary stents: mechanisms and possible solutions. *Dig Endosc* 1990;2:97-104.
 28. Browne S, Schmalz M, Greenen J, Venu R, Johnson GK.: A comparison of biliary and pancreatic stent occlusion in antibioticcoated vs conventional stents. *Gastrointest Endosc* 1990;36:A206.
 29. Leung JWC, Lau GTC, Sung JYJ, Costerton JW.: Decreased bacterial adherence to silver-coated stent material: an in vitro study. *Gastrointest Endosc* 1992;38:338-340.