

Endoskopsko liječenje bolesti gušterače

Endoscopic Treatment of Pancreatic Diseases

Milan Kujundžić

Zavod za gastroenterologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB Dubrava

10000 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

Sažetak Uz medikamentnu i kiruršku terapiju u liječenju bolesti gušterače sve važnije mjesto ima endoskopska terapija. Za neke bolesti gušterače to je terapijska metoda izbora, a za neke pak pomoćna metoda na koju se nadovezuje kirurška terapija. Endoskopska terapija provodi se u bolestima gušterače s reperkusijama na samu gušteraču, ali i u onim bolestima gušterače koje dovode do stenoze bilijarnog stabla s posljedičnim ikterusom i kolestazom. Endoskopski plasman stenta u takvim slučajevima omogućuje primjenu drugih oblika liječenja ili je pak to trajno rješenje. Osim u terapiji bolesti gušterače endoskopske tehnike imaju vrlo važno mjesto i u dijagnostici bolesti gušterače.

Ključne riječi: bolesti gušterače, endoskopska terapija, ERCP, stentovi

Summary Along with drug and surgical therapy, endoscopic techniques are increasingly used in the treatment of pancreatic diseases. For some pancreatic diseases, it is a therapeutic method of choice, and for some, however, an auxiliary method followed by a surgical therapy. Endoscopic therapy is used in pancreatic diseases having repercussions on the pancreas itself, but also in those pancreatic diseases that lead to biliary tree stenosis with consequent icterus and cholestasis. Endoscopic placement of stent in such cases enables the use of other forms of treatment or it represents a permanent solution. In addition to the therapy of pancreatic diseases, endoscopic techniques also play a very significant role in their diagnosis.

Key words: pancreatic diseases, endoscopic therapy, ERCP, stents

Liječenje endoskopskim tehnikama vrlo je često metoda izbora ili jedna od vrlo korisnih metoda u liječenju niza bolesti gušterače (1). Naime, prije su bolesti gušterače bile liječene konzervativno, dakle lijekovima, ili kirurški. Zadnjih dvadesetak godina endoskopskim se tehnikama postižu izvrsni rezultati u brojnim bolestima gušterače (tablica 1) (2). K tomu valja spomenuti da endoskopske tehnike, kao što su endoskopski ultrazvuk (EUZ) i endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) imaju vrlo važnu ulogu i u dijagnostici bolesti gušterače i njihovih komplikacija. Istina, valja reći da je uz endoskopske tehnike i dalje potrebna kvalitetna konzervativna terapija, ili pak da se na neke od endoskopskih zahvata nadovezuju kirurški zahvati (tablica 2). Upravo endoskopske tehnike nerijetko omogućuju pozitivan ishod konzervativnom ili kirurškom liječenju, što bez endoskopskog liječenja ne bi bilo moguće ili bi rezultati bili puno lošiji.

Tablica 1. Bolesti gušterače koje se liječe endoskopskim tehnikama

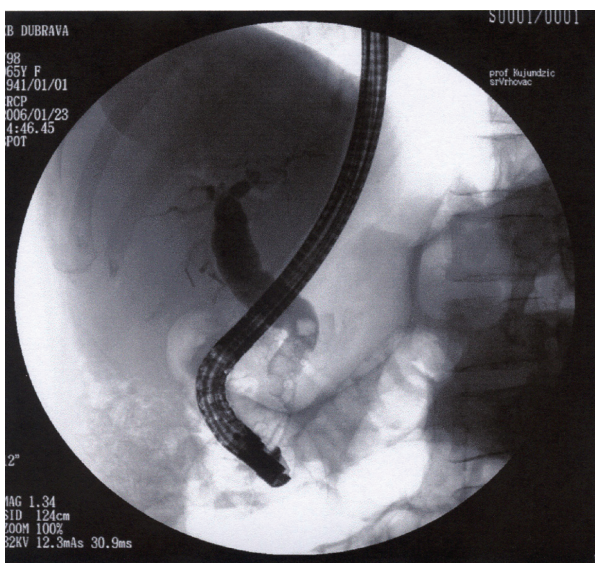
- Bilijarni pankreatitis (koledoholitijaza)
- Stenozirajući papilitis i disfunkcija mišića Vaterove papile
- Tumori Vaterove papile
- Jukstapapilarni divertikul
- Opstrukcijski pankreatitis (kamenci u glavnome pankreasnom vodu)
- Kronični pankreatitis (bol)
- Tumori gušterače
- Pseudociste
- Fistula
- Trauma

Tablica 2. Bolesti gušterače koje dovode do stenoze koledohusa i u čijem se liječenju rabe endoskopske tehnike

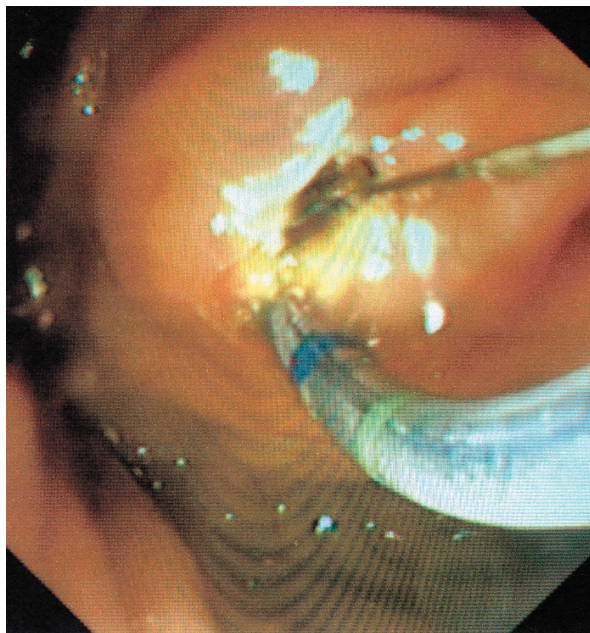
- Stenoza koledohusa prouzročena kroničnim kalcificirajućim pankreatitisom
- Stenoza koledohusa zbog akutne upale gušterače
- Stenoza koledohusa prouzročena pseudocistom u području glave ili trupa gušterače
- Stenoza koledohusa zbog karcinoma gušterače

Bilijarni pankreatitis (koledoholitijaza)

Akutna upala gušterače najčešće je prouzročena, osim alkoholom, žučnim kamencima te tada govorimo o bilijarnom pankreatitisu. U RH čak 70% akutnih upala gušterače u žena uzrok ima u žučnim kamencima. U muškaraca je taj postotak oko 40%. Poglavitno je česta upala gušterače kada se žučni kamenci nalaze u koledohusu (koledoholitijaza). Nerijetko u pacijenata s koledoholitijazom kamenac stoji zaglavljnjen u završnom dijelu glavnoga žučnog voda, dakle pred Vaterovom papilom (slika 1). U takvih pacijenata razvije se slika akutne upale gušterače i ako ne dođe do dekompresije u pankreasnom kanalu, upala gušterače se pojačava s neizvjesnim ishodom. U takvim slučajevima ERCP je terapijska metoda izbora. Naime, već endoskopski se vidi velika edematозна papila koja prominira u lumen dvanaesnika. Nakon kanulacije Vaterove papile i prikaza bilijarnog stabla s konkrementima u lumenu potrebno je učiniti sfinkterotomiju (električnim nožem razrezati papilu te košaricom ili balonom odstraniti konkrement (slika 2). Promptno dolazi do poboljšanja stanja bolesnika te u vrlo kratkom vremenu dolazi do nestanka znakova upale gušterače (3). Blagodat ovog zahvata, osim brzog terapijskog učinka, jest i u činjenici što se sve radi endoskopski,



Slika 1. ERCP – kamenci pred papilom koji često izazivaju upalu gušterače



Slika 2. Endoskopski izgled papile s plasiranim nožem za njezino rezanje (sfinkterotom)

dakle nema otvaranja trbuha, zahvat traje do pola sata, boravak u bolnici je svega nekoliko dana (4). Sam zahvat nosi određeni rizik od krvarenja, što se rijetko događa, a ako se i dogodi, krvarenje se zaustavi endoskopskim uštrcavanjem adrenalina ili stavljanjem klipse (5).

Stenozirajući papilitis i disfunkcija mišića Vaterove papile

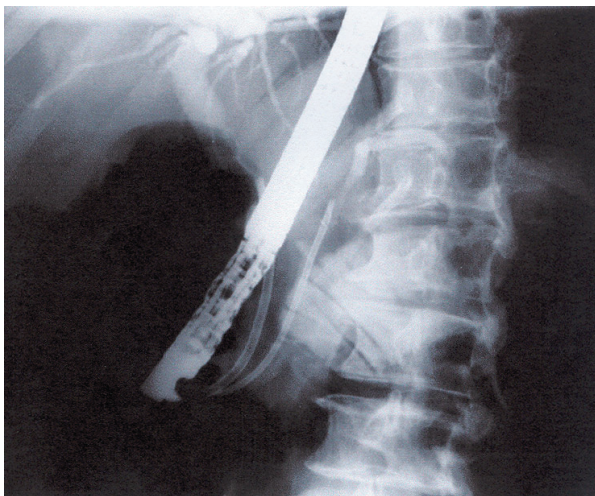
Upala, fibroza i disfunkcija papile, odnosno Oddijeva sfinktera, za posljedicu imaju suženje izlaznog kanala, a što pak, uz kolestazu, može dovesti do pankreatitisa. Uzroci ovakvim promjenama na papili su kamenci, upala gušterače, bilijarna infekcija ili pak manipulacija instrumentima. Ako terapija nitratima, nitroglicerinom ili blokatorima kalcijevih kanala ne da rezultate, indicirano je učiniti sfinkterotomiju kojom se postiže pozitivan terapijski učinak u više od 50% slučajeva (6).

Tumori Vaterove papile

U području Vaterove papile mogu nastati tumori koji svoje ishodište imaju u glavi gušterače (češće iz epitela kanala nego iz stanica acinusa), distalnom koledohusu, epitelu same papile ili epitelu dvanaesnika. Svi ovi tumori otprilike imaju jednak klinički učinak, to jest mogu dovesti do kolestaze ili do smetnji drenaže iz pankreatikusa. Međutim, prognoza se i te kako razlikuje ovisno o ishodištu. Više od 80% tumora kojima je ishodište epitel papile i više od 50% tumora kojima je ishodište epitel dvanaesnika operabilno je i ima jako dobru prognozu. Tumori s podrijetlom u stanicama gušterače imaju jako lošu prognozu.

Kod ovakvih tumora endoskopske tehnike imaju značajno dijagnostičko i terapijsko mjesto. **ERCP**-om se može prikazati sama papila, dužina zahvaćenosti tumorskim procesom duktusa pankreatikusa i koledohusa, a isto tako se četkicom može uzeti obrisak za citološku analizu, odnosno kliještima za patohistološku analizu (7). U procjeni proširenosti i resektabilnosti tumora, uz spiralni CT, vrlo važno mjesto ima **endoskopski ultrazvuk (EUZ)**.

U terapijskom smislu kada postoje smetnje bilijarne i pankreatične drenaže, potrebno je učiniti **ERCP** i **plasi-rati stentove u koledohus i pankreatikus** (slika 3) čime se privremeno (do operacije) ili trajno (do kraja života) rješava drenaža iz jetre i gušterače (8). Naravno, najbolje je rješenje, ako je moguće, učiniti resekciju tumora. Obično je to operacija kojom se reseciraju gušterača i dvanaesnik – Whippleova operacija. Ako tumor nije resektabilan ili stanje bolesnika ne dopušta tako velik kirurški zahvat, privremeni se učinak može postići **endoskopskom foto-dinamskom terapijom**. Pri ovakvom zahvatu endoskopski se na tumor usmjerava crvena svjetlost od 630 nm, a senzitivnost tumora na nju povećava se davanjem pacijentu hematoporfirina intravenski (9).

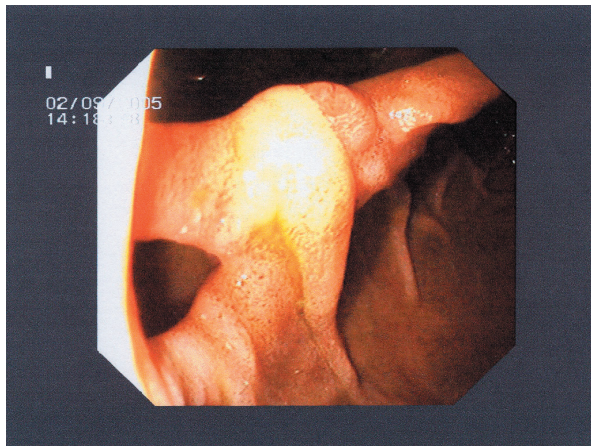


Slika 3. Stentovi plasirani u koledohus i pankreatikus

Jukstapapilarni divertikul

Papila smještena u divertikulu može biti uzrokom otežanoj bilijarnoj i pankreatičnoj drenaži (slika 4). Tako smještena papila može biti uzrokom povećanom riziku od koledoholitijaze, a u iznimnim slučajevima i uzrokom upali gušterače (10). Naime, zbog smetnji drenaže iz gušterače dolazi do povišenog intraduktalnog tlaka, što pak za posljedicu ima upalu gušterače (11).

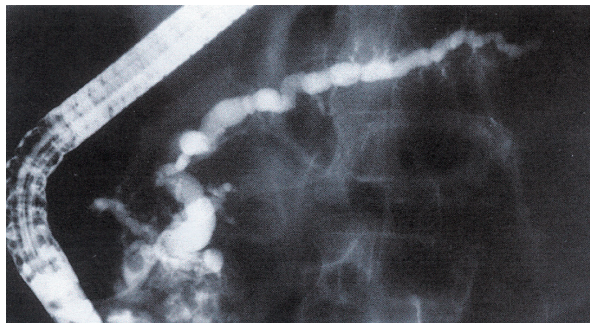
U takvim slučajevima **sfinkterotomija** može biti terapijska metoda izbora. Naime, sfinkterotomijom dolazi do bolje drenaže iz gušterače i sprječavanja recidiva pankreatitisa.



Slika 4. Endoskopski izgled jukstapapilarnog divertikula

Opstruktivski pankreatitis (kamenci u glavnome pankreasnom vodu)

Uzrok opstruktivskom pankreatitisu mogu biti kamenci u pankreasnom vodu (slika 5). Oni se najčešće mogu izvaditi tako da se pri ERCP-u u glavni pankreatični vod plasira **balon ili Dormia košarica** koji odstrane kamence. Prethodno je potrebno učiniti sfinkterotomiju. Međutim, vrlo često su ovakvi kamenci fiksirani te je za njihovu ekstrakciju prethodno potrebno učiniti fragmentaciju. Za to se najčešće rabi ekstrakorporalna litotripsija vođena ultrazvučno (ESWL). Mrvljenje se može postići i intraduktalnim litotriptorom. I ovdje je prethodno potrebno učiniti sfinkterotomiju kako bi kamenci lakše izašli iz kanala.

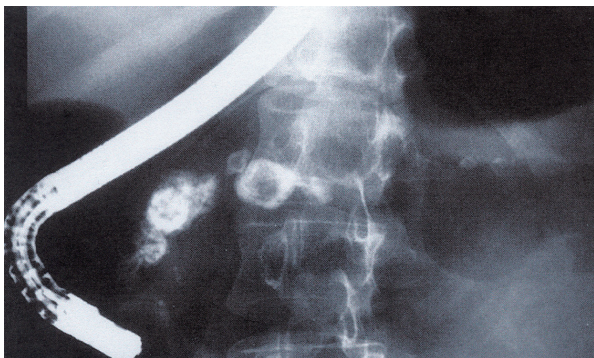


Slika 5. Kamenac u pankreasnom vodu s posljedičnom dilatacijom voda

Kronični pankreatitis (bol)

Najčešći, i najveći, problem koji imaju pacijenti s kroničnim pankreatitisom jest bol. Bol obično nastupa u vrijeme ili neposredno nakon objeda, a locirana je oko pupka i u epigastriju. Nerijetko pacijenti s kroničnim pankreatitisom navode stalnu bol koja slabo popušta na analgetike, pa čak i na narkotike. Ako nije postignut učinak u liječenju boli strogom apstinencijom od alkohola, poštudnom dijetom,

primjenom preparata pankreasnih enzima i analgeticima s perifernim i centralnim djelovanjem, a prije kirurškog liječenja, može se pokušati liječenje boli **intervencijskom endoskopijom**. U takvim slučajevima pacijentima se učini endoskopska retrogradna pankreatografija (ERP), odnosno prikaže se pankreatični kanal u kojem se nađe jedno ili više suženja (slika 6). Takva suženja mogu se premostiti plastičnim stentom. Nakon plasiranja plastičnog stenta u većini slučajeva dolazi do smanjivanja ili nestanka boli (12). Ovim načinom ne postiže se trajno rješenje. Ako je pacijent sposoban podnijeti kirurški zahvat, kod njega se izvodi drenažna operacija gdje se pankreatični vod spaja na vijugu jejunuma, ili se pak izvodi poštedna resekcija gušterače. Ako opće stanje pacijenta ne dopušta kirurški zahvat, takvi pacijenti stalno ostaju sa stentom u gušterači koji se mijenja svaka 3-4 mjeseca ili u slučaju začepjenja.



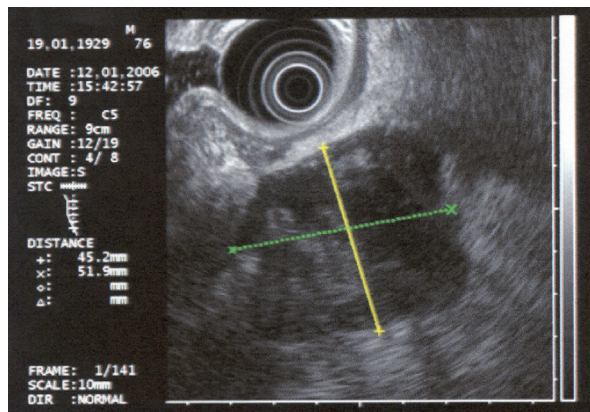
Slika 6. Sužen i proširen pankreatični vod u kroničnoj upali gušterače

Tumori gušterače

Najčešći tumor gušterače (oko 85%) jest karcinom podrijetlom iz egzokrinog dijela gušterače. Dijagnoza se, gotovo redovito, postavlja vrlo kasno, to jest u fazi kada je proces već uznapredovao. U trenutku postavljanja dijagnoze tumor je resektabilan u svega 10-15% slučajeva. U ostalim slučajevima u terapijskom smislu na raspolaganju ostaju kemoterapija i radioterapija koje su vrlo slabo učinkovite. Kod tumora gušterače lociranih u glavi i trupu vrlo česta posljedica je svrbež, ikterus i kolestaza. O endoskopskom rješavanju ove problematike bit će poslije riječ. Tumori smješteni u području glave i trupa za posljedicu mogu imati začepjenje glavnoga pankreatičnog voda s njegovom dilatacijom prema repu, a na što se mogu nadovezati nemogućnost drenaže pankreatičnog soka i bol. Kao palijativna metoda privremeni se učinak postiže **endoskopskim plasiranjem plastičnog stenta** u pankreatični kanal (13, 14). Na taj način popravljaju se kvaliteta preostalog života, to jest može doći do privremenog smanjenja boli i uspostavljanja egzokrine funkcije gušterače.

Pseudociste gušterače

Pseudociste gušterače obično su posljedica akutnoga nekrotizirajućeg pankreatitisa ili recidiva akutne upale na podlozi kroničnog pankreatitisa. Pseudocista ponekad može biti posljedica traume gušterače. Pseudociste obično spontano regresiraju, međutim, nerijetko svojom veličinom mogu pritiskati pankreatični kanal ili okolne strukture, ili pak u njima može nastati apsces. Obično se čeka da stijenka pseudociste sazrije i onda se pristupi njihovoj drenaži, koja može biti perkutana pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a, ili pak endoskopska. U novije vrijeme, posebice s razvitkom endoskopskog ultrazvuka, sve se češće pribjegava **endoskopskoj drenaži pseudocista gušterače**. Ovisno o anatomske poziciji endoskopska drenaža se vrši *transmuralnim putem* (kroz stijenku želuca ili dvanaesnika – kada je locirana u području glave ili trupa gušterače) ili *transpapilarnim putem* (kroz pankreatični kanal – kada je locirana u području repa gušterače). Endoskopskim ultrazvukom precizno se određuje mjesto pseudociste i najkraći put kojim se njoj može pristupiti, a uključivanjem doplera izbjegavaju se krvne žile (slika 7). Potom se dijatermičkom žicom ili sfinkterotomom napravi komunikacija između pseudociste i želuca ili dvanaesnika. Na kraju se stavi stent koji osigurava stalnu drenažu iz pseudociste u šuplji organ.



Slika 7. Pseudocista gušterače prikazana endoskopskim ultrazvukom

Fistule i trauma pankreatičnog kanala

Najčešći uzrok fistulama pankreatičnog kanala i istjecanju pankreatičnog soka u trbušnu šupljinu je upala gušterače. Ponekad je to posljedica kirurškog zahvata. U rijetkim slučajevima uzrok može biti trauma (15). Za egzaktan dokaz postojanja fistule odnosno potvrdu curenja pankreatičnog soka potrebno je učiniti **ERCP**. Terapijska metoda izbora je kirurški zahvat gdje se otvor vrlo uspješno može zatvoriti cijanoakrilatnim ljepilom (Histoacrylom). Alternativni oblik liječenja može biti **endoskopsko plasiranje plastičnog stenta u pankreatični kanal** (2).

Bolesti gušterače koje dovode do stenoze koledohusa i u čijem se liječenju rabe endoskopske tehnike

Stenoza koledohusa prouzročena kroničnim kalcificirajućim pankreatitisom, stenoza koledohusa zbog akutne upale gušterače, stenoza koledohusa prouzročena pseudocistom u području glave ili trupa gušterače i stenoza koledohusa zbog karcinoma gušterače jesu bolesti gušterače koje mogu dovesti do ikterusa i kolestaze s posljedicama koje se na njih nadovezuju. U svim tim stanjima endoskopske tehnike mogu poslužiti kao privremeno ili trajno terapijsko rješenje u razrješenju ikterusa.

Akutna upala gušterače ponekad privremeno može dovesti do kompresije na koledohus s posljedičnim ikterusom i kolestazom. U tom slučaju privremeni **endoskopski plasman plastičnog stenta** promptno razrješava kolestazu i ubrzava oporavak bolesnika. Nakon desetak dana stent se endoskopski odstrani.

Kronični kalcificirajući pankreatitis nerijetko pritišće koledohus s posljedičnom kolestazom, pa čak i razvitkom sekundarne bilijarne ciroze, ako se opstrukcija pravodobno ne razriješi. Terapijska metoda izbora, privremena ili stalna, a što je pak ovisno o stanju bolesnika, jest **endoskopski plasman plastičnog ili metalnog stenta**. Obično se prvo plasira plastični stent koji razriješi kolestazu. Ako stanje bolesnika ne dopušta kirurški zahvat, a životna prognoza je loša, kako bi se izbjegla česta zamjena stenta, u sljedećem aktu može se plasirati metalni stent kao trajno rješenje (16).

Veća pseudocista u području glave ili trupa gušterače može napraviti kompresiju na koledohus s posljedičnim

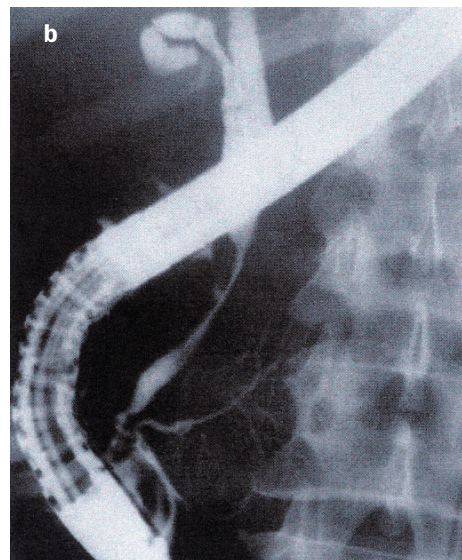
ikterusom i kolestazom. I u ovim slučajevima **endoskopski plasman plastičnog stenta** rješava problem dok se čeka maturacija pseudociste i njezino endoskopsko, perkutano ili kirurško zbrinjavanje. Kasnije se bilijarni stent lako endoskopski odstrani.

Karcinom gušterače, uz kamence, najčešći je uzrok opstrukciji koledohusa. S obzirom na to da je u većini slučajeva u trenutku postavljanja dijagnoze, poglavito ako već perzistira kolestaza, proces inoperabilan, **endoskopski plasman bilijarnog stenta** terapijska je metoda izbora koja omogućuje produljenje života i primjenu kemoterapije i radioterapije (slika 8a i 8b). Inače ako se ikterus ne razriješi, pacijent vrlo brzo umire zbog posljedičnog zatajenja jetre. U većine ovakvih bolesnika najbolje je odmah plasirati metalni bilijarni stent (17, 18).

Ponekad se zbog uznapredovalosti procesa i suženja lumena dvanaesnika vrlo otežano može pristupiti papili i njezinoj kanulaciji. Stoga u takvim slučajevima rabimo **kombinaciju perkutane i endoskopske (tzv. rendez vous) tehnike**. Dakle, u takvim se slučajevima perkutano nabode žučni vod kroz koji se onda sprovede žica u dvanaesnik i preko koje se kasnije endoskopski izvrši kanulacija papile i plasira bilijarni stent (19).

Zaključak

Iz iznesenoga je razvidno da endoskopske tehnike, uz dijagnostičku, imaju vrlo veliku terapijsku valjanost u brojnim bolestima gušterače. Za njihovu primjenu potrebna je velika vještina i iskustvo endoskopičara, kao i skupa oprema. U nekim slučajevima endoskopska terapija je privremeno, u drugima trajno, a u trećima jedino terapijsko rješenje. U svakom slučaju, endoskopske tehnike znače velik pomak u liječenju bolesti gušterače.



Slika 8. a) Stenoza koledohusa i pankreatikusa zbog karcinoma glave gušterače; b) Kroz stenozu distalnog koledohusa plasiran bilijarni stent koji omogućava drenažu žuči

Literatura

1. SHERLOCK S, DOOLEY J. Disease of the ampulla of Vater and Pancreas. U: Diseases of the liver and biliary system. Eleventh edition, London: Blackwell Publishing Company; 2002.
2. SOEHENDRA N, BINMOELLER KF, SEIFERT H, SCHREIBER HW. Therapeutic endoscopy. Stuttgart – New York: Thieme; 1998.
3. ENNS R, BAILLIE J. The treatment of acute biliary pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 11: 1379-84.
4. SHARMA VK, HOWDEN CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3211-15.
5. FREEMAN ML, NELSON DB, SHERMAN S i sur. Some-day discharge after endoscopic biliary sphincterotomy: observations from a prospective multicentre complication study. Gastrointest Endosc 1999; 49: 580-5.
6. TOOULI J, ROBERTS THOMSON IC, KELLOW J i sur. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. Gut 2000; 46: 98-104.
7. STEWART CJR, MILLS PR, CARTER R i sur. Brush cytology in the assessment of pancreatico-biliary strictures. A review of 406 cases. J Clin Pathol 2001; 54: 449-55.
8. SMITH AC, DOWSETT JRM, RUSSEL RCG i sur. Randomised trial of endoscopic stenting vs. surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. Lancet 1994; 344: 1655-60.
9. ABULAFI AM, ALADRICE JT, WILLIAMS NT i sur. Photodynamic therapy for malignant tumours of the ampulla of Vater. Gut 1995; 36: 853-7.
10. KUJUNDŽIĆ M, LEŠNJAKOVIĆ I, GRGUREVIĆ I i sur. Juxtapapillary duodenal diverticula as risk factor for cholelithiasis and intrahepatic cholelithiasis in Croatian population. World Congress of Gastroenterology. Book of abstracts, Montreal, Canada, 2005.
11. ZOEPEF T, ZOEPEF DS, ARNOLD JC i sur. The relationship between juxtapapillary duodenal diverticula and disorders of the biliopancreatic system: analysis of 350 patients. Gastrointest Endosc 2001; 54: 56-61.
12. WARSHAV AL. AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 763-8.
13. CONNOLLY MM, DAWSON PJ, MICHELASSI F i sur. Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. Ann Surg 1987; 206: 366-71.
14. FERNANDEY-DEL CASTILLO C, WARSHAW AL. Current management of cystic neoplasms of the pancreas. Adv Surg 2000; 34: 237-41.
15. KUJUNDŽIĆ M, LEŠNJAKOVIĆ I, STIPANČIĆ I. Značaj ERCP-a u dijagnostici ozljeda pankreatikobilijarnog sustava. Sedmi godišnji sastanak Hrvatskoga gastroenterološkog društva. Zbornik radova, Plitvice 2000.
16. BOURKE MJ, ELFANT AB, ALHALEL R i sur. Sphincterotomy-associated biliary strictures: features and endoscopic management. Gastrointest. Endosc. 2000; 52: 494-9.
17. DAVIDS PHP, GROEN AK, RAUWS EAJ i sur. Randomised trial of self expanding metal stents vs. polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet 1992; 340: 1488-93.
18. O'BRIEN S, HATFIELD ARW, CRAIG PI i sur. A three-year followup of self-expanding metal stents in the endoscopic palliation of long-term survivors with malignant biliary obstruction. Gut 1995; 36: 618-22.
19. MARTIN DF. Combined percutaneous and endoscopic procedures for bile duct obstruction. Gut 1995; 35: 1011-6.