



Role endoskopie u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou: Klinická doporučení Evropské společnosti pro gastrointestinální endoskopii (ESGE) a Evropské asociace pro studium jater (EASL)

Lars Aabakken¹, Tom H. Karlsen², Jörg Albert³, Marianna Arvanitakis⁴, Olivier Chazouilleres⁵, Jean-Marc Dumonceau⁶, Martti Färkkilä⁷, Peter Fickert⁸, Gideon M. Hirschfield⁹, Andrea Laghi¹⁰, Marco Marziani¹¹, Michael Fernandez⁴, Stephen P. Pereira¹², Jürgen Pohl¹³, Jan-Werner Poley¹⁴, Cyriel Y. Ponsioen¹⁵, Christoph Schramm¹⁶, Fredrik Swahn¹⁷, Andrea Tringali¹⁸, Cesare Hassan¹⁹

Korespondenční autor

Prof. Lars Aabakken

Department of Medical Gastroenterology

Oslo University Hospital-Rikshospitalet

N-0027 Oslo

Norway

lars.aabakken@medisin.uio.no

Instituce

1 GI Endoscopy, Rikshospitalet University Hospital, Hospital, and Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

2 Norwegian PSC Research Center and Section for Gastroenterology, Department of Transplantation Medicine, Division of Cancer Medicine, Surgery and Transplantation, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

3 Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Germany

4 Department of Gastroenterology, Hepatopancreatology and Digestive Oncology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

5 Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre de référence des maladies inflammatoires du foie et desvoies biliaires, Filière Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant (FILFOIE), UPMC UNIV Paris 06, France

6 Gedyt Endoscopy Center, Buenos Aires, Argentina

7 Department of Gastroenterology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

8 Research Unit for Experimen-

Primární sklerotizující cholangitida (PSC) je chronické onemocnění žlučových s odhadovanou prevalencí v rozmezí od 1 do 16 na 100 000 osob, s významnými regionálními rozdíly v celé Evropě. Prevalence PSC se zvyšuje u pacientů s ulcerózní kolitidou a odhaduje se, že je v rozmezí 1% - 5% [1]. Studie pomocí magnetické rezonance (MRI) ukázaly, že prevalence změn ve smyslu PSC u pacientů s ulcerózní kolitidou jsou téměř čtyřnásobně vyšší než změny zjištěné na základě klinických hodnocení [2]. PSC je častější u mužů (60% až 70% pacientů) a u většiny pacientů se projevuje pankolitidou, často s převahou pravostranné kolitidy [3 - 5].

Diagnóza PSC je založena na kombinaci klinických, laboratorních, zobrazovacích a histologických nálezů. U všech pacientů by s IBD a zároveň abnormálními jaterními testy, zejména zvýšenými hodnotami alkalické fosfatázy (ALP) a gama glutamyltransferázy (GGT) by měla být vyoučena PSC. Navrhovaný algoritmus pro diagnostiku PSC již byl prezentován dříve, a to EASL [6] a tedy v těchto doporučeních již nebude diskutován. Endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie (ERCP) hraje významnou roli v managementu PSC, zejména pro její vysokou přesnost a prognostickou hodnotu, neméně také pro možnost odběru vzorků a terapeutické možnosti této metody.

Rozšíření magnetické rezonanční cholangiografie (MRC), vedle ke omezení ERCP na případy, kdy je diagnóza nejednoznačná, anebo když je nutný odběr biopsie či endoskopické terapie. Cílem tohoto konsenzu je poskytnout praktické rady, jak využít ERCP a kolonoskopii u pacientů s PSC, abychom maximalizovali výhody a zároveň minimalizovali zátěž a nežádoucí účinky těchto endoskopických metod.

Hlavní doporučení „Main recommendations“

1 ESGE/EASL doporučuje magnetickou cholangiografii (MRC) jako primární diagnostickou modalitu u PSC. Měla by být upřednostňována před endoskopickou retrogradní cholangiopankreatografií (ERCP).

2 ESGE/EASL se shoduje, že provedení ERCP může být zváženo, pokud je nález na MRC a jaterní biopsii nejednoznačný, anebo existují kontraindikace k těmto vyšetřením u pacientů s přetrvávajícím klinickým podezřením na PSC. Rizika ERCP musí být zvážena. ERCP je považováno za neúčelné u pacientů s nízkým klinickým podezřením na PSC, ale může být zváženo u pacientů se středním nebo vysokým podezřením na PSC [13].

6 U pacientů s potvrzenou diagnózou PSC, by mělo být vždy zváženo MRC před přistoupením k terapeutickému ERCP.

7 ESGE/EASL navrhuje provedení terapeutické endoskopie se současným odebráním vzorků ze žlučových (brush cytologie, endobiliary biopsie) podezřelých z významných striktur dle MRC u pacientů se symptomatologií, u které je předpoklad, že jí endoskopická terapie může pomoci.

9 Měl by být zvážen očekávaný přínos endoskopické papilotomie/sfekterotomie.

16 ESGE/EASL doporučují rutinní podávání antibiotické profylaxe ERCP u pacientů s PSC.

17 EASL/ESGE doporučuje zvýšené podezření na cholangiokarcinom (CCA) u všech pacientů s narůstající cholestázou, s váhovým úbytkem, zvýšeným sérovým markrem CA19-9, a/nebo novou nebo rychle se zhoršující dominantní strikturou.

19 ESGE/EASL doporučuje odebrání biopsie (brushing – kartáčková abraze, endobiliární biopsie) jako součást vyšetřovacího algoritmu

a stagingu u pacientů s PSC při podezření na cholangiokarcinom.

Doporučení

1 ESGE/EASL doporučuje magnetickou cholangiografii (MRC) jako primární diagnostickou modalitu u PSC. Měla by být upřednostňována před endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií (ERCP).

MRC nabízí srovnatelnou přesnost (výjimkou jsou časně PSC omezené na intrahepatální žlučové cesty a ve vzácných případech pacienti s kontraindikací MRC) [8 – 12]. Metanalýza prokázala vysokou sensitivitu a specifitu MRC (0.86 a 0.94) pro diagnostiku PSC [13].

Silné doporučení, střední kvalita důkazů.

2 ESGE/EASL se shoduje, že provedení ERCP může být zváženo, pokud je nález na MRC a jaterní biopsii nejednoznačný, anebo existují kontraindikace k těmto vyšetřením u pacientů s přetrvávajícím klinickým podezřením na PSC. Rizika ERCP musí být zvážena. ERCP je považováno za neúčelné u pacientů s nízkým klinickým podezřením na PSC, ale může být zváženo u pacientů se středním nebo vysokým podezřením na PSC [13].

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

3 Pro diagnostiku PSC, ESGE/EASL nedoporučuje rutinní vyšetření jinou endoskopickou metodou než ERCP (např. EUS, IDUS, cholangioskopie, konfokální endomikroskopy).

U PSC není jasně stanovena role brush cytologie, duktální biopsie, cholangioskopie, nebo konfokální laserové mikroskopie. Pouze ve vybraných případech při podezření na extrahepatální onemocnění a při nejasném MRC nálezu mohou tyto metody přinést doplňující informace [27 – 30].

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

4 ESGE/EASL se shodují, že dominantní striktura na ERCP by měla být definována jako stenóza s průměrem $\leq 1,5$ mm ve společném žlučovodu a/nebo $\leq 1,0$ mm v hepatickém duktu do 2 cm od soutoku hepatiků (confluenca hepatis).

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

5 ESGE/EASL doporučuje, aby ERCP s odebráním biopsie (brush cytologie, nebo endobiliární biopsie) byly zváženy u pacientů s PSC v případě, že: (i) existují klinicky významné nebo zhoršující se symptomy (žloutenka,

zánět žlučových cest, pruritus); (ii) probíhá rychlý nárůst cholestatických enzymů; nebo (iii) vznik nové dominantní striktury nebo progresivně stávající dominantní striktury identifikované na MR.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

6 U pacientů s potvrzenou diagnózou PSC, by mělo být vždy zváženo MRC před přístupem k terapeutickému ERCP.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

7 ESGE/EASL navrhuje provedení terapeutické endoskopie se současným odebráním vzorků ze žlučovodů (brush cytologie, endobiliární biopsie) podezřelých z významných striktur dle MRC u pacientů se symptomatologií, u které je předpoklad, že jí endoskopická terapie může pomoci.

Silné doporučení, nízká kvalita důkazů.

8 Volba mezi stentem anebo dilatačním balónem by měla být ponechána na uvážení endoskopisty.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

9 Měl by být zvážen očekávaný přínos endoskopické papilotomie/sfektrotomie.

Silné doporučení, středně kvalitní důkazy.

Biliární papilotomie/sfinkterotomie by měla být zvláště zvážena při obtížné kanylaci.

Silné doporučení, nízká kvalita důkazů.

10 Kalibr dilatačního balónu by měla být vybrána na maximum duktů se strikturou.

Neexistují žádná přesná data stran optimální velikosti dilatačního balónu – v největší studii bylo provedeno 500 endoskopických balónových dilatací na 96 pacientech, autoři dilatovali na 6-8mm v hlavním žlučovodu a hepaticích [42].

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

11 ESGE/EASL doporučuje, aby bylo zváženo zopakování dilatace relapsující dominantní striktury pokud: (i) dominantní striktura je hlavním důvodem symptomatologie pacienta a rekurentních symptomů (cholangitida, pruritus) nebo u pacienta dojde k významnému vzestupu cholestázy, (ii) pokud měly předchozí dilatace dobrou klinickou odpověď.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

tal and Molecular Hepatology, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

9 National Institute for Health Research (NIHR), Birmingham Liver Biomedical Research Unit (BRU), and Centre for Liver Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

10 Pathological Sciences, Sapienza-University, Rome, Italy

11 Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Università Politecnica delle Marche – Ospedali Riuniti University Hospital, Ancona, Italy

12 Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Campus, London, UK

13 Department of Gastroenterology and Interventional Endoscopy, Klinikum Friedrichshain, Berlin, Germany

14 Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

15 Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

16 Department of Medicine I and Martin Zeitz Centre for Rare Diseases, University Medical Center Hamburg – Eppendorf, Hamburg, Germany

17 Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital and Division of Surgery, CLINTEC, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

18 Digestive Endoscopy Unit, Catholic University, Rome, Italy

19 Digestive Endoscopy Unit, Nuovo Regina Margherita Hospital, Rome, Italy

Překlad

Eva Evinová

Originální dokument

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-107029>

Endoscopy 2017; 49(06): 588-608

Přímý odkaz

12 ESGE/EASL doporučuje jeden 10-Fr stent při dominantní striktuře v extrahepatických žlučovodů nebo 2 7-Fr stenty při hilové striktuře rozšiřující se na levý nebo pravý hepatiku.

Slabé doporučení, velmi nízká úroveň důkazů.

13 ESGE/EASL doporučuje, aby stenty k terapii dominantní striktury byly odstraněny 1-2 týdny od zavedení.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

14 ESGE/EASL doporučuje, aby ERCP u pacientů s PSC bylo prováděno zkušeným pankreatobiliárním endoskopistou.

Silné doporučení, velmi nízká kvalita důkazů.

15 ESGE/EASL doporučuje rutinní rektální podání 100mg diklofenku nebo indometacinu těsně před ERCP u všech pacientů (pokud není kontraindikace). Pokud je vysoké riziko post-ERCP pankreatitidy, mělo by být zváženo zavedení 5-Fr profylaktického stentu.

Silné doporučení, vysoká kvalita důkazů.

16 ESGE/EASL doporučují rutinní podávání antibiotické profylaxe ERCP u pacientů s PSC.

Strong recommendation, low quality evidence.

17 EASL/ESGE doporučuje zvýšené podezření na cholangiokarcinom (CCA) u všech pacientů s narůstající cholestázou, s váhovým úbytkem, zvýšeným sérové markrem CA19-9, a/nebo novou nebo rychle se zhoršující dominantní strikturou.

PSC je asociována se zvýšeným rizikem cholangiogenního karcinomu, konkrétně 10-20% [76,77], a až 400 krát více než běžná populace [78]. Zároveň je častým důvodem úmrtí pacientů s PSC [79]. 27-50% všech cholangiogenních karcinomů je u pacientů do 1 roku od diagnózy [41, 78, 80]. Zvýšené serové onkomarkery Ca19-9 indikují možný rozvoj cholangiogenního karcinomu u pacientů s PSC. Cut-off hodnoty 129 nebo 100 U/ml mají již vysokou sensitivitu (80%) a specificitu (100%) [81], ale pouze u pacientů s pokročilým nálezem cholangiookarcinomu.

Silné doporučení, střední kvalita důkazů.

18 Zvýšené sérové Ca 19-9 mohou podpořit diagnózu CCA, ale mají nízkou specificitu.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

19 ESGE/EASL doporučuje odebrání biopsie (brushing – kartáčková abraze, endobiliární biopsie) jako součást vyšetřovacího algoritmu a stagingu u pacientů s PSC při podezření na cholangiokarcinom.

Silné doporučení, vysoká kvalita důkazů.

20 ESGE/EASL doporučuje „FISH“ – fluorescenční in situ hybridizaci nebo ekvivalentní metodu u pacientů s cholangiokarcinonem pokud je brushing s nejasným nálezem.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

21 ESGE/EASL doporučuje doplňující vyšetření jako cholangioskopii, endosonografii, a konfokální endomikroskopii (pCLE – probe-based confocal laser endomicroscopy) u vybraných pacientů.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

„Brushing“ - kartáčková abraze: je nejčastější metodou při odebrání vzorků z tkáně u pacientů PSC k ozřejmění endoskopického nálezu – infekce, dysplázie, nebo cholangiokarcinom. Recentní metaanalýza (11 studií, 747 pacientů) [95] u pacientů s PSC měla sensitivitu 43%, specificitu 97%, pozitivní prediktivní hodnotu 78,2% a negativní prediktivní hodnotu 87,2%. Autoři okomentovali brushing cytologii jako jednoduchou a vysoce specifickou metodu k detekci cholangiogenního karcinomu u pacientů s PSC.

Duktální biopsie: Sensitivita pro cholangiogenní karcinomu se pohybuje mezi 30-88% a specificita 97-100% [100]. 86 a specificitu 97-100%.

Kombinace těchto dvou metod má sensitivitu 47-86% a specificitu 97-100%.

22 ESGE/EASL doporučuje screeningovou ileokolonoskopii v čase diagnózy PSC.

Silné doporučení, vysoká kvalita důkazů.

Pokud je diagnostikováno IBD (endoskopicky nebo histologicky) měly by následovat roční intervaly kolonoskopie.

Vysoké doporučení, nízká kvalita důkazů.

23 ESGE/EASL doporučuje, že pokud nemá pacient diagnostikováno IBD, další ileokolonoskopie by měla být za 5 let nebo kdykoliv při zhoršení potíží, které by naznačovaly rozvoj IBD.

Slabé doporučení, nízká kvalita důkazů.

24 Při screeningu IBD jsou doporučeny čtyřkvadrantové biopsie ze všech segmentů kolon a terminálního ilea, včetně těch, kde nejsou známky zánětu [111, 116, 117].

Silné doporučení, nízká kvalita důkazů.

25 K surveillance dysplastických lézí u PSC asociované IBD by měla být ielokoloskopie provedena společně s chromoendoskopií a cílenými biopsiemi.

PSC kolitida se liší od dalších IBD: kolitida je prodominantní v pravém kolon [113], a nález karcinomu je většinou take pravostranný [114]. Pravděpodobnost neoplázie je pomocí chromoendoskopie s cílenými biopsiemi u pacienta s PSC >8 let 2,1-3,3x vyšší než při klasické viodeendoskopii [7].

Silné doporučení, nízká kvalita důkazů.

26 ESGE / EASL doporučuje endoskopickou resekci všech viditelných lézí a posouzení okolní sliznice. Je doporučena proktokolektomie v případě dysplázie v okolní sliznici nebo v případě, že léze nelze zcela resekovat. Opakované kontrolné kolonoskopie a důsledné sledování by mělo být samozřejmostí.

Silné doporučení, nízká kvalita důkazů.

27 V případě makroskopicky neviditelných lézí s dysplázií vysokého stupně (High grade dysplasia - HGD), potvrzených dvěma odbornými/expertními patology, by měla být doporučena proktokolektomie.

Silné doporučení, nízká kvalita důkazů.

28 V případě makroskopicky neviditelných lézí s dysplázií nízkého stupně (low grade dysplasia - LGD) potvrzené dvěma expertními patology, je doporučena kontrolní koloskopie po 3 měsících společně s chromoendoskopií.

Silné doporučení, nízká kvalita důkazů.

[1] Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319–1323

[2] Lunder AK, Hov JR, Borthne A et al. Prevalence of sclerosing cholangitis, detected by magnetic resonance cholangiography, in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 660–669. e4

[3] Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KM et al. Primary sclerosing cholangi-

tis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2270–2276

[4] O’Toole A, Alakkari A, Keegan D et al. Primary sclerosing cholangitis and disease distribution in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 439–441

[5] Loftus EV Jr., Harewood GC, Loftus CG et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91–96

[6] EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267

[7] Atkins D, Eccles M, Flottorp S et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMCH Health Serv Res* 2004; 4: 38

[8] Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660–678

[9] Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 514–520

[10] Moff SL, Kamel IR, Eustace J et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 219–223

[11] Philpott C, Rosenbaum J, Moon A et al. Paediatric MRCP: 10 year experience with 195 patients. *Eur J Radiol* 2013; 82: 699–706

[12] Rossi G, Sciveres M, Maruzzelli L et al. Diagnosis of sclerosing cholangitis in children: blinded, comparative study of magnetic resonance versus endoscopic cholangiography. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 596–601

[13] Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387–396

[14] Meagher S, Yusoff I, Kennedy W et al.

The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (MRCP and ERCP) in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy* 2007; 39: 222–228

[15] Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD et al. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40: 39–45

[16] Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T et al. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 800–803 e2

[17] Ruiz A, Lemoine S, Carrat F et al. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014; 59: 242–250

[18] Weber C, Kuhlencordt R, Grottelueschen R et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2008; 40: 739–745

[19] Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145: 521–536

[20] Li-Yeng C, Goldberg HI. Sclerosing cholangitis: broad spectrum of radiographic features. *Gastrointest Radiol* 1984; 9: 39–47

[21] Majoie CB, Reenders JW, Sanders JB et al. Primary sclerosing cholangitis: a modified classification of cholangiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 495–497

[22] Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002; 51: 562–566

[23] Ponsioen CY, Reitsma JB, Boberg KM et al. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2010; 42: 742–747

[24] Craig DA, MacCarty RL, Wiesner RH et al. Primary sclerosing cholangitis: value of cholangiography in determining the prognosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 959–964

[25] Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006; 44: 1063–1074

[26] Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 77–98

[27] Mesenas S, Vu C, Doig L et al. Duodenal EUS to identify thickening of the extrahepatic biliary tree wall in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 403–408

[28] Rustemovic N, Cukovic-Cavka S, Opacic M et al. Endoscopic ultrasound elastography as a method for screening the patients with suspected primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 748–753