Η συμβολή της άμεσης χολαγγειοσκόπησης με SpyGlass Direct Visualization System

στη διερεύνηση, διάγνωση και θεραπεία νοσημάτων των χοληφόρων

ΧΡΗΣΤΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΙΑΝΝΟΥΣΗΣ
Ειδικευόμενοι Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Μια από τις πιο δύσκολες νοσολογικές οντότητες που αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό Γαστρεντερολόγο και τον επεμβατικό ενδοσκόπο σε ότι αφορά στη διερεύνηση, διάγνωση και θεραπεία, είναι οι στενώσεις του χοληφόρου δένδρου. Η διαφορική διάγνωση της φύσης της στένωσης είναι μείζονος σημασίας και όπως θα αναπτυχθεί στη συνέχεια, παρά την τεχνολογική πρόοδο και τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους, η ακριβής διάγνωση παραμένει προβληματική.

Οι στενώσεις του χοληφόρου δένδρου διακρίνονται σε καλοήθους και κακοήθους αιτιολογίας[1]. Στην πλειοψηφία τους, οι καλοήθεις στενώσεις στην πύλη του ήπατος είναι ιατρογενείς και παρατηρούνται συνήθως μετά χολοκυστεκτομή, ενώ ακολουθούν οι στενώσεις φλεγμονώδους αιτιολογίας, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, το σύνδρομο Mirizzi, η δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi, οι μετακτινικές, οι μετατραυματικές, μετά ορθότοπη μεταμόσχευση ήπατος και άλλες σπανιότερες. Οι πιο συχνές αιτίες κακοήθων στενώσεων του χοληφόρου δένδρου είναι το χολαγγειοκαρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Στη διαφορική διάγνωση των στενώσεων των ενδοηπατικών και των εξωηπατικών χοληφόρων έχουν προσφέρει κατά χρονολογική σειρά το διακοιλιακό U/S, η CT, η MRI/MRCP, το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) και σε εξειδικευμένα κέντρα του εξωτερικού το ενδοαυλικό ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (IDUS). Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζεται στις στενώσεις των χοληφόρων και η μέθοδος της Confocal Endomicroscopy, η οποία δίνει "in vivo" ιστοπαθολογική εικόνα του βλεννογόνου των χοληφόρων[2-11].

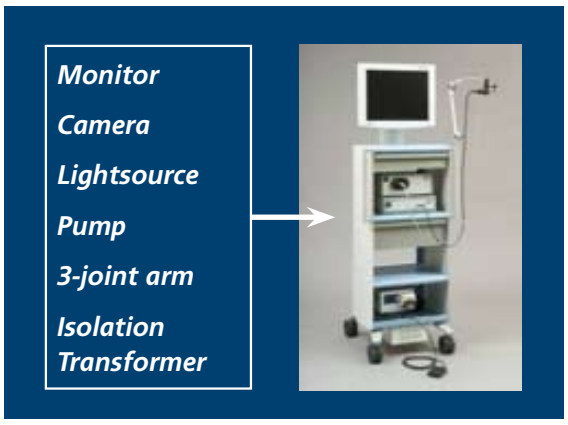
Παραταύτα, η διάγνωση της φύσης της στένωσης δεν είναι πάντα ξεκάθαρη. Συχνά οι καλοήθεις στενώσεις απεικονιστικά δίδουν την εντύπωση πάχυνσης του τοιχώματος των χοληφόρων και μιμούνται τις κακοήθειες, ενώ σε άλλες περιπτώσεις ενδοαυλικές πολυποειδείς βλάβες περιγράφονται ως ευμεγέθεις λίθοι.

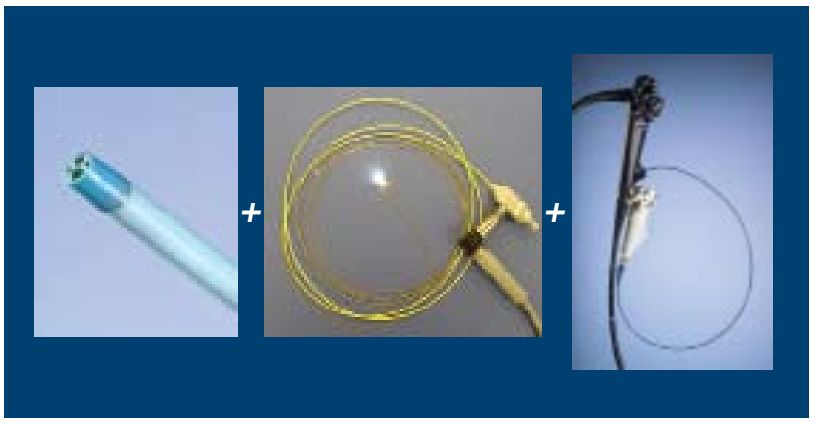
Επομένως, σε κάποιους ασθενείς παρά την ενδελεχή διερεύνηση με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους η φύση της στένωσης παραμένει άγνωστη. Σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών απαιτείται διερεύνηση με νεότερες επεμβατικές ενδοσκοπικές τεχνικές. Απώτερος στόχος η λήψη υλικού από την «ύποπτη» βλάβη και η κυτταρολογική ή/και ιστολογική τεκμηρίωση κακοήθειας με σκοπό την περαιτέρω αντιμετώπιση με συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία.

Αρχικά υπήρξε η υπόθεση ότι η λήψη βιοψιών από τα χοληφόρα αγγεία υπό άμεση όραση μέσω ινοπτικού χολαγγειοσκόπιου με διαδερμική διηπατική προσπέλαση μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση[12]. Ωστόσο, η διαδερμική προσέγγιση συνιστά μια αιματηρή επεμβατική πράξη, η οποία απαιτεί παρακέντηση του ήπατος με όλες τις επιπλοκές που αυτό συνεπάγεται.

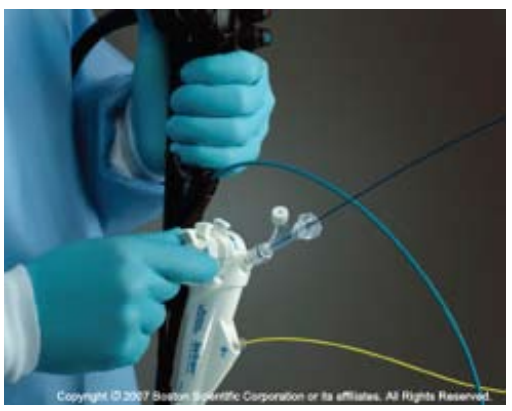
Η ERCP άνοιξε νέους δρόμους στη διερεύνηση των στενώσεων των χοληφόρων, των ελλειμμάτων πλήρωσης αυτών, καθώς και στη θεραπεία της λιθίασης, γιατί επιτρέπει λήψη κυτταρολογικού υλικού με βούρτσα (brushing), λήψη βιοψιών δια λεπτής λαβίδας υπό άμεσο ακτινοσκοπικό έλεγχο και ενδοαυλική προσπέλαση της βλάβης για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς (τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης).

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος λήψης





Σχήμα 2. *Spyglass setup.*

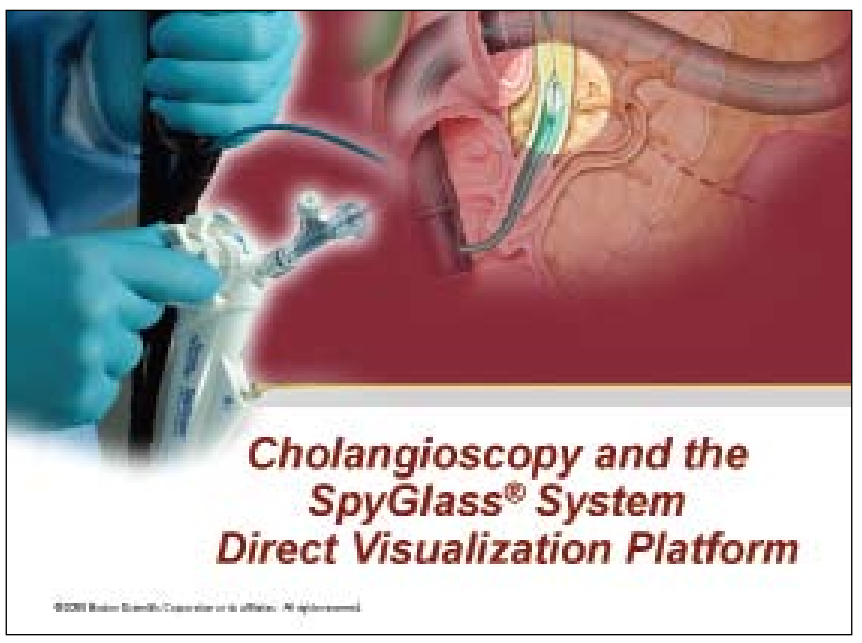


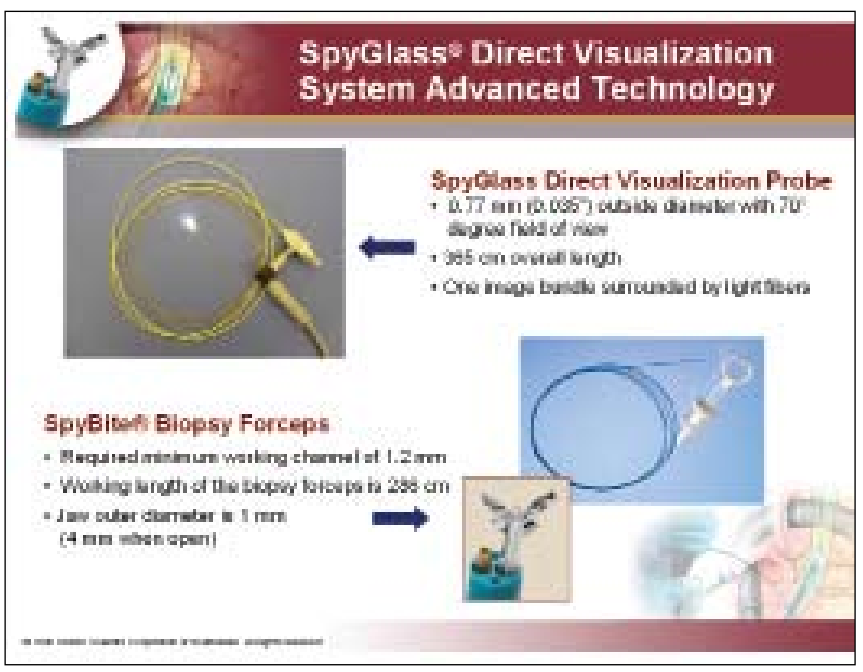
υλικού κατά την ERCP, η λήψη κυτταρολογικής εξέτασης με βούρτσα, εμφανίζει σε όλες τις μελέτες χαμηλή ευαισθησία[13]. Υπάρχει η υπόθεση ότι η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης στη διάγνωση κακοήθειας στο μέλλον θα βελτιωθεί λόγω νέων προηγμένων μεθόδων αναγνώρισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών, όπως η Digital Image Analysis (DIA) και η Fluorescence in situ Hybridization (FISH), μέθοδοι όμως που ακόμα είναι σε ερευνητικό στάδιο[14]. Συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι και η ιστολογική εξέταση βιοψιών από νεοπλασματικές στενώσεις των χοληφόρων υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο εμφανίζει εξίσου χαμηλή ευαισθησία[15-16].

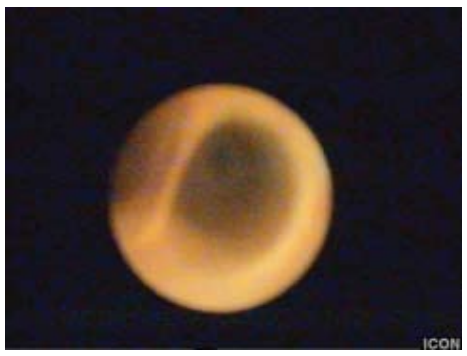
Επομένως, η ανεύρεση της κατάλληλης μεθόδου ή συνδυασμού μεθόδων οι οποίες θα πιστοποιήσουν εκτός από απεικονιστικά και ιστολογικά την ακριβή διάγνωση της «ύποπτης για κακοήθεια» στένωσης παραμένει πρόκληση.

Τα κλασικά ινοπτικά χοληδοχοσκόπια (baby scopes ή daughter scopes) δεν έτυχαν ευρείας αποδοχής στην κλινική πράξη στη διερεύνηση του χοληφόρου δένδρου λόγω τεχνικών περιορισμών, όπως η δυσκολία στο χειρισμό, η ανάγκη για δεύτερο ενδοσκόπο, η έλλειψη καναλιών εργασίας, το μεγάλο κόστος αγοράς και η ευθραυστότητά τους με σημαντικό κόστος επισκευής[17].

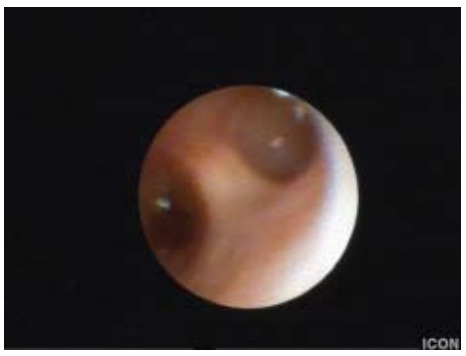
Το SpyGlass Direct Visualization System (DVS) της Boston Scientific (Natick, Boston, Massachusetts, USA) ήρθε να διορθώσει τα λάθη του παρελ-



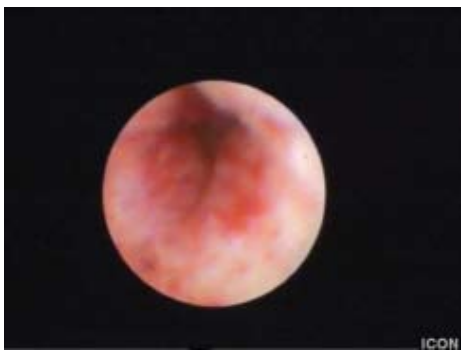




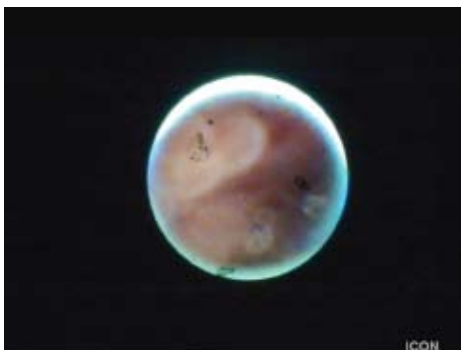
Φυσιολογικός βλεννογόνος χοληδόχου πόρου - Εκβολή κυστικού πόρου.



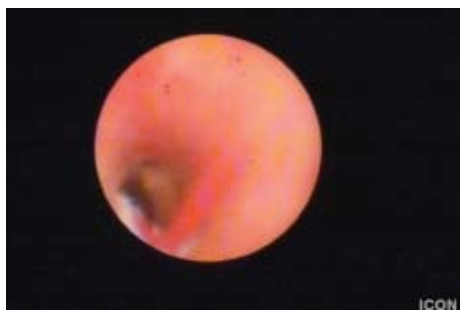
Φυσιολογικός διχασμός κοινού ηπατικού πόρου σε ΔΕ και ΑΡ ηπατικό.



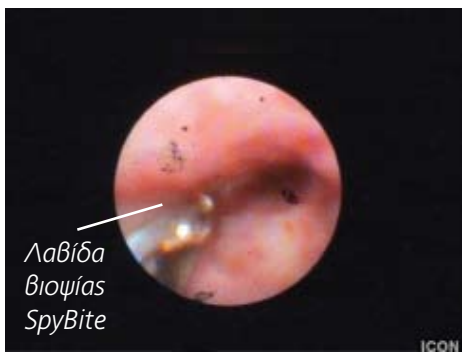
Κακοήθης στένωση ΧΔΠ –ΧολαγγειοCa (ιστολογική με λαβίδα SpyByte).



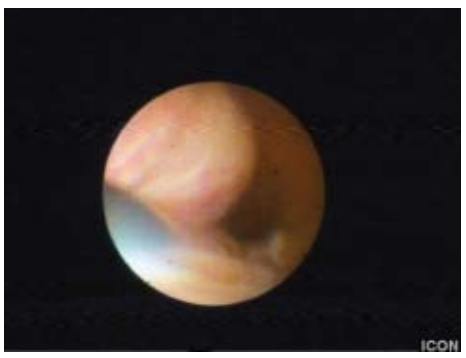
Κακοήθης στένωση ΧΔΠ λόγω διήθησης αυτού από ευμέγεθες IPMN κεφαλής παγκρέατος (ιστολογική με λαβίδα SpyByte).



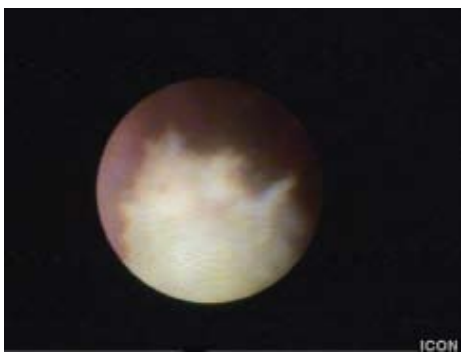
Φλεγμονώδης στένωση κοινού ηπατικού πόρου σε ασθενή με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ιστολογική: στοιχεία χρόνιας φλεγμονής χωρίς στοιχεία κακοήθειας).



Κακοήθης στένωση περιφερικού ΧΔΠ – ΧολαγγειοCa (ιστολογική εξέταση).



Βλεννογόνος ΧΔΠ φυσιολογικός. Παρατηρείται πίεση εκ των έξω.



Λιθίαση παγκρεατικού πόρου σε νέα ασθενή με χρόνια ασβεστοποιό παγρεατίτιδα.

θόντος. Είναι ένα νέου τύπου εύκαμπτο χοληδοχοσκόπιο, το οποίο αναμένεται να προσφέρει στον τομέα της επεμβατικής ERCP. Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματά του σε σχέση με τα παλαιότερα χοληδοχοσκόπια είναι ότι πρακτικά πρόκειται για ένα πλαστικό ενδοσκόπιο - καθετήρα μιας χρήσης, το χειριστήριο του οποίου προσαρμόζεται ακριβώς κάτω από το χειριστήριο του κλασσικού ενδοσκοπίου πλάγιας όρασης, ενώ ο καθετήρας - χολαγγειοσκόπιο (SpyScope) λόγω της μικρής εξωτερικής του διαμέτρου (10Fr) προωθείται εντός του χοληδόχου πόρου διαμέσω του καναλιού εργασίας του κλασικού ενδοσκοπίου. Το SpyScope έχει κατευθυντικότητα σε τέσσερις διευθύνσεις λόγω των χειριστηρίων που διαθέτει και το χειρίζεται ένας μόνο ενδοσκόπος. Διαθέτει κανάλι δια του οποίου προωθείται η οπτική ίνα (η οποία συνδέεται σε ξεχωριστή πηγή φωτός και αυτόνομη μονάδα επεξεργασίας εικόνας), κανάλι εργασίας το οποίο προσφέρει δυνατότητα λήψης στοχευμένων βιοψιών δια λεπτής λαβίδας (SpyBite) και δύο ανεξάρτητα κανάλια έγχυσης φυσιολογικού ορού. Με την έγχυση φυσιολογικού ορού εντός του χοληδόχου πόρου επιτυγχάνονται πλύσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ενδοσκοπικής εικόνας, με σκοπό τη λήψη των κατάλληλα στοχευμένων βιοψιών.

Υπάρχει η υπόθεση η οποία μένει να αποδειχθεί ότι εάν κατά την χολαγγειοσκόπηση ο βλεννογόνος των χοληφόρων παρατηρείται εξέρυθρος, εύθρυπτος, ανώμαλος, με προσεκβολές, επάρματα ή πολυποειδείς υπεγέρσεις και παρατηρείται «νεοαγγείωση» αυτού, τότε η πιθανότητα η στένωση να οφείλεται σε μιτωτική νόσο είναι πολύ υψηλή.

Ένδειξη για άμεση χολαγγειοσκόπηση με σύστημα SpyGlass αποτελούν οι στενώσεις του χοληφόρου συστήματος και ενίοτε κάποια ελλείμματα πλήρωσης αυτών, η χοληδοχολιθίαση όταν αποτύχουν οι κλασικοί τρόποι αφαίρεσης λίθων με μπαλόνι, καλάθι ή μηχανικό λιθοθρύπτη (εφαρμόζοντας ηλεκτροϋδραυλική λιθοθρυψία ή Laser) και πιθανώς η επιτήρηση της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (λόγω του αυξημένου κινδύνου να συνυπάρχει χολαγγειοκαρκίνωμα).

Πρόσφατα, στο πλαίσιο του 3ου Διεθνούς Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου επεμβατικής ενδοσκόπησης που έλαβε χώρα στην Αθήνα το Μάιο του 2010 και διοργανώθηκε από τις Γαστρεντερολογικές Κλινικές του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, του 251 ΓΝΑ και του 401 ΓΣΝΑ, στην αίθουσα ERCP του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, ο D. Pleskow από το Beth Israel Deaconess της Βοστώνης προέβη επιτυχώς σε χολαγγειοσκόπηση με SpyGlass και λιθοθρυψία με Laser σε ασθενή που έφερε ευμεγέθη λίθο χοληδόχου πόρου διαμέτρου 3cm, ο οποίος δεν μπορούσε να αφαιρεθεί με τους κλασικούς τρόπους (μπαλόνι, καλάθι, μηχανικός λιθοθρύπτη).

Τα τελευταία χρόνια διαφαίνεται αυξημένο ενδιαφέρον για το σύστημα SpyGlass στη διεθνή βιβλιογραφία, με πληθώρα μελετών, ενώ το ενδιαφέρον εστιάζεται πέραν της χολαγγειοσκόπησης, της λήψης βιοψιών και της λιθοθρυψίας και σε άλλες εφαρμογές, όπως η διερεύνηση του παγκρεατικού πόρου, η αφαίρεση ξένων σωμάτων από τα χοληφόρα (stent migration), η παροχέτευση της χοληδόχου κύστης σε περιπτώσεις χολοκυστίτιδας με τοποθέτηση πλαστικής ενδοπρόσθεσης και άλλες, όπως η χρήση του SpyGlass εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα. Όμως, οι συγκεκριμένες ανακοινώσεις, είτε στηρίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών, είτε δημοσιεύονται ως "case reports". Αναμένονται συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες και απαιτείται χρόνος ώστε η νέα μέθοδος να λάβει τη θέση που πραγματικά της αξίζει.

Οι Y. Chen και D. Pleskow προ διετίας ήταν από τους πρώτους που ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της πρώτης εμπειρίας με το σύστημα SpyGlass σε 35 ασθενείς, από τους οποίους οι 27 εμφάνιζαν ελλείμματα πλήρωσης ή στενώσεις των χοληφόρων. Σε 9 ασθενείς διαγνώσθηκε πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, σε 9 ασθενείς ανευρέθηκαν λίθοι στο χοληδόχο πόρο, ενώ σε 5 ασθενείς διενεργήθηκε επιτυχώς ηλεκτροϋδραυλική λιθοτριψία. Η χρήση της μεθόδου κρίθηκε επιτυχής στο 91% των περιπτώσεων. Η διάγνωση δια άμεσης επισκόπησης της βλάβης είχε 100% ευαισθησία και 77% ειδικότητα. Όπου απαιτήθηκε βιοψία για να τεθεί διάγνωση, η ευαισθησία ανήλθε στο 71% και η ειδικότητα στο 100%, ενώ επιπλοκές συσχετιζόμενες με την ERCP ή/και τη μέθοδο εμφάνισε το 6% των ασθενών, με κύρια την μετά ERCP χολαγγειίτιδα[18].

Οι H. Neuhaus et al ανακοίνωσαν προ έτους τα αποτελέσματα μεγάλης διεθνούς προοπτικής μελέτης από 15 κέντρα του εξωτερικού, η οποία συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χολαγγειοσκόπηση με SpyGlass για διερεύνηση στενώσεων των χοληφόρων, με επανεκτίμηση στον ένα μήνα για όλους τους ασθενείς και με επανεκτίμηση έως και τους δώδεκα μήνες για τους ασθενείς στους οποίους ελήφθησαν βιοψίες. Στο 47% των ασθενών ελήφθησαν βιοψίες υπό άμεση χολαγγειοσκόπηση, ενώ στο 31% διενεργήθηκε μόνο χολαγγειοσκόπηση. Το 87% των ιστοτεμαχίων που ελήφθησαν κατά τη χολαγγειοσκόπηση ήταν κατάλληλα για ιστολογική εξέταση. Η βασισμένη στην χολαγγειοσκοπική εικόνα ευαισθησία για κακοήθεια έφτασε το 81%. Σε 92 ασθενείς με βιοψίες και επανεκτίμηση στους 12 μήνες, η ευαισθησία και η ειδικότητα για κακοήθεια ήταν 48% και 93% αντίστοιχα. Κύρια επιπλοκή συσχετιζόμενη με την ERCP ή/και τη μέθοδο στην επανεκτίμηση μετά από ένα μήνα ήταν η χολαγγειίτιδα[19].

Το SpyGlass είναι ένα νέο «εργαλείο» στα χέρια του επεμβατικού ενδοσκόπου και η συμβολή του αναμένεται καθοριστική, τόσο στη διάγνωση, όσο και στη θεραπεία της παθολογίας των χοληφόρων και του παγκρέατος.

Παρακάτω δίδονται κάποιες χαρακτηριστικές εικόνες χολαγγειοσκόπησης και ενδοσκόπησης του παγκρεατικού πόρου. Είναι περιπτώσεις ασθενών της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ERCP και άμεση χολαγγειοσκόπηση με SpyGlass τη χρονιά που μας πέρασε.

Βιβλιογραφία

1. William R Brugge, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Gastrointestinal Endoscopy Unit, Massachusetts General Hospital, Bile Duct Strictures, eMedicine, Updated: Mar 27 2009.
2. Singh Saluja S, Sharma R, Pal S, Sahni P, Kanti Chattopadhyay T. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: A prospective study. HPB (Oxford). 2007; 9(5):373-82.
3. Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, Eltoum IE, Jhala D, Chhieng DC, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. Clinical Gastroenterology Hepatology 2004; 2:209-13.
4. DeWitt J, Misra VL, Leblanc JK, McHenry L, Sherman S. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. Gastrointestinal Endoscopy 2006; 64:325-33.
5. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. American Journal of Gastroenterology 2004; 99:45-51.
6. Meara RS, Jhala D, Eloubeidi MA, Eltoum I, Chhieng DC, Crowe DR, et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. Cytopathology 2006; 17:42-9.
7. Rosch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. Gastrointestinal Endoscopy 2004; 60:390-6.
8. Thomas Rösch, MD, Alexander Meining, MD, Silke Frühmorgen, MD, Christian Zillinger, MD,Volker Schusdziarra, MD, Karin Hellerhoff, MD, Meinhard Classen, MD, Hermann Helmberger, MD; A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures; Gastrointestinal Endoscopy 2002; 55:870-6.
9. Peter D, Stevens, Yang K. Chen, Raj J. Shah, Ram Chuttani, Douglas K. Pleskow. Real-Time Intraductal Confocal Microscopy During ERCP: Feasibility and Technical Considerations, Gastrointestinal Endoscopy, April 2009; 69(5):AB267.
10. Michael B, Wallace, Alexander Meining, Stephan Miehlke, Thomas Rosch, Heiko Pohl, Charles J. Lightdale, Bernard Filoche, David L, Carr-Locke, Emmanuel Coron, Jacques Moreau, Erwan Bories, Carsten Schmidt, Matthias Löhr, Paul Fockens. Safety of Intravenous Fluorescein for Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE): A Multicenter Study, Gastrointestinal Endoscopy, April 2009; 69(5):AB367-AB368.
11. Valentin Becker, Tom Vercauteren, Claus Hann von Weyhern, Christian Prinz, Roland M Schmid, Alexander Meining. High-resolution miniprobe-based confocal microscopy in combination with video mosaicing, Gastrointestinal Endoscopy, November 2007; 66(5):1001-1007.
12. Hwang MH, Tsai CC, Chou CY, et al. Percutaneus cholangiofiberscopic endoluminal forceps biopsy of intrabile duct diseases. Hepatogastroenterology 1998Q; 45:2073-8.
13. Fukuda - Gastrointestinal Endoscopy 2005; 62(3).
14. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, Sebo TJ, Kremers WK, Roberts LR, et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. Gastroenterology 2006; 131:1064-72.
15. Ponchon - Gastrointestinal Endoscopy December; 42(6):565-72
16. De Bellis M, Sherman S, Fogel EL et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (part 2). Gastrointestinal Endoscopy 2002; 56:720-30.
17. Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Tsuchiya S, Saisyo H. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bileduct lesions. Gastrointestinal Endoscopy 2005; 62:374-82.
18. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatoscopy system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). Gastrointestinal Endoscopy 2007; 65:832-841.
19. Neuhaus H, Parsi MA, Binmoeller K, Stevens PD, Sherman S., Pleskow DK, Hawes R, Slivka A, Petersen BT, Ponchon T, Haluszka O, Costamagna G, Deviere J, Meisner S, Chen YK. Peroral cholangioscopy (POC) for biliary strictures and bile duct stones – an international registry using SpyGlass; Endoscopy 2009; 41 (Suppl 1) A24.

IG