

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Αναδρομική μελέτη του προσδόκιμου
πενταετούς επιβίωσης ασθενών με
χολαγγειοκαρκίνωμα που υπεβλήθησαν σε
ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειογραφία με
τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης.

ΜΟΥΖΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

28/11/2018

POSTGRADUATE PROGRAM

«SURGICAL ONCOLOGY»

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

MEDICAL SCHOOL

Retrograde study of the survival of patients with
cholangiocarcinoma who placed metallic stent by
endoscopic retrograde cholangiopancreatography

MOUZAKI MARIA

ATHENS 28/11/2018

ΠΡΑΚΤΙΚΟ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας **Μαρίας Μουζάκη**

Εξεταστική Επιτροπή

....., Επιβλέπων

....., Μέλος

....., Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςης 20... για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ..., συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία τ. Κ... με τίτλο

.....

.....

....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «(Αριστα/Λίαν Καλώς/Καλώς)& (Βαθμός).....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

....., Επιβλέπων (Υπογραφή)

....., Μέλος (Υπογραφή)

....., Μέλος (Υπογραφή)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Τα χολαγγειοκαρκινώματα είναι σπάνιοι και επιθετικοί όγκοι που κατά την στιγμή της διάγνωσης οι περισσότεροι είναι μη εξαιρέσιμοι. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η καταγραφή του προσδόκιμου επιβίωσης ασθενών μετά την τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης με ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία.

Μέθοδος. Αναδρομική μελέτη καταγραφής 45 ασθενών που νοσηλεύθηκαν στο Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο»(2012-2013) και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη.

Αποτελέσματα. Η μέση ηλικία ήταν 70,5 έτη, με τυπική απόκλιση 14,6 ετών. Η μέση επιβίωση ήταν 9,3 μήνες. Η χημειοθεραπεία έχει στατιστικά σημαντική προσφορά στην επιβίωση (p-value=0,022) ενώ και η ο δείκτης χρόνιας ηπατικής βλάβης(MELD) ήταν μικρότερος στην ομάδα της χημειοθεραπείας (p-value=0,022).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στις ομάδες ανάλογα με την κατάταξη κατά Bismuth.(p-value=0,596). Η χημειοθεραπεία έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση και με την χολερυθρίνη ξεχωριστά (p-value=0,009)

Όσο μικρότερη ήταν η χολερυθρίνη τόσο μεγαλύτερη η επιβίωση.(p-value=0,043)

Συμπεράσματα. Για την καλύτερη φροντίδα και θεραπεία των ασθενών με χολαγγειοκαρκινώματα απαιτείται διεπιστημονική προσέγγιση και για να επιτευχθεί πρόοδος στη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να συμπεριληφθούν στις προοπτικές κλινικές δοκιμές για να δοκιμαστούν νέες προσεγγίσεις.

Λέξεις κλειδιά : χολαγγειοκαρκίνωμα, μεταλλική ενδοπρόθεση, ERCP, επιβίωση

ABSTRACT

Intoduction. Cholangiocarcinoma is a rare and aggressive malignancy that is usually inoperable during diagnosis. The aim of this study is to evaluate the survival rate of patients after metal stent placement after endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Methods. A retrospective study of 45 patients hospitalized in Hippocraton Hospital (2012-2013) and meeting the admission criteria for the study.

Results. The mean age was 70.5 years, with a standard deviation of 14.6 years. The mean survival was 9.3 months. Chemotherapy has a statistically significant contribution to survival (p-value = 0.022), and the chronic hepatic impairment index (MELD) was lower in the chemotherapy group (p-value = 0.022).

There is no statistically significant difference in survival among groups according to the Bismuth-Corlette classification (p-value = 0.596). . Chemotherapy has statistically significant correlation with bilirubin alone (p-value = 0.009) The lower the bilirubin the higher the survival (p-value = 0.043)

Conclusions. For the optimal care and treatment of patients with cholangiocarcinoma, an interdisciplinary approach is required and in order to achieve progress in therapy, patients should be included in prospective clinical trials to test new approaches.

Key words: cholangiocarcinoma, metallic stent, ERCP, survival

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.ΑΝΑΤΟΜΙΑ-ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΟΓΚΟΥ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

1.2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

1.3.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.4.ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΙΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

1.5.ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

2.ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ

2.1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΗ

2.2.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

2.3.ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

2.4.ΕΠΠΛΟΚΕΣ

Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

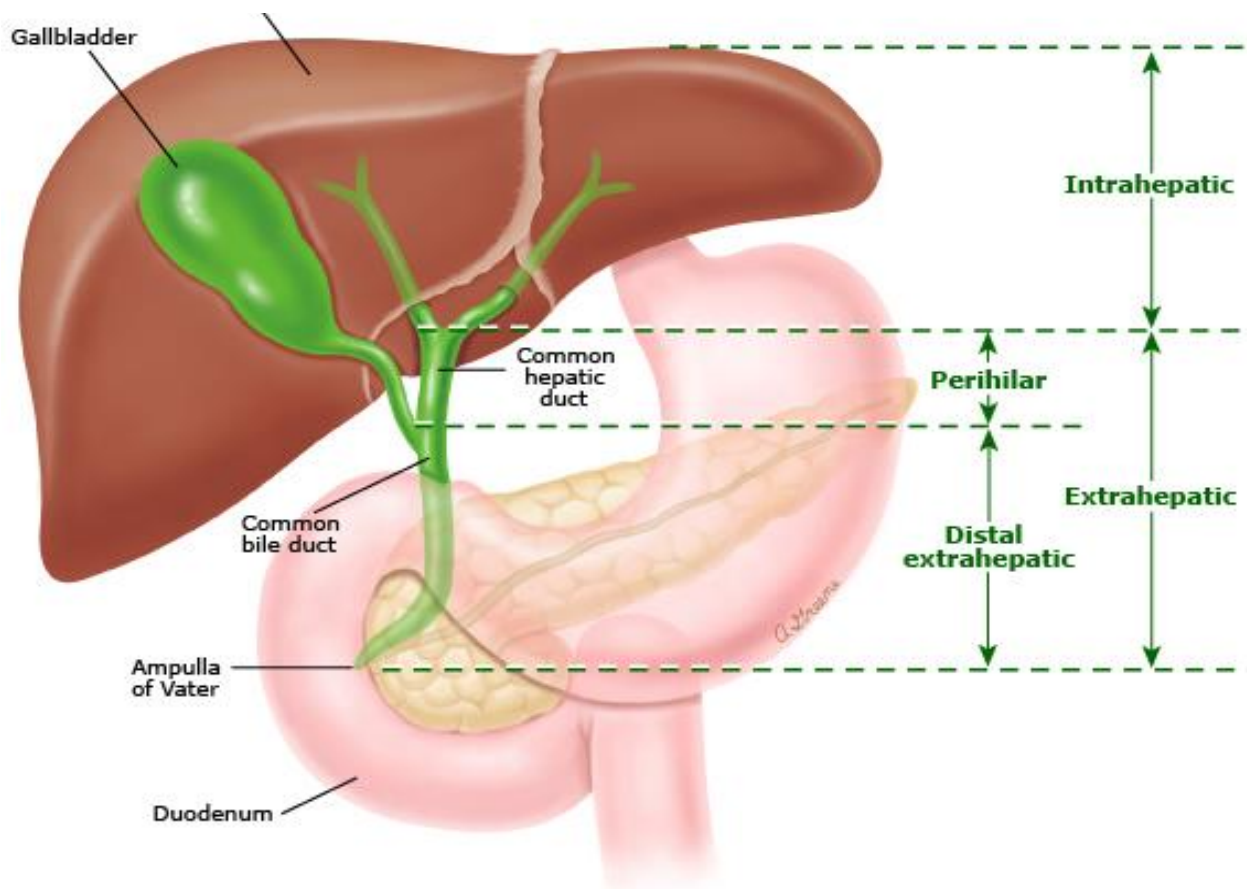
1.ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Το χολαγγειοκαρκίνωμα (κακοήθεια των χοληφόρων οδών) προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων. Παρόλο που αυτού του τύπου ο καρκίνος είναι σπάνιος, είναι θανατηφόρος κυρίως λόγω της εκτεταμένης επέκτασης της νόσου κατά την παρουσίαση ή την διάγνωσή της.(1)

Οι κακοήθειες που προέρχονται από τα εξωηπατικά χοληφόρα συμπεριλαμβάνουν και αυτές που εμφανίζονται στην χοληδόχο κύστη, το φύμα του Vater και τα εξωηπατικά χοληφόρα, ενώ οι ενδοηπατικοί όγκοι κατατάσσονται στους πρωτοπαθείς όγκους ήπατος. Στην τελευταία κατάταξη ο όρος χολαγγειοκαρκίνωμα χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει όγκους του κοινού χοληδόχου πόρου και του κοινού ηπατικού πόρου που εντοπίζονται είτε ενδοηπατικά, στις πύλες του ήπατος ή εξωηπατικά χωρίς να συμπεριλαμβάνει τις κακοήθειες που προέρχονται από την χοληδόχο κύστη και το φύμα του Vater.(εικ.1). Επομένως και σε αυτή την μελέτη ο όρος χολαγγειοκαρκίνωμα θα χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει όγκους που προέρχονται από τους χοληφόρους πόρους.

Classifications defined by: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th Edition, Amin MB



.1.ΑΝΑΤΟΜΙΑ- ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΟΓΚΟΥ- ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Τα ενδοηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα προέρχονται από μικρά ενδοηπατικά χολαγγεία ή μεγάλους ενδοηπατικούς πόρους κοντά στον διχασμό του δεξιού και του αριστερού ηπατικού πόρου. Τα εξωηπατικά χολαγγεία χωρίζονται σε αυτά που είναι πέριξ των πυλών του ήπατος (περιλαμβάνει και τον διχασμό του κοινού ηπατικού πόρου σε δεξί και αριστερό ηπατικό πόρο) και σε αυτά που είναι πιο απομακρυσμένα από την πύλη του ήπατος, δηλαδή τον κοινό ηπατικό πόρο και τον κοινό χοληδόχο πόρο, με τον διαχωρισμό αυτόν να γίνεται μετά την είσοδο του κυστικού πόρου στον κοινό ηπατικό. (1)

Η νόσος που εμφανίζεται πέριξ της ηπατικής πύλης αντιπροσωπεύει περίπου το 50%, η νόσος που εντοπίζεται στα εξωηπατικά χοληφόρα περίπου το 40% και λιγότερο από 10% είναι η ενδοηπατική νόσος.(2)

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΟΓΚΟΥ ΚΑΤΑ Bismuth-Corlette

Οι κακοήθειες που προέρχονται από τα εξωηπατικά χοληφόρα κοντά στην πύλη του ήπατος έχουν καταταχθεί περαιτέρω με το σύστημα Bismuth-Corlette.(εικ 2)

-τύπος 1 -όγκοι του κοινού ηπατικού ή του χοληδόχου πόρου που βρίσκονται πριν τον διχασμό του δεξιού και αριστερού ηπατικού πόρου

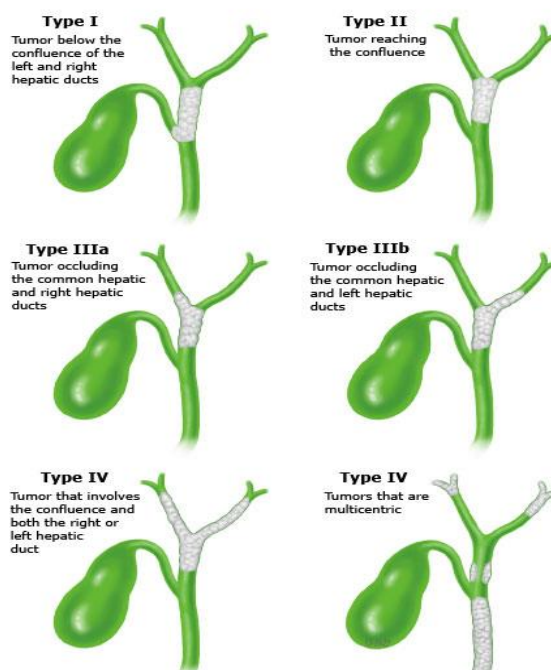
-τύπος 2- όγκοι που φτάνουν στον διχασμό χωρίς να επεκτείνονται πέραν αυτού

-τύπος 3- όγκοι που καταλαμβάνουν τον κοινό ηπατικό και επεκτείνονται είτε στον δεξιό(3 A) είτε στον αριστερό (3B) ηπατικό πόρο

-τύπος 4- όγκοι που είναι περικεντρικοί ή περιλαμβάνουν και τον δεξί και τον αριστερό ηπατικό πόρο

Οι κακοήθειες του χοληδόχου πόρου που επεκτείνονται και στον διχασμό του κοινού ηπατικού αναφέρονται ως όγκοι Klatskin, ανεξάρτητα αν προέρχονται από ενδοηπατικά ή εξωηπατικά χοληφόρα.

Εικόνα 1 Bismuth - Corlette classification



ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΑΤΑ TNM- Classification of Malignant Tumours

Η κατάταξη βάση του συστήματος ταξινόμησης TNM είναι μια διεθνώς αναγνωρισμένη ταξινόμηση που αξιολογεί τον βαθμό επέκτασης του όγκου. Είναι ένα σύστημα ταξινόμησης που περιγράφει την ανατομική επέκταση των όγκων. Χρησιμοποιείται διεθνώς κυρίως για συμπαγείς όγκους με τα ακρωνύμια TNM να αντιπροσωπεύουν, το T -Tumor το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου και την διήθηση των πέριξ ιστών, το N- Nodes τους περιοχικούς λεμφαδένες που εμπλέκονται και το M- Metastases τις απομακρυσμένες μεταστάσεις του όγκου.(2,3)

Η νέα έκδοση της Αμερικανικής εταιρείας (AJCC/UICC) για την σταδιοποίηση του χολαγγειοκαρκινώματος ξεχωρίζει την σταδιοποίηση του όγκου τοπογραφικά, αναλόγως που εντοπίζεται (πίνακες 1,2,3).

Αναφορικά ακολουθούν κάποιες από τις μεγαλύτερες διαφορές της νέας σταδιοποίησης σε σχέση με αυτή που ίσχυε από την έβδομη έκδοση (2010)

- για τους όγκους του χοληδόχου πόρου, η σταδιοποίηση βάσει των λεμφαδένων της περιοχής (N) έχει τροποποιηθεί ως προς τον αριθμό τους κι όχι μόνο την ύπαρξη τους, και ως προς τα χαρακτηριστικά του όγκου (T) τώρα αξιολογείται το βάθος διήθησης σε χιλιοστά στο τοίχωμα του χοληδόχου πόρου

-για τους όγκους κοντά στην πύλη του ήπατος, η κατηγορία N αναπροσαρμόστηκε με βάση τον αριθμό των λεμφαδένων, αντί για την τοπογραφική τους θέση, και οι όγκοι τύπου 4 κατά την ταξινόμηση Bismuth-Corlette αφαιρέθηκαν από την κατηγορία T4 καθώς έχουν αλλάξει και τα ποσοστά επιβίωσης

-για τους ενδοηπατικούς όγκους η κατηγορία N δεν έχει διαφοροποίηση σε σχέση με την παλιά κατάταξη (N1 σημαίνει παρουσία λεμφαδένων ενώ N0 απουσία) αλλά η κατηγορία T1 έχει πλέον υποκατηγορίες που αναδεικνύουν την προγνωστική σημασία του μεγέθους του όγκου, και η T2 κατηγορία τροποποιήθηκε για να αναδείξει την προγνωστική αξία της αγγειακής διήθησης του όγκου και την πολυεστιακότητα του όγκου.(4)

Αυτές οι αλλαγές στην ταξινόμηση του χολαγγειοκαρκινώματος έχουν βελτιώσει την προγνωστική αξία του συστήματος ταξινόμησης TNM ειδικά για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο. Η συνεχής εξέλιξη και τροποποίηση του συστήματος ταξινόμησης δίνει την δυνατότητα σύγκρισης αποτελεσμάτων από μελέτες που έχουν ήδη γίνει με βάση το παλιό σύστημα, γεγονός που μπορεί να καθοδηγήσει την αντιμετώπιση του ασθενούς στο μέλλον. Τέλος., αξίζει να σημειωθεί ότι στο TNM η περιαγγειακή διήθηση του όγκου που φαίνεται στην ιστολογική έκθεση του παρασκευάσματος επηρεάζει το T αλλά δεν χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει την τοπική έκταση του όγκου, με αποτέλεσμα η σταδιοποίηση να μην μπορεί να είναι αξιόπιστος οδηγός για την εκλογή της τελικής αντιμετώπισης. Έχει προταθεί μια τροποποίηση που θα συμπεριλαμβάνει την ταξινόμηση κατά Bismuth-Corlette καθώς και μια πιο λεπτομερή αξιολόγηση για την αγγειακή διήθηση, τον εναπομείναντα λειτουργικό όγκο ήπατος και την υποκείμενη ηπατική νόσο.(5)

1.2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ (εικ3)

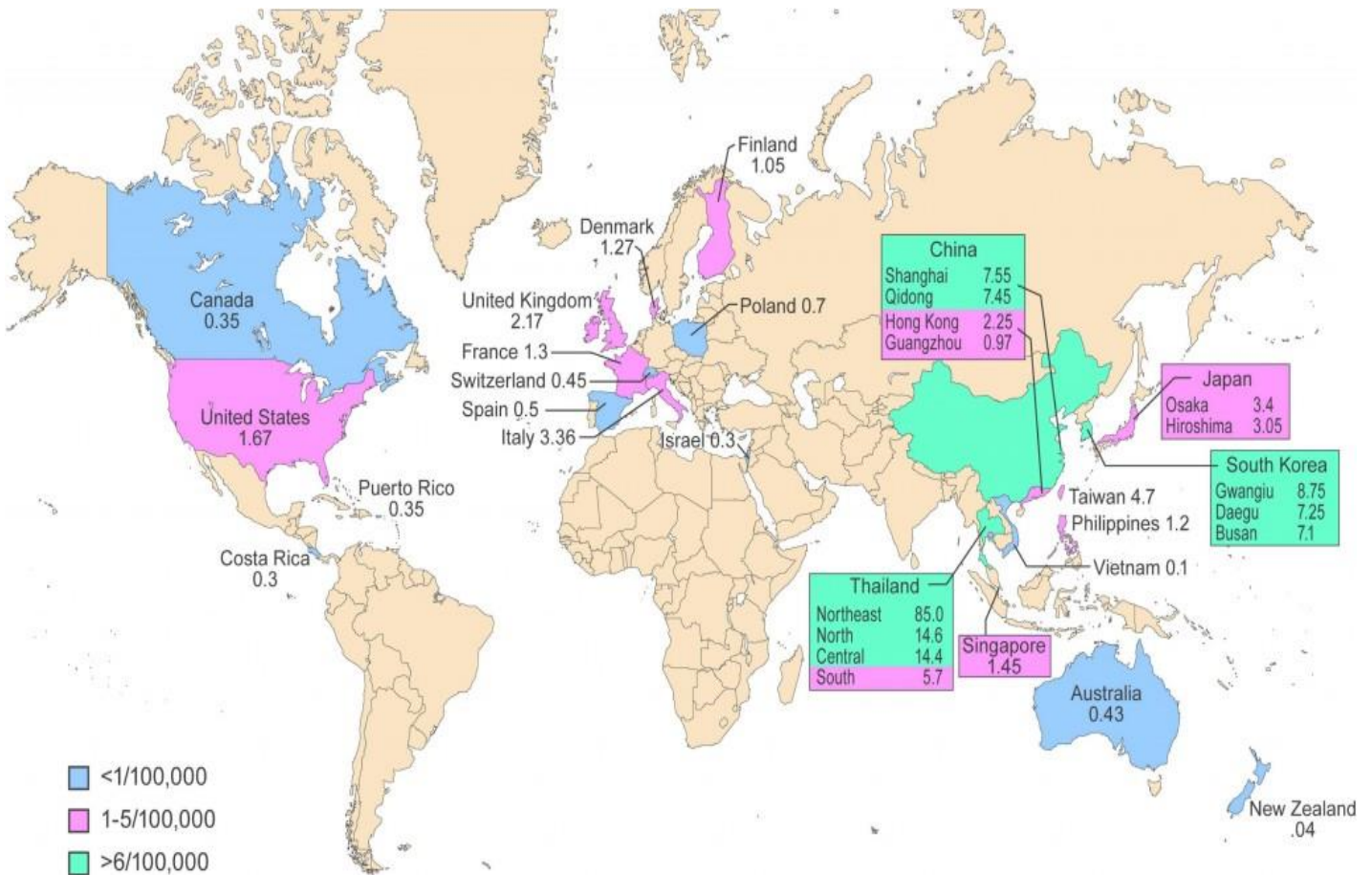
Η επίπτωση του χολαγγειοκαρκινώματος διαφέρει σημαντικά παγκοσμίως , με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης στην Ταϊλάνδη (>80 ανα 100,000 στον πληθυσμό) και πολύ μικρότερα ποσοστά εμφάνισης στον Δυτικό κόσμο , για παράδειγμα στον Καναδά (0.3 ανά 100,000). Το χολαγγειοκαρκίνωμα και ιδιαίτερα το ενδοηπατικό είναι ο δεύτερος πιο συχνός πρωτοπαθής όγκος ήπατος μετά το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Παρόλο που παγκοσμίως η συχνότητα εμφάνισης χολαγγειοκαρκινώματος είναι πολύ πιο μικρή από αυτή του ηπατοκυτταρικού αρκετές μελέτες δείχνουν ταχέως αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης χολαγγειοκαρκινώματος τις τελευταίες δεκαετίες και ιδιαίτερα του ενδοηπατικού.(6)

Οι χώρες που σημειώνουν αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος τις τελευταίες δεκαετίες είναι κυρίως στην Ευρώπη(με εξαίρεση την Δανία), στη Β. Αμερική ,στην Ασία ,στην Ιαπωνία και την Αυστραλία ενώ φαίνεται να μειώνονται τα ποσοστά εμφάνισης του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος παγκοσμίως. Κάποιες από αυτές τις διαφορές μπορεί να οφείλονται στην τροποποίηση του διεθνούς συστήματος ταξινόμησης ICD (International Classification of Disease)(7). Ακόμα, ειδικά για τα ενδοηπατικά , οι νέες μέθοδοι απεικόνισης για την διερεύνηση του αποφρακτικού ίκτερου εντοπίζουν κακοήθειες με μεγαλύτερη ακρίβεια ενώ στο παρελθόν μπορεί να μην είχαν διάγνωση. Παρόλο όμως που η συχνότητα εμφάνισης τους έχει αυξηθεί δεν έχει συσχετισθεί με εμφάνιση όγκων μικρότερου μεγέθους ή εντοπισμένης νόσου.

Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι το αυξανόμενο ποσοστό εμφάνισης ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση κάποιων παραγόντων κινδύνου όπως η κίρρωση, η λοίμωξη από ηπατίτιδα C και η αλκοολική ηπατική νόσος.(8)

Επιπλέον, η μειωμένη συχνότητα εμφάνισης του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος επίσης εξηγείται. Σε μια επιδημιολογική μελέτη , η μείωση της επίπτωσης συνδυάστηκε με γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.(9)

Η επίπτωση του χολαγγειοκαρκινώματος αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, ο τυπικός ασθενής είναι μεταξύ 50 και 70 ετών. Παρ' όλα αυτά όταν αναπτύσσεται σε έδαφος σκληρυντικής χολαγγειίτιδας ή σε ασθενείς που έχουν χοληδοχολήλες μπορεί να παρουσιαστεί δυο δεκαετίες νωρίτερα. Η συχνότητα εμφάνισης είναι μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες.(10)



EIKONA 3- <http://worldcholangiocarcinoma>

1.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Έχουν αναγνωρισθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για το χολαγγειοκαρκίνωμα, παρόλο που δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί κάποιος συγκεκριμένα για πολλούς ασθενείς. Στην Αμερική και την Ευρώπη ο κύριος παράγοντας κινδύνου είναι η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και η ινώδης πολυκυστική νόσος ήπατος. Υπάρχει ισχυρή σύνδεση μεταξύ χρόνιας ενδοηπατικής λιθιασικής νόσου ήπατος (ενδοηπατική λιθίαση ή χρόνια υποτροπιάζουσα πυώδης χολαγγειίτιδα) και χολαγγειοκαρκίνωματος. Η χρόνια ηπατική νόσος (κίρρωση και ιογενής λοίμωξη) αναγνωρίζεται σαν παράγοντας κινδύνου, ιδιαίτερα για ανάπτυξη ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκίνωματος. Τέλος, τουλάχιστον δυο γενετικά σύνδρομα, το Lynch και η αδενωμάτωση των χοληφόρων, αυξάνουν τον κίνδυνο για χολαγγειοκαρκίνωμα.(11)

Λιγότερο ισχυρή φαίνεται να είναι η συσχέτιση παραγόντων κινδύνου όπως ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η λοίμωξη από HIV και ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

1.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα χολαγγειοκαρκινώματα ταξινομούνται αναλόγως της εντόπισης τους στο χοληφόρο δένδρο. Η πλειοψηφία (75%) εντοπίζεται στο ανώτερο τριτημόριο των χοληφόρων και τα δυο τρίτα εξ αυτών περιλαμβάνουν και τον διχασμό του κοινού ηπατικού πόρου (όγκοι Klatskin). Οι ενδοηπατικοί όγκοι που δεν έχουν σχέση με τις πύλες του ήπατος (περιφερικό

χολαγγειοκαρκίνωμα) είναι οι πιο σπάνιοι και αφορούν λιγότερο από 10% των περιστατικών σε όλες τις μελέτες. Περίπου 7 % των όγκων είναι πολυκεντρικοί την στιγμή της διάγνωσης.(12)

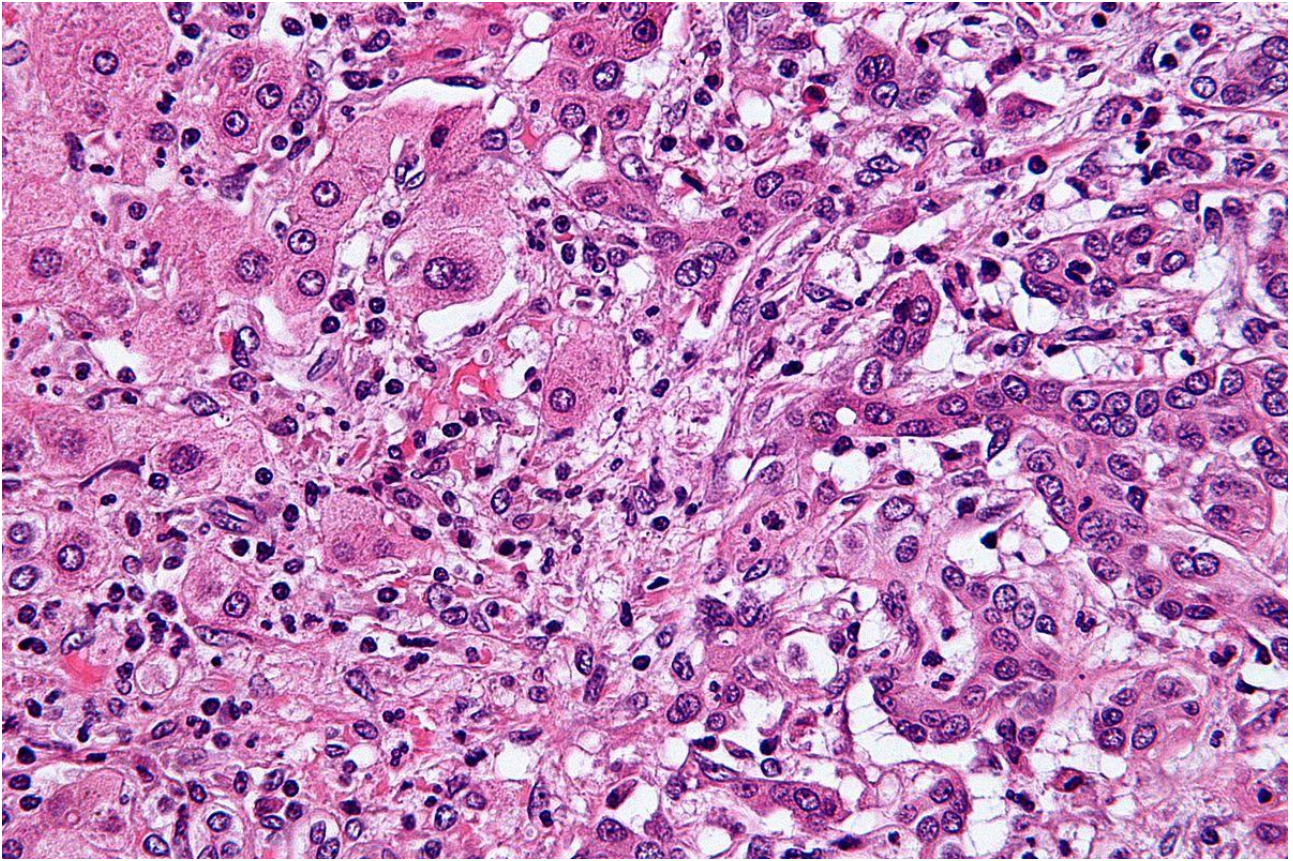
Στην πλειοψηφία του το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι αδενοκαρκίνωμα(σε ποσοστό 90 %) ενώ σε μικρό ποσοστό μπορεί και να είναι και πλακώδες. Συνήθως χαρακτηρίζονται ως μέτρια ή πτωχά διαφοροποιημένα. Υπάρχουν ιστολογικά ευρήματα και δείκτες ανοσοιστοχημείας που μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν το χολαγγειοκαρκίνωμα από τις υπόλοιπες κακοήθειες του ήπατος.

Τα αδενοκαρκινώματα μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις κατηγορίες το αδενωματώδες, το σκληρυντικό και το θηλώδες. Το αδενωματώδες παρουσιάζεται σαν μια περιοριστική δακτυλιοειδής αλλοίωση του χοληδόχου πόρου, είναι πολύ διηθητικός όγκος και ως εκ τούτου οι περισσότεροι ασθενείς έχουν προχωρημένη νόσο την στιγμή της διάγνωσης γεγονός που επηρεάζει την εξαιρεσιμότητα του όγκου και τα ποσοστά επιβίωσης. Το σκληρυντικό χαρακτηρίζεται από έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση. Η εκτεταμένη ίνωση καθιστά την προεγχειρητική διάγνωση με βιοψία και κυτταρολογική εξέταση πιο δύσκολη από ότι είναι για άλλους όγκους. Αυτοί οι όγκοι τείνουν να διηθούν το τοίχωμα του χοληδόχου πόρου νωρίς κι ως εκ τούτου σχετίζονται και αυτοί με χαμηλά ποσοστά εξαιρεσιμότητας και επιβίωσης. Η ενδοπορική του εξάπλωση μπορεί να μιμηθεί την απεικόνιση της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας γεγονός που καθιστά ακόμα πιο δύσκολη την προεγχειρητική διάγνωσή του. Δυστυχώς τα περισσότερα χολαγγειοκαρκινώματα είναι τέτοιου τύπου. Το θηλώδες είναι το πιο σπάνιο. Συνήθως εμφανίζεται σαν μάζα στον αυλό του χοληδόχου πόρου προκαλώντας αποφρακτικά φαινόμενα νωρίς στην εξέλιξη του. Γι' αυτό το λόγο έχει τα υψηλότερα ποσοστά εξαιρεσιμότητας και επιβίωσης των ασθενών.(12)

Κοινά χαρακτηριστικά που εμφανίζουν όλοι οι ιστολογικοί τύποι περιλαμβάνουν την αργή εξέλιξη του όγκου σε μέγεθος, την αυξημένη τοπική διήθηση, την παραγωγή βλέννης και την τάση που έχουν να διηθούν τα έλυτρα των νεύρων (περινευρική διήθηση) και να εξαπλώνονται κατά μήκος των νεύρων .Αντιθέτως, οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι σπάνιες στο χολαγγειοκαρκίνωμα.

Οι περισσότεροι ενδοηπατικοί όγκοι είναι αδενοκαρκινώματα με διαφορετική δεσμοπλαστική αντίδραση, παρόλο που υπάρχουν αρκετά ιστολογικά χαρακτηριστικά αναλόγως του σημείου προέλευσης τους.

Στα μεγάλα ενδοηπατικά χοληφόρα, η αδενωματώδης ανάπτυξη και η διήθηση πέριξ των πόρων δεν είναι χαρακτηριστική, ενώ οι όγκοι που προέρχονται από χολαγγεία μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Επιπλέον, σχετικά με τον διηθητικό καρκίνο, τα ενδοηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα που εμφανίζονται σε έδαφος χρόνιας ηπατικής νόσου χαρακτηρίζονται από προκαρκινικές αλλοιώσεις που περιλαμβάνουν την χοληφόρο ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και τα ενδοαυλικά θηλώδη νεοπλάσματα.(12)



εικόνα 4-Wikipedia-cholangiocarcinoma 1

ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Δεν υπάρχουν γνωστές πρωτεΐνες που να εκφράζονται από φυσιολογικό ή κακοήθες επιθήλιο στα χοληφόρα κι ως αποτέλεσμα δεν υπάρχει παθογνωμονικός έλεγχος ανοσοϊστοχημείας που να μπορεί να καθορίσει το κύτταρο της προέλευσης του όγκου. Παρ' όλα αυτά, μπορούν να αξιολογηθούν θετικές χρώσεις ανοσοϊστοχημείας που να οδηγούν στην διάγνωση της κακοήθειας. Πιο συγκεκριμένα η θετική cytokeratin-7 (CK7) σχετίζεται με όγκο που προέρχεται από τα χοληφόρα, αν και είναι επίσης θετική στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα.

Μια ακόμα κατηγορία που αξίζει να αναφερθεί είναι το μικτού τύπου ηπατοκυτταρικό-χολαγγειοκαρκίνωμα ή πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με διαφοροποίηση χολαγγειοκαρκινώματος, που τώρα αναγνωρίζεται ως τύπος χολαγγειοκαρκινώματος. Αυτοί οι όγκοι αποτελούνται από μεικτά στοιχεία και από τις δυο κακοήθειες και ταξινομούνται ως ενδοηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα. Το αρχικό κύτταρο της προέλευσης του όγκου δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα ποιο είναι αλλά με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα προκύπτει πως προέρχεται από ένα κοινό βλαστικό ηπατικό κύτταρο, το οποίο μπορεί να διαφοροποιηθεί είτε για να δώσει ηπατοκύτταρα είτε για κύτταρα χοληφόρων. Η συγκεκριμένη κακοήθεια έχει ιδιαίτερα απεικονιστικά χαρακτηριστικά και αντιμετωπίζεται συνήθως χειρουργικά.(12,13)

1.4.ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Υπάρχουν δυο υπότυποι του χολαγγειοκαρκινώματος τα ενδοπορικά θηλώδη των χοληφόρων (IPMN) και τα πιο συχνά που είναι τα ενδοεπιθηλιακά νεοπλάσματα των χοληφόρων. (BilIN). Τα BilIN αξιολογούνται με βάση την παρουσία της κυτταρικής ατυπίας. Τα IPMN των χοληφόρων πόρων είναι μια μακροσκοπική αλλοίωση που μοιάζει με την αντίστοιχη του παγκρέατος.

Η εξαλλαγή από φυσιολογικό σε κακοήθες επιθήλιο στα χοληφόρα σε κάποια τέτοια αλλοίωση πιθανότατα απαιτεί διαδοχικές γενετικές εξαλλαγές που αθροίζονται με παρόμοιο τρόπο και αλληλουχία γεγονότων σαν αυτόν που παρουσιάζεται και στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου.(14,15,16). Παρ' όλα αυτά, το επίπεδο κατανόησης της μοριακής παθογένεσης του χολαγγειοκαρκινώματος είναι σημαντικά μικρότερο σε σχέση με τους άλλους καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος. Μοριακά, οι αλλοιώσεις που συμβάλουν στην ανάπτυξη του χολαγγειοκαρκινώματος δεν είναι επαρκώς χαρακτηρισμένες αν και έχουν συσχετισθεί με μεταλλάξεις του p53 και την απώλεια του SMAD4.(17,18)

Μια ποικιλία από μοριακά ελλείμματα που αφορούν τόσο ογκογονίδια (*RAS*, *ERBB2*, *BRAF*, *EGFR*, *PIK3CA*, *CTNNB1*) όσο και ογκοκατασταλτικά γονίδια (για παράδειγμα p53, *SMAD4*, *CDKN2A*) έχει περιγραφεί σε παρασκευάσματα διηθητικού τύπου καρκίνου των χοληφόρων. Σαν παράδειγμα, περίπου στο ένα τρίτο των όγκων υπερεκφράζεται το p53 ,γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία μεταλλάξεων σε αυτό το ογκοκατασταλτικό γονίδιο, ενώ ανώμαλη έκφραση του KRAS βρίσκεται στο 45-54% των ενδοηπατικών χολαγγειοκαρκινωμάτων και στο 10-15% των εξωηπατικών.(19) Αυτές οι γενετικές αλλοιώσεις φαίνεται να σχετίζονται με έναν πιο επιθετικό τύπο καρκίνου.(17)

Η συμβολή αυτών των γενετικών αλλαγών στην ανάπτυξη του χολαγγειοκαρκινώματος και η εμφάνισή του σε συνδυασμό με χρόνια φλεγμονή , εθνικότητα, και έκθεση σε καρκινογόνα δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι μεταλλάξεις στον παράγοντα εκκίνησης p16INK4a συμβάλλουν στην έναρξη και την εξέλιξη του χολαγγειοκαρκινώματος σε έδαφος σκληρυντικής χολαγγειίτιδας.(20,21)

Στο 25% των ενδοηπατικών χολαγγειοκαρκινωμάτων έχουν αναγνωρισθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την ισοκιτρική διωδρογονάση 1- isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) ενώ αντίθετα δεν έχουν τακτοποιηθεί στην ανάπτυξη των εξωηπατικών καρκινωμάτων ή στον καρκίνο της χοληδόχου κύστης.(22). Στην συγκεκριμένη μελέτη ,που εξετάστηκε η έκφραση της IDH1,στην ανάπτυξη των ενδοηπατικών καρκίνων βρέθηκε πως οι αθροιστικές μεταλλάξεις στις πρωτείνες IDH1 και IDH2, ήταν μεγαλύτερες σε αριθμό από την συχνότητα των μεταλλάξεων που συσσωρεύονταν αθροιστικά σε άλλα γονίδια (*AKT1*, *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF*), γεγονός που δείχνει πως το συγκεκριμένο “μονοπάτι” που οφείλει να διερευνηθεί περισσότερο, καθώς μπορεί να παρέχει περισσότερες πληροφορίες τόσο για την ανάπτυξη του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος όσο και για την εξέλιξη μιας μοριακής θεραπείας.

Αν και προς το παρόν οι γνώσεις και οι ανακαλύψεις ως προς τα μοριακά μονοπάτια είναι περιορισμένες, υπάρχει η πεποίθηση πως με την πιο λεπτομερή αναγνώριση και κατανόηση της μοριακής παθολογίας, με την εντόπιση γενετικών αλλαγών και μεταλλάξεων που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη του χολαγγειοκαρκινώματος θα αναγνωριστούν σημειακές μεταλλάξεις που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για την ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας.(22).

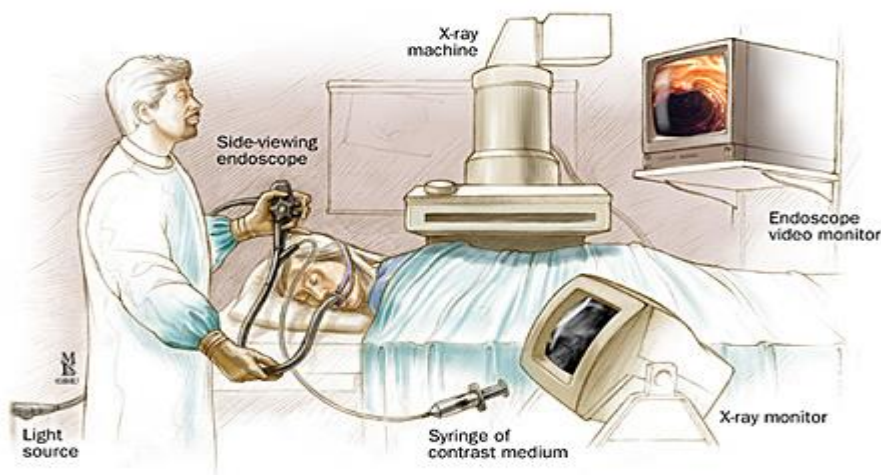
Ωστόσο, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν μοριακοί δείκτες που να χρησιμοποιούνται για πρόγνωση ή επιλογή θεραπείας.

Όπως αναφέρθηκε, τα χολαγγειοκαρκινώματα είναι σπάνια νεοπλάσματα που προέρχονται από τα επιθηλιακά κύτταρα των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων πόρων. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης των ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα δεν φαίνεται να έχουν βελτιωθεί ιδιαίτερα τις τελευταίες τρεις δεκαετίες – μια χρονική περίοδο που οι νέες μέθοδοι και τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται έχουν βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης για πολλούς άλλους τύπου καρκίνου.

Λίγοι είναι οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή κατά την διάγνωσή τους. Ακόμα τα αποτελέσματα αυτών των χειρουργειών δεν είναι ενθαρρυντικά καθώς το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης είναι περίπου τριάντα με σαράντα τις εκατό για ενδοηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα και περίπου πενήντα τις εκατό για εξωηπατικά. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν είναι σε καλή κλινική κατάσταση κατά την διάγνωσή τους γεγονός που δεν τους επιτρέπει να υποβληθούν σε επιθετική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Συνήθως οι ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα εμφανίζονται με νόσο σε προχωρημένο στάδιο ενώ τα συμπτώματά τους μπορεί να είναι άτυπα όπως ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος, απώλεια σωματικού βάρους ή χολαγγειίτιδα. Γι' αυτό τον λόγο αυτές οι κακοήθειες συνεχίζουν να αποτελούν πρόκληση ως προς την διάγνωση και την θεραπεία τους και η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι κακή. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς που δεν θα λάβουν κάποια θεραπεία και θα καταλήξουν τρεις ή τέσσερις μήνες μετά την διάγνωση από τα έμμεσα συμπτώματα μιας τοπικά προχωρημένης κακοήθειας ,που στην συγκεκριμένη περίπτωση περιλαμβάνει τον αποφρακτικό ίκτερο , την ηπατική ανεπάρκεια ή την σηπτική χολαγγειίτιδα. Για αυτούς τους ασθενείς η παρηγορητική θεραπεία αποτελεί μια λύση που έχει σαν στόχο την ανακούφισή τους από αυτά τα συμπτώματα.(23)

Για την ανακούφιση από τον αποφρακτικό ίκτερο σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμιο χολαγγειοκαρκίνωμα που έχει διαγνωσθεί είτε λαπαροσκοπικά είτε απεικονιστικά, προτείνεται η ενδοσκοπική τοποθέτηση ενδοπρόθεσης κι όχι τόσο η χειρουργική παράκαμψη. Αυτή επιτυγχάνεται με διενέργεια ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP) ή διαδερμικά. Βιβλιογραφικά έχει αποδειχθεί η υπεροχή της ενδοσκόπησης και γι' αυτό στα περισσότερα κέντρα είναι η παρέμβαση εκλογής.(23)

2.ERCP- ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ(εικ 5)



εικόνα 5.ercp-google photos 1

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΗ

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) είναι μια παρεμβατική τεχνική στην οποία συνδυάζεται η ενδοσκοπική και η ακτινοσκοπική μέθοδος για την διάγνωση και την θεραπεία ορισμένων παθήσεων των χοληφόρων και του παγκρέατος. Η εξέταση γίνεται με καταστολή με την βοήθεια ενδοφλεβίων φαρμάκων. Ένα ειδικό πλάγιο ενδοσκόπιο ανωτέρου πεπτικού καθοδηγείται στο δωδεκαδάκτυλο και επιτρέπει την δίοδο εργαλείων στους χοληφόρους και τον παγκρεατικό πόρο.

Ένα από αυτά τα εργαλεία είναι ένας λεπτός σωλήνας ο οποίος εισέρχεται στον χοληδόχο πόρο και μέσω αυτού γίνεται έγχυση ενός ειδικού σκιαγραφικού μέσου (υγρού) για την λήψη ακτινογραφιών με την βοήθεια ακτινολογικού μηχανήματος. (24,25,26)

Η ERCP χρησιμοποιείται πρωταρχικά για την θεραπεία παθήσεων των χοληφόρων τόσο καλοθών όπως λίθους, φλεγμονές (ινώδη ιστό) εκροή είτε χολώδους είτε παγκρεατικού περιεχομένου(από τραύμα ή ιατρογενή επέμβαση) ή καρκίνο. Η ERCP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάγνωση και θεραπεία, αν και πλέον ενδείκνυται μόνο για θεραπευτικές παρεμβάσεις καθώς για τη διάγνωση προτιμάται πλέον η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία- MRCP- και ο ενδοσκοπικός υπέρηχος καθώς είναι λιγότερο παρεμβατικές μέθοδοι και σχετικά πιο ασφαλείς.(24,26)

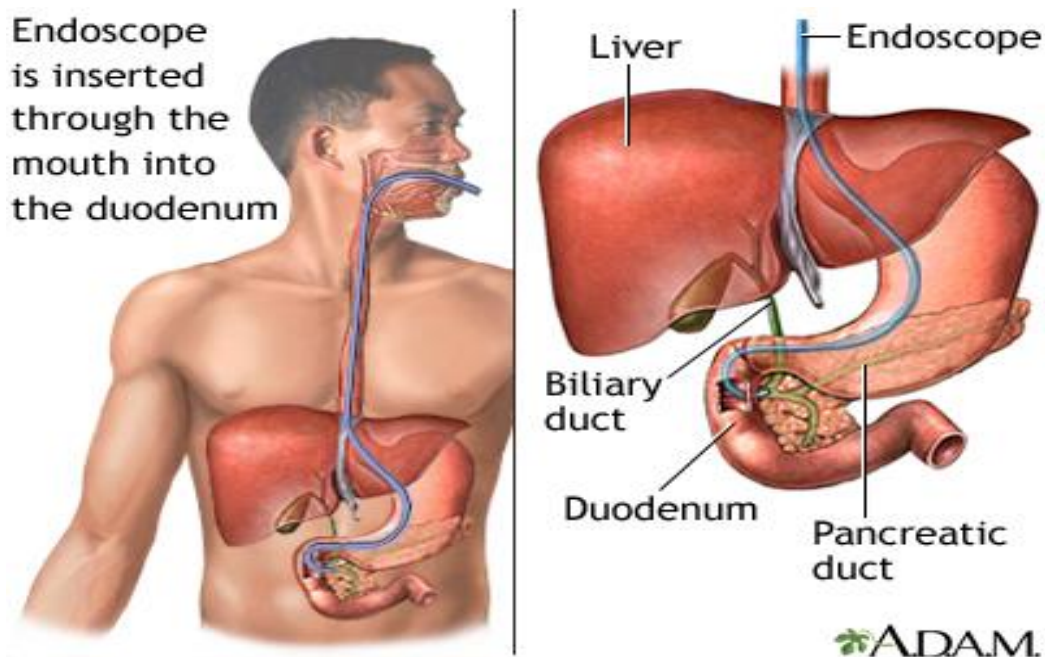
Αποτελεί μια σχετικά πολύπλοκη ενδοσκοπική παρέμβαση καθώς απαιτεί την χρήση ειδικού εξοπλισμού και έχει μια υψηλή καμπύλη εκμάθησης. Ωφελεί σημαντικά στην ελάχιστη παρεμβατική αντιμετώπιση των παθήσεων των χοληφόρων χωρίς ωστόσο να είναι πανάκεια καθώς υπάρχει ένα μεγάλο ποσοστό επιπλοκών ποικίλης βαρύτητας.(24)

Η συχνότητα με την οποία πραγματοποιείται ERCP φαίνεται να αυξάνεται συνεχώς. Σε μια μελέτη πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε στην πολιτεία Olmstead στις Ηνωμένες Πολιτείες της

Αμερικής, η μέση χρήση της ERCP αυξήθηκε από 58 σε 105 ανά 100.000 άτομα ανά χρόνο κατά την διάρκεια μιας δεκαετίας από το 1997 έως το 2006.(25)

Όπως ισχύει και για άλλες ενδοσκοπικές παρεμβάσεις τα μέτρα ασφαλείας περιλαμβάνουν αρχικά να έχει ένδειξη ο ασθενής να υποβληθεί στην παρέμβαση, να γίνει σωστή φαρμακευτική καταστολή και παρακολούθηση των ζωτικών του ασθενούς καθ' όλη την διάρκεια της παρέμβασης, να ληφθεί υπ' όψη τόσο η ηλικία όσο και τα συνοδά προβλήματα υγείας του ασθενούς, να είναι σε καλή κατάσταση και λειτουργικά τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται και τέλος, η εκπαίδευση και η ικανότητα του ενδοσκόπου και της ομάδας του να είναι επιβεβαιωμένη.(26)

Η επάρκεια του ενδοσκόπου για την καλή χρήση της εξέτασης ως προς την διάγνωση και την θεραπευτική αντιμετώπιση απαιτεί να έχει ολοκληρώσει τουλάχιστον εκατό ογδόντα παρεμβάσεις, όπου καλή χρήση ορίζεται ως ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου στο εβδομήντα με ογδόντα τις εκατό των περιπτώσεων.(27,28) Αυτό το ποσοστό συνεχίζει να θεωρείται κατώτερο από το αποδεκτό ποσοστό επιτυχίας που φτάνει το ενενήντα έως ενενήντα πέντε τις εκατό όταν η παρέμβαση πραγματοποιείται από έμπειρο ενδοσκόπο.(29) Ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου για τη διάγνωση των παθήσεων των χοληφόρων δεν αποτελεί πλέον τον κύριο λόγο που διενεργείται ERCP. Η ERCP έχει εξελιχθεί από διαγνωστική σε θεραπευτική παρέμβαση και τα παρεμβατικά όρια έχουν αναχθεί και ενδεχομένως ξεπεραστεί με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για την εκπαίδευση που έχουν δημοσιευθεί από την Αμερικανική εταιρεία ενδοσκόπων του 2006 και τις αντίστοιχες αναθεωρημένες του 2016(30), στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί σε μια συστηματική μελέτη που εξετάζει την επάρκεια 137 εκπαιδευόμενων που εκτέλεσαν συνολικά 17.100 ERCP.(31) Ακόμη, χρειάζεται ένας επαρκής αριθμός ενδοσκοπήσεων σε βάθος χρόνου για να διατηρηθεί η επάρκεια. Οι ενδοσκόποι που πραγματοποιούν παραπάνω από σαράντα ενδοσκοπικές σφικτηροτομές σε ένα χρόνο(32) ή τουλάχιστον μια την εβδομάδα (33) έχουν μικρότερα ποσοστά επιπλοκών τον χρόνο συγκριτικά με αυτούς που πραγματοποιούν λιγότερες επεμβάσεις. Χρήσιμα εργαλεία για την εκπαίδευση θεωρούνται και τα βιολογικά και μηχανικά προγράμματα προσομοίωσης αλλά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί ο ρόλος τους και η αποδοτικότητα τους στην εκπαίδευση.(34)



2.2.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ERCP

Οι ενδείξεις για την ERCP έχουν προταθεί σε διεθνή συνέδρια και έχουν δημοσιευθεί διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.(35,36) Η ανάγκη ύπαρξης σαφών ενδείξεων για την ενδοσκοπική παρέμβαση είναι επιτακτικές κι αυτό γίνεται εύκολα αντιληπτό από τις συχνές κατηγορίες για μη ορθολογική χρήση της παρέμβασης που μπορεί να εξελίσσονται μέχρι και δικαστικά.(37) . Υπάρχει επίσημη οδηγία ότι η ERCP θα πρέπει να διενεργείται αφού ο ενδοσκόπος έχει λάβει έγγραφη συγκατάθεση και έχει ενημερώσει πλήρως τον ασθενή πριν και μετά την παρέμβαση με ταυτόχρονη καταγραφή του πρακτικού της παρέμβασης και των στοιχείων του ασθενούς. Οι επιπλοκές θα πρέπει να αναγνωρίζονται, να καταγράφονται και να αντιμετωπίζονται εγκαίρως, ενώ οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένοι.(37,38)

National Institutes of Health(NIH)- Το εθνικό ινστιτούτο υγείας έχει δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες που καθορίζουν σαφώς τις ενδείξεις για ERCP. Ενδεικτικά θα αναφερθούν κάποιες από αυτές που επιγραμματικά συνοψίζονται στα εξής συμπεράσματα. Αρχικά η ERCP και ο ενδοσκοπικός υπέρηχος έχουν συγκρίσιμη ευαισθησία και ειδικότητα για την διάγνωση της χοληδοχολιθίασης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χολοκυστεκτομή δεν χρειάζονται προεγχειρητική ενδοσκόπηση ειδικά αν είναι μικρή η πιθανότητα χοληδοχολιθίασης. Όσον αφορά τον καρκίνο των χοληφόρων και του παγκρέατος η ενδοσκόπηση είναι ανεκτίμητη για την ανακούφιση από τον ίκτερο όταν η χειρουργική εξαίρεση δεν είναι η θεραπεία εκλογής, ακόμα, η βιοψία ιστών ή η λήψη δείγματος για κυτταρολογική εξέταση με βούρτσα συμβάλλει στην διαφοροδιάγνωση σε ασθενείς που υπάρχει υποψία κακοήθειας χωρίς ωστόσο να είναι πάντα διαγνωστική. Η ERCP είναι η μέθοδος εκλογής για την διάγνωση περιληκυθικών νεοπλασμάτων ενώ δεν έχει ρόλο στην διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας εκτός κι αν υπάρχει ισχυρή υποψία χολικής παγκρεατίτιδας. Τέλος , η αποφυγή ενδοσκόπησης όταν δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη είναι ο καλύτερος τρόπος για να αποφευχθούν και οι επιπλοκές της. Οι ενδοσκόποι θα πρέπει να έχουν επαρκή εκπαίδευση πριν προχωρήσουν σε πιο προχωρημένες παρεμβάσεις και κυρίως η ERCP έχει πλέον κυρίως θεραπευτικό σκοπό και όχι διαγνωστικό.(35,36,37)

American Society of Gastrointestinal Endoscopy- Σύμφωνα με την Αμερικανική εταιρεία ενδοσκόπων και τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν θεσπίσει, οι αντίστοιχες ενδείξεις τους για διενέργεια ERCP είναι σε ικτερικό ασθενή που υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση, θα πρέπει στην ίδια παρέμβαση να γίνονται και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις καθώς και σε ασθενή με φυσιολογικό εργαστηριακό έλεγχο και απεικονιστικό έλεγχο που επιβεβαιώνει νοσήματα των χοληφόρων η ενδοσκόπηση θα πρέπει να γίνεται. Επίσης, μόνο ενδοσκόπηση θα πρέπει να γίνεται για την συμπληρωματική αξιολόγηση ασθενών με σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ύπαρξη κακοήθειας στα χοληφόρα και οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν επαρκούν για να τεθεί οριστική διάγνωση. Σε οξεία παγκρεατίτιδα ή χολαγγειίτιδα που σχετίζεται με αποφρακτικό αίτιο στα χοληφόρα, για την αξιολόγηση αγνώστου αιτιολογίας παγκρεατίτιδα, για την προεγχειρητική αξιολόγηση ασθενούς με χρόνια παγκρεατίτιδα ή ψευδοκύστη παγκρέατος, για την αξιολόγηση του σφιγκτήρα του Oddi με μανομετρία σε ασθενή που υπάρχει υποψία δυσλειτουργίας του σφιγκτήρα τύπου δυο (δεν απαιτείται για τύπου ένα). (34,38)

Η ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή ενδείκνυται σε χοληδοχολιθίαση, σε στένωση χοληφόρων ή δυσλειτουργία του σφιγκτήρα, σε χοληδοχοκήλες, σε παροχέτευση ψευδοκύστης παγκρέατος(υπό προϋποθέσεις) σε καρκίνο χοληφόρων σε ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη για χειρουργείο, ή ακόμα και για να γίνει πιο εύκολη η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, .Αξίζει να αναφερθεί πως διενεργείται και σε περιπτώσεις που καθιστούν πιο εύκολη την πρόσβαση και την αναγνώριση του παγκρεατικού πόρου σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Τέλος, χρησιμοποιείται για την λήψη βιοψιών από τα χοληφόρα, για ενδοσκοπική εκτομή αδενωματώδων νεοπλασμάτων από το φύμα του Vater και για την διευκόλυνση διενέργειας χοληδοχοσκόπησης .(38,39)

Οι αντενδείξεις της ERCP δεν είναι απόλυτες, αλλά γενικά έχει κατοχυρωθεί ότι δεν είναι μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση και διερεύνηση άτυπου κοιλιακού άλγους χωρίς αντικειμενικά ευρήματα από εργαστηριακά και απεικονιστικά αποτελέσματα που να υποδεικνύουν νοσήματα από το πάγκρεας ή τα χοληφόρα, η μαγνητική τομογραφία και ο ενδοσκοπικός υπέρηχος είναι μη παρεμβατικές και αξιόπιστες εξετάσεις που έχουν αντικαταστήσει την ενδοσκόπηση. Ακόμη, δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χολοκυστεκτομή αν δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη απόφραξη των χοληφόρων ή γενικότερα σε ασθενείς που πάσχει η χοληδόχος κύστη χωρίς συμμετοχή από τα χοληφόρα. Τέλος, σε επιβεβαιωμένη κακοήθεια παγκρέατος εκτός κι αν αλλάξει το θεραπευτικό σχεδιασμό.(38,39)

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η προετοιμασία του ασθενούς εξατομικεύεται κάθε φορά αναλόγως με το ιστορικό του. Δεν είναι αναγκαίος ο εργαστηριακός και καρδιολογικός έλεγχος σε όλους, αλλά σχετίζεται με το ατομικό ιστορικό του ασθενούς κάθε φορά, την κλινική του κατάσταση και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Επειδή η ERCP έχει ένα ποσοστό σοβαρών επιπλοκών που φτάνει στο πέντε τις εκατό (διάτρηση, αιμορραγία, σήψη ,οξεία παγκρεατίτιδα) εάν αναμένεται να γίνει σφιγκτηροτομή λαμβάνεται πλήρης εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, έλεγχος πηκτικότητας). (39)

Απαραίτητη είναι η παρακολούθηση του ασθενούς κλινικά καθ' όλη την διάρκεια της ενδοσκόπησης με καταγραφή των ζωτικών του σημείων. Η ERCP τυπικά διενεργείται με τον ασθενή σε πρηνή θέση ,καθώς έτσι είναι πιο εύκολος ο εκλεκτικός καθετηριασμός ο εκλεκτικός καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου και παρέχει μια επαρκή απεικόνιση αυτού. Κάποιες φορές ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση για να βελτιωθεί η απεικόνιση και να αναδειχθεί καλύτερα η ανατομία των χοληφόρων και για να βελτιώσει την διαχείριση του αεραγωγού.

Η ERCP μπορεί ακόμα να γίνει με τον ασθενή σε πλάγια θέση που μπορεί να είναι πιο άνετα για τους ασθενείς ,ειδικά για αυτούς που δεν έχουν ευκινησία, σε εγκύους και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργείο. Παρ' όλα αυτά οι ακτινοσκοπικές εικόνες των χοληφόρων ,ενδοηπατικών και έξωηπατικών , επηρεάζονται από την αριστερή πλάγια θέση.(40,41)

2.3.ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Μετά την παρέμβαση η σίτιση των ασθενών ξεκινά σταδιακά σε τέσσερις με έξι ώρες για αυτούς που ο κίνδυνος για επιπλοκή είναι μειωμένος, ενώ αυτοί που θεωρούνται υψηλού κινδύνου ξεκινούν την σίτιση με υγρά μόνο και προχωρούν σε στέρεα τροφή μετά από είκοσι τέσσερις ώρες.(42,43)

Οι περισσότερες επιπλοκές της ERCP εκδηλώνονται κατά την διάρκεια των πρώτων έξι ωρών μετά την παρέμβαση και για αυτό τον λόγο οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την ανάνηψη τους μετά από την ενδοσκόπηση έτσι ώστε να γίνουν γρήγορα αντιληπτά τα σημεία και τα συμπτώματα που υποδηλώνουν κάποια αρνητική εξέλιξη. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς που έχουν προγνωστικούς παράγοντες για ανάπτυξη επιπλοκών, ειδικά επειδή η ERCP γίνεται πλέον και σε εξωτερικούς ασθενείς.(44)

Η λήψη εργαστηριακών εξετάσεων και ειδικά παγκρεατικών ενζύμων πριν και μετά την παρέμβαση για την έγκαιρη διάγνωση παγκρεατικής αντίδρασης ενδείκνυται(45) Παρ' όλο που υπάρχει και στις κατευθυντήριες οδηγίες μόνο έξι τις εκατό των κέντρων συμμορφώνονται με αυτή την οδηγία σύμφωνα με μια μελέτη που έγινε το 2012 στο Ηνωμένο Βασίλειο.(46)

2.4.ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ως επιπλοκή χαρακτηρίζεται το σύνολο των αρνητικών αποτελεσμάτων που προκύπτει μετά από μια ενδοσκοπική παρέμβαση, δηλαδή τα ανεπιθύμητα συμβάντα που απαιτούν διαχείριση από έναν κλινικό γιατρό, μια μη προγραμματισμένη εισαγωγή για νοσηλεία ή παράταση της αναμενόμενης νοσηλείας. Αντίθετα, συμβάντα θεωρούνται τα μη επιθυμητά αποτελέσματα που δεν συμπεριλαμβάνονται στις επιπλοκές ενώ κάποιες φορές, μη επιθυμητά αποτελέσματα είναι αναπόφευκτα όπως για παράδειγμα η απώλεια της κινητικότητας του σφιγκτήρα μετά από σφιγκτηροτομή.(47,49)

Υπάρχουν ορισμοί και συστήματα βαθμονόμησης για τις σοβαρές επιπλοκές μετά από ERCP (πίνακας 4)(50)

Οι επιπλοκές ταξινομούνται τοπογραφικά δηλαδή μπορεί να είναι τοπικές στο σημείο της ενδοσκοπικής παρέμβασης(για παράδειγμα διάτρηση, αιμορραγία, παγκρεατίτιδα) ή συστηματικές που εμφανίζονται σε όργανα ή συστήματα στα οποία δεν έγινε κάποια παρέμβαση (καρδιοαναπνευστικά προβλήματα) . Χρονικά αναλόγως με τον χρόνο εμφάνισης τους, σε πρώιμες και όψιμες με κριτήριο τις τριάντα ημέρες μετά την παρέμβαση.(47) Αναλόγως της βαρύτητας τους που συνυπολογίζεται η διάρκεια νοσηλείας, η ανάγκη για μετάγγιση, η ανάγκη νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας, η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης ή οποιαδήποτε μόνιμη αναπηρία που μπορεί να είναι απότοκος της παρέμβασης ή τέλος ο θάνατος.(48,49)

Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις επιπλοκές της ERCP και την θνησιμότητα των ασθενών.(47,49). Όσον αφορά τις ειδικές επιπλοκές (παγκρεατίτιδα, σήψη ,αιμορραγία και διάτρηση) σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έχει δημοσιευθεί και συμπεριλαμβάνει 16,855 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ERCP από το 1987 έως το 2003, οι ειδικές επιπλοκές ήταν 1154 συνολικά(6,9 %) με 55 θανάτους (0,33 %). Ήπια έως μέτριας βαρύτητας συμβάντα συνέβησαν σε 872 ασθενείς (5,2%) και σοβαρά συμβάντα σε 282 ασθενείς (1,7%). Παρόμοια ποσοστά για αυτές τις ειδικές επιπλοκές και τους θανάτους καταγράφηκαν σε δυο προοπτικές μελέτες που συμπεριλάμβανε 7252 ασθενείς(37,38)Για τις συστηματικές επιπλοκές, μελετήθηκαν 19,973 ασθενείς σε 14 προοπτικές μελέτες με τις συστηματικές επιπλοκές να φτάνουν τις 173(1,7%) με εννέα θανάτους (0,07%)(37,38)

Παρ' όλη την τεχνολογική εξέλιξη και τις συνεχείς τροποποιήσεις στις κατευθυντήριες οδηγίες ,η συχνότητα των επιπλοκών και η θνητότητα που σχετίζεται με την ERCP δεν έχει μειωθεί σημαντικά σε βάθος χρόνου, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην εξέλιξη της μεθόδου και την συνεχώς αυξανόμενη χρήση της ως θεραπευτική παρέμβαση, όπως και στην αδυναμία της σωστής ή ακόμα και της αξιόπιστης καταγραφής των επιπλοκών ή του κέντρου που γίνεται η κάθε αναφορά.(10,44)

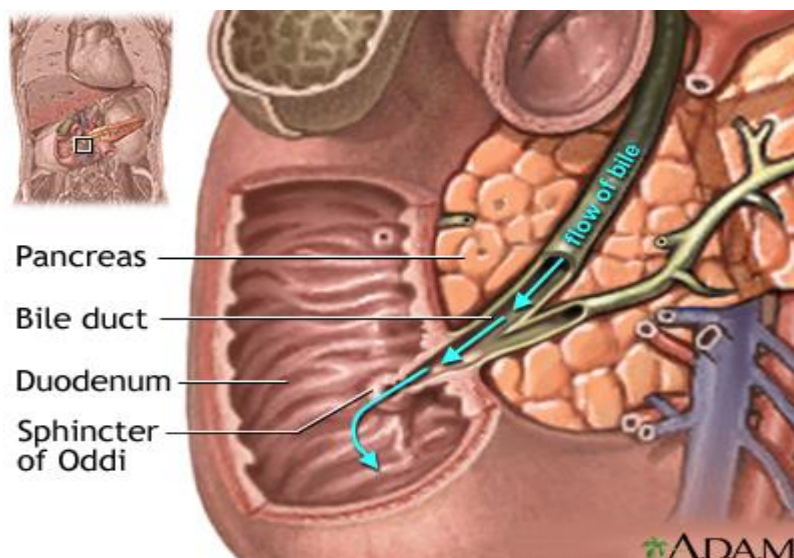
Οι ειδικές επιπλοκές της παρέμβασης συνήθως σχετίζονται με την τεχνική και τους χειρισμούς στην περιοχή που γίνεται η παρέμβαση, αυτές είναι η παγκρεατίτιδα, η διάτρηση, η αιμορραγία και η σήψη. Η παγκρεατίτιδα ,αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή. Η αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων μετά την παρέμβαση παρατηρείται στο εβδομήντα πέντε τις εκατό των ασθενών ,αυτό όμως δεν σημαίνει πως όλοι πάσχουν από παγκρεατίτιδα. Για να τεθεί η διάγνωση θα πρέπει να πληρούνται τα εξής κριτήρια, να υπάρχει κοιλιακό άλγος, πρωτοεμφανιζόμενο ή αυξημένης έντασης, να υπάρχει η ανάγκη παράτασης της νοσηλείας για τουλάχιστον δυο ημέρες και τέλος, η αμυλάση ορού να είναι τουλάχιστον τρεις φορές πιο μεγάλη από την φυσιολογική σε διάστημα μιας ημέρας μετά την ERCP. Χρησιμοποιώντας αυτούς τους ορισμούς, σε μια μετανάλυση που συμπεριλήφθηκαν είκοσι μία μελέτες η παγκρεατίτιδα μετά από ERCP ήταν περίπου 3.5% αλλά έχει μεγάλο εύρος (1,6%-15,7%) που εξαρτάται από την επιλογή των ασθενών και τα χαρακτηριστικά τους (50)

Η διάτρηση μετά από ERCP παρατηρείται από 0,1% έως 0.6%. Έχουν περιγραφεί τρεις διαφορετικοί τύποι, διάτρηση από το οδηγό σύρμα, διάτρηση μετά από σφιγκτηροτομή και διάτρηση του εντέρου σε σημείο που είναι απομακρυσμένο από το φύμα του Vater.(50) Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν την εμφάνιση διάτρησης, όμως μια πιο πρόσφατη μεταάνάλυση έδειξε πως μόνο η παρουσία κακοήθειας και η διενέργεια σφιγκτηροτομής σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διάτρησης. (51).

Η αιμορραγία μετά από ERCP στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εντός του αυλού του εντέρου ,παρόλο που έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις αιμοχολίας(αιμορραγία εντός των χοληφόρων) καθώς και αιματώματα (ηπατικά, σπληνικά και ενδοπεριτοναϊκά) (50,52). Σε μια μεταάνάλυση είκοσι ενός μελετών, που ήδη αναφέρθηκε, το ποσοστό αιμορραγίας ήταν 1,3% με το εβδομήντα τις εκατό αυτών να χαρακτηρίζονται ως ήπιες.(50) Η παρουσία της αιμορραγίας μπορεί να είναι είτε άμεση ή καθυστερημένη, έως και δυο εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας , όπου ως σοβαρή ορίζεται η μετάγγιση με πέντε μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, η διενέργεια αγγειογραφίας ή η χειρουργική παρέμβαση, υπολογίζεται να συμβαίνει σε λιγότερο από μια στις χίλιες σφιγκτηροτομές.(52) Παρ' όλο που η σφιγκτηροτομή θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας, άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι οι διαταραχές πήξης , η χρήση αντιπηκτικών εβδομήντα δύο ώρες μετά την παρέμβαση, η παρουσία οξείας χολαγγειίτιδας ή στένωσης του φύματος και τέλος η εμπειρία του ενδοσκόπου.(50)

Η σήψη μετά από ERCP συνήθως εμφανίζεται μετά από παρεμβάσεις σε ήδη αποφραγμένα χοληφόρα. Λιγότερο συχνή είναι η επιμόλυνση από αποικισμένα εργαλεία ιδιαίτερα αν τηρούνται οι κανόνες αντισηψίας, αν και έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις λοίμωξης από πολυανθεκτικά βακτηριοειδή. (50) Η ανάπτυξη χολαγγειίτιδας και χολοκυστίτιδας είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις. Η Αμερικανική επιτροπή - The American Heart Association and the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) έχουν εκδώσει σαφείς οδηγίες για προφυλακτική αγωγή πριν από την ενδοσκόπηση. Είναι ζωτικής σημασίας η παροχέτευση των χοληφόρων σε ασθενείς με απόφραξη, γι' αυτό και η διαγνωστική ERCP δεν θα πρέπει να διενεργείται εάν δεν υπάρχει η δυνατότητα παροχέτευσης στην ίδια εξέταση.(54).

Οι συστηματικές επιπλοκές μπορεί να σχετίζονται με την χρήση διοξειδίου του άνθρακα ή αέρα, της διαθερμίας, την έγχυση σκιαγραφικού, τα φάρμακα της αναισθησίας. Επίσης, περιλαμβάνουν τις καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές (υποξυγοναιμία, εισρόφηση, αρρυθμία), την εμβολή αέρα, το ηπατικό απόστημα, τον πνευμοθώρακα και την διάτρηση παχέος εντέρου.(53,55)



2.5.ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ

Η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς που η μακροπρόθεσμη ανακουφιστική θεραπεία έχει επιλεχθεί, καθώς φαίνεται να προσφέρει την ίδια ανακουφιστική θεραπεία και το ίδιο προσδόκιμο επιβίωσης με μια αντίστοιχη χειρουργική παρέμβαση αλλά με μικρότερα ποσοστά επιπλοκών.(56-58) Ειδικά σε κακοήθεια, η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης είναι εφικτή στο εβδομήντα τις εκατό των ασθενών. Οι στόχοι της σωστής τοποθέτησης είναι η επαρκής παροχέτευση των χοληφόρων με ταυτόχρονη μείωση της πιθανότητας για σηπτική χολαγγειίτιδα και η σωστή επιλογή της ενδοπρόθεσης ανάμεσα σε πλαστική και μεταλλική, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κακοήθεια.

Η ενδοσκοπική αποσυμπίεση των χοληφόρων μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας είτε πλαστικά είτε διογκούμενα μεταλλικά στεντ. Μια ποικιλία πλαστικών και μεταλλικών στεντ, τόσο καλυμμένων όσο και ακάλυπτων, είναι διαθέσιμες. Μια συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο τύπος ενδοπρόθεσης δεν προσέφερε πλεονέκτημα επιβίωσης (59). Ως αποτέλεσμα, η απόφαση χρήσης του ενός έναντι του άλλου θα πρέπει να καθοδηγείται από τον αναμενόμενο χρόνο επιβίωσης, την ποιότητα ζωής, το κόστος και την εμπειρία του γιατρού. Η τοποθέτηση ενός πλαστικού στεντ είναι ανέξοδη και αποτελεσματική και ο ενδοαυλικός νάρθηκας μπορεί εύκολα να αφαιρεθεί ή να αντικατασταθεί. Ωστόσο, τα πλαστικά στεντ, τελικά αποφράσσονται, κι έτσι διατηρώντας τη χολική αποστράγγιση με πλαστικά στεντ συνήθως απαιτεί επαναλαμβανόμενες ενδοσκοπικές αναδρομικές χολαγγειοπαγκρεατογραφίες.

Σύμφωνα με μελέτες που συγκρίνουν την τοποθέτηση ενδοπροθέσεων ανάλογα με το υλικό, φαίνεται πως οι μεταλλικές ενδοπροθέσεις επεκτείνουν τη διάρκεια της διαπερατότητας του στεντ(περίπου οκτώ έως δώδεκα μήνες συγκριτικά με τα πλαστικά που είναι δυο με πέντε).Ωστόσο, οι μεταλλικές ενδοπροθέσεις έχουν σημαντικά υψηλότερο κόστος και μπορεί να μην είναι αφαιρούμενες. Έτσι, η διάγνωση κακοήθους νόσου πρέπει να εδραιωθεί σταθερά πριν τοποθετηθεί ένας μεταλλικός νάρθηκας.(60)

Πλαστικά στεντ χρησιμοποιούνται συχνά για να επιτευχθεί αρχικά παροχέτευση των χοληφόρων ενώ η διαγνωστική εργασία συνεχίζεται ή όταν δεν είναι δυνατή η εισαγωγή ενός μεταλλικού στεντ για τεχνικούς λόγους. Ο υψηλός ρυθμός απόφραξης των πλαστικών (πολυαιθυλενίου) (κατά μέσο όρο 42%) μπορεί να μειωθεί με την αλλαγή των ενδοπροθέσεων κάθε τρεις έως έξι μήνες. Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι να περιμένουμε μια επιπλοκή πριν την αλλαγή του στεντ καθώς πολλοί ασθενείς θα πεθάνουν από την ασθένειά τους πριν να αποφραχθούν τα στεντ τους. Ωστόσο, οι ασθενείς διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν χολαγγειίτιδα όταν αποφραχθεί η ενδοπρόθεση. Η προτιμώμενη προσέγγιση για τους ασθενείς που αναμένεται να ζήσουν μετά από μερικούς μήνες είναι να αντικαταστήσουν το πλαστικό στεντ με μεταλλικό όσο το δυνατόν συντομότερα.

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τις διαφορές στα ποσοστά παθητικότητας των στεντ μεταξύ καλυμμένων και ακάλυπτων μεταλλικών ενδοπροθέσεων για τη θεραπεία της κακοήθειας των χοληφόρων. Παρά το γεγονός ότι δείχνουν σημαντικά μικρότερη αύξηση του όγκου, τα ποσοστά βακτηριδίων δεν είναι υψηλότερα για τα καλυμμένα στεντ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις πολλές άλλες αιτίες της απόφραξης των στεντ εκτός από την ανάπτυξη του όγκου, συμπεριλαμβανομένης της υπερανάπτυξης του όγκου και της απόφραξης των στεντ από συγκρίματα και χολική λάσπη.



METAL BILIARY STENT IN PAPILLA

Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει το πενταετές προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα που έχουν υποβληθεί σε ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία με τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι μια σπάνια αλλά θανατηφόρα κακοήθεια κυρίως λόγω της τοπικής επέκτασης της νόσου κατά την διάγνωσή της, που σε συνδυασμό με την ελλιπή καταγραφή δεδομένων στην χώρα μας καθιστά πολύ δύσκολη την πρόβλεψη της επιβίωσης των ασθενών. Βασικός στόχος είναι η καταγραφή της πενταετούς επιβίωσης ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα από την στιγμή που τοποθετήθηκε η μεταλλική ενδοπρόθεση με στοιχεία που είναι καταγεγραμμένα στο δικό μας κέντρο.

Ακόμη, μελετάται εάν η χημειοθεραπεία προσφέρει στην επιβίωση αυτών των ασθενών και τέλος εάν η λειτουργική ικανότητα του ήπατος την στιγμή της τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη της νόσου.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική μελέτη, η οποία περιλάμβανε την συλλογή δεδομένων από 1η Ιανουαρίου 2012 έως 31η Δεκεμβρίου 2013 από τα αρχεία ασθενών του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ιπποκράτειο". Στο πρωτόκολλό μας, τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: κακοήθεια άλλης αιτιολογίας, ασθενείς με σύγχρονη κακοήθεια σε άλλο σημείο για την οποία λάμβαναν χημειοθεραπεία, ασθενείς με περιλυκηθικό νεόπλασμα, ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργική παρέμβαση μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε μεταλλικό στεντ καθώς και ασθενείς με άλλους παράγοντες ανοσοκαταστολής όπως: μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, ενεργός φυματίωση, ιστορικό παρατεταμένης χρήσης στεροειδών, ιστορικό προηγούμενης πυελικής ακτινοβολίας, προηγούμενη διαδικασία εντερικής εκτροπής, καρκινώματος ανιχνευόμενου περιεγχειρητικά, παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας κάτω των 18 ετών).

Επιπλέον, θεωρήσαμε τους ακόλουθους παράγοντες: φύλο, ηλικία ως συνεχή μεταβλητή, χημειοθεραπευτική αγωγή (ναι/όχι), κατηγοριοποίηση του όγκου με βάση το σύστημα ταξινόμησης Bismuth-Corlette, η λειτουργική ικανότητα του ήπατος την στιγμή της τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης βάση του συστήματος MELD (Model of Estimated Liver Disease) που αξιολογεί την χολερυθρίνη, την κρεατινίνη και το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (International normalized ratio ,INR, από το ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής εργαστηριακών αποτελεσμάτων του νοσοκομείου (medilab-i).

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις ολοκληρώθηκαν χρησιμοποιώντας το SPSS v.25. Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία παρουσιάζονται στους πίνακες για όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με χ^2 δοκιμασίες. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με t-tests αφού η δοκιμή Shapiro-Wilks για τον έλεγχο κανονικότητας δεν αποκάλυψε αποκλίσεις. Η πολυμεταβλητή ανάλυση δεν εκτελέστηκε λόγω των περιορισμών μεγέθους της ομάδας μελέτης. Τα ποσοστά επιβίωσης συγκρίθηκαν μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών με δοκιμασία χ^2 και t-δοκιμές αναλόγως της φύσης των δεδομένων (κατηγορικές/συνεχείς αντίστοιχα). Μια τιμή p μικρότερη από 5% θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γενική περιγραφή της ομάδας μελέτης

Ο αριθμός του δείγματος που περιλαμβάνεται στην τελική ανάλυση αποτελείται από 45 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στο Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο» και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη. Η περιγραφική στατιστική ανάλυση στον Πίνακα 1 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά της δειγματοληπτικής έρευνας στο δείγμα μας. Η μέση ηλικία ήταν 70,5 έτη, με τυπική απόκλιση 14,6 ετών. Ενώ οι μέσες τιμές χολερυθρίνης και MELD score είναι 9,7 g/dL και 26,5 αντίστοιχα. Η μέση επιβίωση ήταν 9,3 μήνες ενώ οι περισσότεροι ασθενείς δεν υπεβλήθησαν σε χημειοθεραπεία.

Πίνακας 1. Περιγραφική στατιστική ανάλυση των μεταβλητών ενδιαφέροντος

Χαρακτηριστικά	n	%
<i>n=45</i>		
Φύλο		
Άνδρας	22	48.9
Γυναίκα	23	51.1
Χημειοθεραπεία		
Ναι	14	33.3
Όχι	28	66.7
Bismuth κατηγορία		
I	20	44.4
II	8	17.8
III	9	20.0
IV	8	17.8

Σχέση επιβίωσης και MELD score με χημειοθεραπεία

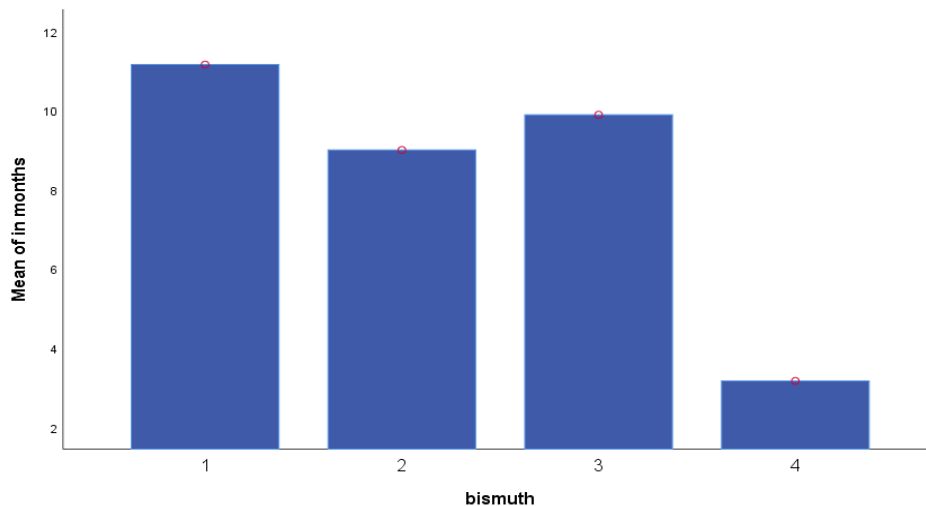
Ο Πίνακας 2 δείχνει τη σχέση της χημειοθεραπείας με την συνολική επιβίωση καθώς και με το MELD score. Κατ' αυτό, υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της συνολικής επιβίωσης με την χρήση χημειοθεραπείας και το MELD score. Έτσι, παρατηρείται αύξηση της επιβίωσης και μείωση του MELD score με την χημειοθεραπεία.

Πίνακας 2. Πρότυπο επιβίωσης και MELD score με χημειοθεραπεία

		επιβίωση (σε μήνες)	p-value	MELD score	p-value
		n (μέση τιμή)		n (μέση τιμή)	
χημειοθεραπεία	Ναι	14 (17,6)	.001	14 (20,1)	.022
	Όχι	28 (5,8)		28 (29,4)	

Σχέση επιβίωσης με το στάδιο κατά Bismuth-Corlette

Στο γράφημα 1 παρουσιάζεται η διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στις διαφορετικές κατηγορίες χολαγγειοκαρκινωμάτων κατά Bismuth-Corlette. Εδώ αν και οπτικά παρουσιάζεται μεγαλύτερη επιβίωση στην ομάδα ασθενών με Bismuth-Corlette I και II, η ανάλυση δεν έχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος ($p\text{-value}=0,596$).



Σχέση τιμής χολερυθρίνης με την χημειοθεραπευτική αγωγή

Ο Πίνακας 3 δείχνει τη σχέση της χημειοθεραπείας με την τιμή χολερυθρίνης. Εδώ, παρατηρείται αντίστροφη σχέση μεταξύ χημειοθεραπείας με την τιμή χολερυθρίνης. Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική και κατ' αυτή αύξηση της χρήσης χημειοθεραπευτικής αγωγής σχετίζεται με την μείωση της τιμής της χολερυθρίνης.

Πίνακας 3. Πρότυπο τιμής χολερυθρίνης με χημειοθεραπευτική αγωγή

		τιμή χολερυθρίνης (σε mg/dL)	p- value
		n (μέση τιμή)	
χημειοθεραπεία	Ναι	14 (5,2)	.009
	Όχι	28 (11,7)	

4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα χολαγγειοκαρκινώματα είναι μια ετερογενής ομάδα όγκων που προκύπτουν από τα επιθηλιακά κύτταρα της χοληφόρου οδού και αντιπροσωπεύουν περίπου το 3% όλων των γαστρεντερικών όγκων (1,61). Η επιδημιολογία αυτών των καρκίνων δεν έχει κατανοηθεί καλά. Η αντιμετώπιση αυτών των ασυνήθιστων καρκίνων αποτελεί πρόκληση, εν μέρει λόγω της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες, όπως από την εθνική βάση δεδομένων για την παρακολούθηση, την επιδημιολογία και τα τελικά αποτελέσματα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (SEER), έχουν αυξημένη αναγνώριση της συχνότητας εμφάνισης αυτών των μορφών καρκίνου [65]. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα έχουν διαταραχθεί από ασυνέπειες στην κωδικοποίηση του χολαγγειοκαρκινώματος ως ενδοηπατικό και εξωηπατικό. [66-68]. Συγκεκριμένα, τα χολαγγειοκαρκινώματα που εντοπίζονται πέριξ των πυλών, καταγράφονται ασυνεπώς ως ενδοηπατικά ή εξωηπατικά. Μια εκτίμηση των διαφορών μεταξύ αυτών των διαφορετικών τύπων όγκων αντανακλάται στο πρόσφατο σύστημα σταδιοποίησης TNM 7 από το AJCC που περιλαμβάνει πλέον ξεχωριστά συστήματα σταδιοποίησης και για τους τρεις τύπους χολαγγειοκαρκινώματος. Η απουσία μιας συνεκτικής ονοματολογίας και η τάση να ληφθούν υπόψη διαφορετικοί τύποι όγκων σε πολλές δημοσιευμένες αναφορές συνέβαλαν στην έλλειψη σαφήνειας όσον αφορά τη φυσική ιστορία, την επιδημιολογία και τις βέλτιστες προσεγγίσεις στη διαχείριση αυτών των καρκίνων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παραπάνω ανάλυσης η επιβίωση των ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα μετά από τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με τον τύπο του χολαγγειοκαρκινώματος σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης κατά Bismuth. Η χορήγηση χημειοθεραπείας έχει στατιστικά σημαντική προσφορά στην επιβίωση, κάτι που σχετίζεται ανεξάρτητα με την χαμηλή τιμή χολερυθρίνης ενώ και ο δείκτης χρόνια ηπατικής βλάβης(MELD) ήταν μικρότερος στο γκρουπ της χημειοθεραπείας .

Πρόσφατες μελέτες επικεντρώθηκαν στην αναγνώριση τριών τύπων χολαγγειοκαρκινώματος που μπορούν να περιγραφούν με βάση την ανατομική τους θέση, την κλινική παρουσίαση και τα μοριακά χαρακτηριστικά τους. Τα ενδοηπατικά (iCCA), τα πέριξ των πυλών του ήπατος (pCCA), και τα περιφερικά (dCCA) χολαγγειοκαρκινώματα.(62). Αυτοί οι τρεις τύποι χολαγγειοκαρκινωμάτων διαφέρουν ως προς την παρουσίαση και τη φυσική τους ιστορία, καθώς και στην προσέγγιση της διάγνωσης και της διαχείρισης τους. Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά των διαφόρων τύπων όγκων δεν αντικατοπτρίζονται με ακρίβεια στη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, μελέτες υποδηλώνουν ότι το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα περιλαμβάνει μόνο το 5-10% όλων των χολαγγειοκαρκινωμάτων, αλλά αυτές δεν επιβεβαιώνονται από τις παρατηρήσεις στην κλινική πρακτική (63, 64) . Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με άμεση σύγκριση των κατηγοριών της κατάταξης Bismuth- Corlette δεν υπάρχει.

Σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο χολαγγειοκαρκίνωμα η αρχική αντιμετώπιση συνήθως συνεπάγεται παροχέτευση της κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων και ανακούφιση του ίκτερου. Σε μια αναδρομική μελέτη που σχετίστηκε η τιμή της χολερυθρίνης με την επιβίωση φάνηκε πως η χρήση χημειοθεραπείας καθώς και η χολερυθρίνη ορού κάτω από 10mg/dl αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες που ωστόσο επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών.(74) Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν συστηματικές ή τοπικές θεραπείες που προσφέρουν τη δυνατότητα για έλεγχο του όγκου, εν μέρει, καθώς και για την ανακούφιση από τις επιπλοκές της περαιτέρω απόφραξης των χοληφόρων. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και οι θεραπείες ακτινοβολίας έχουν χρησιμοποιηθεί για να επιτευχθεί αυτός ο σκοπός, αν και η αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένη, με μερικά ποσοστά ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία που φτάνουν το 35,9% και με σταθερό ποσοστό ασθένειας μόνο στο 26,9% [67]. Η σωστή προετοιμασία για τη χημειοθεραπεία περιλαμβάνει τοποθέτηση ενδοπρόθεσης των χοληφόρων. Εάν η παρηγορητική θεραπεία είναι ο στόχος της θεραπείας και το προσδόκιμο ζωής είναι έβραν των 4-6 μηνών, τα

μεταλλικά στεντ παρέχουν καλύτερη αντοχή, καθώς οι ασθενείς υποβάλλονται σε λιγότερο συχνές επεμβατικές διαδικασίες και είναι πιο οικονομικά αποδοτικές σε σύγκριση με τα πλαστικά στεντ.(68-70)

Η σοβαρή χολαγγειίτιδα είναι η κύρια αιτία θανάτου ασθενών με αποφρακτικά χολαγγειοκαρκινώματα. Η παροχέτευση των χοληφόρων ή η χειρουργική επέμβαση με την κατασκευή μιας χολοπεπτικής αναστόμωσης είναι συχνά απαραίτητη. Εάν είναι δυνατόν, πρέπει να πραγματοποιηθεί φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) εκτός από τη χολική παροχέτευση. Η ενδοσκοπική αναδρομική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) είναι μια πολύτιμη μέθοδος θεραπείας για ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα, καθώς επιτρέπει την αποσυμφόρηση των χοληφόρων με τη χρήση πλαστικών ή μεταλλικών στεντ. Παρόλο που οι παρεμβάσεις της ERCP δεν μπορούν να θεραπεύσουν το χολαγγειοκαρκίνωμα, οι πρόοδοι στον τομέα της ERCP, συμπεριλαμβανομένης της φωτοδυναμικής θεραπείας και της εξάλειψης μέσω ραδιοσυχνότητων που κατευθύνονται μέσω της ERCP, είναι πιθανόν να προσφέρουν πλεονέκτημα στην επιβίωση και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με μη εξαιρέσιμη νόσο(72,73)

Η αναγνώριση νέων βιοδεικτών για αυτούς τους όγκους σε βιολογικά δείγματα είναι μια άλλη σημαντική μελλοντική κατεύθυνση. Οι γενετικές υπογραφές για το χολαγγειοκαρκίνωμα στον ορό, τη χολή ή τα κόπρανα, που είναι παρόμοιες με τις εξετάσεις κοπράνων DNA για τον καρκίνο του παγκρέατος, πρέπει να αξιολογηθούν. Η εξέταση των δειγμάτων χολής με κυτταρολογία και η ανάπτυξη ειδικών διαγνωστικών συστοιχιών που χρησιμοποιούν προηγμένες τεχνολογίες (π.χ. φασματομετρία μάζας ιοντισμού ηλεκτροψεκασμού, δισδιάστατη ηλεκτροφόρηση πηκτής, επιφανειακή εκρόφηση ή ιονισμός με λέιζερ, τσιπ πρωτεϊνών και ανάλυση πρωτεόνης) μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη. Η διαδικασία ποιότητας για την απόκτηση, επεξεργασία και ερμηνεία δειγμάτων πρέπει να τυποποιηθεί. Αυτές οι μελέτες θα πρέπει να ενισχυθούν για την αποσαφήνιση του ρόλου των βιοδεικτών στη βιολογία των όγκων (δηλαδή, ο ρόλος των miRNAs στη βιολογία του χολαγγειοκαρκινώματος). (80,81)Μια από αυτές θα μπορούσε να είναι η μελέτη των μοριακών οδών που οδηγούν στην εξέλιξη του χολαγγειοκαρκινώματος, που θα εστιάσει τις προσπάθειές μας σε μια προσέγγιση εξατομικευμένης ιατρικής για αυτόν τον καρκίνο. Οι πρόσφατες εργασίες που εξετάζουν τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος υπογραμμίζουν τη σχέση μεταξύ της χρήσης μετορμίνης και της μείωσης της συχνότητας εμφάνισης αυτής της νόσου σε ασθενείς με διαβήτη.(77)Αυτό το εύρημα είναι βιολογικά εύλογο επειδή η οδός σηματοδότησης mTOR που είναι στόχος της μετορμίνης φαρμακολογικά, είναι μέρος του ογκογονικού δικτύου του χολαγγειοκαρκινώματος. Έτσι, η χρήση της μετορμίνης μπορεί να είναι χημειοπαραγωγική και απαιτεί προοπτικές μελέτες, ειδικά εάν μπορεί να εντοπιστεί μια ομάδα υψηλού κινδύνου (π.χ. ένας γενετικά υψηλού κινδύνου πληθυσμός με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα). Μια άλλη νέα κατεύθυνση είναι η προσέγγιση της θεραπείας του όγκου στο πλαίσιο του μικροπεριβάλλοντός του. Συγκεκριμένα, αυξάνεται το ενδιαφέρον για τον ρόλο των συνδεδεμένων με τον καρκίνο ινοβλαστών (CAFs) στην πρόοδο του όγκου, στις μεταστάσεις και στην χημειοαντοχή.(78) Η έκφραση όγκου του α-SMA, χαρακτηριστικό των CAF, συσχετίστηκε αρνητικά με την επιβίωση των ασθενών με ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα. Η ενεργή διασταυρούμενη συζήτηση μεταξύ του μικροπεριβάλλοντος του καρκίνου και των CAF περιλαμβάνει παρακρινή και αυτοκρινή σηματοδότηση μέσω διαμόρφωσης αυξητικών παραγόντων και αναπτυξιακών οδών (Hedgehog). (78) Η στόχευση των CAF μπορεί να αποτελέσει πρόσθετη εστίαση για την ανάπτυξη νέων θεραπειών και η επιτυχία αυτής της προσέγγισης αναφέρθηκε σε ένα προ κλινικό μοντέλο που χρησιμοποιεί το BH3 μιμητικό, το navitoclax.(79)

5.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Υπάρχουν περιορισμοί που σχετίζονται με την παρούσα μελέτη. Αρχικά είναι μια μελέτη παρατήρησης άρα δεν μπορούμε να επάγουμε αιτιώδεις σχέσεις και επίσης δεν μπορούμε να ελέγξουμε όλους τους συγχυτικούς παράγοντες. Επίσης, είναι πιθανό να έχει δημιουργηθεί σφάλμα επιλογής, κατά την επιλογή των ασθενών από τα αρχεία του νοσοκομείου, ενώ τέλος το μέγεθος του δείγματος είναι αρκετά μικρό κάτι που συνεπάγεται μειωμένη ισχύ των στατιστικών μεθόδων.

6.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση και η θεραπεία των χολαγγειοκαρκινωμάτων παραμένει μια διεπιστημονική πρόκληση. Για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χολαγγειοκαρκινωμάτων. Χρησιμοποιούνται πολλαπλά εργαλεία απεικόνισης όπως υπέρηχοι, αξονική τομογραφία πολλαπλών λήψεων, μαγνητική τομογραφία καθώς και ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία για τη διάγνωση και τον εντοπισμό αυτών των όγκων. Μέχρι σήμερα, η χειρουργική εκτομή είναι η μοναδική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, οι περισσότεροι όγκοι είναι μη εξαιρεσιμοί. Ως εκ τούτου, μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών είναι κατάλληλο για θεραπευτική αγωγή. (74,75) Για την καλύτερη φροντίδα και θεραπεία των ασθενών με χολαγγειοκαρκινώματα απαιτείται διεπιστημονική προσέγγιση και για να επιτευχθεί πρόοδος στη θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμπεριληφθούν σε προοπτικές κλινικές δοκιμές για να εφαρμοστούν νέες προσεγγίσεις(75),όπως, η αναγνώριση νέων βιοδεικτών για αυτούς τους όγκους σε βιολογικά δείγματα ,που μπορεί να αποτελέσει μια άλλη σημαντική μελλοντική κατεύθυνση. Στο εγγύς μέλλον θα μπορούσαμε να προσφέρουμε στους ασθενείς μας μια εξατομικευμένη θεραπεία βασισμένη στη μετάλλαξη των γονιδίων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη του συγκεκριμένου καρκίνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Medline ® Abstract for Reference 1 of 'Epidemiology, pathogenesis, and classification of cholangiocarcinoma'

1.Nagorney DM, Pawlik TM, Chun YS, et al.. Perihilar bile ducts.. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.

2.Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD Ann Surg. 2007;245(5):755.

3.Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Bismuth H, Nakache R, Diamond T Ann Surg. 1992;215(1):31

4.Aloia T, Pawlik TM, Taouli B, et al.. Intrahepatic bile ducts. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.295.

5.New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien PA Hepatology. 2011;53(4):1363.

6.Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma John Bridgewater¹, Peter R. Galle², Shahid A. Khan³, Josep M. Llovet^{4,5}, Joong-Won Park⁶, Tushar Patel⁷, Timothy M. Pawlik⁸, Gregory J. Gores⁹ Journal of Hepatology 2014 vol

7.Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? Khan SA, Emadossady S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, Toledano MB J Hepatol. 2012;56(4):848. Epub 2011 Dec 13.

8.Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA Gastroenterology. 2005;128(3):620.

9.Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, Friis S, Sørensen HT J Natl Cancer Inst. 2007;99(11):895.

10.Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. Vauthey JN, Blumgart LH Semin Liver Dis. 1994;14(2):109.

Department of Surgery, University of Florida, Gainesville 32610-0286.

11. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. Chapman RW *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:308.
12. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL *Ann Surg*. 1996;224(4):463.
13. Hepatic intraductal oncocytic papillary carcinoma. Martin RC, Klimstra DS, Schwartz L, Yilmaz A, Blumgart LH, Jarnagin W *Cancer*. 2002;95(10):2180.
14. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies. Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3531. Epub 2010 Jun 14.
15. Cholangiocarcinoma. Razumilava N, Gores GJ *Lancet*. 2014;383(9935):2168. Epub 2014 Feb 26.
16. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. Schlitter AM, Born D, Bettstetter M, Specht K, Kim-Fuchs C, Riener MO, Jeliaskova P, Sipos B, Siveke JT, Terris B, Zen Y, Schuster T, Höfler H, Perren A, Klöppel G, Esposito I *Mod Pathol*. 2014 Jan;27(1):73-86. Epub 2013 Jul 05.
17. Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S, Itoh T, Itatsu K, Nakanuma Y *Hum Pathol*. 2008;39(8):1153.
18. Invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. Hoang MP, Murakata LA, Katabi N, Henson DE, Albores-Saavedra J *Mod Pathol*. 2002;15(12):1251.
19. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies. Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3531. Epub 2010 Jun 14.
20. p16INK4a promoter mutations are frequent in primary sclerosing cholangitis (PSC) and PSC-associated cholangiocarcinoma. Tanai M, Higuchi H, Burgart LJ, Gores GJ *Gastroenterology*. 2002;123(4):1090.

21. Frequency of p16(INK4A) alterations and K-ras mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver. Tannapfel A, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Köckerling F, Hauss J, Wittekind C *Gut*. 2000;47(5):721.
22. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, Schenkein DP, Hezel AF, Ancukiewicz M, Liebman HM, Kwak EL, Clark JW, Ryan DP, Deshpande V, Dias, Santagata D, Ellisen LW, Zhu AX, Iafrate AJ *Oncologist*. 2012;17(1):72-9. Epub 2011 Dec 16.
22. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, Conner EA, Gillen MC, Roskams T, Roberts LR, Factor VM, Thorgeirsson SS *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):1021-1031.e15. Epub 2011 Dec 13.
23. Cholangiocarcinoma—controversies and challenges Tushar Patel *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr; 8(4): 189–200. doi: [10.1038/nrgastro.2011.20]
24. Adverse events associated with ERCP. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lightdale JR, Qumseya BJ, Shaikat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):32. Epub 2016 Aug 18.
25. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: utilisation and outcomes in a 10-year population-based cohort. Coelho-Prabhu N, Shah ND, Van Houten H, Kamath PS, Baron TH *BMJ Open*. 2013;3(5) Epub 2013 May 31.
26. https://en.wikipedia.org/wiki/Endoscopic_retrograde_cholangiopancreatography
27. Quantitative assessment of procedural competence. A prospective study of training in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Jowell PS, Baillie J, Branch MS, Affronti J, Browning CL, Bute BP *Ann Intern Med*. 1996;125(12):983.
28. ERCP core curriculum. Chutkan RK, Ahmad AS, Cohen J, Cruz-Correa MR, Desilets DJ, Dominitz JA, Dunkin BJ, Kantsevoy SV, McHenry L Jr, Mishra G, Perdue D, Petrini JL, Pfau PR, Savides TJ, Telford JJ, Vargo JJ, ERCP Core Curriculum prepared by the ASGE Training Committee *Gastrointest Endosc*. 2006 Mar;63(3):361-76.

29. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention. Huibregtse K *N Engl J Med*. 1996;335(13):961.
30. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): core curriculum. ASGE Training Committee, Jorgensen J, Kubiliun N, Law JK, Al-Haddad MA, Bingener-Casey J, Christie JA, Davila RE, Kwon RS, Obstein KL, Qureshi WA, Sedlack RE, Wagh MS, Zanchetti D, Coyle WJ, Cohen J *Gastrointest Endosc*. 2016;83(2):279. Epub 2015 Dec 18.
31. When trainees reach competency in performing ERCP: a systematic review. Shahidi N, Ou G, Telford J, Enns R *Gastrointest Endosc*. 2015 Jun;81(6):1337-42. Epub 2015 Apr 1
32. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, Ruppert T, Katalinic A, Hahn EG, Ell C *Gastrointest Endosc*. 1999;50(5):628.
33. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM *N Engl J Med*. 1996;335(13):909.
34. Initial validation of a simple, nonbiological, mechanical ERCP training model for cannulation and stent placement. Jovanovic I, Fry LC, Rustemovic N, Bilic B, Ivekovic H, D'Assunção M, Mönkemüller K *Endoscopy*. 2015;47 Suppl 1 UCTN:E585. Epub 2015 Dec 15.
35. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO, Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):1.
36. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO, Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):1.
37. Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. Cotton PB *Gastrointest Endosc*. 2006;63(3):378.
38. The ERCP-related lawsuit: "Best avoid it!". Frakes JT *Gastrointest Endosc*. 2006;63(3):385.

39. Appropriate use of GI endoscopy.-ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Fukami N, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RS, Dominitz JA, Cash BD

40. Is the supine position as safe and effective as the prone position for endoscopic retrograde cholangiopancreatography? A prospective randomized study. Terruzzi V, Radaelli F, Meucci G, Minoli G *Endoscopy*. 2005;37(12):1211.

41. The efficacy and safety of the left lateral position for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Park TY, Choi SH, Yang YJ, Shin SP, Bang CS, Suk KT, Baik GH, Kim DJ *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(5):296.

42. Dietary approaches following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A survey of selected endoscopists. Ferreira LE, Topazian MD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Baron TH *World J Gastrointest Endosc*. 2010;2(12):397.

43. Safety and efficacy of early feeding based on clinical assessment at 4 hours after ERCP: a prospective randomized controlled trial. Park CH, Jung JH, Hyun B, Kan HJ, Lee J, Kae SH, Jang HJ, Koh DH, Choi MH, Chung MJ, Bang S, Park SW *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):1040. Epub 2017 Sep 28.

44. Features that may predict hospital admission following outpatient therapeutic ERCP. Ho KY, Montes H, Sossenheimer MJ, Tham TC, Ruymann F, Van Dam J, Carr-Locke DL *Gastrointest Endosc*. 1999;49(5):587.

45. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman GA *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1553.

46. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA, European Society of Gastrointestinal Endoscopy *Endoscopy*. 2010;42(6):503.

47. Outcomes of endoscopy procedures: struggling towards definitions. Cotton PB *Gastrointest Endosc*. 1994;40(4):514

48. Better definition of endoscopic complications and other negative outcomes. Fleischer DE *Gastrointest Endosc*. 1994;40(4):511.

49. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):383.
50. Complications of ERCP Copyright © 2012 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy 0016-5107/\$36.00 doi:10.1016/j.gie.2011.07.010
51. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39:793-801.
- 52.. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-8.
53. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A *Gastrointest Endosc.* 1998;48(1):1.
54. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Aliperti G *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996;6(2):379.
55. Incidence of pancreatitis in patients undergoing sphincter of Oddi manometry (SOM). Maldonado ME, Brady PG, Mamel JJ, Robinson B *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):387.
56. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB *Lancet.* 1994;344(8938):1655.
57. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D *Br J Surg.* 1988;75(12):1166.
58. Choice of palliation for malignant hilar biliary obstruction. Lai EC, Chu KM, Lo CY, Fan ST, Lo CM, Wong J *Am J Surg.* 1992;163(2):208.
59. Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach. Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Farnell MB *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(4):273.

60. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprostheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. Piñol V, Castells A, Bordas JM, Real MI, Llach J, Montañà X, Feu F, Navarro S *Radiology*. 2002;225(1):27.
61. Vauthey JN, Blumgart L. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Seminars in liver disease*. 1994;14:109–14. [[PubMed](#)]
62. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8:512–22. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
63. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of surgery*. 1996;224:463–73. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
64. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*. 2002;51:VI1–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
65. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001;33:1353–7. [[PubMed](#)]
66. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, Toledano MB. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *Journal of hepatology*. 2012;56:848–54. [[PubMed](#)]
67. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. ABC-02 Trial Investigators Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1273–81. [[PubMed](#)]
68. Liberato MJ, Canena JM. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:103. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
69. Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, Cotton PB. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:466–71. [[PubMed](#)]

70. Wadsworth CA, Westaby D, Khan SA. Endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:305–11. [PubMed]
73. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463–473. discussion 473. [PMC free article] [PubMed]
74. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index Mirna H Farhat, Ali I Shamseddine, Ayman N Tawil, Ghina Berjawi, Charif Sidani, Wael Shamseddeen, and Kassem A Barada *World J Gastroenterol* 08 May 28; 14(20): 3224–3230. Published online 2008 May 28. doi: [10.3748/wjg.14.3224]
75. Interdisciplinary diagnosis of and therapy for cholangiocarcinoma]. Kolligs FT1, Zech CJ, Schönberg SO, Schirra J, Thasler W, Graeb C, Beuers U, Wilkowski R, Jacobs T, Böck S, Berster J, Heinemann V, Schäfer C. *Z Gastroenterol*. 2008 Jan;46(1):58-68. doi: 10.1055/s-2007-963530
76. Cholangiocarcinoma Nataliya Razumilava and Gregory J Gores Author information Copyright and License information Disclaimer .Author manuscript Lancett; available in PMC 2014 Jun 24. Published in final edited form as: *Lancet*. 2014 Jun 21; 383(9935): 2168–2179. Published online 2014 Feb 26. doi: [10.1016/S0140-6736(13)61903-0]
77. Chaiteerakij R, Yang JD, Harmsen WS, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. *Hepatology*. 2013;57:648–55. [PMC free article] [PubMed]
78. Sirica AE. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:44–54. [PubMed]
79. Mertens JC, Fingas CD, Christensen JD, et al. Therapeutic effects of deleting cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Cancer Res*. 2013;73:897–907. [PMC free article] [PubMed]
80. Kisiel JB, Yab TC, Taylor WR, et al. Stool DNA testing for the detection of pancreatic cancer: assessment of methylation marker candidates. *Cancer*. 2012;118:2623–31. [PMC free article] [PubMed]
81. Takahashi K, Yan I, Wen HJ, Patel T. microRNAs in liver disease: from diagnostics to therapeutics. *Clin Biochem*. 2013;46:946–52.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1

Perihilar bile duct cancer TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)

T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> /high-grade dysplasia
T1	Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue
T2	Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue, or tumor invades adjacent hepatic parenchyma
T2a	Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue
T2b	Tumor invades adjacent hepatic parenchyma
T3	Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery
T4	Tumor invades the main portal vein or its branches bilaterally, or the common hepatic artery; or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement

Regional lymph nodes (N)

N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One to three positive lymph nodes typically involving the hilar, cystic duct, common bile duct, hepatic artery, posterior pancreatoduodenal, and portal vein lymph nodes
N2	Four or more positive lymph nodes from the sites described for N1

Distant metastasis (M)

M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Prognostic stage groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2a-b	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Any T	N1	M0	IIIC
Any T	N2	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Πίνακας 2

Distal bile duct cancer TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)

T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> /high-grade dysplasia
T1	Tumor invades the bile duct wall with a depth less than 5 mm
T2	Tumor invades the bile duct wall with a depth of 5 to 12 mm
T3	Tumor invades the bile duct wall with a depth greater than 12 mm
T4	Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery

Regional lymph nodes (N)

N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes

Distant metastasis (M)

M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Prognostic stage groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	IIIA
T3	N0	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	Any N	M1	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing

Πίνακας 3

Intrahepatic bile duct cancer TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)

T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (intraductal tumor)
T1	Solitary tumor without vascular invasion, ≤ 5 cm or > 5 cm
T1a	Solitary tumor ≤ 5 cm without vascular invasion
T1b	Solitary tumor > 5 cm without vascular invasion
T2	Solitary tumor with intrahepatic vascular invasion or multiple tumors, with or without vascular invasion
T3	Tumor perforating the visceral peritoneum
T4	Tumor involving local extrahepatic structures by direct invasion

Regional lymph nodes (N)

N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis present

Distant metastasis (M)

M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present

Prognostic stage groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Any T	N1	M0	IIIB
Any T	Any N	M1	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control

Classification of site, timing, and severity of complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

Site	
Focal	Occurring at the point of endoscopic contact
Nonspecific	Occurring in organs not traversed or treated
Timing	
Immediate	Occurring during ERCP
Early	Evident within the recovery period
Delayed	Focal (occurring within 30 days)
	Nonspecific (first symptom presenting within 3 days)
Late	Evident after months or years
Criteria for severity	
Length of stay	
Mild	≤3 nights
Moderate	4 to 10 nights
Severe	>10 nights, ICU admission, or surgery
Fatal	Death attributable to the procedure within 30 days (or longer if under continued in-patient treatment for the complication)
Other indices of severity	
Need for blood transfusion	
Additional interventions (endoscopic or radiologic)	
Total length of stay	
Permanent residual disability	

Data from: Cotton PB, *Gastrointest Endosc* 1994; 40:514 and Aliperti G, et al, *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6:379.

Grading system for the major complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic sphincterotomy

	Mild	Moderate	Severe
Pancreatitis	Amylase at least three times normal at more than 24 hours after the procedure, requiring admission or prolongation of planned admission to two to three days	Hospitalization of 4 to 10 days	Hospitalization of more than ten days, hemorrhagic pancreatitis, phlegmon or pseudocyst, or intervention (percutaneous drainage or surgery)
Bleeding	Clinical (not just endoscopic) evidence of bleeding, hemoglobin drop <3 g, and no need for transfusion	Transfusion (four units or less), no angiographic intervention or surgery	Transfusion (five units or more) or intervention (angiographic or surgical)
Cholangitis	Temperature of >38°C for 24 to 48 hours	Febrile or septic illness requiring more than three days of hospital treatment or endoscopic or percutaneous intervention	Septic shock or surgery
Perforation	Possible, or only very slight leak of fluid or contrast, treatable by fluids and suction for three days or less	Any definite perforation treated medically for 4 to 10 days	Medical treatment for more than 10 days, or intervention (percutaneous or surgical)

Adapted with permission from: Cotton PB, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: An attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37:383.