



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ
ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΚΑΛΑΪΤΖΑΚΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**

**ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΗ
80010114002756
ΑΘΗΝΑ, 2022**



MASTER THESIS

**BILIARY STENTING IN PATIENTS WITH
PANCREATICOBILIARY CANCER**

**SUPERVISOR: ASSISTANT PROFESSOR OF
GASTROENTEROLOGY KALAITZAKIS EVANGELOS, MD, PhD**

**MICHAILIDOU STYLIANI, MD
80010114002756
ATHENS, 2022**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης που απονέμει το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε από τη κάτωθι τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

Καλαϊτζάκης Ευάγγελος

Επίκουρος Καθηγητής
Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής
Κρήτης

Γεωργακόπουλος
Ιωάννης

Επίκουρος Καθηγητής
Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Λασηθιωτάκης
Κωνσταντίνος

Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής
Ιατρικής Σχολής Κρήτης

Στη Σοφία, που μου γνώρισε την Ογκολογία μέσα από τη
γλυκιά και ανθρώπινη σκοπιά της, στα πρώτα μου βήματα

και

στο Γιώργο, για τη συνεχή και έμπρακτη υποστήριξη σε κάθε
προσωπικό και επαγγελματικό βήμα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣ.....	9
1.2	ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	10
1.3	ΕΙΔΗ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ.....	12
1.4	ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ (ERCP).....	16
1.5	ΕΙΔΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ.....	18
1.5.1	ΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ (PLASTIC STENTS).....	19
1.5.2	ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ (METAL STENTS).....	20
1.6	ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ.....	22
1.6.1	ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ (UNILATERAL PLACEMENT).....	22
1.6.2	ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ (BILATERAL PLACEMENT).....	24
1.7	ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΔΙΗΠΑΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (PTC).....	27
2	ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ	30
2.1	ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ.....	31
2.1.1	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ.....	31
2.1.2	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ.....	32
2.1.3	ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ Ή ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ;.....	34
2.1.4	ΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΝΑΝΤΙΟΝ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ.....	34
2.2	ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ.....	37
2.2.1	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ.....	37
2.2.2	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ.....	40
2.3	ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....	44
2.3.1	Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ.....	44
2.3.2	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	46
2.3.3	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΡΑΔΙΟΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ.....	46
2.3.4	ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ ΕΚΛΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (DRUG - ELUTING STENTS).....	47
3	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ ΣΥΖΗΤΗΣΗ	48
4	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	49

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η απόφραξη του χοληφόρου δέντρου και η επακόλουθη εμφάνιση αποφρακτικού ίκτερου, αποτελούν μια κοινή και ιδιαίτερα σύνθετη κλινική οντότητα σε περιπτώσεις κακοήθων νεοπλασματικών όγκων του παγκρέατος και των χοληφόρων αγγείων. Η αντιμετώπιση της, ανάλογα με την εντόπιση και το στάδιο της νόσου που την προκαλεί είναι ιδιαίτερη σημαντική, καθώς μπορεί να επηρεάζει όχι μόνο την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και τη συνολική θεραπευτική προσέγγιση - την μετεγχειρητική περίοδο, την εμφάνιση επιπλοκών αλλά και την επιβίωση των ασθενών. Η έννοια της θεραπευτικής ενδοσκοπησης από την έναρξη της εφαρμογής της το 1974, έχει παρουσιάσει μια τρομερή εξέλιξη, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία. Η Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) διαδραματίζει ένα ζωτικό ρόλο στη μη - χειρουργική αντιμετώπιση μίας σειράς διαταραχών του παγκρέατος και των χοληφόρων αγγείων, και συγκεκριμένα στην τοποθέτηση ενδοπροθέσεων σε κακοήθη απόφραξη χολαγγείων, τόσο προεγχειρητικά όσο και παρηγορητικά. Η επιλογή του υλικού και του είδους των ενδοπροθέσεων όπως και η τεχνική τοποθέτησης φαίνεται πως καθορίζουν σημαντικά την επιτυχία της παροχέτευσης, τη βατότητα των ενδοπροθέσεων, την ανάγκη επαναπαρέμβασης και τελικά την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών. Πέρα, όμως από την ERCP, υπάρχουν εναλλακτικές τεχνικές παροχέτευσης όπως η διαδερμική διηπατική παροχέτευση (PTBD), αλλά και νεότερες τεχνικές, όπως η χρήση του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος (EUS – BD), της Φωτοδυναμικής Θεραπείας (PDT) και της Ενδοαυλικής Χρήσης Ραδιοσυχνότητων (RFA).

ABSTRACT

Biliary obstruction and subsequent obstructive jaundice, comprise common but particularly complex clinical situations in cases of biliary and pancreatic malignancies. Treatment of malignant biliary obstruction depends on the site and the stage of malignant disease and contributes in total therapeutic approach affecting postoperative period, adverse events, quality of life and survival of the patients. Therapeutic endoscopy has incredibly developed since 1975, when it was firstly introduced. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) plays a crucial role in non – surgical treatment of various diseases of the pancreas and the biliary tract, especially in malignant biliary obstruction with the use of biliary stenting either preoperatively or during palliative treatment. The success of stent placement, stent patency, re-intervention rates, quality of life and total survival of the patients can be determined by a number of factors including stent type, material as well as insertion technique. Recently, novel technical modalities have been developed, including Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage (PTBD), Endoscopic Ultrasound Biliary Drainage (EUS – BD), Photodynamic Therapy (PDT) and use of Radiofrequency Ablation (RFA).

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Παγκρεατικός Καρκίνος, Χολαγγειοκαρκίνωμα, Κακοήθης Απόφραξη Χοληφόρων, Στεντ, Παροχέτευση Χοληφόρων

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η σε βάθος διερεύνηση της παροχέτευσης κακοήθους απόφραξης χοληφόρων, σε κακοήθη νεοπλάσματα του παγκρέατος και των χοληφόρων. Μετά από μελέτη των διαφορετικών τύπων ενδοπροθέσεων και των τεχνικών τοποθέτησης τους, διενεργήθηκε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, ώστε να παρουσιαστούν τα νεότερα δεδομένα στην προεγχειρητική παροχέτευση, αλλά και την παρηγορητική παροχέτευση χοληφόρων. Τέλος, αναπτύχθηκαν κάποιες εναλλακτικές τεχνικές παροχέτευσης, που αποτελούν σύγχρονα πεδία έρευνας με μελλοντικές προοπτικές περαιτέρω ανάπτυξης και εφαρμογής.

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣ

Ο ρόλος της *χολής* στην ομοίωση και φυσιολογία του ανθρώπινου σώματος έχει αναγνωριστεί από τους αρχαίους χρόνους. Σύμφωνα με την Ιπποκρατική Ιατρική, η ασθένεια προκύπτει από την διαταραχή (δυσκρασία) των τεσσάρων χυμών του σώματος - του αίματος, το φλέγματος, της κίτρινης και της μαύρης χολής – οι οποίοι βρίσκονται σε ισορροπία.

Στη σύγχρονη ιατρική, η *χολή* αναφέρεται σε μία ουσία που αποτελείται από χολικά άλατα, χοληστερόλη και άλλα οργανικά συστατικά και συντίθεται συνεχώς από τα ηπατοκύτταρα. Ο ρόλος της χολής είναι ζωτικής σημασίας στην πέψη και απορρόφηση του λίπους καθώς και στην έκκριση σημαντικών προϊόντων μεταβολισμού, όπως η χολερυθρίνη και περίσσεια χοληστερόλης.

Η *χολή* αρχικά εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα σε ένα αρχικό έκκριμα που περιλαμβάνει μεγάλα ποσά χολικών οξέων, χοληστερόλης και άλλων οργανικών συστατικών με κατεύθυνση προς τα μικροσκοπικά *χοληφόρα τριχοειδή* που βρίσκονται ανάμεσα στα ηπατοκύτταρα των *ηπατικών πεταλιών*. Στη συνέχεια, η *χολή* ρέει προς τα μεσολοβίδια διαφράγματα, όπου τα *χοληφόρα τριχοειδή* αποχετεύονται στα *τελικά χοληφόρα αγγεία* και σε προοδευτικά μεγαλύτερους πόρους καταλήγοντας στον *ηπατικό χοληφόρο πόρο (δεξιό και αριστερό)* και στον *κοινό ηπατικό πόρο*. Κατά την πορεία αυτή, μία δευτερεύουσα έκκριση που αποτελείται από υδατικό διάλυμα ιόντων νατρίου και διττανθρακικών ιόντων εκκρίνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα που επικαλύπτουν τα σωληνάκια και τους πόρους. Η έκκριση αυτή διεγείρεται από την σεκρετίνη ή εκκριματίνη.¹

Από τους πόρους, η *χολή* είτε φέρεται κατευθείαν προς το δωδεκαδάκτυλο, είτε εκτρέπεται με τον *κυστικό πόρο* προς τη *χοληδόχο κύστη*, όπου φυσιολογικά αποθηκεύεται και συγκεντρώνεται μέχρι να απαιτηθεί να διοχετευθεί προς το δωδεκαδάκτυλο. Η απελευθέρωση της χολής από την χοληδόχο κύστη και η χαλάρωση του σφιγκτήρα του Oddi, ο οποίος περιβάλλει τον κοινό χοληδόχο πόρο, ρυθμίζεται από την έκκριση της ορμόνης *χολοκυστοκινίνη* από το δωδεκαδάκτυλο.

Η απόφραξη του συστήματος παροχέτευσης της χολής που οδηγεί σε διαταραχή της ροής της από το ήπαρ προς τον εντερικό σωλήνα αναφέρεται ως *χολόσταση*.²

1.2 ΒΑΣΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο δεξιός (right hepatic duct) και αριστερός ηπατικός πόρος (left hepatic duct) αναδύονται από το ήπαρ και ενώνονται στο δεξί άκρο της πύλης του ήπατος (η εγκάρσια σχισμή στη σπλαχνική επιφάνεια του ήπατος, επίσης γνωστή ως hilum ή porta hepatitis) για να σχηματίσουν τον κοινό ηπατικό πόρο (common hepatic duct). Ο κοινός ηπατικός πόρος έχει, κατά μέσο όρο, μήκος 4εκ και πλάτος περίπου 4χιλ. Ενώνεται στη δεξιά πλευρά του, σε οξεία γωνία με τον κυστικό πόρο (cystic duct) , οποίος συνδέει τη χοληδόχο κύστη με τον κοινό ηπατικό πόρο.³

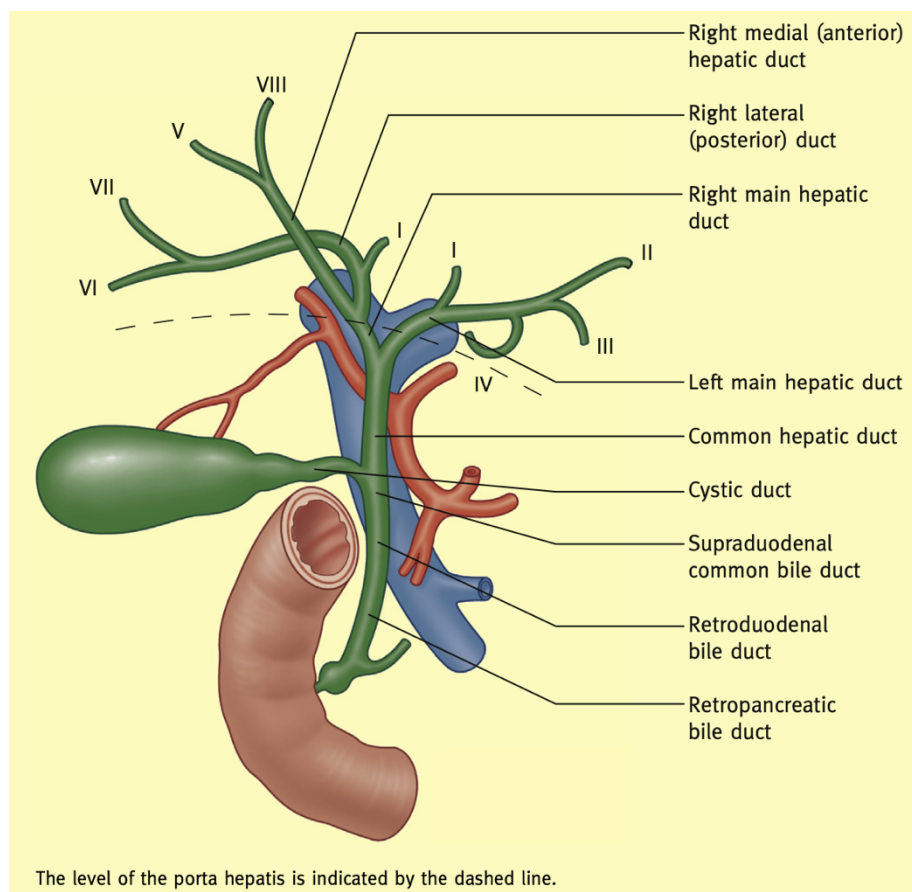
Ο κυστικός πόρος έχει μήκος 3 - 4εκ και πλάτος περίπου 3χιλ. Από την έκφυση του στο λαιμό της χοληδόχου κύστης, περνά οπίσθια, κατώτερα και διάμεσα για να ενωθεί με τον ηπατικό πόρο και να σχηματίσει τον κοινό χοληδόχο πόρο. Σε ποσοστό 1% ο κυστικός πόρος εκβάλλει στον δεξιό ηπατικό πόρο. Η βλεννογόνος επένδυση του κυστικού πόρου συχνά ανυψώνεται σε μια σπειροειδή πτυχή που ονομάζεται σπειροειδής βαλβίδα του Heister.³

Ο Abracham Vater ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το 1720 την ανατομική περιοχή εκβολής του χοληδόχου πόρου στο δωδεκαδάκτυλο την οποία ονόμασε "Papilla", δηλαδή θηλή. Ο Rugerto Oddi το 1887 περιέγραψε την ύπαρξη ανεξάρτητου ανατομικά σφιγκτηριακού μηχανισμού στην εκβολή του παγκρεατικού και του χοληδόχου πόρου στο δωδεκαδάκτυλο, που ονομάστηκε «σφιγκτήρας του Oddi».⁴

Ο χοληδόχος πόρος έχει μήκος 7,5 - 11 εκ με εσωτερική διάμετρο 6 - 8χιλ υπό κανονική φυσιολογική πίεση ενώ σχηματίζεται κοντά στο δεξί άκρο των πυλών του ήπατος από τη συμβολή του κυστικού και του κοινού ηπατικού πόρου. Αρχικά περίπου 2,5εκ πάνω από το πρώτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου και πορεύεται μέσα στο έλασσον επίπλου με κατεύθυνση προς τα κάτω, πίσω και ελαφρώς δεξιά.

Φέρεται, διαδοχικά, πίσω από την πρώτη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου για 2 - 3εκ έχοντας προς τα αριστερά του τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία (οπισθοδωδεκαδακτυλική μοίρα/ supraduodenal common bile duct) και έπειτα πίσω από την κεφαλή του παγκρέατος, για να φτάσει στην οπίσθια έσω επιφάνεια της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδάκτυλου (παγκρεατική μοίρα/ retroduodenal bile duct) για να διεισδύσει στο τοίχωμα του δωδεκαδάκτυλου (ενδοτοιχωματική μοίρα/ retropancreatic bile duct), μέσα στο οποίο, αφού πορευθεί περίπου 2εκ εκβάλλει στο φύμα του Vater. (Εικόνα 1)^{3,4}

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η εκβολή του χοληδόχου πόρου είναι κοινή με του μείζονος παγκρεατικού πόρου (πόρος του Wirsung), ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις (25%) ο μείζων παγκρεατικός πόρος εκβάλλει αμέσως κάτω από το στόμιο του χοληδόχου. Η κοινή συμβολή των πόρων προσλαμβάνει την μορφή ενός κοινού εκφορητικού πόρου, οπότε και σχηματίζεται μια διεύρυνση του αυλού, που λέγεται ηπατοπαγκρεατική λήκυθος ή λήκυθος του Vater. Η λήκυθος εκβάλλει σε ένα προεκβάλλοντα βλεννογονικό σχηματισμό μεγέθους περίπου 1εκ στο μέσον της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδάκτυλου, τη θηλή του Vater. Η συνήθης θέση της βρίσκεται σε περίπου 8-10εκ. από τον πυλωρό, στο ύψος του άνω χείλους του τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου, απέχοντας από την μέση γραμμή του σώματος περίπου 3 εκ. Ενδοσκοπικά αναγνωρίζεται ανάμεσα στις εγκάρσιες πτυχές του Kerkring ως ένα μικρό έπαρμα στην επιφάνεια μιας πτυχής του βλεννογόνου. Τόσο η θηλή όσο και τα ενδοαυλικά τμήματα του χοληδόχου και του μείζονος παγκρεατικού πόρου περιβάλλονται από λείο μυ, γνωστό και ως το σφιγκτήρα του Oddi.^{3,4}



Εικόνα 1 Σχηματική Απεικόνιση Ενδοηπατικών και Εξωηπατικών Χοληφόρων Αγγείων³

1.3 ΕΙΔΗ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ

Η βασική γνώση του μεταβολισμού της χολερυθρίνης βοηθά σημαντικά στην κατανόηση της ανάπτυξης και επιπλέον κατηγοριοποίησης της *χολόστασης* και του *ίκτηρου*, όπως περιγράφεται η κιτρινωπή χρώση των ιστών του σώματος. Ο ίκτηρος είναι το αποτέλεσμα της εναπόθεσης χολερυθρίνης και είναι ιδιαίτερα εμφανής αρχικά στον σκληρό χιτώνα του οφθαλμού, αλλά και στις μεμβράνες των βλεννογόνων ιστών - κάτω επιφάνεια της γλώσσας - και στο δέρμα. Η χολερυθρίνη μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε δύο τύπους την άμεση (συζευγμένη), που είναι υδατοδιαλυτή και την έμμεση (ασύζευκτη), η οποία είναι λιποδιαλυτή.

Η *ασύζευκτη χολερυθρίνη* δημιουργείται από την δραστηριότητα της ρεδουκτάσης της biliverdin στο πρόδρομο μόριο biliverdin, ένα προϊόν καταβολισμού της αίμης στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΚ), κυρίως στο σπλήνα και στον μυελό των οστών. Η *ασύζευκτη χολερυθρίνη* είναι λιποδιαλυτή, δεν διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και μπορεί να κυκλοφορεί στον ορό του αίματος συνδεδεμένη την αλβουμίνη, είτε να υπάρχει ως ελεύθερο μόριο.

Μετά τη μεταφορά της στο ήπαρ και την είσοδο στα ηπατοκύτταρα, η *ασύζευκτη χολερυθρίνη* αποδεσμεύεται από την αλβουμίνη με σκοπό τη σύζευξη με γλυκουρονίδια (μετατροπή σε *άμεση χολερυθρίνη*), ώστε να καταστεί υδατοδιαλυτή και να αποβληθεί με τη χολή στο δωδεκαδάκτυλο. Η *ασύζευκτη χολερυθρίνη* αποδεσμεύεται από την αλβουμίνη στα ηπατικά κολλοειδή, μεταφέρεται στην μεμβράνη του ηπατοκυττάρου και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα όπου συνδέεται με μία πρωτεΐνη την λιγανδίνη – αποτρέποντας την παλινδρόμηση στο πλάσμα - και μεταφέρεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) για σύζευξη. Στο ΕΔ συνδέεται με γλυκουρονικό οξύ και μετατρέπεται έτσι σε υδατοδιαλυτή *συζευγμένη χολερυθρίνη* υπό τη δράση του ενζύμου ουριδινό-διφωσφογλυκουρονυλ-τρανσφεράση [UDP-glucuronosyltransferase (UGT)].

Από την μεμβράνη των χοληφόρων σωληναρίων, η συζευγμένη χολερυθρίνη μεταφέρεται με τη μορφή μονογλυκουρονιδίων, αλλά κυρίως διγλυκουρονιδίων στη χολή και απεκκρίνεται στον δωδεκαδάκτυλο. Στον τελικό ειλέο και στο παχύ έντερο, η συζευγμένη χολερυθρίνη με την επίδραση του μικροβιακού καταβολισμού υδρολύεται σε ασύζευκτη χολερυθρίνη, η οποία μετατρέπεται σε ουροχολινογόνο (urobilirubin), το οποίο μεταβολίζεται περαιτέρω σε κοπροχολινογόνο (stercobilinogen) και στη συνέχεια σε κοπροχολίνη (stercobilin). Η κοπροχολίνη είναι αυτή που προσδίδει στα κόπρανα το χαρακτηριστικό καφέ χρώμα τους. Η

υπόλοιπη ποσότητα του ουροχολινογόνου επαναρροφάται, κυκλοφορεί στο αίμα και στο τέλος εκκρίνεται στα ούρα μαζί με μια οξειδωμένη μορφή, την ουροχολίνη (urobilin).⁵

Η ασύζευκτη χολερυθρίνη είναι συνδεδεμένη με αλβουμίνη, δεν διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και γι' αυτό δεν είναι ανιχνεύσιμη στα ούρα (έμμεση υπερχολυερυθρουαιμία, αχουλορικός ίκτερος).

Η συζευγμένη χολερυθρίνη διηθείται στα νεφρικά σπειράματα, επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμμένα σωληνάρια και φυσιολογικά δεν απεκκρίνεται στα ούρα. Όταν το διηθούμενο φορτίο της άμεσης χολερυθρίνης υπερβαίνει την απορροφητική ικανότητα των ουροφόρων σωληναρίων, εμφανίζεται συζευγμένη χολερυθρίνη στα ούρα (άμεση υπερχολυερυθρουαιμία, χολοστατικός ίκτερος).

Η κλινική εκδήλωση της χολόστασης μπορεί να είναι αποτέλεσμα μηχανικών αιτιών ή μεταβολικών διαταραχών. Η απόφραξη των χοληφόρων μπορεί να είναι είτε ενδοηπατική είτε εξωηπατική σε προέλευση.

Η ενδοηπατική χολόσταση μπορεί να συμβεί στο επίπεδο του κυττάρου ή της μεμβράνης κυττάρων. Παρακάτω παρατίθεται αιτία χολοστατικού ικτέρου (Πίνακας 1).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ: ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ	
Οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη	Διάφορα
Ιογενής ηπατίτιδα	Υπόταση/ Υποξία/ Καρδιακή Ανεπάρκεια
Λιπώδης νόσος ήπατος ή/ και ηπατίτιδα	Σύνδρομο Budd-Chiari
Μη αλκοολική Στεατοηπατίτιδα	Παρασιτικές Λοιμώσεις (Clonorchis sinensis, Fasciola hepatica)
Φάρμακα	Επίκτητα/ Ενδοκρινή
Χρόνια ηπατοκυτταρική βλάβη	Καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση (BRIC)
Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα	Προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση (PFIC)
Πρωτοπαθής Χολική Χολαγγειίτιδα	Χαμηλή φωσφολιπιδική χολολιθίαση (LPAC)
Φάρμακα	Θυρεοτοξίκωση
Ηπατίτιδα (ιογενής, αλκοολική, αυτοάνοση)	Σύνδρομο Alagille
Κίρρωση Οποιασδήποτε αιτιολογίας	Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων, λιπιδίων ή χολής

Πολυπαραγοντικά	Σύνδρομο Caroli
Ολική Παρεντερική Διατροφή	Εγκυμοσύνη
Συστηματική λοίμωξη	Πρωτοπορφυρία
Μετεγχειρητικά	Διηθητικές/ κοκκιωματώδεις νόσοι
Δρεπανοκυτταρική νόσος/κρίση	Αμυλοείδωση
Μεταμόσχευση οργάνων (απόρριψη, νόσος μοσχεύματος εναντίον ξενιστή, αγγειοαποφρακτική κρίση)	Λέμφωμα*
	Σαρκοείδωση
	Φυματίωση
* Σπάνια οι ασθενείς με λέμφωμα μπορεί να έχουν υπερχολυρεθρυναιμία (άμεση) απουσία όγκου του ήπατος ή εξωηπατικής απόφραξης	

Πίνακας 1. Ενδοηπατικές αιτίες χολοστατικού ίκτερου ⁶

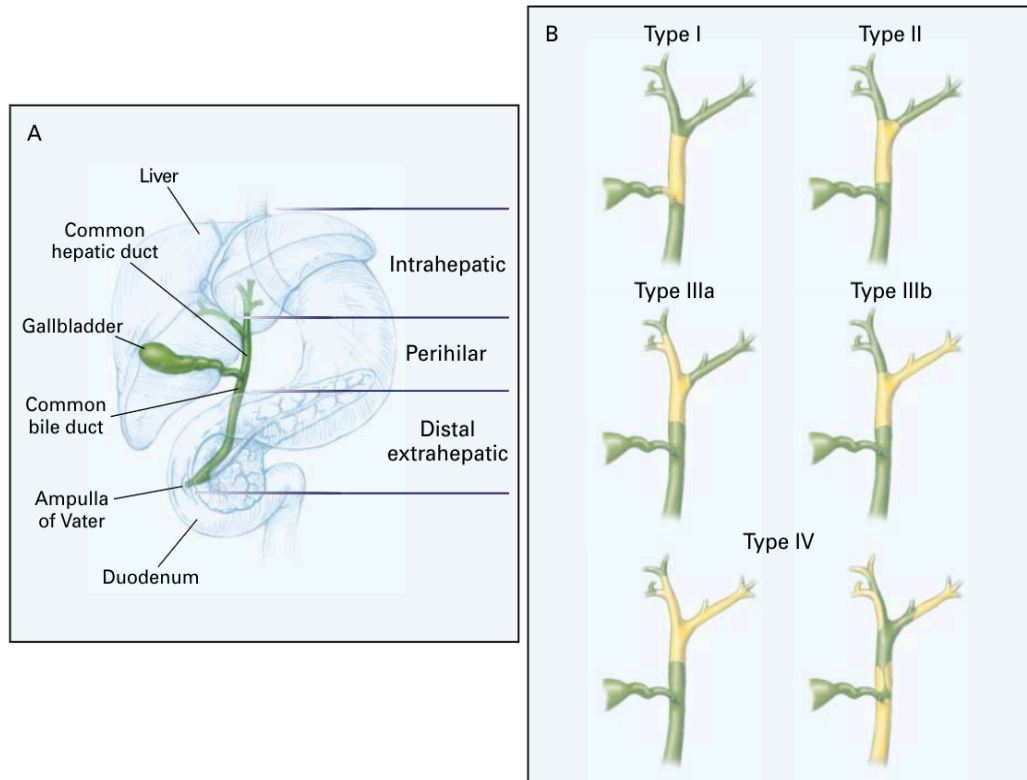
Οι εξωηπατικές αιτίες (Πίνακας 2) μπορούν περαιτέρω να ταξινομηθούν σε ενδοαυλικές, οι οποίες περιλαμβάνουν χοληδοχολιθίαση, νεοπλάσματα, στενώσεις και παρασιτικές προσβολές. Εξωαυτικά αίτια περιλαμβάνουν νεοπλάσματα, παγκρεατίτιδα, πυλαία λεμφαδενοπάθεια και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Τα νεοπλάσματα που προκαλούν επιπλέον συμπίεση των χοληφόρων περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα κακοηθειών όπως όγκοι κεφαλής παγκρέατος, περιλυκηθικές κακοήθειες και καρκινώματα της χοληδόχου κύστης που εκτείνονται μέχρι τον κοινό χοληδόχο πόρο. ⁷

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ: ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ	
Χολαγγειοπάθειες και άλλες διαταραχές των χοληφόρων	Εξωγενείς αιτίες
Χολολιθίαση, Χοληδοχολιθίαση	Παγκρεατίτιδα (οξεία και χρόνια)
Στένωση χοληφόρων μετά από επεμβατικές πράξεις	Παγκρεατικός καρκίνος
Χολαγγειοκαρκίνωμα	Πυλαία Αδενοπάθεια (Μεταστάσεις, Φυματίωση)
Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα	Περιλυκηθικοί κακοήθεις όγκοι
AIDS Χολαγγειοπάθειες (CMV, Cryptosporidium sp, HIV)	Περιλυκηθικό εκκόλπωμα
Choledochal cyst	Σύνδρομο Mirizzi
Δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi	
Παρασιτικές Λοιμώξεις (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	
Ιστιοκυτίωση X	
CMV: Κυτταρομεγαλοϊός, HIV: ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας	

Πίνακας 2. Εξωηπατικές αιτίες χολοστατικού ίκτερου ⁶

Τα χολαγγειοκαρκινώματα μπορούν να χωριστούν σε τρεις υπότυπους ανάλογα με την ανατομική τους θέση: ενδοηπατικά (περιφέρεια των χοληφόρων δεύτερης τάξης), περιπυλαία (ένανς/ και οι δύο ηπατικοί πόροι ή/ και η συμβολή τους) και περιφερικά (περιλαμβάνει τον κοινό χοληδόχο πόρο).⁸

Μια άλλη ανατομική ταξινόμηση είναι η Bismuth – Corlette όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Η ανατομική ταξινόμηση των καρκίνων του χοληφόρου δέντρου
A συνολική ταξινόμηση. **B** Bismuth ταξινόμηση, κίτρινο: όγκος, πράσινο: φυσιολογικά χοληφόρα⁶⁷

Η θεραπευτική προσέγγιση της απόφραξης των χολαγγείων που προκαλείται από εξωηπατικά νεοπλασμάτα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο αυτής της εργασίας.

ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ (ERCP)

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) αποτελεί μια προηγμένη ενδοσκοπική διαδικασία που συνδυάζει ακτινολογικές μεθόδους και πραγματοποιείται σε εξωτερική βάση, προκειμένου να απεικονιστούν τα χολικά και παγκρεατικά αγγεία και να εκτελεστούν θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ο ρόλος της ERCP είναι κυρίως θεραπευτικός, καθώς υπάρχουν άλλες διαγνωστικές μέθοδοι – μαγνητική τομογραφία/ μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία, ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα – οι οποίες παρέχουν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια χωρίς το ρίσκο και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την ERCP. Κύριες ενδείξεις για τη διενέργεια της ERCP αποτελούν χοληδοχολιθίαση, οξεία χολαγγειίτιδα, παροχέτευση κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων, μετεγχειρητικές επιπλοκές (στένωση, χολόρροια), αντιμετώπιση επιπλοκών που σχετίζονται με οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα (στένωση παγκρεατικού πόρου, λίθοι), εξωηπατικές στενώσεις που σχετίζονται με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και ενδοσκοπική θεραπεία σε ορισμένους ασθενείς με δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi.⁹

Η περίοδος πριν τη διενέργεια της ERCP περιλαμβάνει κάποιες τυπικές διαδικασίες, κοινές στις περισσότερες ενδοσκοπικές διαδικασίες, όπως η ενημέρωση και η συγκατάθεση του ασθενούς, η εκτίμηση του κινδύνου, η διαμόρφωση σχεδίου για τη χορήγηση αναισθησίας, η λήψη κλινικών αποφάσεων όσον αφορά στη προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και τη διαχείριση αντιθρομβωτικών φαρμάκων, καθώς και η καταλληλότητα της χρονικής στιγμής.⁹ Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ιστορικό αλλεργίας σε σκιαγραφικό μέσο, συνήθως, δεν απαιτούν κάποια ιδιαίτερη προεργασία - η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση σκιαγραφικού κατά τη διαδικασία είναι σπάνια, καθώς δεν χορηγείται ενδοφλέβια. Σε ασθενείς με καρδιακές εμφυτεύσιμες ηλεκτρονικές συσκευές προηγείται αξιολόγηση της συμβατότητας της συσκευής με το μονοπολικό ρεύμα που χρησιμοποιείται.

Οι περισσότεροι ασθενείς, κατά την προσέλευση τους, έχουν υποβληθεί ήδη σε εργαστηριακές εξετάσεις, ως μέρος της διαγνωστικής αξιολόγησης για την υποκείμενη πάθηση, μετριάζοντας έτσι την ανάγκη πρόσθετων εργαστηριακών εξετάσεων. Σε γενικές γραμμές, η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων ελέγχου του πήκτικού μηχανισμού δεν κρίνονται απαραίτητες σε ασθενείς που δεν βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή και δεν παρουσιάζουν ίκτερο.¹⁰ Η διαχείριση της αντισταμοπηταλιακής και αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ERCP είναι συνήθως εξατομικευμένη.

Η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών για την αποτροπή των σηπτικών επιπλοκών της ERCP έχει πλέον εγκαταλειφθεί. Συστήνεται ισχυρά, όμως, στους ασθενείς με σημαντική ανοσοκαταστολή, σε αυτούς που αναμένεται να παρουσιάσουν ατελή παροχέτευση και κατά τη διενέργεια χολαγγειοσκόπησης. Σε αυτή την περίπτωση, προτιμάται η χρήση αντιβιοτικών που καλύπτουν Gram αρνητικά βακτήρια, με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα της περιοχής σχετικά με ανθεκτικότητα σε αντιβιοτικά.¹⁰

Ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση ή σπάνια σε ύπτια θέση και ένα εξειδικευμένο πλάγιο ενδοσκόπιο ανώτερου πεπτικού οδηγείται στο δωδεκαδάκτυλο, επιτρέποντας την ανεύρεση της θηλής και ακολούθως τον καθετηριασμό του φύματος του Vater, με τη βοήθεια ενός εξειδικευμένου καθετήρα. Το όργανο μπορεί να προωθηθεί μέσω του φύματος μέσα στα χοληφόρα ή/ και τα παγκρεατικά αγγεία, τα οποία απεικονίζονται ακτινολογικά μετά την έγχυση σκιαγραφικών ουσιών με σκοπό την αξιολόγηση ανατομικών και φυσιολογικών χαρακτηριστικών και εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων σε περίπτωση απόφραξης.

Η έννοια της θεραπευτικής ενδοσκόπησης των χοληφόρων μέσω ERCP εισήχθη το 1974, όταν περιγράφηκε η πρώτη περίπτωση ενδοσκοπικής σφιγκτηροτομής¹¹. Η ERCP διαδραματίζει ένα ζωτικό ρόλο στην μη - χειρουργική αντιμετώπιση μίας σειράς διαταραχών του παγκρέατος και των χοληφόρων, κυρίως την αφαίρεση λίθων και την παροχέτευση κακοήθους αποφρακτικού ίκτερου με τη χρήση διαφόρων συσκευών και εργαλείων, περιλαμβανομένων στεντ, οδηγών συρμάτων και καθετήρων.

Το 1980 δημοσιεύτηκε το πρώτο περιστατικό ενδοσκοπικής τοποθέτησης στεντ χοληφόρων για παρηγορική παροχέτευση κακοήθους αποφρακτικού ίκτερου, με τη χρήση ενός στεντ με ένα άκρο που παραπέμπει σε ουρά γουρουνιού και το κόπτον άκρο ενός καθετήρα αγγειογραφίας.¹²

Η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (στεντ) απαιτεί ένα καθετήρα ERCP, οδηγό σύρμα και σύστημα τοποθέτησης στεντ. Ένας καθετήρας ERCP εισάγεται μέσω του ενδοσκοπίου προκειμένου να καθετηριαστεί και να απεικονιστεί η θηλή του Vater, όπως περιγράφεται προηγουμένως. Στη συνέχεια, το οδηγό σύρμα διασχίζει την απόφραξη και καθοδηγεί το σύστημα εισαγωγής/ προώθησης στη σωστή θέση. Ανάλογα με τον τύπο του cumulation σύρματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σκληρότερο σύρμα για να επιτραπεί η εισαγωγή στεντ. Ο καθετήρας ERCP αφαιρείται και το σύστημα χορήγησης στεντ χρησιμοποιείται για την εισαγωγή του στεντ σε σχέση με τους ακτινοσκοπικούς δείκτες του οδηγού σύρματος. Το προστατευτικό εξάρτημα για την εισαγωγή της ενδοπρόθεσης ξεκλειδώνεται και αποσύρεται αργά, υπό ακτινοσκοπικό

έλεγχο σε πραγματικό χρόνο. Αφού αναπτυχθεί πλήρως το στεντ, το σύστημα προώθησης αφαιρείται.

Η ERCP θεωρείται μια ασφαλής διαδικασία, παρ'όλα αυτά, έχει συνδεθεί με υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών από άλλες ενδοσκοπικές τεχνικές παρά τις τεχνολογικές εξελίξεις, την τήρηση πρωτοκόλλων ασφαλείας και τα προηγμένα εκπαιδευτικά προγράμματα ενδοσκόπησης. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες επιπλοκές μετά από ERCP είναι παγκρεατίτιδα, αιμορραγία, λοίμωξη και διάτρηση.¹⁰

Προφυλακτική τοποθέτηση ενδοπρόθεσης παγκρέατος προτείνεται σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP, όπως σε περίπτωση ακούσιας τοποθέτησης οδηγού σύρματος ή σκιαγράφιση παγκρεατικού πόρου ή εισαγωγή οδηγού σύρματος τόσο στον παγκρεατικό όσο και στον χοληδόχο πόρο (double-guidewire cannulation), ως μέθοδο αντιμετώπισης του δύσκολου εκλεκτικού καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου.¹⁰

1.5 ΕΙΔΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ

Από την εμφάνιση της επεμβατικής ενδοσκόπησης στις αρχές του 1980 και της χρήσης ενδοπροθέσεων για την αντιμετώπιση στενώσεων των χοληφόρων αγγείων, ανέκυψαν ποικίλα ζητήματα σχετικά με τα υλικά και τα μέσα που χρησιμοποιούνται. Στην πρώτη τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent ή στεντ) σε κακοήγη στένωση του χοληδόχου πόρου, ο Soehendra και οι συνεργάτες του επέλεξαν τη χρήση στεντ με μονό άκρο που παραπέμπει σε ουρά γουρουνιού (single - pigtail). Την ίδια περίοδο, ο Cotton προτίμησε το διπλό άκρο που παραπέμπει σε ουρά γουρουνιού (double – pigtail) προς αποφυγή μετανάστευσης του στεντ, ενώ η ομάδα του Huibregtse περιέγραψε τη δημιουργία πλάγιων πτερυγίων στο τοίχωμα ευθέως στεντ για τον ίδιο σκοπό¹²⁻¹⁴.

Στη σύγχρονη επεμβατική ενδοσκόπηση, υπάρχει πληθώρα στεντ τόσο σε σχεδιασμό, διάμετρο, μήκος όσο και σε υλικά κατασκευής.

Τα στεντ χοληφόρων αποτελούν σωληνοειδείς συσκευές κατασκευασμένες είτε από πλαστικό είτε από μέταλλο. Η επιλογή τους εξαρτάται από την πρόγνωση του ασθενούς και τα σχετικά κόστος. Σε γενικές γραμμές τα πλαστικά στεντ αποτελούν μία εύλογη επιλογή σε ασθενείς που έχουν προσδόκιμο λιγότερο από έξι μήνες ενώ τα μεταλλικά στεντ προτιμώνται σε ασθενείς με υψηλότερο προσδόκιμο.

1.5.1 ΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ (PLASTIC STENTS)

Τα πλαστικά στεντ είναι κατασκευασμένα από πολυτετραφθοροαιθυλενίο (Teflon), πολυαιθυλένιο, πολυουρεθάνη ή άλλα πλαστικά πολυμερή. Τα στεντ που είναι κατασκευασμένα από πολυαιθυλένιο είναι περισσότερο εύπλαστα, καθώς το σχήμα τους διαφοροποιείται όταν εμποτίζονται σε ζεστό νερό και είναι περισσότερο μαλακά από τα στεντ τεφλόν.

Διαφορετικά σχήματα πλαστικών ενδοπροθέσεων είναι διαθέσιμα πλέον στην αγορά. Οι περισσότεροι τύποι των πλαστικών στεντ είναι ελαφρώς κυρτοί ούτως ώστε να προωθούνται στον κοινό ηπατικό πόρο αποτρέποντας τη μετανάστευση τους. Τα στεντ με άκρα που παραπέμπουν σε ουρά γουρουνιού (pig-tail stents) περιελάσσονται είτε στο εγγύς και στο άπω άκρο (double – pigtail), είτε μόνο στο άπω άκρο (single - pigtail), αλλά πλέον χρησιμοποιούνται σπάνια στα χοληφόρα. Τα στεντ σε μορφή τελικού S είναι ειδικά σχεδιασμένα για την παροχέτευση του αριστερού ηπατικού πόρου. Πολλά μοντέλα διαθέτουν πλαϊνές οπές ώστε να εξασφαλίσουν την δίοδο και την παροχέτευση της χολής, ωστόσο η χρήση τους φαίνεται πως ευνοεί το σχηματισμό χολικής λάσπης. Για το λόγο αυτό, έχουν σχεδιαστεί μοντέλα χωρίς πλαϊνές οπές, αλλά με πολλαπλά πλαϊνά πτερύγια ώστε να αποφευχθεί η μετανάστευση του στεντ, γνωστά και ως Tannenbaum από την γερμανική λέξη για το έλατο. Το στεντ με διπλή επίστρωση αποτελεί ένα παράδειγμα του σχεδιασμού Tannenbaum και επιδιώκει στην αύξηση της διάρκειας βατότητας, με την προσθήκη μιας αντιπαλινδρομικής βαλβίδας ή με τη χρήση διαφορετικών επιστρώσεων στην επιφάνεια του στεντ.¹⁵

Τα πλαστικά στεντ έχουν μήκος που κυμαίνεται από 1 έως 18εκ. Το αναγραφόμενο μήκος αντιπροσωπεύει συνήθως το συνολικό μήκος του στεντ ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να αποτελεί την απόσταση μεταξύ των πτερυγίων (ωφέλιμο μήκος). Η επιλογή του μήκους, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αφορά στο ελάχιστο δυνατό μήκος εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα επαρκή παροχέτευση. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το στεντ εκτείνεται 1-2εκ από το εγγύς άκρο της βλάβης των χοληφόρων και 1εκ. μέσα στο δωδεκαδάκτυλο.

Μονάδα μέτρησης της διαμέτρου των ενδοπροθέσεων είναι τα French (Fr), μια μονάδα που αντιστοιχεί στο ένα τρίτο του χιλιοστού, και ποικίλουν από 5 έως 12. Τα πλαστικά στεντ με διάμετρο 10 Fr απαιτούν 3,7χιλ ενδοσκοπικού καναλιού, ενώ όταν η διάμετρος είναι μεγαλύτερη (≥ 11.5 Fr) απαιτείται κανάλι μεγαλύτερο από 4,2χιλ.

Τα πλαστικά στεντ παρουσιάζουν συχνά απόφραξη εξαιτίας εναπόθεσης βακτηριακού βιοφίλμ εντός του αυλού τους και έχουν ένα μέσο όρο βατότητας τριών μηνών. Η χρήση στεντ μεγαλύτερης διαμέτρου μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια της βατότητας.¹⁶

1.5.2 ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ (METAL STENTS)

1.5.2.1.1 SELF - EXPANDABLE METAL STENTS (SEMS)

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980 εισήχθη η έννοια των αυτοεκπτυσσόμενων μεταλλικών ενδοπροθέσεων (SEMS). Οι πρώτες μεταλλικές ενδοπροθέσεις είχαν σχετικά μικρή διάρκεια βατότητας εξαιτίας ανάπτυξης του όγκου εντός και γύρω του αυλού τους. Εξαιτίας της αδυναμίας αντικατάστασής τους, δημιουργήθηκαν αρχικά τα μερικώς καλυπτόμενα και στη συνέχεια τα πλήρως καλυπτόμενα SEMS. Αυτού του τύπου τα στεντ καλύπτονται από ένα βιοδιασπώμενο πολυμερές, το οποίο είναι ανθεκτικό στην οργανική αποσύνθεση.

Τα πρώτα ευρέως χρησιμοποιούμενα SEMS είχαν κατασκευαστεί από ασάλι ενώ σήμερα τα περισσότερα κατασκευάζονται από νιτινόλη, ένα κράμα Νικελίου-Τιτανίου, ή από πλατινόλη, έναν πλατινένιο πυρήνα περιβαλλόμενο από νιτινόλη. Η νιτινόλη χρησιμοποιείται παραδοσιακά λόγω της ικανότητάς της να διατηρεί το σχήμα ενός καμπύλου αυλού, αλλά η πλατινόλη παρέχει ευελιξία κατά την τοποθέτηση στεντ σε ένα δύσβατο χοληδόχο πόρο. Τα SEMS μπορούν να επενδυθούν με διάφορα υλικά όπως σιλικόνη, πολυουρεθάνη ή πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PFTE). Το σχήμα των SEMS είναι κυλινδρικό και κατασκευασμένο από πλέγμα μεταλλικού κράματος, με ορισμένα στεντ να έχουν στο εγγύς και το περιφερικό άκρο τους διαπλευσμένα άκρα (flares) για την σταθεροποίησή τους.¹⁷

Οι μηχανικές ιδιότητες των μεταλλικών στεντ σχετίζονται με το σχεδιασμό, το είδος του σύρματος και τα υλικά που τα καλύπτουν. Σημαντικές μηχανικές ιδιότητες των SEMS αποτελούν η *ακτινική δύναμη* (radial force) και η *αξονική δύναμη* (axial force).

Η *ακτινική δύναμη* είναι γνωστή ως η δύναμη η οποία διαστέλλει την κοιλότητα και αντιστέκεται στη συμπίεση από τον όγκο¹⁸. Δύο παράγοντες επηρεάζουν την ακτινική δύναμη κατά τη διάρκεια του χρόνου* η αρχική δύναμη έκπτυξης του στεντ, βραχυπρόθεσμα και η χρόνια δύναμη αντίστασης από την σύσπαση των ιστών, μακροπρόθεσμα. Σε γενικές γραμμές, η χρόνια αντίσταση είναι ισχυρότερη από την δύναμη έκπτυξης καθώς τα SEMS είναι κατασκευασμένα από κράματα με σχήμα μνήμης - επαναφοράς. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι το στεντ εκπύσσεται μερικώς αμέσως μετά την απελευθέρωση του και σταδιακά επεκτείνεται στο πλήρες μήκος του, ακόμα και αν η ακτινική δύναμη είναι ισχυρή.¹⁵

Η *αξονική δύναμη*, από την άλλη, αναπτύσσεται για την επαναφορά του σχήματος κατά την αναδίπλωση του SEMS. Η αξονική δύναμη προσδιορίζει την ευελιξία (conformability) του στεντ στα χοληφόρα και φαίνεται ότι σχετίζεται ισχυρότερα με την κλινική πρακτική. Μετά την απελευθέρωση στα χοληφόρα το στεντ προσαρμόζεται στην στένωση από τον ιστό οι αξονικές δυνάμεις προκαλούν συμπίεση του χοληφόρου και στα δύο άκρα του στεντ. Όσο αυξάνει η αξονική δύναμη, αυξάνει και η συμπίεση του χολαγγείου ή του στομίου του κυστικού πόρου ή του παγκρεατικού πόρου. Κλινικά, αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε τσάκισμα των χοληφόρων (kinking) με αποτέλεσμα χολοκυστίτιδα ή παγκρεατίτιδα. ¹⁵

Τα μεταλλικά στεντ έχουν μήκος που κυμαίνεται από 4 έως 12εκ και διάμετρο από 5, 6, 8, και 10χιλ (15, 18, 24, and 30 Fr, αντίστοιχα) , είναι φορτωμένα σε ένα σύστημα που διαθέτει σύρμα διαμέτρου 0,035", ενώ τα σύγχρονα μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και από έναν χειριστή. Η διάμετρος των συστημάτων κυμαίνεται μεταξύ 5.0 και 10.5Fr. Όσο μικρότερος είναι ο καθετήρας, τόσο ευκολότερο είναι να διαπεραστεί η βλάβη χωρίς μηχανική διάταση. ¹⁵ Τα περισσότερα στεντ αποδεσμεύονται μέσω της αφαίρεσης ή της απόσυρσης ενός εξωτερικού θηκαριού συγκράτησης, αν και οι τύποι και οι μηχανισμοί καθετήρα ποικίλουν σημαντικά. Ορισμένα SEMS βραχύνουν μετά την αποδέσμευση, γεγονός το οποίο πρέπει να συνυπολογίζεται κατά την επιλογή μήκους. Μετά την αποδέσμευση, το υλικό ενσωματώνεται ανάμεσα στον όγκο και τον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό με εκτεταμένη, ακτινική πίεση.

Η διάμετρος του στεντ δεν αποτελεί με βεβαιότητα παράγοντα κινδύνου για ενδεχόμενη απόφραξη του. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ διαφορετικής διαμέτρου (σύγκριση 8χιλ με 10χιλ), άλλες, όμως υποστηρίζουν ότι μικρότερη διάμετρος (6χιλ) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο απόφραξης [17], [18].

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των SEMS πρέπει να είναι αδιαφανή στην ακτινοβολία με ακτίνες Χ, ώστε να παρέχεται επαρκής ακτινολογική ορατότητα σε όλο το μήκος τους. Διαφορετικά, ακτινοσκοπικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την ακριβή μέτρηση του μήκους, ωστόσο, με λιγότερο πρακτική εφαρμογή. Τα πιο πρόσφατα μοντέλα νιτινόλης διατίθενται στην αγορά ως συμβατά με μαγνητικά πεδία, ενώ παλαιότερα μοντέλα κατασκευασμένα από Elgiloy μπορούν επίσης να απεικονιστούν - με περιορισμούς στον αυλό τους [14].

Τα SEMS αναπτύχθηκαν με σκοπό την αύξηση της διαμέτρου, της διάρκειας βατότητας αλλά και τη μείωση της επαναλαμβανόμενης απόφραξης των στεντ. Τα καλυπτόμενα SEMS έχουν σχεδιαστεί με σκοπό την αύξηση της διάρκειας της βατότητας των μη καλυπτόμενων προλαμβάνοντας την ανάπτυξη του όγκου και την επανενεργοποίηση της υπερπλασίας του ιστού μέσα στον αυλό του στεντ. Πολλά καλυπτόμενα στεντ διαθέτουν μηχανισμούς αποφυγής

μετανάστευσης• αυτοί περιλαμβάνουν διαπλατυσμένα άκρα ή εξωτερικά πτερύγια, με τα τελευταία να προκαλούν συχνά τραυματισμούς του τοιχώματος του χοληδόχου πόρου. Στο εγγύς και το άπω άκρο της ενδοπρόθεσης μπορεί να προκληθεί αιμορραγία ή διάτρηση αν τα υλικά είναι αιχμηρά, γι αυτό τα σύγχρονα μοντέλα διαθέτουν ατραυματικά άκρα και σε ορισμένα υπάρχει ενσωματωμένο σιλικονούχο νήμα (lasso) υψηλής αντοχής το οποίο παρέχει τη δυνατότητα μετακίνησης/ αφαίρεσης της ενδοπρόθεσης, αν αυτό κριθεί αναγκαίο. ^{15,16}

Ένα ιδανικό SEMS δεν θα πρέπει να προκαλεί επιπλοκές κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Γι αυτό το λόγο, πρέπει να έχει υψηλή ακτινική δύναμη και χαμηλή αξονική δύναμη, να είναι πλήρως καλυπτόμενο, να έχει την μεγαλύτερη πιθανή διάμετρο - για αποφυγή για μείωση σχηματισμού λάσπης, και μία λεία εσωτερική επιφάνεια - για αποφυγή ενσφηνώσης τροφών. Επιπλέον, είναι σημαντικό η πιθανότητα μετανάστευσης να είναι χαμηλή, γι' αυτό και είναι χρήσιμοι οι μηχανισμοί αποφυγής της αυξάνοντας ταυτόχρονα το χρόνο που μεσολαβεί για επαναλαμβανόμενη απόφραξη (Recurrent biliary obstruction/ RBO). ²¹

1.6 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ

1.6.1 ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ (UNILATERAL PLACEMENT)

Τα *πλαστικά* στεντ τοποθετούνται με το άπω άκρο τους να προβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο καθώς η τοποθέτηση τους πέρα από το σφιγκτήρα του Oddi δεν αυξάνει τη βατότητα του στεντ, αντιθέτως, αυξάνει τον κίνδυνο μετανάστευσης. Το μήκος επιλέγεται ως το μικρότερο δυνατό εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα επαρκή παροχέτευση. Συνήθως τοποθετούνται με τέτοιο τρόπο, ώστε το ένα άκρο τους να εκτείνεται 1-2εκ πέρα από το εγγύς άκρο της στένωσης και το άλλο να προβάλλει 1εκ στο δωδεκαδάκτυλο - μεγάλη προβολή μπορεί να προκαλέσει περιτοναϊκή ή οπισθοπεριτοναϊκή διάτρηση και αιμορραγικό έλκος. Σε περίπτωση που το στόμιο του κυστικού πόρου είναι ευρύ, συστήνεται η επιλογή μεγαλύτερου μήκους, για να αποφευχθεί η πιθανότητα αιώρησης. Το μέγεθος του στεντ μπορεί να μετρηθεί κατά την χολαγγειογραφία χρησιμοποιώντας εργαλεία, όπως ένα οδηγό σύρμα με διαβάθμιση ή καθετήρα με ακτινοσκοπικές σημάνσεις μέτρησης ανά διαστήματα 1εκ ή απλά αποσύροντας τον καθετήρα έτσι ώστε να μετακινηθεί το άνω άκρο του από την επιθυμητή θέση προς τον πόρο και μετρώντας το μήκος του καθετήρα που έχει αφαιρεθεί από το ενδοσκόπιο με έναν χάρακα. ¹⁶

Το στεντ φορτώνεται με το σωστό τρόπο πάνω στον οδηγό καθετήρα, ο οποίος ξεπλένεται με φυσιολογικό ορό, το οδηγό σύρμα καθαρίζεται και υγραίνεται για να μειωθεί η τριβή και ολόκληρο το σύστημα εισαγωγής στεντ (οδηγός καθετήρας, στεντ και προωθητής) εισάγεται στο κανάλι εργασίας του ενδοσκοπίου. Μόλις εισαχθεί πέρα από μηχανικό εμπόδιο, ο οδηγός καθετήρας αποσυνδέεται από το σωλήνα ώθησης από το βοηθό ενδοσκόπησης και το στεντ εισάγεται σταδιακά επαναλαμβάνοντας τον ακόλουθο ελιγμό: 1-2εκ του στεντ ωθείται έξω από το δωδεκαδακτυλοσκόπιο (elevator σε "χαμηλή" θέση), ο elevator είναι κλειστός ενώ ο βοηθός σφίγγει τον οδηγό καθετήρα μετακινώντας τα άκρα του οδηγού καθετήρα και του προωθητή. Η αριστερόστροφη περιστροφή και έλξη του ενδοσκοπίου μπορεί να είναι χρήσιμη. Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της διαδικασίας, το ενδοσκόπιο διατηρείται κοντά στη θηλή για να αποφευχθεί το κουλούριασμα του συστήματος εισαγωγής στο δωδεκαδάκτυλο. Εάν ο πλαστικός οδηγός - καθετήρας αποσυρθεί ακούσια από το εσωτερικό του στεντ, μπορεί να επανενσωματωθεί πάνω στο οδηγό σύρμα και στη συνέχεια να συνεχιστεί η εισαγωγή στεντ.¹⁶

Η σφιγκτηρεκτομή δεν είναι απαραίτητη για την εισαγωγή ενός πλαστικού στεντ ή SEMS. Ωστόσο, κάποιοι ενδοσκόπιοι την πραγματοποιούν συστηματικά, καθώς πιστεύεται ότι μπορεί να διευκολύνει την αλλαγή στεντ κατά την παρακολούθηση (follow - up) και επιτρέπει την εισαγωγή περισσότερων του ενός στεντ ¹⁶. Η διενέργεια σφιγκτηροτομής σε τακτική βάση αντενδείκνυται πριν από την εισαγωγή ενός μόνο πλαστικού στεντ ή ενός ακάλυπτου/μερικής καλυμμένου αυτοεκπτυσσόμενου μεταλλικού στεντ για την αντιμετώπιση απόφραξης των χοληφόρων. ¹⁰

Δεδομένου ότι τα SEMS διαθέτουν καθετήρα τοποθέτησης, δεν απαιτείται άλλος εξοπλισμός εκτός από ένα οδηγό σύρμα και σε ορισμένες περιπτώσεις διαστολείς.

Το απαιτούμενο μήκος στεντ αξιολογείται με τον ίδιο τρόπο όπως και με τα πλαστικά στεντ, εκτός από τα καλυμμένα SEMS για την τοποθέτηση των οποίων, πολλοί συγγραφείς προσπαθούν να αποφύγουν την απόφραξη του στομίου του κυστικού πόρου σε περιπτώσεις διατήρησης της χοληδόχου κύστης, εισάγοντας το στεντ κάτω από το στόμιο ή εισάγοντας ένα λεπτό πλαστικό στεντ στη χοληδόχο κύστη - η τελευταία προσέγγιση φέρει υψηλό ποσοστό νοσηρότητας.

Τα περισσότερα στεντ αποδεσμεύονται μέσω της αφαίρεσης ή της απόσυρσης ενός εξωτερικού θηκαριού συγκράτησης, αν και οι τύποι και οι μηχανισμοί καθετήρα ποικίλλουν σημαντικά. Ο καθετήρας τοποθέτησης SEMS και το εξωτερικό θηκάριο συγκράτησης ξεπλένονται με φυσιολογικό ορό πριν ο καθετήρας παράδοσης προχωρήσει με το οδηγό

σύρμα στην επιθυμητή θέση. Το SEMS απελευθερώνεται υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο τραβώντας προς τα πίσω το περιοριστικό θηκάρι, με τον elevator σε χαμηλή θέση.

Η θέση του SEMS διατηρείται κατά τη διάρκεια της απελευθέρωσης με χειρισμούς του καθετήρα, μέσω συστημάτων απόσυρσης - μετακίνησης. Μπορεί να ρυθμιστεί προς την περιφερική κατεύθυνση με περισσότερη έλξη του καθετήρα ή προς την εγγύς κατεύθυνση, με την επαναφορά του SEMS μέσα στο θηκάριο συγκράτησης (δεν είναι δυνατό με όλα τα μοντέλα SEMS) και την προώθηση του καθετήρα εκ νέου. Τα μοντέλα SEMS με μικρό εύρος βράχυνσης μπορούν να αναπτυχθούν μόνο με περιορισμένη έλξη στο θηκάριο και απαιτούν προσεκτικό χειρισμό. Μετά την απελευθέρωση του SEMS, ο καθετήρας αποσύρεται, προσέχοντας να μην μετατοπιστεί το στεντ με την ελαία στο άκρο του καθετήρα.

Εάν το στεντ έχει αναπτυχθεί αρκετά εγγύς, μπορεί να αποσυρθεί ο καθετήρας και με το οδηγό σύρμα στη θέση του να επιχειρηθεί επανατοποθέτηση του στεντ χρησιμοποιώντας ένα μπαλόνη ή μια λαβίδα rat tooth. Επί αποτυχίας, ένα δεύτερο στεντ μπορεί να τοποθετηθεί για επιμήκυνση του αρχικού.

Εάν το SEMS τοποθετηθεί πολύ περιφερικά με ένα μεγάλο τμήμα που προεξέχει στο δωδεκαδάκτυλο, μπορεί να λειανθεί χρησιμοποιώντας argon plasma coagulation [APC] σε συγκεκριμένες ρυθμίσεις, για να αποφευχθεί η ανάπτυξη έλκους δωδεκαδακτύλου.

1.6.2 ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ (BILATERAL PLACEMENT)

Ο όγκος του ήπατος αντικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητα της παροχέτευσης. Τουλάχιστον το 25% του όγκου του ήπατος πρέπει να αποστραγγιστεί για την επαρκή βελτίωση της αποφρακτικής χολόστασης. Η ετερόπλευρη παροχέτευση (unilateral drainage) έχει συνήθως μεγαλύτερη τεχνική επιτυχία και χαμηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών από τη αμφοτερόπλευρη (bilateral drainage), καθώς και παρόμοια περίοδο βατότητας. Η επιλογή του δεξιού ή αριστερού ηπατικού πόρου δεν φαίνεται να αλλάζει σημαντικά το ποσοστό επιτυχίας, το ποσοστό επιπλοκών, τον αριθμό αντικατάστασης των στεντ ή την επιβίωση. Ως εκ τούτου, προτιμάται η ετερόπλευρη παροχέτευση.²²

Ωστόσο, η ακριβής εκτίμηση του όγκου του ήπατος είναι κλινικά δύσκολη και ένα μόνο στεντ μπορεί να ανεπαρκεί σε περιπτώσεις απόφραξης ή διήθησης ομόπλευρων ή/και ετερόπλευρων κλάδων της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας. Η αποτελεσματικότητα

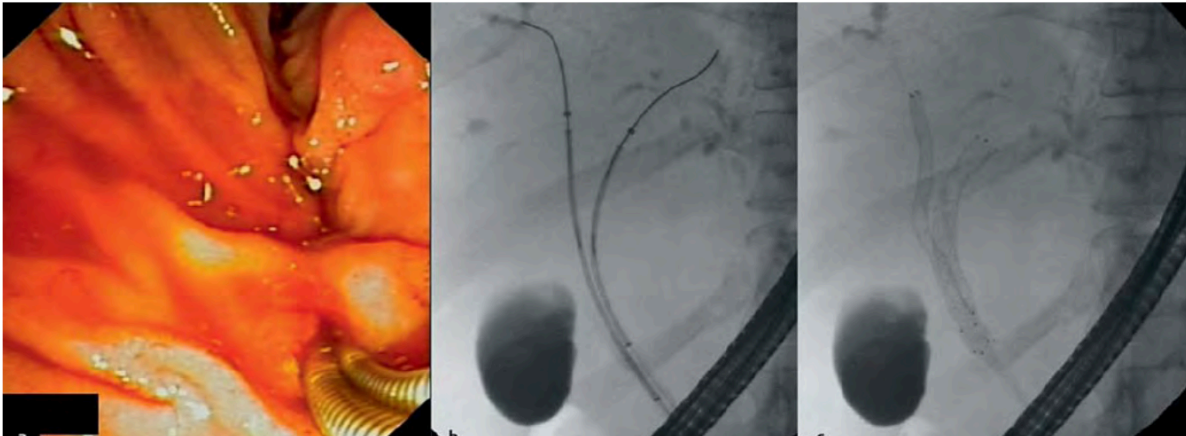
της παροχέτευσης και η επιβίωση σχετίζονται ισχυρά με την αποστράγγιση $\geq 50\%$ του συνολικού όγκου του ήπατος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή στένωση, όπως Bismuth τύπου III ή IV. Συνεπώς, αμφοτερόπλευρη ή πολλαπλή (multi-sectoral) τοποθέτηση στεντ μπορεί να απαιτηθεί σε σοβαρές στενώσεις για την επίτευξη παροχέτευσης $\geq 50\%$ του ηπατικού όγκου.²²

Διαφορετικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την παροχέτευση απόφραξης της ηπατικής πύλης. Η προεγχειρητική μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία ή η αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης θα πρέπει να εκτελούνται σε όλους τους ασθενείς με πιθανολογούμενη κεντρική χολική στένωση για την οριοθέτηση της ανατομίας πριν από τη διαδικασία. Η εισαγωγή SEMS μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας την τεχνική “side-by-side” (SBS) ή “stent-in-stent” (SIS -"Y").¹⁵

1.6.2.1 ΤΕΧΝΙΚΗ SIDE - BY - SIDE (SBS)

Η τεχνική side-by-side αναφέρεται στη διαδοχική ή ταυτόχρονη τοποθέτηση δύο SEMS και στους δύο ηπατικούς πόρους ή σε πολλαπλούς κλάδους²³. Αρχικά, δύο ή περισσότερα οδηγά σύρματα τοποθετούνται μέσα στους κλάδους του κοινού χοληδόχου πόρου. Σε περιπτώσεις στις οποίες είναι δύσκολη η προώθηση του οδηγού σύρματος προς τους προβλεπόμενους κλάδους, ο συντονισμός μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση ενός περιστρεφόμενου σφιγκτηροτόμου (rapilotome). Μετά την απελευθέρωση του πρώτου μεταλλικού στεντ, ακολουθεί η τοποθέτηση του συστήματος προώθησης του δεύτερου (συνήθως με μέγεθος 6 Fr) μέσα από ένα παράλληλο οδηγό σύρμα. Τα περιφερικά άκρα και των δύο στεντ πρέπει να τοποθετούνται στο ίδιο επίπεδο εντός του κοινού χοληδόχου πόρου (CBD) ή στη λήκυθο του Vater.

Η τοποθέτηση του δεύτερου συστήματος προώθησης μπορεί να είναι ιδιαίτερα απαιτητική τεχνικά, καθώς μπορεί να παρεμποδίζεται από αντίσταση ή επαφή με το SEMS που είχε αναπτυχθεί προηγουμένως. Ένας τρόπος παράκαμψης αυτού του εμποδίου αποτελεί η εισαγωγή ενός προσωρινού πλαστικού στεντ για την διατήρηση επαρκούς χώρου μεταξύ του πρώτου στεντ και του τοιχώματος του πόρου. Στην τεχνική αυτή ο πρώτος λοβός που παροχετεύεται είναι ο αριστερός επειδή η τοποθέτηση του στεντ στο δεξιό λοβό είναι ευκολότερη.¹⁵ Εναλλακτικά, αεροδιαστολή με μπαλόνι μπορεί να προηγηθεί της τοποθέτησης του πρώτου στεντ. Άλλα τεχνικά προβλήματα με την ανάπτυξη της SBS περιλαμβάνουν την εμπλοκή των δύο οδηγών συρμάτων και τη δυσκολία ακριβούς απελευθέρωσης και των δύο άκρων των στεντ σε περίπτωση απόφραξης του στεντ και εκ νέου ενδοσκοπικής προσπέλασης.²²



Εικόνα 3 Τοποθέτηση SEMS με τεχνική side by side ¹⁶

1.6.2.2 ΤΕΧΝΙΚΗ STENT - IN - STENT (SIS)

Με την τεχνική stent – in – stent, το δεύτερο στεντ αναπτύσσεται μέσα στα πλέγματα του πρώτου στεντ. Το δεύτερο στεντ διασχίζει το κεντρικό τμήμα του συρμάτινου πλέγματος του πρώτου SEMS. Μετά την προσπέλαση των χοληφόρων - στόχων, όπως και για την ανάπτυξη SBS, το πρώτο SEMS εισάγεται σε ένα από τα οδηγιά σύρματα. Ο κλάδος που είναι πιο απαιτητικός για την εισαγωγή του οδηγού σύρματος θα πρέπει να επιλεγεί ως ο πρώτος στόχος τοποθέτησης στεντ ώστε να εξασφαλιστεί η εύκολη εισαγωγή του δεύτερου. Στη συνέχεια, το οδηγό σύρμα που χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη του πρώτου στεντ έλκεται προς το κεντρικό του τμήμα και επανεισάγεται στο δεύτερο χοληδόχο πόρο μέσω του κεντρικού συρμάτινου πλέγματος του πρώτου στεντ. Σε περιπτώσεις σοβαρής στένωσης, η προώθηση μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολη και γι αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί αεροδιαστολή με μπαλόνι μέσα από το αρχικό στεντ ή αμφοτερόπλευρα πριν από την εισαγωγή του πρώτου στεντ. Μετά την εισαγωγή του κύριου οδηγού σύρματος στον αντίθετο αγωγό, αφαιρείται το δεύτερο σύρμα/ landmark . Τέλος, η διαδοχική εισαγωγή και ανάπτυξη του δεύτερου SEMS μέσω ενός οδηγού σύρματος στο δεύτερο χοληφόρο έχει ως αποτέλεσμα μια διμερή διαμόρφωση σχήματος Y (Εικόνα 4).



Εικόνα 4 Τοποθέτηση stent σε ενδοηπατικά χοληφόρα με την τεχνική stent - in - stent σε διαμόρφωση σχήματος Y

Τα περιφερικά άκρα των στεντ τοποθετούνται συνήθως πάνω από το επίπεδο της θηλής. Για να διατηρηθεί - όσο το δυνατόν περισσότερο - η λειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi και να αποφευχθεί η διασπαστική παλινδρόμηση, αποφεύγεται η διενέργεια ευρείας σφιγκτηροτομής.²²

1.7 ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΔΙΗΠΑΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (PTC)

Η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC) αποτελεί μια διαδικασία που εκτελείται για διαγνωστικούς ή/ και θεραπευτικούς σκοπούς, εξασφαλίζοντας αρχικά την πρόσβαση στο χοληφόρο δέντρο – διαδερμικά, με τη βοήθεια μιας βελόνης - και στη συνέχεια σκιαγράφηση και πραγματοποίηση επεμβατικών χειρισμών (διαδερμική παροχέτευση χοληφόρων ή PBD). Η PTC συνήθως πραγματοποιείται για την αξιολόγηση ασθενών που παρουσιάζουν διατεταμένα χοληφόρα αγγεία σε απεικονιστικό έλεγχο και δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για ERCP, όπως ασθενείς με χειρουργικά αλλοιωμένη ανατομία, δυσκολία στην ενδοσκοπική προσπέλαση των χοληφόρων αγγείων ή επί αποτυχίας ERCP. Η PTC αγγίζει 100% ευαισθησία και ειδικότητα για την αναγνώριση της αιτίας και του σημείου της απόφραξης των διατεταμένων χοληφόρων, αλλά εμφανίζει υψηλά ποσοστά επιπλοκών όπως βακτηριαιμία, αιμοχολία και κάκωση ηπατικής αρτηρίας.²⁴

Κυρία ένδειξη για τη διενέργεια διαδερμικής διηπατικής χολαγγειογραφίας είναι η αύξηση της χολερυθρίνης από ένα μηχανικό αίτιο. Η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε επείγουσα βάση όταν ο ίκτερος συνδυάζεται με χολαγγειίτιδα και σήψη. Αντενδείξεις

αποτελούν κυρίως αίτια που σχετίζονται με διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού του ασθενούς ή την παρουσία ή όχι ασκίτη και εξαίρεση την πλήρη διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από εκτεταμένη μεταστατική νόσο.²⁵

Η αξιολόγηση του πηκτικού μηχανισμού του ασθενούς αποτελεί μία παράμετρο ιδιαίτερα σημαντική για τη διαδικασία, ενώ σε περίπτωση ασκίτικης συλλογής συχνά προηγείται παρακέντηση. Η διαδικασία πραγματοποιείται κάτω από τοπική αναισθησία ή μέθη με μιδαζολάμη. Η ενδοφλέβια αντιβιοτική προφύλαξη πριν από την PTC κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο, ενώ η επιλογή του αντιβιοτικού θα πρέπει να βασίζεται στην κατάληψη Gram - βακτηρίων και Εντερόκοκκου τα οποία προσβάλλουν την περιοχή.^{24,25}

Η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία πραγματοποιείται με τη βοήθεια μίας λεπτής βελόνης 21 - 22 G κάτω από υπερηχογραφική ή ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Όταν εξασφαλίζεται η πρόσβαση στο χοληφόρο δέντρο, μια μικρή ποσότητα σκιαγραφικού εγχύεται για επιβεβαίωση της σωστής θέσης. Ο Okuda και οι συνεργάτες του περιέγραψαν πρώτοι την ακτινοσκοπικά υποβοηθούμενη τεχνική το 1974. Όταν η λεπτή βελόνη τοποθετούνταν στα χοληφόρα τότε πραγματοποιούνταν μία χολαγγειογραφία και ακολουθούσε μία δεύτερη παρακέντηση με βελόνη αντίστοιχη σε μέγεθος και γωνίωση. Η δεύτερη παρακέντηση πραγματοποιούνταν με 5Fr βελόνη/καθετήρα και σύρμα μήκους 0.035"ιντσών προωθούνταν στα χοληφόρα.²⁵

Με τη χρήση της υπερηχογραφικής καθοδήγησης, με μία παρακέντηση προωθείται ένα σύρμα μήκους 0,020"ιντσών ενώ το σύστημα καθοδήγησης αναβαθμίζεται σε 6Fr χωρίς την ανάγκη δεύτερης παρακέντησης και ακολουθεί η έγχυση διαλυμένου ιωδιούχου σκιαγραφικού. Ακολουθεί η παροχέτευση της χολής συνήθως με ένα μικρό πλαστικό pigtail καθετήρα πολλαπλών οπών 8Fr. Στις περιπτώσεις που η βλάβη δεν έχει υποβληθεί σε βιοψία ή σε υποψία χολαγγειίτιδας προτείνεται τοποθέτηση εξωτερικής παροχέτευσης. Ο καθετήρας στερεώνεται στο δέρμα με ράμματα. Προτιμώνται αυτοσφηνούμενοι καθετήρες (self-locking) προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετανάστευσης. Σε περιπτώσεις σύνθετων/πολλαπλών στενώσεων, η τοποθέτηση πολλαπλών εξωτερικών καθετήρων μπορεί να είναι απαραίτητη για την επίτευξη πλήρους αποστράγγισης.²⁵

Για τις βλάβες του κοινού χοληδόχου πόρου, προτιμάται η δεξιά προσπέλαση, εκτός από περιπτώσεις ασκίτη ή χρήση τμήματος παχέος εντέρου (colonic interposition) για την αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού σωλήνα μετά από επεμβάσεις πεπτικού. Η δεξιά προσπέλαση παρέχει έναν πιο ευθύ τρόπο χειρισμού του σύρματος και του καθετήρα. Η αριστερή προσέγγιση, από την άλλη πλευρά, φαίνεται λιγότερο επώδυνη για τον ασθενή,

καθώς δεν παρακεντούνται μεσοπλεύρια διαστήματα. Η θέση προσπέλασης θα πρέπει να αποφασίζεται μετά τη μελέτη της θέσης του όγκου, της έκτασης και της διήθησης του λοβού του ήπατος, της πιθανής ατροφίας του λοβού και της ανατομικής μεταβλητότητας του χοληφόρου δέντρου.²⁵

2 ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Παρόλο που η επίπτωση των κακοηθειών του παγκρέατος και των χοληφόρων αυξάνεται συνεχώς, η χειρουργική εκτομή, η μόνη πιθανά θεραπευτική παρέμβαση, δεν είναι δυνατή στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρουσιάζουν τυπικά συμπτώματα της νόσου στα αρχικά στάδια. Ο ίκτερος, ο κνησμός, η ανορεξία και η απώλεια βάρους εμφανίζονται συχνότερα σε προχωρημένη νόσο η οποία συνυπάρχει με αρκετές συννοσηρότητες όπως λοιμώξεις, μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια, κίνδυνο αιμορραγίας διεγχειρητικά και νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η προεγχειρητική παροχέτευση των χοληφόρων (PBD) θεωρείται πρακτική λύση για τη μείωση της συνολικής συγκέντρωσης χολερυθρίνης στον ορό.

2.1.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της κλινικής μελέτης DROP, τα ποσοστά της προεγχειρητικής παροχέτευσης μειώθηκαν και η συζήτηση μετατοπίστηκε στον καθορισμό της καλύτερης προσέγγισης των ασθενών που έχουν ισχυρή ένδειξη για PBD, συμπεριλαμβανομένων εκείνων στους οποίους η πρώιμη χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή.^{26,27} Βασικό στόχο στην προεγχειρητική τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, αποτελεί η ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων του ίκτερου και της χολαγγειίτιδας, με ταυτόχρονη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας για τη μείωση της νοσηρότητας κατά το χειρουργείο.

Είναι σαφές ότι οι ασθενείς με χολαγγειίτιδα δευτερογενώς από απόφραξη έχουν ένδειξη για PBD. Επίσης, οι ασθενείς με σοβαρό συμπτωματικό ίκτερο (έντονο κνησμό, πυρετό), συννοσηρότητες που απαιτούν προεγχειρητική βελτίωση, διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού ή καθυστέρηση της εγχείρησής τους για οποιοδήποτε λόγο περισσότερο από μία εβδομάδα, πιθανότατα επωφελούνται από την προεγχειρητική παροχέτευση. Σημαντική είναι η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νεοεπιχειρητική θεραπεία με κακοήθεια παγκρέατος. Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσιάζουν ταυτόχρονα ίκτερο, η αποσυμπίεση είναι σημαντική πριν από την έναρξη της θεραπείας.²⁸

2.1.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

Με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου για τον Καρκίνο (National Comprehensive Cancer Network/ NCCN 2021), η νεοεπικουρική θεραπεία (ΝΕΘ) αποτελεί μία αποδεκτή προσέγγιση σε ασθενείς με οριακά εξαιρέσιμο καρκίνο παγκρέατος, ενώ η χειρουργική επέμβαση προτιμάται σε περιπτώσεις εξαιρέσιμων όγκων κατά την αρχική διάγνωση, εκτός από περιπτώσεις υψηλού κινδύνου - οριακά εξαιρέσιμη νόσος, σημαντικά αυξημένος καρκινικός δείκτης Ca 19 - 9, μεγάλοι πρωτοπαθείς όγκοι ή μεγάλοι περιφερικοί λεμφαδένες.

Η φύση και η έκταση της χειρουργικής επέμβασης για εξαιρέσιμους όγκους εξαρτώνται από τη θέση και το μέγεθος του όγκου. Οι όγκοι του σώματος και της ουράς του παγκρέατος προκαλούν συμπτώματα αργά κατά την ανάπτυξη τους και συνήθως διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, καθιστώντας τους σπάνια εξαιρέσιμους. Σε περίπτωση που οι όγκοι της ουράς του παγκρέατος είναι εξαιρέσιμοι, επιλέγεται η περιφερική παγκρεατεκτομή, κατά την οποία ο χειρουργός αφαιρεί την ουρά και το σώμα του παγκρέατος καθώς και το σπλήνα. Όταν ο όγκος διηθεί διάχυτα το πάγκρεας ή υπάρχουν πολλαπλοί όγκοι στο πάγκρεας μπορεί να απαιτηθεί ολική παγκρεατεκτομή συμπεριλαμβανόμενων τμήματος λεπτού εντέρου, τμήματος στομάχου, χολοκυστεκτομή, σπληνεκτομή και λεμφαδενεκτομή παρακείμενων λεμφαδένων. Οι ασθενείς με όγκους της κεφαλής του παγκρέατος συχνά αντιμετωπίζονται με ανοιχτή ή ελάχιστα επεμβατική παγκρεατοδωδακτυλεκτομή (τεχνική Whipple).²⁸

Οι ασθενείς επιλέγονται για χειρουργική επέμβαση με βάση την θεραπευτική πρόθεση, όπως καθορίζεται από την πιθανότητα επίτευξης αρνητικών ορίων εκτομής (R0). Αυτό αποτελεί το βασικό κριτήριο για την επιλογή της χειρουργικής εκτομής ως αρχικής θεραπευτικής προσέγγισης. Στο πλαίσιο αυτό, μια οριακά εξαιρέσιμη βλάβη μπορεί να οριστεί ως μία βλάβη στην οποία υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ατελούς εκτομής. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θετικών ορίων στο χειρουργικό παρασκεύασμα δεν θεωρούνται ικανοί υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή κατά την αρχική διάγνωση, αλλά μπορεί να υποβληθούν σε νεοεπικουρική θεραπεία για υποσταδιοποίηση του όγκου και πιθανά χειρουργική εξαίρεση σε δεύτερο χρόνο.²⁸

Σε περίπτωση που επιλεγθεί χειρουργική εξαίρεση αλλά κατά τη διάρκεια της επέμβασης ο αρχικά εξαιρέσιμος όγκος αποφανθεί μη εξαιρέσιμος, προτείνεται η λήψη βιοψίας για επιβεβαίωση της νόσου, εφόσον δεν έχει προηγουμένως ληφθεί. Αν αφορά σε ασθενή με

ίκτερο, συστήνεται χειρουργική παράκαμψη (bypass) των χοληφόρων εκείνη τη στιγμή. Αν προηγουμένως έχει τοποθετηθεί στεντ, το bypass μπορεί να συνυπολογιστεί στη λήψη θεραπευτικής απόφασης.

Η προεγχειρητική χολική αποστράγγιση ωφελεί τους ασθενείς στους οποίους καθυστερεί η χειρουργική επέμβαση και εκείνους που χρειάζονται νεοεπικουρική θεραπεία (NEΘ). Η νεοεπικουρική θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με οριακά εξαιρεσίμο καρκίνο του παγκρέατος, αλλά χρησιμοποιείται επίσης όλο και περισσότερο σε άτομα με εξαιρεσίμο καρκίνο του παγκρέατος, καθώς μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ελεύθερων χειρουργικών ορίων, να στοχεύσει μικρομεταστάσεις και να εντοπίσει ασθενείς που είναι πιθανό να μην επωφεληθούν από χειρουργική εκτομή λόγω ταχέως προοδευτικής ή προηγουμένως μη αναγνωρισμένης μεταστατικής νόσου. Η περίοδος νεοεπικουρικής θεραπείας πριν από τη χειρουργική επέμβαση είναι 2 - 6 μήνες. Επιπλέον, ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες απαιτούν ομαλοποίηση της ηπατικής λειτουργίας.²⁹

Ολοένα και συχνότερα, ανακύπτουν δεδομένα που αποδεικνύουν το όφελος της νεοεπικουρικής θεραπείας σε περιπτώσεις όχι μόνο οριακά εξαιρεσίμου/τοπικά προχωρημένου αλλά και εξαιρεσίμου καρκίνου του παγκρέατος, μετατοπίζοντας την διεπιστημονική προσέγγιση από την πρώιμη χειρουργική στη νεοεπικουρική θεραπεία. Οι περισσότερες μελέτες που διερευνούν την νεοεπικουρική θεραπεία σε εξαιρεσίμους όγκους είναι αναδρομικές, ενώ κάποιες πρόσφατες μετα - αναλύσεις περιλαμβάνουν και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Μια μετα - ανάλυση τυχαιοποιημένων και μη τυχαιοποιημένων μελετών, ανέδειξε στην αρχική στατιστική ανάλυση χαμηλότερη θνητότητα στους ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία σε εξαιρεσίμους όγκους (HR 0.80, 95% CI 0.70–0.92, $P < 0.01$). Παρ' όλα αυτά, διενεργήθηκε επιπλέον ανάλυση σε υποομάδες εξαιτίας υψηλής ετερογένειας των εξεταζόμενων ερευνών σε δύο ομάδες: 1) της πρόθεσης για θεραπεία (intention - to - treat/ ITT), με ασθενείς που έλαβαν NEΘ και δεν υπεβλήθησαν σε χειρουργείο και 2) ομάδα ανάλυσης σε θεραπεία (per protocol analysis/ PP), με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο μετά από NEΘ. Η υπεροχή της NEΘ αναδείχθηκε στην υποομάδα PP, η οποία περιλάμβανε δώδεκα μελέτες, 2,488 ασθενείς με NEΘ και 6,850 ασθενείς για χειρουργική εκτομή (HR 0.72, 95% CI 0.68–0.76, $P < 0.001$). Αντιθέτως, οι μελέτες στην ITT υποομάδα (επτά μελέτες, 452 ασθενείς με NEΘ και 340 ασθενείς για χειρουργική εκτομή) δεν εμφάνισαν την υπεροχή αυτή της επιβίωσης (HR 0.96, 95% CI 0.82–1.12, $P = 0.610$).³⁰

Σε μια πρόσφατη μετα - ανάλυση συνολικά επτά τυχαιοποιημένων μελετών, αναδείχθηκε η υπεροχή της ΝΕΘ έναντι της χειρουργικής εκτομής στην συνολική επιβίωση (overall survival) σε περιπτώσεις εξαιρεσίμου ή οριακά εξαιρεσίμου παγκρεατικού καρκίνου (HR 0.66, 95% CI 0.52 - 0.85, P=0.001). Ωστόσο, κατά την ανάλυση σε υποομάδες διατηρήθηκε η υπεροχή της ΝΕΘ συγκριτικά με την πρώιμη χειρουργική εκτομή σε οριακά εξαιρεσίμους όγκους (HR 0.61, 95%CI 0.44 - 0.85, P=0.004) και όχι στους εξαιρεσίμους (HR 0.77, 95% CI 0.53 - 1.12, P=0.18).³¹

Ο ρόλος της χειρουργικής αντιμετώπισης μετά από νεοεπικουρική θεραπεία στον καρκίνο του παγκρέατος είναι αρκετά υποσχόμενος, αλλά η βιβλιογραφία είναι ακόμα αμφιλεγόμενη. Η ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι επιτακτική, ενώ έχουν ήδη δρομολογηθεί νέες μελέτες όπως η NCT04847297 η οποία αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2026.

2.1.3 ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ Ή ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ;

Με την ολοένα περισσότερο διαδεδομένη επιλογή της νεοεπικουρικής θεραπείας, ο προεγχειρητικός χρόνος για την αρχική χειρουργική αντιμετώπιση αυξάνεται. Αντίστοιχα, αυξάνεται η ανάγκη για ικανοποιητική προεγχειρητική παροχέτευση.

Η διαδερμική χολική παροχέτευση είναι μια αποτελεσματική τεχνική αποστράγγισης υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Παρά τα υψηλά ποσοστά επιτυχίας, μπορεί να είναι ανέφικτη σε επείγουσες περιπτώσεις λόγω της απαίτησης ικανοποιητικής διαστολής. Η πιο κοινή επιπλοκή είναι η σπορά όγκων κατά μήκος του συστήματος του καθετήρα. Ως εκ τούτου, η ενδοσκοπική χολική αποστράγγιση θεωρείται ως η πρώτη επιλογή.³²

2.1.4 ΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΝΑΝΤΙΟΝ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ

Τα στεντ αποτελούν μία συνεχώς εξελισσόμενη τεχνολογία. Ενώ κάθε στεντ μπορεί δυνητικά να αποφραχθεί, σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών τα μεταλλικά στεντ έχουν παρουσιάσει καλύτερη βατότητα. Τα καλυπτόμενα μεταλλικά στεντ μπορεί να εξασφαλίζουν μεγαλύτερη διάρκεια βατότητας, καθώς το υλικό κάλυψης αποτρέπει την ανάπτυξη του όγκου μέσα σε αυτό, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν δραματικές διαφορές με τα ακάλυπτα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη συχνή μετανάστευση των πλήρως καλυπτόμενων στεντ οδήγησε στο σχεδιασμό και την παραγωγή των μερικώς καλυπτόμενων στεντ. Τα περισσότερα μεταλλικά στεντ είναι αυτοεκπυσσόμενα, ενώ η μικρή αρχική διάμετρος τους τα καθιστά εύκολα στην τοποθέτηση η οποία σπάνια απαιτεί διάταση. Αρκετά συχνά προτείνεται η χρήση πλαστικών

στεντ σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο ζωής (<3 μήνες). Η διάμετρος του πλαστικού στεντ είναι συνήθως από 7 έως 10 Fr. Αν και ορισμένες μελέτες ανέφεραν ότι ένα πλαστικό στεντ 10 Fr είχε μεγαλύτερη αντοχή από ένα πλαστικό στεντ 7 Fr (3 - 5 μήνες, έναντι 8 εβδομάδων), μερικές φορές παρατηρείται υποτροπιάζουσα χολική απόφραξη λόγω απόφραξης ή μετανάστευσης λίγες εβδομάδες ακόμη και με τοποθέτηση στεντ 10 Fr.³²

Με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (2021), προτείνεται η χρήση μικρών σε μήκος SEMS καθώς είναι εύκολο να τοποθετηθούν χωρίς διαστολή, είναι απίθανο να επηρεάσουν την επακόλουθη εκτομή και έχουν σημαντικά μεγαλύτερη βατότητα από τα πλαστικά στεντ. Πλαστικό ή πλήρως καλυμμένο SEMS συστήνεται σε περίπτωση μη ιστολογικής επιβεβαίωσης καθώς αφαιρούνται ενδοσκοπικά.²⁸

Πίνακας 3 . Αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών προεγχειρητικής χολικής παροχέτευσης μεταξύ πλαστικών στεντ και SEMS σε ασθενείς με περιφερική κακοήγη χολική απόφραξη.

Συγγραφείς (Έτος)	Εξαιρεσιμότητα στην ένταξη (n, %) κριτήρια	ΝΕΘ στην ένταξη (n, %)	PS και SEMS	Συχνότητα RBO %	Επιπλοκές τοποθέτηση από %	Βατότητα
Gardner et al. (2016) ³³	E: 10 (18,5) OE: 14 (25,9) ΤΠ: 30 (55,6) AHPBA/SSO/SS AT consensus 2009	54/ 54 (100)	21(PS) 33 (SEMS)	52.4 (PS) 30.3 (SEMS) p = 0.15	0 (PS) 18.2 (SEMS) (παγκρεατίτιδα) p = 0.12	Μεγαλύτερη σε fcSEMS p < 0.01
Cho et al. (2020) ³⁴	E: 53/53 (100)	0/53 (0)	26 (PS) 27 (SEMS)	3.8 (PS) 3.8 (SEMS) p > 0.99	23.1 (PS) (παγκρεατίτιδα 5, χολαγγειίτιδα 1) 22.2 (SEMS) (παγκρεατίτιδα 5) p > 0.99	Χωρίς Σημαντική Διαφορά p = 0.551
Tamura et al. (2021) ³⁵	OE: 22 (100) NCCN 2016	22/22 (100) ολοκλή ρωσαν 17/22 (77,3)	11 (PS) 11 (SEMS)	72.8 (8/11) (PS) 18.2 (2/11) (SEMS) p = 0.015	63.6 (PS) (χολαγγειίτιδα 7, χολοκυστίτιδα 1, ηπατικό απόστημα 1) 18.2 (SEMS) (χολαγγειίτιδα 1, χολοκυστίτιδα 2) p = 0.08	Μεγαλύτερη σε SEMS p = 0.02
Mandai et al. (2021) ³⁶	E: 57/57 (100) NCCN 2014	0/ 67 (0)	35 (PS) 32 (fcSEMS)	8,57 (3/35) (PS) 0 (0/32) (fcSEMS)	8,6 (PS) (παγκρεατίτιδα 1, χολοκυστίτιδα 2) 25 (fcSEMS) (παγκρεατίτιδα 4, χολοκυστίτιδα 3, αιμορραγία 1) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά	Μεγαλύτερη σε SEMS p = 0.023

PS: Πλαστικές Ενδοπροθέσεις, SEMS: αυτοεκπιπυσόμενες μεταλλικές ενδοπροθέσεις, RBO: επαναλαμβανόμενη απόφραξη, ΝΕΘ: Νεοεπικουρική Θεραπεία, E: εξαιρέσιμη νόσος, OE: οριακά εξαιρέσιμη νόσος, TO: τοπικά προχωρημένη νόσος, Δ/ Α: Δεν Απαντάται

Στον Πίνακα 3 συγκεντρώνονται τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση πλαστικού στεντ ή SEMS σε προεγχειρητική παροχέτευση ασθενών με περιφερική κακοήγη χολική απόφραξη³³⁻³⁶. Μεταξύ των τεσσάρων μελετών του πίνακα 3, το

ποσοστό υποτροπιάζουσας χολικής απόφραξης στα πλαστικά στεντ και στα SEMS ήταν 3,8 - 72,8% και 0 - 30,3% αντίστοιχα. Επιπλέον, τρεις μελέτες ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη βατότητα του SEMS^{33,35,36}. Δεν αναφέρεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των στεντ όσον αφορά στα ανεπιθύμητα συμβάντα σχετικά με την τοποθέτησή τους, όπως αντίστοιχα παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία σε άλλες αναδρομικές μελέτες³⁷. Κύρια επιπλοκή και στις δύο ομάδες ήταν η παγκρεατίτιδα.

Όσον αφορά στην τοποθέτηση μεταλλικών στεντ, ορισμένοι χειρουργοί ανησυχούν πως τα SEMS μπορεί να προκαλέσουν τοπική φλεγμονή και πρόσφυση γύρω από τον χοληδόχο πόρο, επηρεάζοντας τη χειρουργική εκτομή. Πρόσφατα στοιχεία τυχαιοποιημένης μελέτης σε ασθενείς με εξαιρετικό καρκίνο παγκρέατος, χωρίς νεοεπικουρική θεραπεία, έδειξαν ότι σε τοποθέτηση πλήρως καλυμμένου SEMS παρουσιάζεται περισσότερη διεγχειρητική απώλεια αίματος (1080 εναντίον 495 mL, $P = 0.0068$), περισσότερες σοβαρές επιπλοκές σχετιζόμενες με το χειρουργείο (47.1% vs 9.1%, $P = 0.011$) και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο (30.0 ημέρες εναντίον 21.5 ημερών, $P = 0.016$) συγκριτικά με τη χρήση πλαστικών στεντ. Παρ'όλα αυτά, φαίνεται ότι τα πλήρως καλυπτόμενα SEMS παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ενδοσκοπικής επανατοποθέτησης κατά τη διάρκεια της περιόδου αναμονής για το χειρουργείο ($P = 0.023$).³⁶

Μπορεί το κόστος της τοποθέτησης και αντιμετώπισης επιπλοκών SEMS με ERCP να είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με την τοποθέτηση πλαστικού στεντ, αλλά το κόστος νοσηλείας λόγω απόφραξης του στεντ φαίνεται να εξισορροπεί το συνολικό κόστος ανάμεσα στην επιλογή SEMS και πλαστικών στεντ με αποτέλεσμα τελικά να μην διαφέρει σημαντικά.³³

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 119 ασθενών με παγκρεατικό καρκίνο υπό νεοεπικουρική θεραπεία μελετήθηκε η διαφορά μεταξύ πλήρως καλυπτόμενων SEMS (fcSEMS) και μη καλυπτόμενων SEMS (ucSEMS). Η παρατεταμένη χολική αποστράγγιση ήταν εξίσου επιτυχής με τα FCSEMSs και τα ucSEMSs (72, 2% έναντι 72, 9%, $P = 0, 01$). Οι λόγοι για την αποτυχία του fcSEMS και του ucSEMS διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων και περιλάμβαναν την αναγέννηση του όγκου στο 0% έναντι 16, 7% ($P < 0, 01$) και τη μετανάστευση του στεντ στο 6, 8% έναντι 0% ($P = 0, 03$), αντίστοιχα. Τα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την τοποθέτηση στεντ δεν διέφερε σημαντικά και στις δύο ομάδες (23,7% [14/59] έναντι 20,0% [12/60], $P = 0,66$), όπως και τα ποσοστά οξείας χολοκυστίτιδας, όταν η χοληδόχος κύστη ήταν in situ (9,3% [4/43] έναντι 4,8% [2/42], $P = 0,68$) για fcSEMSs και ucSEMSs, αντίστοιχα.³⁸

Παρόλο που οι παραπάνω μελέτες ανέδειξαν τη χρησιμότητα και την ασφάλεια της προεγχειρητικής τοποθέτησης SEMS για ασθενείς με κακοήθη περιφερική χολική απόφραξη, απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών για την εξακρίβωση της επιλογής των επιμέρους χαρακτηριστικών. Η μελέτη PUN - NAC (UMIN000041737; JRCT1012200002) πρόκειται να εξετάσει τη διαφορά μεταξύ μερικώς καλυπτόμενων και μη καλυπτόμενων SEMS σε ασθενείς με εξαιρετικό και οριακά εξαιρετικό καρκίνο παγκρέατος που πρόκειται να υποβληθούν σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία. Το στάδιο συλλογής των ασθενών της μελέτης πρόκειται να ολοκληρωθεί μέχρι το Μάρτιο του 2024.

2.2 ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η πλειονότητα των κακοηθειών των χοληφόρων και του παγκρέατος διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, όπου έχουν εμφανισθεί συμπτώματα κυρίως αποφρακτικού ίκτερου. Συνηθέστερα, κατά την αρχική διάγνωση οι όγκοι δεν επιδέχονται άμεσης χειρουργικής παρέμβασης, το προσδόκιμο επιβίωσης είναι αρκετά μικρό και οι ασθενείς αντιμετωπίζονται παρηγορητικά.

2.2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Η χειρουργική αναστόμωση αποτελούσε την αρχική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της χολόστασης σε ασθενείς με περιφερική κακοήθη απόφραξη των χοληφόρων, εξαιτίας του χαμηλού ποσοστού επαναλαμβανόμενου ίκτερου (2 - 5%). Σύντομα, όμως, η χειρουργική προσέγγιση αντικαταστάθηκε από ελάχιστα επεμβατικές ακτινοσκοπικές και ενδοσκοπικές τεχνικές, εξαιτίας αυξημένης μετεγχειρητικής θνητότητας και θνησιμότητας. Συγκριτικά με την διηπατική προσέγγιση, η ERCP προτιμάται ως αρχική θεραπευτική παρέμβαση καθώς εμφανίζει χαμηλότερο ποσοστό επιπλοκών (8.6% έναντι 12.3%) και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας. Η ανάγκη επαναπαρεμβάσεων φαίνεται πως είναι μικρότερη, όπως και το κόστος, ενώ είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς. Σε περίπτωση αποτυχίας της προσπέλασης ή δυσκολίας καθετηριασμού, προτείνονται άλλες τεχνικές όπως το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα ή η διαδερμική διηπατική προσέγγιση.³⁹

Επιλογή Ενδοπρόθεσης

Τα SEMS εμφανίζουν μεγαλύτερη διάρκεια βατότητας και ποσοστό επιβίωσης ασθενών, αλλά και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε πολλαπλές μετα – αναλύσεις^{40–43}. Όσον αφορά στο κόστος, δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ πλαστικών στεντ και SEMS. Είναι ενδιαφέρον ότι σε μια RCT που διεξήχθη στις Κάτω Χώρες, το κόστος αποδείχθηκε παρόμοιο και στις δύο ομάδες, ακόμη και σε ασθενείς με προσδόκιμο ζωής μικρότερο από τρεις μήνες ή με μεταστατική νόσο.⁴⁴

Αν και υπάρχουν κάποιες αναφορές ότι ένα SEMS με διάμετρο 12χιλ είναι χρήσιμο για ασθενείς με μη εξαιρέσιμη περιφερική κακοήγη απόφραξη, συχνά επιλέγεται διάμετρος 8 - 10χιλ. Η ενδοσκοπική σφιγκτηρεκτομή πραγματοποιείται συχνά σε περιπτώσεις τοποθέτησης SEMS ώστε να μειωθεί η πιθανότητα παγκρεατίτιδας λόγω μεγαλύτερης διαμέτρου από τα πλαστικά στεντ. Παρ'όλα αυτά μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 200 ασθενών με μη εξαιρέσιμο καρκίνο παγκρέατος ανέδειξε ότι η σφιγκτηρεκτομή δεν επηρεάζει την πιθανότητα παγκρεατίτιδας μετά την τοποθέτηση SEMS.⁴⁵ Σε άλλες περιπτώσεις περιφερικής απόφραξης, όπως σε χολαγγειοκαρκίνωμα προτείνεται η διενέργεια σφιγκτηρεκτομής.³²

Ένα μεγάλο δίλλημα για την επιστημονική κοινότητα αποτελεί η επιλογή ανάμεσα σε cSEMS ή uSEMS ως πρώτη επιλογή για την παροχέτευση σε περιφερική απόφραξη. Δεδομένα από διάφορες μετα - αναλύσεις ανέδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πλειονότητα των μελετών συγκλίνουν στη μεγαλύτερη βατότητα, εύκολη αφαίρεση αλλά μεγαλύτερη πιθανότητα μετανάστευσης των cSEMS, σε σύγκριση με τα uSEMS, στα οποία παρουσιάζεται λιγότερο συχνά παγκρεατίτιδα. Ωστόσο, κανένα από αυτά τα στεντ δεν έχει δείξει σημαντικό όφελος επιβίωσης. Στον Πίνακα 4 συγκεντρώνονται τα αποτελέσματα μη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που αφορούν στη σύγκριση cSEMS και uSEMS. Μόνο σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα uSEMS εμφάνισαν συχνότερα επαναλαμβανόμενη απόφραξη, ενώ τα αποτελέσματα σχετικά με το χρόνο που μεσολαβεί τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα - δύο μελέτες έδειξαν ότι τα cSEMS είχαν μεγαλύτερη διάρκεια βατότητας, ενώ μια μελέτη ανέδειξε υπεροχή των uSEMS. Δεν παρατηρήθηκε μεγάλη διαφορά σχετικά με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, με κυρίαρχες και στις δύο περιπτώσεις να είναι η παγκρεατίτιδα και η χολοκυστίτιδα.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα – ανάλυση έντεκα τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου και συνολικά 1272 έδειξε ότι η υποτροπιάζουσα χολική απόφραξη και η θνησιμότητα των ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ cSEMS και uSEMS, αλλά η μετανάστευση στεντ και ο σχηματισμός χολικής λάσπης εμφανίστηκαν συχνότερα στα cSEMS. Επιπλέον, τα cSEMS εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό ανάπτυξης όγκων ενδοαυλικά

αλλά υψηλότερο ποσοστό περιαιμικά σε σύγκριση με το ακάλυπτο αυτό – επεκτεινόμενο μεταλλικό στεντ.⁴⁶

Πίνακας 4. Αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών παρηγορητικής χολικής παροχέτευσης μεταξύ πλαστικών στεντ και SEMS σε ασθενείς με περιφερική κακοήγη χολική απόφραξη.

Συγγραφείς (Έτος)	Αριθμός SEMS	Επιπλοκές από τοποθέτηση, %	Συχνότητα RBO %	Χρόνος μέχρι RBO (Ημέρες)
Isayama et al. (2014) ⁴⁷	57 (cSEMS) 55 (uSEMS)	12.3 (cSEMS) (παγκρεατίτιδα 5, χολοκυστίτιδα 2) 5.5 (uSEMS) (παγκρεατίτιδα 1, αιμορραγία 2) p = 0.32	14.0 (cSEMS) 38.2 (uSEMS) p < 0.001	304 (cSEMS) 161 (uSEMS) p = 0.007
Telford et al. (2010) ⁴⁸	68 (cSEMS) 61 (uSEMS)	4.4 (cSEMS) (χολοκυστίτιδα 3) 6.6 (uSEMS) (παγκρεατίτιδα 1, χολοκυστίτιδα 3) p = 0.71	29.4 (cSEMS) 18.0 (uSEMS) p = 0.15	357 (cSEMS) 711 (uSEMS) p = 0.53
Kullman et al. (2010) ⁴⁹	188 (cSEMS) 191 (uSEMS)	7.5 (cSEMS) (παγκρεατίτιδα 3, χολαγγειίτιδα 8, χολοκυστίτιδα 2, διάτρηση 1) 10.5 (uSEMS) (παγκρεατίτιδα 4, χολαγγειίτιδα 12, χολοκυστίτιδα 2, αιμορραγία 1, διάτρηση 1) p = 0.37	25.0 (cSEMS) 23.6 (uSEMS) p = 0.81	154 (cSEMS) 199 (uSEMS) p = 0.53
Kitano et al. (2013) ⁵⁰	60 (cSEMS) 60 (uSEMS)	3.3 (cSEMS) (παγκρεατίτιδα 1, χολοκυστίτιδα 1) 3.3 (uSEMS) (χολοκυστίτιδα 2) p > 0.99	23.3 (cSEMS) 36.3 (uSEMS) p = 0.08	583 (cSEMS) 314 (uSEMS) p = 0.019
Lee et al. (2014) ⁵¹	20 (cSEMS) 20 (uSEMS)	5.0 (cSEMS) (χολοκυστίτιδα 1) 0 (uSEMS) p > 0.99	50.0 (cSEMS) 20.0 (uSEMS) p = 0.10	207.5 (cSEMS) 413.3 (uSEMS) p = 0.041

uSEMS: ακάλυπτες αυτοεκπιπυσόμενες μεταλλικές ενδοπροθέσεις cSEMS:καλυπτόμενες αυτοεκπιπυσόμενες μεταλλικές ενδοπροθέσεις,
RBO: επαναλαμβανόμενη απόφραξη

Ένα άλλο δύσκολο ζήτημα σε αυτή την κατηγορία ασθενών με περιφερικούς όγκους είναι η ταυτόχρονη χολική και δωδεκαδακτυλική κακοήγη απόφραξη. Αυτή ταξινομείται σε τρεις διαφορετικούς τύπους: I. η στένωση εντοπίζεται στο πρώτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου, II. η στένωση περιλαμβάνει τη θηλή, III. η στένωση εντοπίζεται περιφερικότερα της θηλής. Σε αντίθεση με τις βλάβες τύπου I και III, όπου τα στεντ δωδεκαδακτύλου και τα χοληφόρων δεν

αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, οι βλάβες τύπου II που εντοπίζονται στη θηλή, λόγω του πλέγματος του δωδεκαδακτυλικού uSEMS συνδέονται με ένα ποσοστό αποτυχίας έως και 60%. Ως εκ τούτου, συστήνεται ενδοσκοπική παροχέτευση των χοληφόρων πριν από την εισαγωγή του δωδεκαδακτυλικού στεντ, όταν το δωδεκαδακτυλοσκόπιο μπορεί να προωθηθεί μέσα από τη δωδεκαδακτυλική στένωση. Διαφορετικά, ο συνδυασμός με διαδερμική διηπατική προσπέλαση, η αφαίρεση ορισμένων από τα σύρματα του δωδεκαδακτυλικού πλέγματος με λαβίδες rat - tooth ή η καταστροφή του πλέγματος χρησιμοποιώντας καυτηρίαση με argon plasma αποτελούν χρήσιμες τεχνικές για την απόκτηση πρόσβασης στο χολικό στόμιο. Πρόσφατα, ένα νέο δωδεκαδακτυλικό SEMS με επεκτάσιμα lattices στο μεσαίο τμήμα έχει διευκολύνει την τοποθέτηση στεντ χοληφόρων στο 91,7% των περιπτώσεων. Ωστόσο, η επιλογή της ενδοσκοπικής προσέγγισης βασίζεται στην τεχνογνωσία και την ακριβή θέση του όγκου.³⁹

2.2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Η ενδοσκοπική τοποθέτηση στεντ μέσω ERCP ή διαδερμικής διηπατικής προσέγγισης αποτελούν καλά εδραιωμένες τεχνικές που έχουν περιγραφεί εδώ και περισσότερο από 40 έτη ως εναλλακτικές της χειρουργικής χολοπεπτικής αναστόμωσης.

Η σύγκριση της τοποθέτησης στεντ έναντι της χειρουργικής χολοπεπτικής αναστόμωσης για κακοήγη χολική απόφραξη σε δύο μετα – αναλύσεις, έδειξε ότι τα ποσοστά επιπλοκών σχετιζόμενων με το είδος της παρέμβασης, όπως και η θνησιμότητα 30 ημέρες μετά την παρέμβαση ήταν συχνότερα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση. Όσον αφορά στην ποιότητα ζωής, δύο τυχαιοποιημένες μελέτες ανέδειξαν την υπεροχή της ενδοσκοπικής προσέγγισης, ενώ σε μια άλλη τα αποτελέσματα δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο τεχνικές. Η συνολική διάρκεια νοσηλείας, συμπεριλαμβανομένων των επανεισαγωγών των ασθενών, ήταν μικρότερη για την ενδοσκοπική προσέγγιση σε πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Το κόστος αναλύθηκε σε μία μόνο μελέτη, στην οποία το συνολικό κόστος (συμπεριλαμβανομένων των επανεισαγωγών) με ενδοσκοπική τοποθέτηση SEMS ήταν περίπου το ήμισυ των εξόδων της χειρουργικής επέμβασης (4271 ± 2411 έναντι 8321 ± 1821 USD).⁵²

Σε ασθενείς με κεντρική απόφραξη, η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης έχει ως στόχο να εξασφαλίσει αποστράγγιση του συνολικού όγκου του ήπατος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50%, καθώς φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση και βελτιωμένη ποιότητα ζωής.

Η σύγκριση της παροχέτευσης μέσω ERCP έναντι διαδερμικής διηπατικής προσέγγισης (PTBD) εξετάστηκε στην ανάλυση μιας εθνικής βάσης δεδομένων και σε δύο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες. Όλες αυτές οι μελέτες περιλάμβαναν τόσο εξαιρέσιμους όσο και μη εξαιρέσιμους όγκους. Η ανάλυση μιας αμερικανικής βάσης δεδομένων (9135 ασθενείς) διαπίστωσε χαμηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (8,6% έναντι 12,3%), μικρότερη νοσηλεία και χαμηλότερο συνολικό κόστος για την ERCP έναντι της PTBD. Στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε ο χαμηλότερος αριθμός ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με ενδοσκοπικές διαδικασίες, ανεξάρτητα από τον όγκο παροχέτευσης.⁵³ Αν και η διαδερμική διηπατική παροχέτευση αποτελεί ικανή τεχνική, τα κύρια μειονεκτήματά της – τάλαιπωρία για τον ασθενή, χολόρροια, κίνδυνος επιμόλυνσης, μειωμένη ποιότητα ζωής – καθιστούν την ενδοσκόπηση την κύρια τεχνική παρέμβασης στο πλαίσιο παρηγορητικής θεραπείας.³⁹

Αντίστοιχα με την περιφερική κακοήθη απόφραξη, αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες αναδεικνύουν την υπεροχή των SEMS συγκριτικά με τα πλαστικά στεντ σε κεντρική κακοήθη απόφραξη χοληφόρων. Η επιλογή των μη καλυπτόμενων SEMS φαίνεται προτιμότερη, καθώς η χρήση πλήρως καλυπτόμενων SEMS μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης χολαγγειίτιδας.³⁹

Η επιλογή μεταξύ ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης παροχέτευσης βασίζεται στη μορφολογία της κακοήθειας και στα τμήματα που αφορά η αποστράγγιση. Αν και οι όγκοι Bismuth I μπορούν να προσεγγιστούν παρόμοια με την περιφερική στένωση, οι όγκοι Bismuth II - IV παραμένουν πεδίο αντιπαράθεσης. Η αξονική τομογραφία μπορεί να αξιολογήσει το ποσοστό του συνολικού όγκου του ήπατος που επηρεάζεται από τις στενώσεις και, ως εκ τούτου, να δικαιολογήσει την επιλογή αμφοτερόπλευρης παροχέτευσης, ειδικά σε βλάβες Bismuth IV ή IV. Σε κάθε περίπτωση, η ενδοσκοπική παροχέτευση σύνθετων στενώσεων είναι τεχνικά απαιτητική και μπορεί να απαιτηθεί η τοποθέτηση πολλαπλών SEMS.³⁹

Ετερόπλευρη και αμφοτερόπλευρη παροχέτευση

Ο όγκος παροχέτευσης του ήπατος αντικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητα της παροχέτευσης. Η ετερόπλευρη παροχέτευση έχει συνήθως μεγαλύτερη τεχνική επιτυχία και χαμηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών από την αμφοτερόπλευρη, καθώς και παρόμοια περίοδο επιτυχίας. Παροχέτευση στο δεξί ή αριστερό χοληδόχο πόρο δεν επηρεάζει σημαντικά το ποσοστό επιτυχίας, το ποσοστό επιπλοκών, τον αριθμό των φορών που απαιτήθηκε αλλαγή του στεντ ή της επιβίωσης.²²

Σε μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη αποδείχθηκε ότι η ετερόπλευρη παροχέτευση είναι ασφαλής και αποτελεσματική στους περισσότερους ασθενείς με μη εξαιρέσιμη κεντρική

κακοήθη στένωση. Συγκριτικά με την αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση, η ετερόπλευρη εμφάνισε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό τεχνικής επιτυχίας (76,9% για αμφοτερόπλευρη έναντι 88,6% για ετερόπλευρη, $P = 0,041$) και σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (26,9% έναντι 18,9%, $P = 0,026$).⁵⁴ Όσον αφορά στις επιπλοκές, η ετερόπλευρη παροχέτευση φαίνεται να εμφανίζει παρόμοια βατότητα, χαμηλότερα ποσοστά αποστήματος του ήπατος και υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς επιπλοκές. Σε δύο πρόσφατες μελέτες που εφαρμόστηκε διαδερμική προσέγγιση δεν αναφέρθηκε επίσης καμία διαφορά μεταξύ ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης παροχέτευσης.²² Μια μετα - ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η ετερόπλευρη τοποθέτηση είναι συγκρίσιμη με την αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση πλαστικού στεντ όσον αφορά στις συνολικές επιπλοκές και τα ποσοστά θνησιμότητας 30 ημερών.⁵⁵

Η διμερής ή πολλαπλή αποστράγγιση είναι χρήσιμη όταν και οι δύο ηπατικοί λοβοί είναι διηθημένοι, όταν ένας μη κυρίαρχος ή ατροφικός λοβός έχει υποβληθεί ακούσια σε τοποθέτηση στεντ χωρίς να επιτευχθεί παροχέτευση ή εάν έχει προγραμματιστεί βραχυθεραπεία.

Διατίθενται διάφορες τεχνικές αμφοτερόπλευρης αποστράγγισης και SEMS που διευκολύνουν τη διμερή ανάπτυξη. Ωστόσο, η πολλαπλή τοποθέτηση μεταλλικών στεντ για αμφοτερόπλευρη ή πολλαπλή παροχέτευση εξακολουθεί να είναι τεχνικά απαιτητική. Εάν η προβλεπόμενη παροχέτευση αποτύχει λόγω της εξάπλωσης του σκιαγραφικού μέσου σε πολλαπλά ή/και διαφορετικά ηπατικά τμήματα πέρα της στένωσης, το υπόλοιπο στεντ δεν μπορεί να παροχετεύσει επαρκώς τον αντίθετο ή προβλεπόμενο αγωγό. Ως εκ τούτου, μπορεί να οδηγήσει σε χολαγγειίτιδα ή απόστημα και να μειώσει τη βατότητα ή το ποσοστό επιβίωσης. Η συχνότητα εμφάνισης χολαγγειίτιδας σε ασθενείς με κεντρική απόφραξη, όπως και σε εκείνους με χολαγγειοκαρκίνωμα, είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι σε ασθενείς με περιφερική απόφραξη. Η στοχευμένη και προγραμματισμένη ενδοσκοπική παροχέτευση με βάση την ανάλυση ακτινολογικής εικόνας από έμπειρους ενδοσκόπους μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο έκτοπης έγχυσης σκιαγραφικού, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητικά ανεπιθύμητα συμβάντα.²²

Ο Chang και οι συνεργάτες του πρώτοι ανέφεραν σε μία αναδρομική μελέτη τα οφέλη της διμερούς αποστράγγισης σε ασθενείς με κεντρική απόφραξη. Η διάρκεια επιβίωσης ήταν υψηλότερη μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση στεντ (225 ημέρες) και ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη τοποθέτηση στεντ (80 ημέρες, $P < 0, 01$).⁵⁶

Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης παροχέτευσης με χρήση SEMS σε ασθενείς με προχωρημένη κακοήθη στένωση έδειξε ότι η αμφοτερόπλευρη παροχέτευση παρουσιάζει μεγαλύτερη βάτοτητα στεντ, χαμηλότερο ποσοστό επαναπαρέμβασης και παρόμοιο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την ετερόπλευρη.⁵⁷

Συνοπτικά, λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματική αποστράγγιση $\geq 50\%$ του όγκου του ήπατος και την ποιότητα ζωής, η πολλαπλή παροχέτευση με SEMS μπορεί να προταθεί ως μέθοδος σε προχωρημένη κεντρική κακοήθη απόφραξη. Η πρόοδος στις ενδοσκοπικές τεχνικές και συσκευές θα μειώσει τους τεχνικούς περιορισμούς και θα βελτιώσει μελλοντικά τα αποτελέσματα.

Τεχνικές Αμφοτερόπλευρης/ Πολλαπλής Παροχέτευσης Χοληφόρων

Οι περισσότερες μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία και συγκρίνουν τις τεχνικές SIS και SBS είναι αναδρομικές. Μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, ωστόσο, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της τεχνικής επιτυχίας, το ποσοστό επιπλοκών ή τη διάρκεια βατότητας. Το συνολικό ποσοστό επιπλοκών μετά την τοποθέτηση στεντ ήταν 23,5% στην ομάδα SIS έναντι 28,6% στην ομάδα SBS ($P = 0.633$). Τα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας ήταν 100% και 91,4% στις ομάδες SIS και SBS, αντίστοιχα ($P = 0.081$), ενώ τα ποσοστά κλινικής επιτυχίας ήταν 94, 1% και 90, 6% ($P = 0.668$). Το ποσοστό βατότητας του στεντ μετά από 3 μήνες ήταν 85,3% στην ομάδα SIS και 65,7% στην SBS ($P = 0.059$), ενώ στους 6 μήνες, τα ποσοστά ήταν 47,1% και 31,4%, αντίστοιχα ($P = 0.184$).⁵⁸

Η διασφάλιση της τεχνικής και κλινικής επιτυχίας της αμφοτερόπλευρης παροχέτευσης είναι περισσότερο απαιτητική από την ετερόπλευρη, γι αυτό, η ανάγκη για έμπειρους ενδοσκόπους είναι μεγαλύτερη. Ως αποτέλεσμα, οι τεχνικές προκλήσεις που συνδέονται με την αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση SEMS ενδέχεται να αποκλείουν τη χρήση της. Επιπλέον, η τεχνική βλάβη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών. Το συνολικό ποσοστό τεχνικής επιτυχίας των τεχνικών SIS και SBS κυμαίνεται από 73,3% έως 100%.²²

Έτσι, η επιλογή της τεχνικής φαίνεται να είναι στη διακριτική ευχέρεια του ενδοσκόπου, με τις τεχνικές "side – by - side" και "stent – in - stent" να χρησιμοποιούνται συχνότερα σε Δυτικές και Ασιατικές χώρες, αντίστοιχα. Η SBS τοποθέτηση SEMS έχει γίνει ευκολότερη με τη διαθεσιμότητα συστημάτων παράδοσης μικρής διαμέτρου που μπορούν να προωθηθούν σε ένα τυπικό θεραπευτικό δωδεκαδακτυλοσκόπιο και να επιτρέψουν την ταυτόχρονη ανάπτυξη SEMS. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται διαφορετικές προφυλάξεις με κάθε τεχνική

από εξειδικευμένο ενδοσκόπο. Νέες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες απαιτούνται για τη διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

2.3 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

2.3.1 Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Παρόλο που η ενδοσκοπική (ERCP) και η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC) είναι δύο καλά εδραιωμένες τεχνικές αποσυμπίεσης του χοληφόρου δέντρου στη διαχείριση των κακοηθειών του παγκρέατος και των χοληφόρων αγγείων, η χρήση του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος [EUS - biliary drainage (EUS - BD)] έχει αρχίσει να κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος. Στην κλινική πράξη, η επιλογή αυτή περιορίζεται συνήθως σε περίπτωση αποτυχίας της ERCP, σε χειρουργικά αλλοιωμένη ανατομία, σε ενδοαυλικές στενώσεις που δεν επιτρέπουν την πρόσβαση στη θηλή ή σε αποτυχημένες προσπάθειες επανατοποθέτησης αποφραγμένων στεντ. Ο θεραπευτικός ρόλος του EUS έχει εξελιχθεί σε συμπληρωματική τεχνική της ERCP, ώστε να παρέχει επαρκή αποστράγγιση στις παραπάνω περιπτώσεις. Το EUS επιτρέπει την απεικόνιση των ενδο- και εξωηπατικών χοληφόρων και του παγκρέατος και χρησιμεύει ως πλατφόρμα για διάφορες επιτυχημένες τεχνικές. Οι τεχνικές που εφαρμόζονται με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) διακρίνονται σε υποβοηθούμενες (EUS - assisted) και κατευθυνόμενες (EUS - guided).

Ο όρος «υποβοηθούμενες» αναφέρεται στη χρήση του EUS για τη διευκόλυνση μιας άλλης διαδικασίας. Κύριο παράδειγμα υποβοηθούμενης διαδικασίας αποτελεί η τεχνική rendezvous, όπου το EUS διευκολύνει την εισαγωγή ενός οδηγού σύρματος κατά μήκος της θηλής του Vater, της στένωσης ή της αναστόμωσης για διευκόλυνση προσπέλασης από το δωδεκαδακτυλοσκόπιο. Στη συνέχεια, το γραμμικό ηχοενδοσκόπιο ανταλλάσσεται με ένα δωδεκαδακτυλοσκόπιο για να ολοκληρωθεί η διαδικασία. Ως εκ τούτου, μια τεχνική υποβοηθούμενη από το EUS είναι μια έμμεση τεχνική που εκτελείται με τη χρήση δύο ενδοσκοπίων. Από την άλλη, οι EUS «κατευθυνόμενες» τεχνικές είναι αυτές που πραγματοποιούνται αποκλειστικά κάτω από υπερηχογραφική καθοδήγηση και αποτελούν άμεσες τεχνικές. Αυτές οι διαδικασίες μπορούν να εκτελεστούν σε πολλαπλά βήματα μετά την πρόσβαση στο όργανο - στόχο με βελόνα FNA και οδηγό σύρμα που επιτρέπει την εισαγωγή διαφόρων εργαλείων και την τοποθέτηση στεντ. ⁵⁹

Η EUS - BD έχει συγκριθεί με την ERCP σε τρεις μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την πρωτογενή παροχέτευση κακοήθους περιφερικής απόφραξης χοληφόρων (Πίνακας, 5). Οι δύο τεχνικές παρουσίασαν παρόμοια υψηλά ποσοστά τεχνικής και κλινικής επιτυχίας σε όλες τις μελέτες, αν και η μεγαλύτερη μελέτη ανέδειξε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μεγαλύτερη διάρκεια βατότητας σε EUS – BD. Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν SEMS τόσο για την παροχέτευση με EUS όσο και με ERCP, πλήρως ή μερικώς καλυπτόμενα.^{60–62}

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, εν εξελίξει, αξιολογούν τη χρήση μιας νέας κατηγορίας μεταλλικών στεντ των Lumen - Apposing Metal Stents (LAMS)⁶³. Με τα υπάρχοντα δεδομένα, η EUS - BD δεν φαίνεται να περιπλέκει την επακόλουθη χειρουργική εκτομή σε ασθενείς με εξαιρεσίμους όγκους. Παρ'όλα αυτά, μόνο δύο αναδρομικές μελέτες, με περιορισμένο αριθμό ασθενών, έχουν αξιολογήσει τα αποτελέσματα της προεγχειρητικής τοποθέτησης LAMS στο χειρουργικό αποτέλεσμα. Ως επακόλουθο της έλλειψης ικανοποιητικών δεδομένων, η επιλογή της EUS - BD δεν προτείνεται ως πρωταρχική σε ασθενείς με εξαιρεσίμους ή οριακά εξαιρεσίμους όγκους. Η ERCP διατηρεί τη θέση της ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ το EUS ακολουθεί επί αποτυχίας.⁵⁹

Πίνακας 5 Μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη σύγκριση EUS - BD / ERCP σε πρωταρχική παροχέτευση κακοήθους περιφερικής απόφραξης χοληφόρων

Συγγραφείς (Έτος)	Είδος Στεντ	Αριθμός Ασθενών	Τεχνική επιτυχία EUS vs ERCP	Κλινική επιτυχία EUS vs ERCP	Επιπλοκές EUS vs ERCP	Επανα-παρέμβαση EUS vs ERCP
Bang (2018) 62	FC – SEMS	67	90,9% vs 94,1% (p=0,673)	91,2% vs 97,0% (p=0,614)	21,2% vs 14,7% (p=0,487)	3,0% vs 2,9% (p=0,999)
Paik (2018) 60	PC – SEMS	125	93,8% vs 90,2% (p=0,03)	84,4% vs 85,2%	6,3% vs 19,7% (p=0,03)	15,6% vs 42,6% (p=0, 001)
Park (2018) 61	PC – SEMS	30	92,8% vs 100% (p=1,00)	100% vs 92,8% (p=1,00)	0% vs 0% (p=1,00)	31% vs 31%

Η επιτροπή των ειδικών αλλά και οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοσκόπησης Πεπτικού (ESGE) προτείνουν οι καθοδηγούμενες από την EUS διαδικασίες παροχέτευσης να εκτελούνται από εξειδικευμένους ενδοσκόπους σε χώρους εξοπλισμένους τόσο με EUS όσο και με ακτινοσκόπηση, καθώς και με χειρουργική και επεμβατική ακτινολογική υποστήριξη διαθέσιμη σε περίπτωση βλάβης ή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κυριότερες επιπλοκές αφορούν σε αιμορραγία, πνευμοπερίτοναιο, χολόρροια/ χολοπερίτοναιο, περιτονίτιδα και χολαγγειίτιδα.⁵⁹

2.3.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η Φωτοδυναμική Θεραπεία (PDT) αποτελεί μια τεχνική διαδικασία δύο σταδίων, η οποία περιλαμβάνει την έγχυση ενδοφλέβιου φωτοευαίσθητου παράγοντα πορφυρίνης, ακολουθούμενη από επιλεκτική ενδοαυλική φωτο - ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης, με σκοπό την πρόκληση επιλεκτικής κυτταροτοξικότητας στα καρκινικά κύτταρα. Η PDT έχει προταθεί ως εναλλακτική τοπική θεραπευτική επιλογή της παροχέτευσης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η PDT μπορεί να παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα, ενώ μετα - αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις δείχνουν επίσης σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση σε περίπτωση PDT συνδυασμένη με τοποθέτηση στεντ.⁶⁴ Η συστηματική φωτοευαισθησία εμφανίζεται σε 10% των περιπτώσεων ως το πιο σημαντικό ανεπιθύμητο συμβάν. Ωστόσο, ο ρόλος της στην παρηγορητική θεραπεία της κακοήθους παροχέτευσης χοληφόρων περιορίζεται από σημαντικό κόστος, ανάγκη για εμπειρογνωμοσύνη και εξειδίκευση των χειριστών, αλλά και κατάλληλη υλικοτεχνική υποδομή.

2.3.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΡΑΔΙΟΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ

Η ενδοαυλική χρήση ραδιοσυχνοτήτων (RFA) μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ενδοσκοπικά είτε διαδερμικά, μέσω της εισαγωγής ενός διπολικού καθετήρα πάνω από ένα οδηγό σύρμα παρέχοντας εναλλασσόμενα ρεύματα και προκαλώντας εντοπισμένο θερμικό τραυματισμό και νέκρωση.

Η τεχνική RFA έχει περιγραφεί πριν από την τοποθέτηση στεντ, ή ακόμα και μετά, προκειμένου να μειωθεί η ανάπτυξη του όγκου εντός του στεντ, με σημαντικά κλινικά αποτελέσματα στην περιφερική και κεντρική κακοήθη απόφραξη χοληφόρων, καθώς και στην επιβίωση των ασθενών. Τα αποτελέσματα μίας μετα – ανάλυσης, έδειξαν ότι η εφαρμογή RFA οδήγησε σε αύξηση της βατότητας των στεντ (50 ημέρες έναντι 37, $P < 0.002$) και της

επιβίωσης των ασθενών (285 ημέρες έναντι 248, $P < 0.001$). Παρ' όλα αυτά, η πλειονότητα των μελετών είναι αναδρομικές και χρειάζονται μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τη χρήση της τεχνικής αυτής.⁶⁵

2.3.4 ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ ΕΚΛΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (DRUG - ELUTING STENTS)

Ένα νέο τομέα έρευνας στην αντιμετώπιση της κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων αποτελεί η ενσωμάτωση στεντ που εκλύουν φάρμακα (drug - eluting stents). Η ιδέα αυτή έχει υιοθετηθεί από μελέτες καρδιαγγειακού συστήματος στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τέτοιου τύπου στεντ με σκοπό την αύξηση της βατότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη. Μία παρόμοια στρατηγική έχει επινοηθεί στην περίπτωση της κακοήθους απόφραξης χοληφόρων με στεντ που εκλύουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα, με την προοπτική στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων στον όγκο χωρίς συστηματική τοξικότητα. Αν και οι αρχικές μελέτες σε χοίρους έδειξαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, μια πιλοτική ανθρώπινη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 21 ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο παγκρέατος, δεν ανέδειξε κανένα όφελος επιβίωσης σε περίπτωση χρήσης μεταλλικών στεντ με μεμβράνη πακλιταξέλης συγκριτικά με τα παραδοσιακά SEMS.⁶⁶ Σε περίπτωση νεοεπικουρικής θεραπείας δεν έχει εξετασθεί ακόμα η χρήση στεντ που εκλύουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παροχέτευση κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων με την τοποθέτηση ενδοπροθέσεων αποτελεί μια ιδιαίτερα σύνθετη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με κακοήθεις νεοπλασίες παγκρέατος και χοληφόρων αγγείων. Μία εξατομικευμένη προσέγγιση απαιτείται από ειδικά εξειδικευμένο ενδοσκόπο, προκειμένου να αποφασισθεί όχι μόνο η διενέργεια παροχέτευσης, αλλά και η τεχνική και τα μέσα που θα χρησιμοποιηθούν. Σε περίπτωση εξαιρέσιμων ή οριακά εξαιρέσιμων όγκων, η προεγχειρητική χολική αποστράγγιση ωφελεί τους ασθενείς στους οποίους καθυστερεί η χειρουργική επέμβαση και εκείνους που χρειάζονται νεοεπικουρική θεραπεία (ΝΕΘ) ενώ προτιμώνται συνήθως μεταλλικά στεντ μέσω ERCP. Σε περίπτωση παρηγορητικής θεραπείας, η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από την θέση της απόφραξης. Η ενδοσκοπική προτιμάται γενικά από τη διαδερμική προσέγγιση, ωστόσο, η τεχνική που χρησιμοποιείται μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τις τοπικές εγκαταστάσεις και την εμπειρία. Όταν η ERCP προτιμάται, η τοποθέτηση SEMS θα πρέπει να θεωρείται η πρώτη επιλογή. Σε περίπτωση βλάβης ή τεχνικής πολυπλοκότητας μπορεί να επιχειρηθεί παροχέτευση με τη βοήθεια ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος (EUS – BD). Ανεξάρτητα από την τεχνική που χρησιμοποιείται, η χολική αποστράγγιση πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πληρέστερη (> 50% του όγκου του ήπατος). Η εφαρμογή νέων τεχνικών μπορεί θεωρητικά να ότι ελέγξει τοπικά την ανάπτυξη του όγκου. Ωστόσο, η εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική δεν εξακολουθεί να είναι συχνή και απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της χρήσης τους.

Η κακοήθης απόφραξη των χοληφόρων αποτελεί μια εξαιρετικά περίπλοκη κατάσταση. Κάθε ασθενής θα πρέπει να αναλύεται προσεκτικά προκειμένου να καθοριστούν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διάφορων διαθέσιμων επεμβατικών διαδικασιών. Ως εκ τούτου, μια εξατομικευμένη ενδοσκοπική προσέγγιση είναι υποχρεωτική, με σκοπό τη θεραπεία του ασθενούς και με σεβασμό στην πολυπλοκότητα και τη μοναδικότητά του.

4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guyton AC. *T E X T B O O K of Medical Physiology.*; 2006.
2. Coucke EM, Akbar H, Kahloon A, Lopez PP. *Biliary Obstruction*. Vol 17. StatPearls Publishing; 2021. Accessed August 19, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539698/>
3. Mahadevan V. Anatomy of the gallbladder and bile ducts. *Surgery (Oxford)*. 2020;38(8):432-436. doi:10.1016/J.MPSUR.2014.10.003
4. Malgarinos G. Η θέση της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής σε συνδυασμό με την ενδοσκοπική αφαίρεση χολολίθων, στην αντιμετώπιση της λιθίασης των χοληφόρων. Published online January 1, 2006. doi:10.12681/EADD/19389
5. Hamoud AR, Weaver L, Stec DE, Hinds TD. Bilirubin in the Liver–Gut Signaling Axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(3):140-150. doi:10.1016/j.tem.2018.01.002
6. Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia . Accessed September 27, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia#H15>
7. Vagholkar K. Obstructive Jaundice: Understanding the pathophysiology. *International Journal of Surgery and Medicine*. 2020;(0):1. doi:10.5455/IJSM.2020-07-061-JAUNDICE
8. Banales JM, G Marin JJ, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
9. Adler DG, Lieb JG, Cohen J, et al. Quality indicators for ERCP. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(1):91-101. doi:10.1038/ajg.2014.386
10. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020;52(2):127-149. doi:10.1055/a-1075-4080
11. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Kohli Y, Nakajima M. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1974;20(4):148-151. doi:10.1016/S0016-5107(74)73914-1
12. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage. A new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy*. 1980;12(1):8-11. doi:10.1055/s-2007-1021702
13. Huijbregtse K, Haverkamp HJ, Tytgat GN. Transpapillary positioning of a large 3.2 mm biliary endoprosthesis. *Endoscopy*. 1981;13(5):217-219. doi:10.1055/S-2007-1021688
14. Cotton PB. Duodenoscopic placement of biliary prostheses to relieve malignant obstructive jaundice. *The British journal of surgery*. 1982;69(9):501-503. doi:10.1002/BJS.1800690902
15. Mangiavillano B, Pagano N, Baron TH, et al. Biliary and pancreatic stenting: Devices and insertion techniques in therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasonography. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;8(3):143. doi:10.4253/WJGE.V8.I3.143
16. Dumonceau JM, Heresbach D, Devière J, Costamagna G, Beilenhoff U, Riphaus A. Biliary stents: Models and methods for endoscopic stenting: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy*. 2011;43(7):617-626. doi:10.1055/s-0030-1256315

17. Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, Kwon YD, Keum B, Kim CD. Gastrointestinal and biliary stents. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2010;25(2):234-243. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06152.x
18. Isayama H, Nakai Y, Hamada T, Yamamoto N, Koike K. Development of an ideal self-expandable metallic stent design. *Gastrointestinal Intervention*. 2015;4(1):46-49. doi:10.1016/j.gii.2015.03.002
19. Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;70(3):445-453. doi:10.1016/j.gie.2008.11.018
20. Shamah SP, Chapman CG, Haider H, Liao C, Waxman I, Siddiqui UD. Partially Covered Versus Uncovered Self-Expandable Metal Stents: Coating Nor Diameter Affect Clinical Outcomes. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019;64(9):2631-2637. doi:10.1007/s10620-019-05643-1
21. Isayama H, Nakai Y, Hamada T, Yamamoto N, Koike K. Development of an ideal self-expandable metallic stent design. *Gastrointestinal Intervention*. 2015;4(1):46-49. doi:10.1016/j.gii.2015.03.002
22. Lee TH, Moon JH, Park SH. Biliary stenting for hilar malignant biliary obstruction. *Digestive Endoscopy*. 2020;32(2):275-286. doi:10.1111/den.13549
23. Dumas R, Demuth N, Buckley M, et al. Endoscopic bilateral metal stent placement for malignant hilar stenoses: Identification of optimal technique. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000;51(3):334-338. doi:10.1016/S0016-5107(00)70364-6
24. Molina H, Chan MM, Lewandowski RJ, Gabr A, Riaz A. Complications of Percutaneous Biliary Procedures. *Seminars in Interventional Radiology*. 2021;38(3):364-372. doi:10.1055/s-0041-1731375
25. Hatzidakis A, Radiology I, Krokidis M. Percutaneous transhepatic image-guided interventions for malignant biliary obstructions: Current status. *Hellenic Journal of Radiology*. 2017;2(2). doi:10.36162/HJR.V2I2.112
26. van der Gaag NA, de Castro SMM, Rauws EAJ, et al. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; DRainage vs. (direct) OPERATION (DROP-trial). *BMC Surgery*. 2007;7(1):1-9. doi:10.1186/1471-2482-7-3
27. van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *Gastroenterological Endoscopy*. 2010;52(4):1305. doi:10.1056/nejmoa0903230
28. Malafa MP, Chair V, Al-Hawary M, et al. Cassadie Moravek ¥ Pancreatic Cancer Action Network Continue NCCN Guidelines Version 2.2021 Pancreatic Adenocarcinoma. Published online 2021. Accessed February 9, 2022. <https://www>.
29. Nehme F, Lee JH. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Digestive Endoscopy*. Published online 2021. doi:10.1111/den.14081
30. Lee YS, Lee JC, Yang SY, Kim J, Hwang JH. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer according to intention-to-treat and per-protocol analysis: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports 2019 9:1*. 2019;9(1):1-8. doi:10.1038/s41598-019-52167-9
31. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer*. 2022;160:140-149. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.023
32. Tanisaka Y, Mizuide M, Fujita A, et al. Current status of endoscopic biliary drainage in patients with distal malignant biliary obstruction. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19). doi:10.3390/jcm10194619

33. Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, et al. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;84(3):460-466. doi:10.1016/j.gie.2016.02.047
34. Cho JH, Yoon Y, Kim EJ, et al. A multicenter prospective randomized controlled trial for preoperative biliary drainage with uncovered metal versus plastic stents for resectable periampullary cancer. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2020;27(10):690-699. doi:10.1002/jhbp.811
35. Tamura T, Itonaga M, Ashida R, et al. Covered self-expandable metal stents versus plastic stents for preoperative biliary drainage in patient receiving neo-adjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer: Prospective randomized study. *Digestive Endoscopy*. 2021;33(7):1170-1178. doi:10.1111/DEN.13926
36. Mandai K, Tsuchiya T, Kawakami H, et al. Fully covered metal stents vs plastic stents for preoperative biliary drainage in patients with resectable pancreatic cancer without neoadjuvant chemotherapy: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. Published online December 11, 2021. doi:10.1002/jhbp.1090
37. Latenstein AEJ, Mackay TM, van Huijgevoort NCM, et al. Nationwide practice and outcomes of endoscopic biliary drainage in resectable pancreatic head and periampullary cancer. *HPB*. 2021;23(2):270-278. doi:10.1016/J.HPB.2020.06.009
38. Seo DW, Sherman S, Dua KS, et al. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;90(4):602-612.e4. doi:10.1016/j.gie.2019.06.032
39. Thomaidis T, Kallimanis G, May G, et al. Advances in the endoscopic management of malignant biliary obstruction. *Annals of Gastroenterology*. 2020;33(4):338-347. doi:10.20524/AOG.2020.0497
40. Moole H, Jaeger A, Cashman M, et al. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Medical journal, Armed Forces India*. 2017;73(1):42-48. doi:10.1016/J.MJAFI.2016.08.014
41. Sawas T, al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;82(2):256-267.e7. doi:10.1016/J.GIE.2015.03.1980
42. Zorrón Pu L, de Moura EGH, Bernardo WM, et al. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(47):13374. doi:10.3748/WJG.V21.I47.13374
43. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(2):260-273. doi:10.1038/AJG.2016.512
44. Walter D, van Boeckel PGA, Groenen MJ, et al. Cost Efficacy of Metal Stents for Palliation of Extrahepatic Bile Duct Obstruction in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):130-138. doi:10.1053/J.GASTRO.2015.03.012
45. Hayashi T, Kawakami H, Osanai M, et al. No Benefit of Endoscopic Sphincterotomy Before Biliary Placement of Self-Expandable Metal Stents for Unresectable Pancreatic Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(6):1151-1158.e2. doi:10.1016/J.CGH.2015.01.008/ATTACHMENT/FDE85536-07C7-45D3-93C3-CBE18E7C1CE2/MMC2.DOC
46. Tringali A, Hassan C, Rota M, Rossi M, Mutignani M, Aabakken L. Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a

- systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2018;50(6):631-641. doi:10.1055/S-0043-125062
47. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut*. 2004;53(5):729-734. doi:10.1136/GUT.2003.018945
 48. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;72(5):907-914. doi:10.1016/J.GIE.2010.08.021
 49. Kullman E, Frozanpor F, Sderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;72(5):915-923. doi:10.1016/J.GIE.2010.07.036
 50. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: A randomized multicenter trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(11):1713-1722. doi:10.1038/AJG.2013.305
 51. Lee SJ, Kim MD, Lee MS, et al. Comparison of the Efficacy of Covered versus Uncovered Metallic Stents in Treating Inoperable Malignant Common Bile Duct Obstruction: A Randomized Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014;25(12):1912-1920. doi:10.1016/J.JVIR.2014.05.021
 52. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: Indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018;50(9):910-930. doi:10.1055/a-0659-9864
 53. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejjal D v., Trindade AJ. Comparison of Adverse Events for Endoscopic vs Percutaneous Biliary Drainage in the Treatment of Malignant Biliary Tract Obstruction in an Inpatient National Cohort. *JAMA oncology*. 2016;2(1):112-117. doi:10.1001/JAMAONCOL.2015.3670
 54. de Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;53(6):547-553. doi:10.1067/MGE.2001.113381
 55. Puli SR, Kalva N, Pamulaparthi SR, et al. Bilateral and unilateral stenting for malignant hilar obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2013;32(6):355-362. doi:10.1007/S12664-013-0413-3
 56. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointestinal endoscopy*. 1998;47(5):354-362. doi:10.1016/S0016-5107(98)70218-4
 57. Lee TH, Kim TH, Moon JH, et al. Bilateral versus unilateral placement of metal stents for inoperable high-grade malignant hilar biliary strictures: a multicenter, prospective, randomized study (with video). *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;86(5):817-827. doi:10.1016/J.GIE.2017.04.037
 58. Lee TH, Moon JH, Choi JH, et al. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointestinal endoscopy*. 2019;90(2):222-230. doi:10.1016/J.GIE.2019.03.011

59. van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;54(02):185-205. doi:10.1055/A-1717-1391/ID/JR21570-23
60. Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *The American journal of gastroenterology*. 2018;113(7):987-997. doi:10.1038/S41395-018-0122-8
61. Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2018;88(2):277-282. doi:10.1016/J.GIE.2018.03.015
62. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;88(1):9-17. doi:10.1016/J.GIE.2018.03.012/ATTACHMENT/7AE9450E-0222-449D-B830-415066FBF0B2/MMC2.MP4
63. Garcia-Sumalla A, Aparicio JR, Luna-Garcia D, et al. Multicenter Study of Lumen-apposing Metal Stents With or Without Pigtail in Endoscopic Ultrasound-guided Biliary Drainage for Malignant Obstruction-Bampi Trial: an Open-label, Randomized Controlled Trial Protocol. Published online 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-1286894/v1
64. Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(7):1278. doi:10.3748/WJG.V23.I7.1278
65. Inoue T, Yoneda M. Updated evidence on the clinical impact of endoscopic radiofrequency ablation in the treatment of malignant biliary obstruction. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2022;34(2):345-358. doi:10.1111/DEN.14059
66. Suk KT, Kim JW, Kim HS, et al. Human application of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane for malignant biliary obstruction: multicenter pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;66(4):798-803. doi:10.1016/J.GIE.2007.05.037
67. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary Tract Cancers. <http://dx.doi.org/101056/NEJM199910283411807>. 2008;341(18):1368-13678. doi:10.1056/NEJM199910283411807