

Ocena skuteczności i ryzyka powikłań
endoskopowego leczenia zwężeń
przewodu trzustkowego w przebiegu prze-
wlekłego zapalenia trzustki

Lek. med. Michał Dubowik

Promotor: dr hab. med. Marian Smoczyński prof. nadzw. AMG.

2 Wstęp

2.1 Definicja przewlekłego zapalenia trzustki (PZT)

Pierwszy opis przewlekłego wapniejącego zapalenia trzustki przedstawił w 1787 roku Carley. Opisał on przypadek człowieka dotkniętego cukrzycą, który zmarł pomimo leczenia, a w badaniu autopsyjnym wykazano liczne morwowate zwapnienia w trzustce¹. Kolejne doniesienia literaturowe na temat przewlekłego zapalenia trzustki pochodzące z XIX wieku także opierały się na badaniach pośmiertnych. W połowie dwudziestego wieku uznano przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) za osobną jednostkę chorobową i powiązano jej występowanie z nadmiernym spożyciem alkoholu oraz nawracającymi ostrymi rzutami zapalenia². W roku 1958 stwierdzono, że obecność złogów w trzustce jest charakterystyczna dla przewlekłego alkoholowego uszkodzenia trzustki³.

Podczas sympozjum w Marsylii w 1984 roku⁴ sformułowano obecnie obowiązującą definicję przewlekłego zapalenia trzustki jako choroby cechującej się nawracającym lub utrzymującym się bólem brzucha z towarzyszącą różnego stopnia niewydolnością trzustki, która objawia się biegunką tłuszczową i cukrzycą oraz cechuje nieregularnym stwardnieniem z destrukcją i trwałym ubytkiem mięszu, a także różnego stopnia poszerzeniem przewodu trzustkowego.

2.2 Przebieg naturalny PZT

Przewlekłe zapalenie trzustki charakteryzuje się przede wszystkim występowaniem bólu zlokalizowanego głównie w nadbrzuszu, promieniującego do pleców. Ból pojawia się lub nasila po posiłkach (zwykle ciężkostrawnych) oraz po spożyciu alkoholu i może trwać od kilku godzin do kilku dni. Wyróżnia się dwa charakterystyczne typy bólu w PZT: nawracający (typ A) i ciągły (typ B). Czas trwania okresu bólowego jest nieprzewidywalny u poszczególnych chorych, zwykle z czasem następuje częściowe lub całkowite ustąpienie bólu. Mullhauser⁵ badając 251 chorych z alkoholowym PZT stwierdził, że zmniejszenie bądź ustąpienie bólu następuje u większości chorych po około 10 latach trwania choroby. Zbiega się to zwykle w czasie z wystąpieniem niewydolności zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Okres ten został nazwany okresem wypalenia (burnout). Pomiędzy ostrymi rzutami zapalenia z dolegliwościami bólowymi (typ A) mogą występować okresy bezbólowe, które jednak z postępowaniem

choroby występują coraz rzadziej i są coraz krótsze. Możliwy jest jednakże bezbolesny przebieg PZT.

Wraz z postępującą destrukcją mięszu trzustki rozwija się niewydolność zewnątrzwydzielnicza, której objawem jest zespół złego wchłaniania z postępującą utratą masy ciała, oddawaniem tłuszczowych stolców i biegunką. Zespół złego wchłaniania występuje przy utracie co najmniej 90% czynnego mięszu po ok. 13 latach trwania choroby 5.

Przewlekłe zapalenie trzustki charakteryzuje się włóknieniem mięszu i zmianami morfologii przewodu trzustkowego głównego (PTG): zwężeniami, odkładaniem się w jego świetle uwapnionych złogów i precypitatów białkowych co powoduje utrudniony odpływ i różnego stopnia nadciśnienie wewnątrzprzewodowe doprowadzające do odwrócenia kierunku odpływu soku trzustkowego (upstream) oraz poszerzenia PTG⁶. Uszkodzenie przewodu trzustkowego głównego bądź przewodów drugorzędowych może prowadzić do powstania trzustkowych zbiorników płynowych – torbieli rzekomych zawierających sok trzustkowy⁷.

Niewydolność wewnątrzwydzielnicza jest objawem zaawansowanego PZT. W alkoholowym PZT po 6 latach cukrzyca rozwija się u 20% chorych, a po 10 latach jest rozpoznawana już u 50% chorych, podczas gdy niewydolność zewnątrzwydzielnicza pojawia się odpowiednio u 55% i 80%⁸. Pierwszym objawem najczęściej jest hiperglikemia, ale do pojawienia się kwasicy ketonowej dochodzi rzadko⁸. Częstość występowania cukrzycy u chorych z PZT jest zależna od kilku czynników, m.in. od etiologii, czasu trwania choroby oraz obecności zwapnień i wynosi ok. 60%⁸. Najbardziej predysponowani są pacjenci z alkoholowym wapniejącym i niewapniejącym oraz niewapniejącym tropikalnym PZT. W idiopatycznym PZT cukrzyca występuje rzadziej.

2.3 Etiologia i epidemiologia PZT

Nadużywanie alkoholu jest najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki (toksyczne PZT) i jest czynnikiem etiopatogenetycznym u 60-90% chorych na PZT. Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w 1979 roku⁹ wykazało, że ryzyko wystąpienia przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki wzrasta przy codziennym spożyciu 150 g czystego alkoholu przez kilkanaście lat^{10 11}.

Wpływ alkoholu na trzustkę nie jest do końca wyjaśniony. Nie każdy nadużywający alkoholu zapada na przewlekłe zapalenie trzustki, a jedynie co dziesiąty¹². Ponadto część chorych, u których rozpoznano chorobę trzustki spowodowaną spożyciem eta-

nolu, wypijała niewielkie jego ilości (poniżej wymienionego poziomu). Mimo iż wzrost ilości spożywanego alkoholu powoduje równoległy wzrost ryzyka wystąpienia przewlekłego zapalenia trzustki, to jednak nie istnieje bezpieczna ilość alkoholu nie powodująca wystąpienia choroby. Jedynie abstynencja zabezpiecza całkowicie przed alkoholowym PZT¹³. Prace Etemada i Whitcomba świadczą, że PZT jest chorobą wieloczynnikową, niezwiązaną wyłącznie z nadużywaniem alkoholu¹³. Prawdopodobnie aby doszło do jej wystąpienia, różne czynniki muszą zadziałać równocześnie u osoby z predyspozycją.

Drugim, niezależnym czynnikiem toksycznym powodującym PZT jest palenie tytoniu¹⁴. Autorzy stwierdzili, że ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki zwiększa się wraz z ilością wypalanych papierosów. Zwłaszcza połączenie alkoholu i tytoniu pogarsza przebieg przewlekłego zapalenia trzustki, w którym zwykle pojawiają się zwapnienia w mięszu i złogi w przewodzie trzustkowym.

Innymi czynnikami toksyczno-metabolicznymi mogącymi wywołać PZT jest hiperkalcemia (występująca w przebiegu nadczynności przytarczyc), hiperlipidemia, a także niektóre toksyny (organotyny)¹⁴. Opisanych zostało kilka przypadków wystąpienia PZT u chorych przewlekle przyjmujących fenacetynę, jednak nie jest jasne, czy zapalenie trzustki rozwinęło się u nich w wyniku bezpośredniego działania leku, czy pośrednio w wyniku niewydolności nerek¹⁵.

Przewlekle zapalenie trzustki o nieznanym przyczynie (idiopatyczne) jest rozpoznawane tym rzadziej, im lepiej identyfikuje się czynniki powodujące uszkodzenie gruczołu, uwarunkowania genetyczne i metaboliczne.

Do czynników genetycznych PZT należą mutacje genów odpowiedzialnych za produkcję enzymów trzustkowych, jak również mutacje genów kodujących inhibitory proteaz (mutacje genów PRSS1, SPINK1, CFTR)¹⁶.

W ostatnich latach coraz częściej rozpoznaje się autoimmunologiczne zapalenie trzustki, przebiegające bez zwapnień w mięszu trzustki, z naciekami limfocytarnymi i plazmatycznymi. W przebiegu autoimmunologicznego PZT dochodzi do śródmiąższowego włóknienia, zapalenia przestrzeni okołoprzewodowej i okołozylnej, a w surowicy i biopłatach z trzustki występuje podwyższone stężenie immunoglobuliny G4 (IgG4). W tomografii komputerowej trzustka jest znacznie powiększona i ulega słabemu wzmocnieniu po dożylnym wstrzyknięciu kontrastu¹⁷.

Ammann i Muellhaupt postulują, że nawracające ostre zapalenie trzustki także prowadzi do zmian określanych jako zapalenie przewlekłe podając przykład nawracają-

cych ostrych zapaleń trzustki spowodowanych alkoholem czy hiperlipidemią, jednak ten patomechanizm jest dyskusyjny¹⁸.

Chorobowość PZT w Europie waha się od 10 do 15/100 000 populacji¹⁹, natomiast w Azji jest wyższa – w południowych Indiach wynosi 114-200/100 000²⁰. Dzieńiszewski badając zapadalność na PZT w populacji warszawskiej dzielnicy Bródno wykazał, że w roku 1987 wynosiła 5/10 tysięcy mieszkańców²¹. Problemy z ustaleniem rozpoznania we wczesnej fazie choroby powodują, że trudno ocenić częstość występowania, a dane epidemiologiczne są prawdopodobnie zaniżone. W Danii, Stanach Zjednoczonych oraz Meksyku zapadalność na PZT wynosi 4/100 000 mieszkańców rocznie, a chorobowość – 13/ 100 000 mieszkańców^{22 23 24}. Badania francuskie Levy'ego i współpracowników z roku 2003 szacują zachorowalność na PZT na 5,86-7,74/100 tys., a chorobowość na 26,4/100 tys. W badaniu brała udział ¼ gastroenterologów francuskich²⁵. Badanie prowadzone w Japonii przez Lina i wsp.²⁶, w którym na podstawie zaawansowanych metod diagnostycznych takich jak tomografia komputerowa i ERCP obliczono częstość występowania przewlekłego zapalenia trzustki (chorobowość) na 12 przypadków na 100 tys. wśród kobiet i 45 przypadków na 100 tys. wśród mężczyzn. Średni wiek, w którym rozpoznawano PZT, wynosił 35-55 lat.

2.4 Kryteria rozpoznania PZT

Ustalenie przejrzystych i nie budzących wątpliwości kryteriów rozpoznania PZT było trudne. W okresie 1994-2003 przedstawiono kilka skal punktowych. Należą do nich: system punktowy Mayo²⁷, system punktowy Kliniki w Lüneburgu²⁸ oraz Kryteria Diagnostyczne Japońskiego Towarzystwa Trzustkowego²⁹ zaprezentowane w tabelach 1-3.

Tabela 1. System punktowy Kliniki Mayo.

Parametr	Punktacja
Badanie histologiczne wycinków	4
Zwapnienia w trzustce w jakimkolwiek badaniu obrazowym	4
Nieprawidłowy wynik testu sekretynowo-pankreozyminowego	2
Biegunka tłuszczowa	2
Nieprawidłowe ECPW	3
Więcej niż dwa rzuty ostrego zapalenia trzustki w przeszłości	2
Cukrzyca	1

Tabela 2. System punktowy Kliniki w Lüneburgu.

Parametr	Punktacja
Pośmiertna diagnoza PZT	4
Badanie histopatologiczne wycinków	4
Śródoperacyjnie stwierdzone charakterystyczne cechy PZT	4
Zwapnienia w trzustce w jakimkolwiek badaniu obrazowym	4
Nieprawidłowy wynik testu sekretynowo-pankreozyminowego	3
Nieprawidłowy test pankreolaurylowy	2
Nieprawidłowa aktywność chymotrypsyny w stolcu	2
Nieprawidłowa aktywność elastazy 1 w stolcu	2
Biegunka tłuszczowa	1
Nieprawidłowy wynik ultrasonografii	3
Nieprawidłowy wynik EUS	3
Nieprawidłowy wynik tomografii komputerowej	3
Nieprawidłowy wynik ECPW	3

W obu przedstawionych systemach punktowych do rozpoznania przewlekłego zapalenia trzustki konieczne jest uzyskanie minimum 4 punktów, a zatem jedynie na podstawie badania histopatologicznego lub w przypadku stwierdzenia obecności zwapnień wystarczy jedno badanie, aby ponad wszelką wątpliwość rozpoznać PZT. Wynik na poziomie 3 punktów wskazuje na prawdopodobieństwo PZT, lecz musi być potwierdzone dodatkowymi badaniami.

Kolejną propozycją jest skala japońska przedstawiona w tabeli 3.

Tabela 3. Kryteria Diagnostyczne Japońskiego Towarzystwa Trzustkowego

Pewne rozpoznanie przewlekłego zapalenia trzustki:
1a. Ultrasonografia (USG). Kamienie trzustkowe udokumentowane jako śródtrzustkowe obszary hyperechogeniczne z cieniem akustycznym.
1b. Tomografia komputerowa (TK). Zwapnienia śródtrzustkowe.
2. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW). Obecność jednej z wymienionych zmian; (i) nieregularne poszerzenia odgałęzień bocznych przewodu trzustkowego o różnym stopniu i rozproszeniu lub (ii) nieregularne poszerzenie przewodu trzustkowego głównego lub jego odgałęzień dystalnie od całkowitego lub niecałkowitego zamknięcia przewodu trzustkowego przez złoży lub czopy białkowe.
3. Test sekretnowy. Nieprawidłowo niskie stężenie dwuwęglanów skojarzone z niskim wyrzutem enzymów i/lub niską objętością wydzielanego soku trzustkowego.
4. Badanie histopatologiczne. Włóknienie z utratą czynnego wydzielniczo mięszu w preparatach uzyskanych z biopsji, operacji, autopsji. Obszary włóknienia są zlokalizowane nieregularnie w przestrzeniach międzyzrazikowych. Izolowane włóknienie międzyzrazikowe nie jest charakterystyczne dla PZT. Dodatkowo są obserwowane czopy białkowe, kamienie, poszerzenie przewodów, hiperplazja i metaplazja nabłonka przewodów oraz pseudotorbiele
Prawdopodobne przewlekłe zapalenie trzustki
1a. USG. Ponad jedno z wymienionych zmian; (i) grube śródtrzustkowe wzmocnienia echa, (ii) nieregularne poszerzenie przewodów trzustkowych, (iii) deformacja trzustki, nieregularny obrys.
1b. TK. Deformacja trzustki, nierówny zarys.
2. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP). (i) Nieregularne, o różnym stopniu, poszerzenie odgałęzień przewodu trzustkowego rozsiane w całej trzustce lub (ii) nieregularne poszerzenie przewodu trzustkowego proksymalnie od całkowitego lub niecałkowitego zwężenia przewodu trzustkowego.
3. ECPW. Jedna z poniższych zmian: (i) nieregularne, izolowane poszerzenie przewodu trzustkowego, (ii) Wewnątrzprzewodowe ubytki wypełnienia sugerujące nieuwapnione złoży lub (iii) czopy białkowe.
4a. Test sekretnowy. (i) Nieprawidłowo niskie stężenie dwuwęglanów lub (ii) niski wyrzut enzymów wraz z małą objętością wydzielniczą.
4b. Nieinwazyjne testy wydzielnicze. Nieprawidłowe wyniki testów bentiromidowego (BT-PABA) i chymotrypsyny w stolcu badane kilkakrotnie w paromiesięcznych odstępach.
5. Badanie histopatologiczne. Jedna z poniższych zmian: (i) Śródplacikowe włóknienie z utratą mięszu wydzielniczego, (ii) izolowane wyspy Langerhansa, (iii) pseudotorbiele.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie przynajmniej jednego z powyższych punktów. Wymienione w tabeli badania zostały uszeregowane w kolejności, w jakiej powinny zostać wykonane. Japońskie Kryteria Diagnostyczne wyłączyły z definicji przewlekłego zapalenia trzustki kilka jednostek chorobowych, w których w wyniku leczenia zmiany w przewodzie trzustkowym głównym i mięszu trzustki ustępują (co jest

sprzeczne z definicją PZT, która zakłada nieodwracalność i postępujący charakter procesu chorobowego). Są to: obturacyjne zapalenie trzustki, autoimmunologiczne zapalenie trzustki oraz limfoplazmocytarne stwardniające zapalenie trzustki³⁰.

Stworzenie przejrzystej klasyfikacji PZT z oceną stopnia zaawansowania również stanowiło problem. W trakcie pierwszego sympozjum w Marsylii, które odbyło się w 1963 roku, podzielono zapalenia trzustki na:

- Ostre zapalenie
- Nawracające ostre zapalenie z powrotem gruczołu do normy (klinicznie i morfologicznie)
- Przewlekłe nawracające zapalenie z zaostrzeniami
- Przewlekłe zapalenie z nieprawidłowościami anatomicznymi i/lub upośledzeniem funkcji gruczołu

Definicja PZT opierała się na braku powrotu do prawidłowej funkcji i nieodwracalności zmian (w przeciwieństwie do sytuacji, jaka ma miejsce w ostrym zapaleniu). W 1983 roku zaprezentowano klasyfikację Cambridge opartą na badaniach obrazowych – USG, TK i ECPW^{31 32 33}. Słabą stroną tej klasyfikacji okazała się niewystarczająca korelacja pomiędzy morfologią trzustki w badaniach obrazujących a klinicznymi objawami, zwłaszcza we wczesnych stadiach PZT^{34 35}.

Tabela 4. Klasyfikacja Cambridge przewlekłego zapalenia trzustki

Morfologia trzustki oceniona na podstawie ECPW			
Postać PZT	Główny przewód trzustkowy	Nieprawidłowe odgałęzienia boczne	Dodatkowe cechy
Norma	Prawidłowe	-	
Wątpliwa	Prawidłowe	<3	
Łagodna	Prawidłowe	≥3	
Umiarkowana	Nieprawidłowy	>3	
Zaawansowana	Nieprawidłowy	>3	Jedno lub więcej z poniższych: duża torbiel, zwężenie przewodu trzustkowego (PT), ubytki wypełnienia, znaczne poszerzenie PT, nieregularność.

Morfologia trzustki oceniona na podstawie USG i TK	
Norma	Prawidłowy kształt i wymiar trzustki, jednorodność miąższu, szerokość przewodu trzustkowego mniejsza niż 2mm
Wątpliwa	Występuje tylko jeden z poniższych objawów: 1/ niejednorodność miąższu, 2/ nieznaczne powiększenie narządu <2 razy, 3/ szerokość przewodu trzustkowego 2-4mm
Łagodna	Obecność przynajmniej dwu z poniższych objawów: 1/ niejednorodność miąższu, 2/ nieznaczne powiększenie narządu <2 razy, 3/ szerokość przewodu trzustkowego 2-4mm, 4/ nieregularne ściany przewodu trzustkowego
Umiarkowana	1/ wzrost echogeniczności ścian przewodu trzustkowego, 2/ nieregularny zarys trzustki, 3/ ogniska hipoechogeniczne, 4/ małe torbiele <10mm
Zaawansowana	Wszystkie objawy jak w postaci umiarkowanej a ponadto co najmniej jeden z poniższych: 1/ znaczna nieregularność PT, 2/ poszerzenie PT ponad 4mm, 3/obecność w PT złogu lub czopów zamykających światło, 4/ torbiele rzekome >10mm, 5/ nacieczenie sąsiednich narządów.

W 1984 na drugim sympozjum w Marsylii zdefiniowano PZT jako jednostkę chorobową charakteryzującą się nawracającymi lub stałymi bólami brzucha oraz objawami niewydolności narządu pod postacią biegunki tłuszczowej (steatorrhea) i cukrzycy, a

morfologicznie - nieregularnym stwardnieniem ze zniszczeniem parenchymy i utratą jej funkcji egzokrynnej, a także z różnego stopnia poszerzeniem przewodów 4.

Kolejna definicja i podział uwzględniające nie tylko obraz kliniczny i zmiany w badaniach obrazujących, ale również czynniki etiopatogenetyczne zostały opracowane w 1988 roku na sympozjach w Marsylii i Rzymie³⁶. Według tej klasyfikacji PZT podzielono na trzy grupy:

- Przewlekłe zaporowe zapalenie wywołane obecnością przeszkody w odpływie soku trzustkowego
- Przewlekłe wapniejące zapalenie (przede wszystkim o etiologii alkoholowej oraz spowodowane niedoborami żywieniowymi)
- Przewlekłe naciekowe zapalenie trzustki (z naciekami komórek jednojądrzastych i włóknieniem, rzadkie, współistniejące niekiedy z pierwotną marskością żółciową lub nieswoistymi zapaleniami jelit)

W roku 2001 przedstawiono kolejną klasyfikację przewlekłego zapalenia trzustki opartą na czynnikach etiologicznych - klasyfikacja TIGAR-O 13. Czynniki ryzyka PZT podzielono na 6 głównych grup:

czynniki toksyczne -	T
idiopatyczne -	I
genetyczne -	G
autoimmunologiczne -	A
nawracające ostre zapalenie trzustki -	R
obturacyjne -	O

W 2007 roku opublikowano klasyfikację M-ANNHEIM (zaprezentowano ją także na sesji poświęconej PZT w trakcie 15 United European Gastroenterology Week -UEGW w 2007 w Paryżu). Według klasyfikacji M-ANNHEIM większość przypadków PZT wynika z interakcji wielu czynników ryzyka (**M**ultiple) podzielonych na grupy: **A**lkohol, **N**ikotyna, czynniki żywieniowe (**N**utrition), czynniki wrodzone (**H**ereditary), zaburzenia odpływu soku trzustkowego (**E**fferent pancreatic duct factor), czynniki Immunologiczne oraz inne (**M**iscellaneous and **M**etabolic). Rozpoznanie PZT jest możliwe, gdy zostanie spełniony przynajmniej jeden z poniższych warunków: pierwszy atak bólu trzustkowego, pierwszy atak ostrego zapalenia trzustki lub pierwsza manifestacja zewnętrz- lub wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Powikłania PZT zostały

zdefiniowane i podzielone na odwracalne: zwężenia dwunastnicy, poprzecznicy, zwężenia dróg żółciowych, krwawienie z przewodu pokarmowego, wodobrzusze trzustkowe, wysięk do jam opłucnowych, pseudotętniaki, przetoki oraz na nieodwracalne: zakrzepica żyły wrotnej lub śledzionowej, rak trzustki.

Wyodrębniono dwie postaci kliniczne PZT: postać bezobjawą i postać objawą. Pierwsza – stopień 0 (subkliniczne PZT) może być rozpoznane przypadkowo w trakcie autopsji (stopień 0 a), może przybrać postać rzutu ostrego zapalenia trzustki (stopień 0 b) lub postać ostrego zapalenia trzustki z ciężkimi powikłaniami (stopień 0 c).

Przebieg objawowego PZT obejmuje cztery okresy (stopnie):

Stopień I - bez niewydolności gruczołu,

Stopień II - z częściową niewydolnością gruczołu,

Stopień III - z całkowitą niewydolnością zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą,

Stopień IV - będące okresem wypalenia (burnout), w którym nie występują bóle brzucha, ale mogą ujawnić się ciężkie powikłania choroby.

Tabela 5. Kryteria M-ANNHEIM rozpoznania przewlekłego zapalenia trzustki.

<p>Rozpoznanie przewlekłego zapalenia trzustki wymaga: typowego wywiadu: nawracające zapalenia trzustki lub bóle brzucha (poza pierwotnie bezbólową postacią pzt)</p>
<p>Udowodnione przewlekłe zapalenie trzustki: minimum jedno z poniższych, dodatkowych kryteriów:</p> <p>zwapnienia trzustkowe</p> <p>Umiarkowane lub zaznaczone zmiany w pankreatogramie (zgodnie ze skalą Cambridge)</p> <p>Niedoczynność egzokrynną trzustki (stolce tłuszczowe ustępujące po suplementacji enzymów trzustkowych)</p> <p>Typowy obraz histopatologiczny</p>
<p>Prawdopodobne przewlekłe zapalenie trzustki: minimum jedno z poniższych dodatkowych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodne zmiany w pankreatogramie • Nawracające lub utrzymujące się pseudotorbiele • Patologiczny wynik testu czynnościowego badającego czynność egzokrynną trzustki (elastaza 1 w stolcu, test sekretynowy, test sekretynowo-pankreozyminowy) • Niedoczynność endokrynną trzustki (nieprawidłowy test tolerancji glukozy)
<p>Graniczne przewlekłe zapalenie trzustki: typowy obraz kliniczny przewlekłego zapalenia trzustki ale bez dodatkowych kryteriów określonych jako udowodnione lub prawdopodobne przewlekłe zapalenie trzustki (pierwszy epizod zapalenia trzustki z/bez (1) obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku pzt/raka trzustki, (2) obecnością czynników ryzyka z klasyfikacji M-ANNHEIM)</p>
<p>Zapalenie trzustki związane z alkoholem: w połączeniu z wymienionymi wyżej kryteriami udowodnionego, prawdopodobnego lub granicznego zapalenia trzustki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadmierne spożycie alkoholu w wywiadzie (>80 g/dziennie przez lata, u kobiet mniejsza ilość) • Zwiększone spożycie alkoholu w wywiadzie (20-80 g/dobę przez kilka lat) • Umiarkowane spożycie alkoholu w wywiadzie (<20 g/dobę przez kilka lat)

W klasyfikacji M-ANNHEIM została wprowadzona punktacja, według której poszczególnym cechom przyporządkowano liczbę punktów. Oceniane są następujące elementy: ból (0 - 4 pkt.), kontrola farmakologiczna bólu według drabiny analgetycznej WHO (0 - 2 pkt.), przebyty zabieg operacyjny trzustki (4 pkt.), zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (0 - 2 pkt.), wewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (0 - 4 pkt.), zmiany w pankreatogramie według skali Cambridge (0 - 4 pkt.), ciężkie powikłania przewlekłego zapalenia trzustki (0 - 4 pkt.). Liczba uzyskanych punktów stanowi podstawę zaklasyfikowania PZT do danego stopnia zaawansowania:

M-ANNHEIM A: 0 - 5 punktów	Mały
M-ANNHEIM B: 6 - 10 punktów	Zwiększony
M-ANNHEIM C: 11 - 15 punktów	Zaawansowany
M-ANNHEIM D: 16 - 20 punktów	Znaczny
M-ANNHEIM E: > 20 punktów	Zaostrzony

2.5 Diagnostyka PZT

Zaawansowana postać choroby, która objawia się silnym bólem brzucha, zwapnieniami w polu trzustkowym, masywnymi zmianami w strukturze przewodów wyprowadzających i niewydolnością trzustki nie stanowi najczęściej problemu diagnostycznego. Jednak postać wczesna z minimalnymi zmianami jest często skąpo- lub bezobjawowa. Rozpoznanie tej postaci przewlekłego zapalenia trzustki może być niezwykle trudne.

Diagnostyka PZT opiera się na: obrazie klinicznym, wynikach badań obrazowych: ultrasonografii jamy brzusznej (USG), ultrasonografii endoskopowej (EUS), tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej, cholangiopankreatografii metodą rezonansu magnetycznego (MRCP), endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP), badaniu histopatologicznym wycinka pobranego z trzustki pod kontrolą badań obrazowych (EUS, TK) bądź w trakcie laparotomii oraz na podstawie wyników testów czynnościowych trzustki. Dla ustalenia pewnego rozpoznania niezbędne jest najczęściej połączenie wyników kilku różnych badań obrazowych. Badania laboratoryjne są mniej przydatne. Aktywność amylazy w surowicy i moczu oraz lipazy jest nieprawidłowa jedynie w okresie zaostrzenia, chociaż i wówczas może nie przekraczać normy (w znacznie zaawansowanym PZT)³⁷. Funkcja wewnątrzwydzielnicza natomiast jest upośledzona dopiero w schyłkowym etapie choroby i dopiero wtedy ma miejsce ujawnienie się cukrzycy. Z kolei przeprowadzenie testów czynnościowych służących do oceny funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki jest niezwykle trudne. Rozróżnia się testy bezpośrednie i pośrednie. Do testów bezpośrednich zaliczane są te, które opierają się na ocenie zawartości soku trzustkowego bądź treści dwunastniczej po stymulacji trzustki odpowiednimi hormonami: sekretyną, cholecystokininą, ceruleiną³⁸. Trudności w ich wykonaniu związane są z przeprowadzeniem kompletnej zbiórki treści dwunastniczej, która może odpływać dalej do jelita lub cofać się do żołądka. Próba rozwiązania tego problemu jest opracowanie zgłębników o specjalnej konstrukcji i podawanie odmierzonej ilości substancji znacznikowej doustnie, a następnie sprawdzenie

nie, jaki procent tej substancji nie został odzyskany przez zgłębnik. Na tej podstawie można wyliczyć procent traconej treści dwunastniczej i trzustkowej. Stosowanymi bezpośrednimi testami czynnościowymi są: test sekretynowo-pankreozyminowy i test ceruleinowy, które polegają na pomiarze wydzielania dwuwęglanów, trypsyny i lipazy w soku dwunastniczym po pobudzeniu trzustki sekretyną i cholecystokininą-pankreozyminą lub ceruleiną. Test sekretynowo-ceruleinowy nie został jednak wystandaryzowany i każdy ośrodek ma własny zakres norm³⁹.

Niewiele ośrodków pankreatologicznych wykonuje testy bezpośrednie, mimo że pozostają według wielu autorów złotym standardem w ocenie funkcji wewnątrzwydzielniczej 37. Wśród nich wymienia się 5 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, w których wykonuje się niewiele ponad 50 testów rocznie.

Funkcję zewnątrzwydzielniczą można również oceniać za pomocą testów pośrednich: pomiar aktywności elastazy 1 w stolcu, oznaczanie chymotrypsyny, a także za pomocą trioleinowego testu oddechowego (TBT), w którym mierzona jest procentowa zawartość ¹⁴CO₂ w porównaniu z całkowitą jego zawartością w powietrzu wydychanym po spożyciu bogatotłuszczowego posiłku⁴⁰. Za nowy złoty standard w grupie testów nieinwazyjnych uważa się oznaczanie elastazy 1 37.

Diagnostyka obrazowa obejmuje: wykonanie zdjęcia przeglądowego jamy brzusznej, konwencjonalne badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, tomografię komputerową jamy brzusznej, badanie endosonograficzne – EUS, pankreatografię metodą rezonansu magnetycznego oraz endoskopową pankreatografię wsteczną⁴¹.

W przeglądowym badaniu radiologicznym można uwidocznnić zwapnienia w polu trzustkowym. Mogą one być także obserwowane w klasycznym USG. Oba wymienione badania są tanie i łatwo dostępne, więc odgrywają rolę badań wstępnych. Czulość badania ultrasonograficznego waha się od 60 do 80%, a swoistość od 80 do 90%³⁸. Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi są: TK, EUS, MRI i EPW. Ich czulość i swoistość przedstawiono w tabeli nr 6.

Tabela 6. Czulość i swoistość badań obrazujących w przewlekłym zapaleniu trzustki^{42 43 44}

	Czulość	Swoistość
TK	75%	95%
EUS	88%	100%

sMRI*	92%	75%
ERCP	74%	100%

* we wczesnym przewlekłym zapaleniu trzustki

Badanie tomokomputerowe powinno zdaniem wielu autorów być badaniem podstawowym, gdyż jest nieinwazyjne, szeroko rozpowszechnione, a jego czułość i specyficzność w rozpoznawaniu średnio i bardzo zaawansowanego PZT są wysokie^{39 40 41}. W obrazie TK oceniane jest: obecność zwapnień w parenchymie i wewnątrz przewodu trzustkowego głównego (PTG), poszerzenie PTG oraz zanik mięszu. Za pomocą TK ocenia się również powikłania PZT – rzekome trzustki (ich wielkość, topografię), cholestazę oraz identyfikuje guz w obrębie trzustki.

Coraz większą rolę w diagnostyce PZT odgrywa endoskopowa ultrasonografia (EUS), ponieważ jej czułość spośród wszystkich metod jest najwyższa⁴⁵

Tabela 7. Kryteria rozpoznania przewlekłego zapalenia trzustki w EUS ⁵³

Zmiany w mięszu	Zmiany przewodu trzustkowego
Ogniska hyperechogenne	Widoczne boczne odgałęzienia
Pasma hyperechogenne	Hiperechogenne granice przewodów
Zrazikowość	Nieregularność przewodów
Torbiele	Poszerzenie przewodów
Zwapnienia, złogi	

Zmiany charakterystyczne dla PZT w EUS trzustki są wymienione w tabeli 7. Do rozpoznania PZT konieczne jest spełnienie 6 spośród wymienionych kryteriów. Czułość EUS wynosi 85% ^{46 47}. Podobnie jak endoskopowa pankreatografia wsteczna (ERCP), EUS jest nie tylko narzędziem diagnostycznym ale także terapeutycznym, pozwala bowiem na wykonanie drenażu trzustkowych zbiorników płynowych, drenażu przewodu trzustkowego głównego w sytuacji, gdy nie ma możliwości drenażu przezbrodawkowego, zabiegu przeciwbólowego polegającego na ostrzyknięciu splotu trzewnego. EUS ma przewagę nad ERCP w postaci wczesnej PZT, ponieważ pankreatogram może nie wykazywać zmian, a są one widoczne w EUS. Porównanie czułości i specyficzności obu metod zestawiono w tabeli 8 ⁴⁸.

Tabela 8. Czułość badań w przewlekłym zapaleniu trzustki

	ERCP	EUS
Wizualizacja trzustki	90%	98%
Ciężkie przewlekłe zapalenie trzustki	95%	100%
Łagodne przewlekłe zapalenie trzustki	50%-70%	70%-90%

Zmiany w ERCP charakterystyczne dla PZT przedstawiono w tabeli 4. Ostatnią z wymienionych metod jest pankreatografia metoda rezonansu magnetycznego. MRCP jest metodą nową. Za jej pomocą można uzyskiwać wysokiej jakości obrazy trzustki bez podawania środków kontrastowych i bez użycia promieniowania jonizującego. Obrazy T1-zależne z supresją tkanki tłuszczowej umożliwiają dokładne zobrazowanie mięszu trzustki, jego zaniku, rozlanego lub ogniskowego powiększenie oraz zwapnień. Obrazy rezonansowe trzustki, wykonane po dożylnym podaniu środka kontrastowego zawierającego Gadolin, u pacjentów z PZT wykazują zmniejszony sygnał w tętnicznej fazie badania i zwiększony sygnał w fazie wczesno-żylniej, co z czułością 92% i specyficznością 75% umożliwia rozpoznanie wczesnego przewlekłego zapale-

nia trzustki⁴⁹. Dożylne podanie 0,5 IU /kg mc sekretyny (sMRCP = secretin-Enhanced MRCP) zwiększa intensywność sygnału w obrazach T2-zależnych, co powoduje poprawę widoczności całego PTG (kompletne uwidocznienie PTG po podaniu sekretyny u 97% chorych, w trakcie MRCP bez sekretyny u 65%). Poprawie ulega również intensywność sygnału z bocznych odgałęzień przewodu trzustkowego: uwidaczniane są u 63% chorych, podczas gdy bez zastosowania sekretyny zaledwie u 4%. Rezonans magnetyczny ma także zastosowanie w ocenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Stymulacja trzustki sekretyną powoduje wzrost wydzielania soku trzustkowego, którego objętość może być oceniona ilościowo lub półilościowo na podstawie pomiaru wypełnienia dwunastnicy⁵⁶. W 2006 roku Erturk⁵⁰ opisał metodę rezonansu magnetycznego w technice dyfuzji po stymulacji sekretyną (secretin stimulated diffusion weighted MRI) oceniającą zmianę zawartości wody w kapilarach mikrokrążenia mięszu trzustki. Badanie to jest wysoce czułe w określeniu funkcji trzustki i umożliwia określenie zmiany czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów umiarkowanym i łagodnym przewlekłym zapaleniem trzustki 43.

2.6 Etiopatogeneza bólu trzustkowego

Ból jest najbardziej typowym objawem przewlekłego zapalenia trzustki – występuje u około 85% chorych⁵¹. Na podstawie cech charakterystycznych bólu nie można ustalić przyczyny zapalenia, chociaż wiadomo, że alkoholowe PZT nie przebiega bezbólowo. Wyróżnia się trzy mechanizmy patogenetyczne bólu w PZT. Zmiany włókniste w mięszu zwężające PTG, złogi zlokalizowane wewnątrzprzewodowo, a także czop białkowy lub zwiększenie lepkości soku trzustkowego są przyczyną utrudnionego odpływu z trzustki co powoduje wzrost ciśnienia w przewodach trzustkowych, wzrost ciśnienia śródmięszowego, upośledzenie ukrwienia mięszu trzustki, niedokrwienie mięszu i ostatecznie kwasicę. Zakwaszenie mięszu trzustki powoduje powstanie bólu⁶⁰.

Kolejnym mechanizmem powstawania bólu trzustkowego związanego z nadciśnieniem w PTG jest powiększanie się i wzrost ciśnienia w trzustkowych zbiornikach płynowych. W sytuacji, gdy przewód trzustkowy główny jest niedrożny, może dojść do odwrócenia kierunku odpływu soku trzustkowego – do powiększającej się torbieli rzekomej. Wzrost ciśnienia w torbieli jest przyczyną bólu i zwiększa ryzyko perforacji. Ciśnienie w prawidłowym przewodzie Wirsunga wynosi 12-18 mmHg. W PZT obserwuje się wartości 2-3 krotnie wyższe⁵².

Trzecim czynnikiem odpowiedzialnym za ból w PZT jest według nowszych teorii zmiana fenotypu czuciowych neuronów zaopatrujących trzustkę. Samotrawienie trzustki z zapaleniem i martwicą tkanek trzustkowej i okołotrzustkowej oraz wydzielanie i wychwyt mediatorów przez neurony wydzielające mediatory peptydowe jest ważną przyczyną bólu. W PZT atrofii i włóknieniu mięszu towarzyszy przyrost średnicy nerwów znajdujących się w trzustce. Bockman⁵³ na podstawie obserwacji zwiększenia się ilości neuronów czuciowych w trzustce objętej procesem zapalnym i uszkodzenia osłonek nerwowych stworzył pojęcie zapalenia nerwów związanym z zapaleniem trzustki. Niedokrwienie trzustki uzyskane eksperymentalnie powoduje zmniejszenie tkankowego pH co powoduje wzrost aktywności oksydazy ksantynowej i w efekcie wzrost stężenia toksycznych metabolitów wywołujących ból. Jednak allopurinol (inhibitor oksydazy ksantynowej) nie powoduje istotnego zmniejszenia bólu⁵⁴.

2.7 Leczenie przewlekłego zapalenia trzustki

Do tej pory nie są znane metody leczenia przyczynowego PZT. Spośród klinicznych problemów terapeutycznych związanych z objawowym przewlekłym zapaleniem trzustki takich, jak: ból, utrata masy ciała, nudności i wymioty, uczucie wczesnej sytości, cholestaza mechaniczna, cukrzyca, dominującym jest ból trzustkowy. Wprowadzenie w ostatnich latach metod endoskopowych oraz udoskonalenie techniki chirurgicznej otworzyło nowe możliwości terapeutyczne.

2.7.1 Leczenie zachowawcze PZT

Farmakologiczne leczenie bólu trzustkowego rozpoczyna się od nieopiodowych leków przeciwbólowych (paracetamol). Jeżeli ich działanie jest niewystarczające, należy włączyć tzw. słabe analgetyki opioidowe (tramadol), a w późniejszym etapie, gdy poprzednie okażą się nieskuteczne – mocne (morfina). Leczenie środkami narkotycznymi niesie ze sobą ryzyko uzależnienia się pacjentów od ich stosowania. Trzeba pamiętać, iż najliczniejszą grupę stanowią chorzy z alkoholowym PZT i są oni szczególnie podatni na uzależnienia. Z tego powodu stosowanie silnych opioidów powinno być ograniczane do minimum i stąd też wynikają poszukiwania innych skutecznych metod leczenia bólu⁵⁵.

Podawanie leków antysekrecyjnych - blokerów pompy protonowej i H2-blokerów - poprzez zwiększenie pH treści dwunastniczej miało zmniejszać wydzielanie trzustkowe, jednak żadne badanie nie potwierdziło tego działania⁵⁶.

Przypuszczalne działanie enzymów trzustkowych w leczeniu bólu w przebiegu PZT opiera się na ujemnym sprzężeniu zwrotnym: peptyd uwalniający cholecystokininę (CCK) jest w normalnych warunkach rozkładany przez trypsynę trzustkową. W PZT w wyniku uszkodzenia komórek wydzielniczych gruczołu dochodzi do zmniejszenia wydzielania trypsyny, co w efekcie powoduje wzrost wydzielania CCK. Działanie CCK na ból trzustkowy jest niejasne, niemniej uważa się, że ma związek z bodźcem wydzielniczym i zwiększeniem ciśnienia w przewodzie trzustkowym⁵⁷. Enzymy trzustkowe mogą także w inny sposób wpływać na ból w PZT, ponieważ w związku z rozwijającym się w przebiegu choroby zespołem złego wchłaniania chorzy często cierpią na wzdęcia i kruczenia, które też mogą być powodem dolegliwości. Podanie enzymów trzustkowych łagodzi te objawy⁶⁵.

2.7.2 Leczenie chirurgiczne PZT

Leczenie chirurgiczne PZT obejmuje trzy grupy zabiegów:

- operacje zespoleniowe (drenażowe) ułatwiające odpływ soku trzustkowego,
- zabiegi resekcyjne
- zabiegi przeciwbólowe.

Zabiegi drenażowe (Parington-Rochelle, Puestow-Gillesby, Frey) mają na celu dekompresję przewodu trzustkowego poprzez odprowadzenie zalegającego soku trzustkowego do przewodu pokarmowego. Do tego typu zabiegów wymagane jest poszerzenie przewodu trzustkowego ponad 7 mm, co umożliwi jego zespolenie z wydzieloną pętlą jelita cienkiego⁵⁸.

Zabiegi resekcyjne są wskazane w sytuacji współwystępowania wąskiego przewodu trzustkowego głównego oraz współistniejącego dużego włóknienia oraz nasilenia stanu zapalnego. Techniki resekcyjne mogą obejmować samą głowę trzustki (Kausch-Whipple, Traverso-Longmire, Beger), lewostronną resekcję trzustki (resectio caudae pancreatis, hemipancreatectomia, resectio subtotalis- Child) oraz całkowitą resekcję trzustki (duodenopancreatectomia totalis)⁵⁹.

Operacyjne leczenie bólu trzustkowego obejmuje: przecięcie lub wycięcie nerwów trzewnych, odnerwienie zwojowe, przecięcie pozazwojowe splotów trzustkowych⁶⁰

Badania wykazały, że operacje drenażowe trzustki oparte na zespoleniu przewodu trzustkowego z pętlą jelita cienkiego są skuteczną metodą leczenia bólu w PZT. W krótkoterminowej obserwacji przynoszą poprawę u około 80% chorych, a śmiertel-

ność z nimi związana nie przekracza 5%. Zaletą operacji drenażowych jest zachowanie istniejącej jeszcze funkcji endo- i egzokrynnej trzustki. W dłuższej (ponad dwuletniej) obserwacji ból jednak u 40 % pacjentów nawraca. Operacje drenażowe nie zabezpieczają również przed innymi powikłaniami PZT, jak zwężenie dróg żółciowych czy ucisk na dwunastnicę⁶¹.

Zabiegi resekcyjne w przewlekłym zapaleniu trzustki są wykonywane w przypadkach dużego nacieku zapalnego, któremu towarzyszy ucisk na sąsiednie narządy i przy podejrzeniu nowotworu trzustki. Standardowy zabieg Kauscha-Whipple'a początkowo obarczony był dość dużą śmiertelnością okołoperacyjną⁶². Obecnie, razem z poprawą techniki operacyjnej i wprowadzeniem technik oszczędzających odźwiernik stał się bardziej bezpieczny – śmiertelność spadła z 5 do około 3%⁶³. Zmniejszyła się także chorobowość i poprawie uległa jakość życia pacjentów.

Operacja Kauscha – Whipple'a została w zasadzie zarzucona. Z czasem wprowadzono do terapii nowsze zabiegi w coraz większym stopniu oszczędzające początkową część dwunastnicy. Nie ma prac porównujących zabiegi oszczędzające odźwiernik i oszczędzające proksymalną część dwunastnicy w leczeniu PZT. W leczeniu raka trzustki oba te zabiegi cechują się podobną śmiertelnością. Zabiegiem resekcyjnym opracowanym specjalnie w celu leczenia PZT jest resekcja głowy trzustki z zaoszczędzeniem dwunastnicy, trzonu i ogona trzustki. Operacja Begera⁶⁴ obarczona jest niską śmiertelnością okołoperacyjną (do 2%) i chorobowością rzędu 15%⁶⁵. W wyniku operacji Begera i jej modyfikacji polegającej na podłużnym nacięciu przewodu trzustkowego i naszytciu pętli jelitowej (operacja Frey'a⁶⁶) uzyskano poprawę jakości życia, przyrost masy ciała, zmniejszoną ilość hospitalizacji w okresie obserwacji⁶⁷.

Dokładna znajomość unerwienia trzustki stanowi podstawę chirurgicznego leczenia bólu. Trzustka jest zaopatrzona we włókna nerwowe współczulne, przywspółczulne, czuciowe i ruchowe. Włókna czuciowe przechodzą przez zwój trzewny i nerwy trzewne, a następnie wchodzi do rdzenia kręgowego na poziomie kręgosłupa piersiowego. Włókna współczulne, także przewodzące bodźce bólowe, przebiegają do ciał komórek w rdzeniu kręgowym (Th₅₋₁₁), poprzez pień trzewny, nerwy trzewne (nervi splanchnici) do zwoju trzewnego. Przecięcie włókien nerwowych na ich przebiegu, teoretycznie powinno znosić dolegliwości bólowe. W praktyce wykonywane są zabiegi polegające na farmakologicznej blokadzie lub zniszczeniu splotu trzewnego poprzez wstrzyknięcie w jego okolicę środków miejscowo znieczulających lub opiatów oraz torakoskopowe zabiegi splanchnicectomii.

Blokada splotu trzewnego może być wykonana z różnych dostępów, zarówno pod kontrolą fluoroskopii, tomografii komputerowej, ultrasonografii klasycznej jak i endoskopowej. Wyniki tego zabiegu oceniano w 1990 roku (Shaefman i Welsh - badanie podsumowało wyniki 15 innych doniesień z lat 1964-83): skuteczność w obserwacji krótkiej wynosiła ok. 87%⁶⁸, jednak w obserwacji ponad trzymiesięcznej ból często nawracał⁵⁷.

Splanchnectomia, podobnie jak blokada splotu trzewnego, możliwa jest do wykonania z różnego dostępu. Początkowo stosowano dostęp pozaotrzewnowy⁶⁹ i wykonywano lewostronną splanchnectomię. Dostęp torakoskopowy, możliwy do osiągnięcia w znieczuleniu ogólnym z użyciem obustronnej intubacji dooskrzelowej⁵⁷ pozwolił na stosunkowo proste wykonanie splanchnectomii obustronnej po której czas pobytu chorego w szpitalu może wynosić jedną dobę. W badaniu Andrena-Sandberga, w ramach którego wykonano obustronną splanchnectomię torakoskopową, uzyskano przynajmniej satysfakcjonujące ustąpienie dolegliwości bólowych u wszystkich chorych na przestrzeni 18 miesięcznej obserwacji⁷⁰.

2.7.3 Leczenie endoskopowe PZT

Do lat 70 XX wieku leczenie farmakologiczne i chirurgiczne były jedynymi dostępnymi metodami leczenia PZT. Wprowadzenie metod endoskopowych - endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej, w trakcie której wykonuje się sfinkterotomię brodawek dwunastnicznych większej lub mniejszej, poszerzanie zwężeń przewodu trzustkowego głównego, usuwanie złogów trzustkowych (niekiedy poprzedzone litotrypsją), oraz protezowanie przewodu trzustkowego poszerzyło możliwości terapeutyczne.

Wskazaniami do endoskopowego leczenia przewlekłego zapalenia trzustki, któremu towarzyszy ból są:

- Obecność utrudnienia odpływu z przewodu trzustkowego spowodowanego zwężeniem lub złożeniem tkwiącym w jego świetle
- Zbiorniki płynowe będące wynikiem utrudnienia odpływu z równoczesnym uszkodzeniem przewodu trzustkowego głównego powyżej zwężenia
- Zwężenie przewodu żółciowego wspólnego (PŻW) spowodowane włóknieniem głowy trzustki lub uciskiem na PŻW przez zbiorniki płynowe⁷¹

Aby ustalić wskazania do endoskopowego leczenia przewlekłego zapalenia trzustki niezbędna jest szczegółowa i wnikliwa analiza kliniczna chorych, która musi obejmować wywiad, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe.

Leczenie endoskopowe w PZT obejmuje szereg różnorodnych procedur:

- Zabiegi drenażowe przewodu trzustkowego głównego:
- Sfinkterotomia trzustkowa brodawki dwunastniczej większej i brodawki dwunastniczej dodatkowej.
- Usuwanie złożeń trzustkowych z / bez litotrypsji mechanicznej złożeń trzustkowych i metodą ESWL (Extracorporeal Shock-Wave Litotrypsy)
- Poszerzanie zwężeń przewodu trzustkowego za pomocą poszerzadeł typu boogie lub balonów wysokociśnieniowych z następczym protezowaniem przewodu trzustkowego głównego
- Przezścienny drenaż przewodu trzustkowego głównego (w przypadku całkowitej niedrożności dystalnego odcinka PTG lub zwężenia dwunastnicy wykonywany przy użyciu EUS)

Zabiegi drenażowe trzustkowych zbiorników płynowych⁷²:

- drenaż przezścienny
- drenaż przezbrodawkowy
- Zabiegi drenażowe dróg żółciowych:
- protezowanie dróg żółciowych protezami metalowymi lub plastikowymi⁷³.

2.7.3.1 Endoskopowy drenaż przewodu trzustkowego głównego:

Endoskopowy drenaż PTG polegający na implantacji endoprotezy do PTG jest zwykle poprzedzony trzustkową sfinkterotomią endoskopową, która jako samodzielna technika dekompresji jest zwykle mało skuteczna ⁷⁴. Jedynie w jednym doniesieniu oceniono skuteczność sfinkterotomii trzustkowej w leczeniu bólu trzustkowego na 60% (praca Około i wsp.) ⁷⁵. Sfinkterotomia trzustkowa jest zabiegiem względnie bezpiecznym. Powikłania mają miejsce w 4,2-16% przypadków i są to: zaostrenie zapalenia trzustki, krwawienia, zapalenia dróg żółciowych i niekiedy perforacje przewodu pokarmowego. Zwykle większość powikłań może być leczona zachowawczo⁷⁶.

Usuwanie złożeń trzustkowych znajdujących w świetle głównego przewodu trzustkowego jest zabiegiem mającym szansę powodzenia, jeżeli złoże są niewielkie, nieliczne, zlokalizowane dystalnie w przewodzie trzustkowym, a na drodze ich przechodzenia ku ujściu nie ma ciasnych zwężeń PTG ⁷⁷. Obecnie zaleca się wstępną fragmentację złożeń trzustkowych za pomocą zewnątrzustrojowej litotrypsji falą uderzeniową

(ESWL). Zabieg ten powoduje fragmentację złogów, które ulegają następnie samoistnemu wydaleniu (w przypadku, gdy zachowana jest egzokrynną funkcja trzustki, złogi są nieduże i uwapnione). W przypadku złogów małych (< 3mm) i niewapnionych zaleca się ich endoskopowe usuwanie. W pozostałych sytuacjach wskazane jest połączenie technik endoskopowych i ESWL⁷⁸. Powikłania ESWL są rzadkie. Maydeo i Soehendra⁸⁹ podają, że częstość powikłań związanych z ESWL wynosi 8-10% i są to: zaczerwienienie skóry w miejscu wejścia wiązki i obrzęk dwunastnicy. Krwawienia z przewodu trzustkowego występują z częstością 1% i nie wymagają specjalnego leczenia. Część (2-5%) powikłań podczas litotrypsji złogów jest spowodowana przez zabiegi endoskopowe wykonywane jednocześnie 19.

U 60% chorych z zaawansowanym PZT w celu osiągnięcia właściwego odpływu soku trzustkowego niezbędne jest protezowanie PTG⁷⁹. Jest wskazane w przypadku, gdy zwężenie przewodu trzustkowego głównego powoduje poszerzenie wsteczne przewodu trzustkowego powyżej 6mm. Protezowanie PTG jest także wskazane w celu pomostowania miejsca uszkodzenia ściany oraz w przypadku występowania małych rzekomych torbieli komunikujących z przewodem trzustkowym. Po wykonaniu sfinkterotomii i usunięciu złogów do przewodu trzustkowego wprowadza się pokrywany hydrofilną powłoką prowadnik średnicy 0,019-0,035". Po wprowadzeniu prowadnicy do ogona trzustki, zwężenia przewodu trzustkowego poszerza się poszerzaczami o stopniowo zwiększającej się średnicy (bougie) 6 - 10 Fr bądź balonami wysokociśnieniowymi do średnicy 4 - 6 mm. (Rysunek 1)

Rysunek 1. Balony wysokociśnieniowe do poszerzania przewodu trzustkowego i poszerzacz mechaniczne typu bougie (Soehendry)



W przypadkach ciasnych, spowodowanych zwapnieniami mięszowymi zwężeń można posłużyć się urządzeniem do usuwania protez Soehendry, które wykonane jest ze sprężyny posiadającej nagwintowaną stożkowo końcówkę, co umożliwia wkręcenie

urządzenia w zwężenie i jego poszerzenie⁸⁰. Do protezowania przewodu trzustkowego głównego używa się stentów z tworzywa sztucznego (polietylen) o różnej długości i średnicy, mających boczne otwory na swojej długości zapewniające dopływ soku trzustkowego do wnętrza endoprotezy z bocznych odgałęzień przewodu trzustkowego (rysunek 2). Średnicę protezy dobiera się w ten sposób, aby była możliwie największa (szersze endoprotezy dłużej utrzymują swoją drożność). Długość stentów musi być wystarczająca, by część stentu wystawała do dwunastnicy i jednocześnie koniec proksymalny znajdował się powyżej zwężenia przewodu trzustkowego.

Rysunek 2. Endoprotezy przewodu trzustkowego:

typ Geenen®



typ Zimmon®



W ostatnich latach, w sytuacji braku możliwości endoskopowego przezbrodawkowego cewnikowania przewodu trzustkowego głównego, wykonuje się przetokę pomiędzy światłem przewodu pokarmowego (zwykle żołądka) a poszerzonym przewodem trzustkowym uwidocznionym w ultrasonografii endoskopowej (EUS). Wówczas implantację stentu wykonuje się pod kontrolą fluoroskopową i endosonograficzną⁸¹.

Proteżowanie przewodu trzustkowego głównego jest skuteczne, sukces udaje się osiągnąć w ponad 90% przypadków⁸². Endoprotezy trzustkowe utrzymują swoją drożność przez kilka miesięcy. Istnieją dwie główne strategie wymiany endoprotez: na żądanie – w przypadku nawrotu dolegliwości bądź stwierdzenia rzutu ostrego zapalenia trzustki lub po określonym z góry czasie – planowe zabiegi⁸³. Powikłania proteżowania przewodu trzustkowego można podzielić na wczesne i późne. Do wczesnych zalicza się: ostre zapalenie trzustki i krwawienie, które występują w 4 - 40% (w zależności od ośrodka i kryteriów rozpoznania OZT)⁸⁴. Przypadki ostrego zapalenia trzustki po zabiegach proteżowania PT prawie zawsze mają przebieg łagodny. Powikłania późne to: zatkanie i dyslokacja stentu pojawiające się w odpowiednio 20 i 10% przypadków⁸⁵. W celu zmniejszenia częstości wymian endoprotez podejmowane były próby proteżowania przewodu trzustkowego za pomocą endoprotez metalowych samorozprężalnych. Wyniki ich użycia były jednak zniechęcające z powodu przerostu nabłonka przewodów i szybkiego zatykania się endoprotez⁸⁶.

Dyslokacja endoprotez trzustkowych może następować w kierunku proksymalnym (wgłąb przewodu trzustkowego) i w kierunku dystalnym (do światła dwunastnicy). Migracja stentów do wnętrza PT wymaga użycia różnych narzędzi, takich jak pętla Dormia, pętla polipektomijne, szczypce do usuwania ciał obcych typu żab szczura. W

przypadku migracji dystalnej opisywane były perforacje ściany dwunastnicy spowodowanej przez końcówkę endoprotezy zapartą o ścianę przewodu pokarmowego. Fakt dystalnej migracji związany jest zwykle ze zbyt małym rozmiarem endoprotezy lub świadczy o efektywnym poszerzeniu zwężenia przewodu trzustkowego.

2.7.3.2 Drenaż rzekomych torbieli trzustki

W przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki w wyniku zaostrzeń procesu zapalnego lub powstawania zwężeń utrudniających odpływ soku trzustkowego często dochodzi do powstania rzekomych torbieli, które są związane z nieprawidłowym odpływem płynu z uszkodzonego przewodu Wirsunga lub jego odgałęzień. Rzekome torbiele trzustki mogą wikłać do 40 % przypadków PZT, jedynie około 10 % z nich ulega samoistnej resorpcji^{87 88}.

Wskazaniem do drenażu endoskopowego rzekomych torbieli trzustki są: ból brzucha, uczucie wczesnej sytości, utrata masy ciała, zwężenie dróg żółciowych, spontaniczne zakażenie zbiornika, przetoki do jam ciała (otrzewnowej, opłucnowej, osierdzia). Zwykle objawowe są torbiele zlokalizowane w trzonie lub ogonie trzustki, bądź też pozatrzustkowo. Ich średnica przekracza często 4 cm. Zbiorniki bezobjawowe mogą być obserwowane, a decyzja o podjęciu leczenia powinna nastąpić w przypadku stwierdzenia powiększenia jego średnicy⁸⁹. Przed podjęciem decyzji o leczeniu endoskopowym niezmiernie istotne jest ustalenie, czy w obrębie torbieli rzekomej nie ma uszkodzonych przez aktywny enzymatycznie sok trzustkowy naczyń krwionośnych – rzekomych tętniaków. Stwierdzenie obecności patologicznych naczyń w ścianie zbiornika powoduje, iż przed drenażem endoskopowym konieczna jest ich embolizacja. Drenaż torbieli rzekomych, w ścianie których znajdują się pseudotętniaki, znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia groźnych powikłań⁹⁰. Drenaż endoskopowy jest wykonywany z dwóch dostępów: przezbrodawkowego i przezściennego. Drenaż z dostępu przezściennego polega na wytworzeniu połączenia pomiędzy światłem torbieli a przewodem pokarmowym (żołądkiem lub dwunastnicą). Klasycznymi wskazaniami do wykonania pseudocystoenterostomii są: bliski kontakt zbiornika z przewodem pokarmowym, uwypuklenie ściany przewodu pokarmowego widoczne w obrazie endoskopowym (impresja), odległość między ścianą torbieli a żołądkiem lub dwunastnicą mniejsza niż 1 cm. Wprowadzenie do terapii EUS spowodowało rozszerzenie wskazań do endoskopowej cystoenterostomii, ponieważ umożliwiło wykonanie zabiegów u chorych, którzy nie spełniali klasycznych warunków, (gdy odległość między ścianami przewodu pokarmowego a rzekomą torbielą trzustki jest większa niż 1 cm) a także zmniejszyło ryzyko powikłań krwotocznych⁹¹.

Do wykonania stomijnego otworu stosowane są różne techniki⁹²:

- oparta na metodzie Seldingera
- z zastosowaniem elektrokoagulacji

Pierwsza z metod polega na nakłuciu torbieli za pomocą igły endoskopowej o dużej średnicy bez użycia elektrokoagulacji. Potwierdzenie prawidłowej lokalizacji końcówki igły uzyskuje się poprzez aspirację treści lub podanie środka kontrastowego pod kontrolą skopii rentgenowskiej. Gdy igła zostanie prawidłowo wprowadzona do światła zbiornika wprowadza się przewodnik i poszerza się otwór stomijny. By utrzymać drożność otworu stomijnego wprowadza się do zbiornika endoprotezę. Metoda ta jest uważana za bezpieczną, gdyż w razie nie trafienia do światła rzekomej torbieli lub w razie nakłucia naczynia (co objawia się obecnością dużej ilości krwi w aspiracie) igłę można bezpiecznie wycofać⁹³. W przypadku krwawienia z naczyń znajdujących się w ścianie przewodu pokarmowego lub w ścianie torbieli, tą samą igłą wykorzystuje się do okłucia miejsca krwawienia.

Druga z metod polega na wykonaniu otworu stomijnego przy użyciu elektrokoagulacji za pomocą dwukanałowego sfinkterotomu igłowego⁹⁴. Po przejściu sfinkterotomu przez ścianę zbiornika, przez drugi kanał wprowadzana jest przewodnica. Dalsze etapy zabiegu przebiegają analogicznie jak w metodzie pierwszej. Użycie cystostomu o specjalnej konstrukcji - z dwiema końcówkami koagulującymi pozwala wprowadzić endoprotezę do rzekomej torbieli bez konieczności poszerzania otworu stomijnego⁹⁵.

Drenaż przezbrodawkowy jest możliwy do zastosowania w przypadku niewielkich, komunikujących z przewodem trzustkowym zbiorników położonych w okolicy głowy trzustki.

Skuteczność drenażu rzekomych torbieli trzustki oceniana jest na 80-95%, a nawrotowość 10-20%⁷⁹⁶. Skuteczność drenażu przezściennego i przezbrodawkowego jest zbliżona. Powikłania drenażu rzekomych torbieli występują w około 10%⁷². Są to najczęściej powikłania związane z krwawieniem z nierozpoznanych przed zabiegiem pseudotętniaków lub krwawieniem z naczyń żołądkowych (szczególnie w sytuacji występowania krążenia obocznego powstałego na skutek zakrzepicy śledzionowej lub wrotnej). Krwawienie z naczyń żołądkowych rzadko wymaga interwencji chirurgicznej i zwykle zatrzymuje się samoistnie. Krwawienie z pseudotętniaków może rozpocząć się w momencie badania lub w kilka dni po badaniu w wyniku zapadania się ścian torbieli. Rzekome tętniaki z bardzo dobrym efektem mogą być embolizowane podczas arteriografii⁹⁰. Drugim częstszym powikłaniem jest perforacja, która zwykle po-

zostaje oklejona i może być leczona zachowawczo z zastosowaniem sondy żółdkowej i antybiotykoterapii⁹⁵.

2.7.3.3 Drenaż dróg żółciowych

Zwężenie śródtrzustkowej części przewodu żółciowego wspólnego (PŻW) występuje w 45% przewlekłego zapalenia trzustki⁹⁷. Większość zwężeń PŻW ma postać subkliniczną i nie wymaga leczenia. Leczenie jest konieczne u ok. 8% chorych, gdy występują objawy zapalenia dróg żółciowych, żółtaczką lub wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy ponad dwukrotność normy przez ponad 4 tygodnie⁸³. Podjęcie leczenia ma na celu zmniejszenie objawów (żółtaczką, świąd) i zapobieganie rozwojowi wtórnej marskości żółciowej. Zabieg protezowania PŻW przeprowadza się w sposób analogiczny jak w przypadku protezowania przewodu Wirsunga. Udaje się wykonać w blisko 100% przypadków, co powoduje szybkie ustąpienie objawów, jednakże po usunięciu endoprotezy objawy nawracają u 75% chorych⁹⁸. Podejmowane są próby poszerzania dróg żółciowych balonami wysokociśnieniowymi, protezowania wieloma endoprotezami dokładanymi stopniowo do osiągnięcia jak największej średnicy i protezowania endoprotezami samorozprężalnymi⁹⁹. Bez względu na metodę problematyczny jest długotrwały efekt poszerzania dróg żółciowych. U pacjentów protezowanych wieloma stentami plastikowymi po ich usunięciu zwężenie nawróciło u 45% chorych¹⁰⁰. Protezy samorozprężalne metalowe (SEMS) także nie są rozwiązaniem idealnym. Wprowadzie pierwotny efekt drenażu jest doskonały, to jednak teoretycznie utrzymują one swoją drożność przez około 1 rok. Przerost śluzówki dróg żółciowych przez oczka siatki endoprotezy prowadzi do niedrożności endoprotezy. Usunięcie endoprotez samorozprężalnych metalowych jest możliwe jedynie na drodze chirurgicznej¹⁰¹.

Według różnych autorów ocena wyników endoskopowego leczenia PZT jest odmienna. Brak w literaturze dużych prospektywnych, randomizowanych badań porównujących skuteczności leczenia chirurgicznego i endoskopowego. Pierwszą randomizowaną pracę opublikował Dite w 2003 roku. Badanie obejmowało 72 chorych. Dite wykazał podobną skuteczność metod chirurgicznych i endoskopowych w leczeniu bólu w PZT w rocznej obserwacji. Natomiast po 5-letniej obserwacji wykazał wyższą skuteczność leczenia chirurgicznego¹⁰². W dyskusji z pracą Dite podnoszono nieponawianie endoterapii przy nawrocie bólu trzustkowego i niewykonywanie ESWL u chorych z kamicą przewodu trzustkowego głównego. Praca Cahena z 2007 roku także wykazała przewagę leczenia chirurgicznego, jednak obejmowała małą liczbę chorych (39)¹⁰³. Trudno porównać oba badania z uwagi na odmienną metodologię i inne sto-

sowane techniki leczenia. W obu pracach podkreślono wartość metod endoskopowych z uwagi na ich małą inwazyjność i stosunkowo wysoką skuteczność, ale u wyselekcjonowanych pacjentów.

Leczenie endoskopowe przewlekłego zapalenia trzustki jest stosunkowo nową i ciągle kontrowersyjną metodą terapeutyczną. Doniesienia literaturowe w rozbieżny sposób oceniają wyniki leczenia, co może mieć związek z niedokładnym określeniem wskazań i przeciwwskazań do tego typu leczenia.

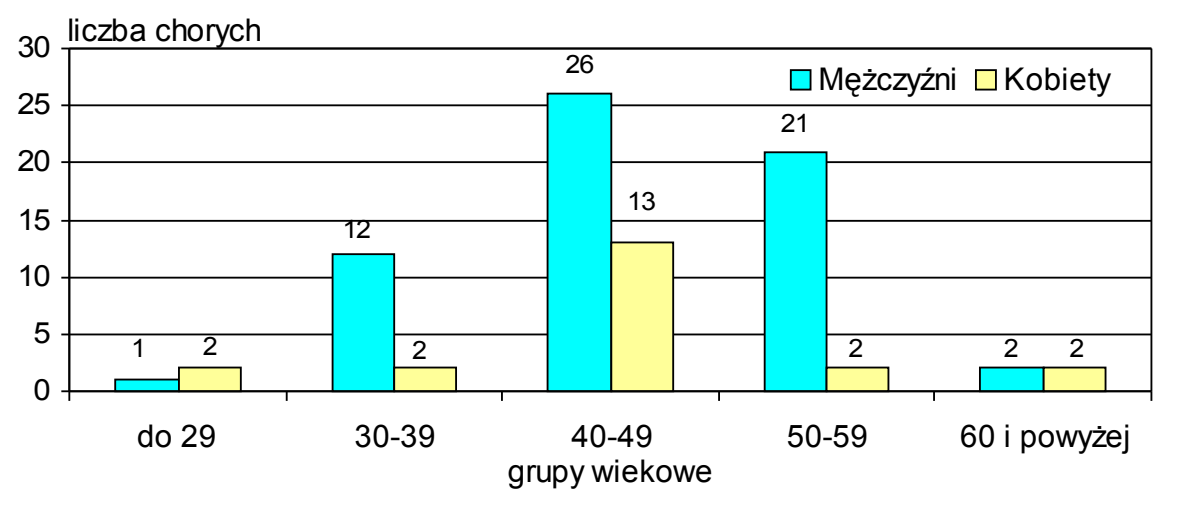
3 Cel pracy

1. Ocena wpływu endoskopowego leczenia na stan odżywienia i czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki u chorych na PZT
2. Ustalenie czy lokalizacja dominującego zwężenia wpływa na:
 - a) wskazania do endoskopowej dekompresji trzustki
 - b) nasilenie trzustkowego bólu
 - c) liczbę wykonywanych endoskopowych zabiegów (poszerzania PTG, usuwania złogów)
 - d) czas trwania protezowania
3. Ocena skuteczności leczenia w oparciu o skalę M-ANNHEIM.

4 Materiał i metody

W Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1999-2007 hospitalizowano 565 pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki. Przewlekłe zapalenie trzustki rozpoznano na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego (ból zlokalizowany w nadbrzuszu: opasujący, promieniujący do pleców, utrata masy ciała oraz objawy niewydolności trzustki – biegunka tłuszczowa i cukrzyca), a także badań obrazowych (ERCP, USG i TK jamy brzusznej) zgodnie z kryteriami Japońskiego Towarzystwa Trzustkowego 29¹⁰⁴. Do badania włączono 83 chorych: 21 kobiet (25,3%) i 62 mężczyzn (74,7%) wieku od 21,9 do 80,4 (śr. 46,8 lat, SD=10,1) (wykres 1).

Wykres 1. Rozkład wieku chorych włączonych do badania w dziesięcioletnich przedziałach czasowych.



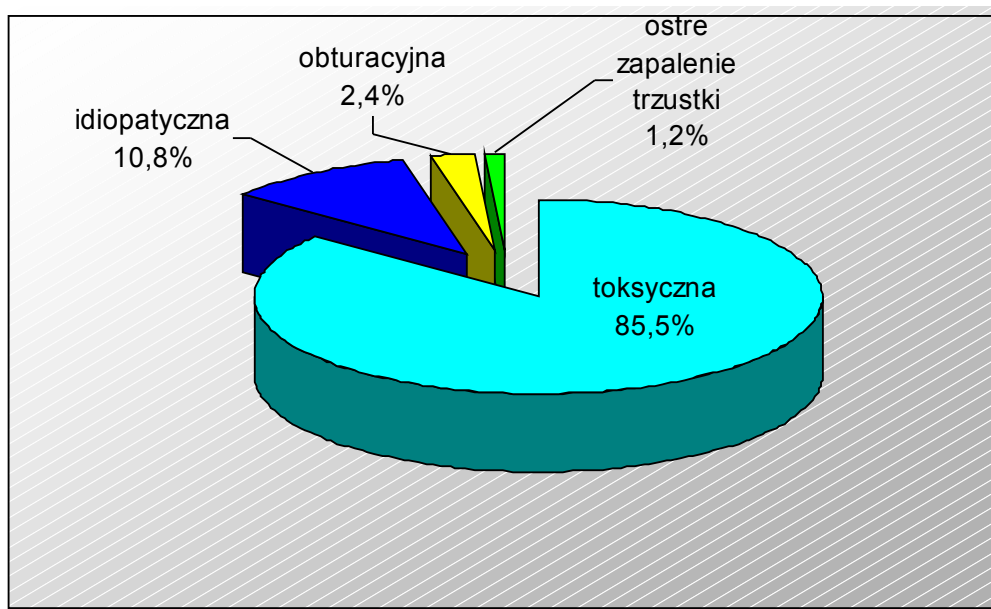
4.1 Etiologia przewlekłego zapalenia trzustki w badanej grupie

Najczęstszym czynnikiem etiopatogenetycznym zapalenia trzustki w całej badanej grupie był etanol. Alkoholowe PZT stanowiło 83,2% przypadków. Druga najczęstsza postać to idiopatyczne PZT, które rozpoznano u 10,8% chorych. Szczegółowo etiologię przewlekłego zapalenia trzustki zaprezentowano w tabeli 9 oraz na wykresie 2.

Tabela 9. Etiologia przewlekłego zapalenia trzustki według TIGAR-O u chorych włączonych do badania

Etiologia PZT według TIGAR-O	N=	%=
Toksyczna, w tym:	71	85,5
Alkoholowa	69	83,2
Nadczynność przytarczyc	2	2,4
Idiopatyczna	9	10,8
Obturacyjna (pancreas divisum)	2	2,4
Ostre zapalenie trzustki	1	1,2

Wykres 2. Etiologia przewlekłego zapalenia trzustki



4.2 Przebyte leczenie chirurgiczne

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia endoskopowego 14 przebyło uprzednio leczenie chirurgiczne:

- 3 chorych: zabieg Bradleya
- 4 chorych: przezskórny drenaż zbiornika płynowego
- 4 chorych: operacyjny drenaż zbiornika (w tym 2 zakażone zbiorniki i 1 perforacja zbiornika)
- 2 chorych: splanchnectomia videotorakoskopowa
- 1 chory: neuroliza splotu trzewnego

4.3 Ocena stanu chorych

U wszystkich chorych w ramach badania przedmiotowego oceniano stan odżywienia, obliczając wskaźnik masy ciała (BMI, Body Mass Index) według wzoru:

$$\text{BMI} = \frac{\text{masa}}{\text{wzrost}^2} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] \quad 105$$

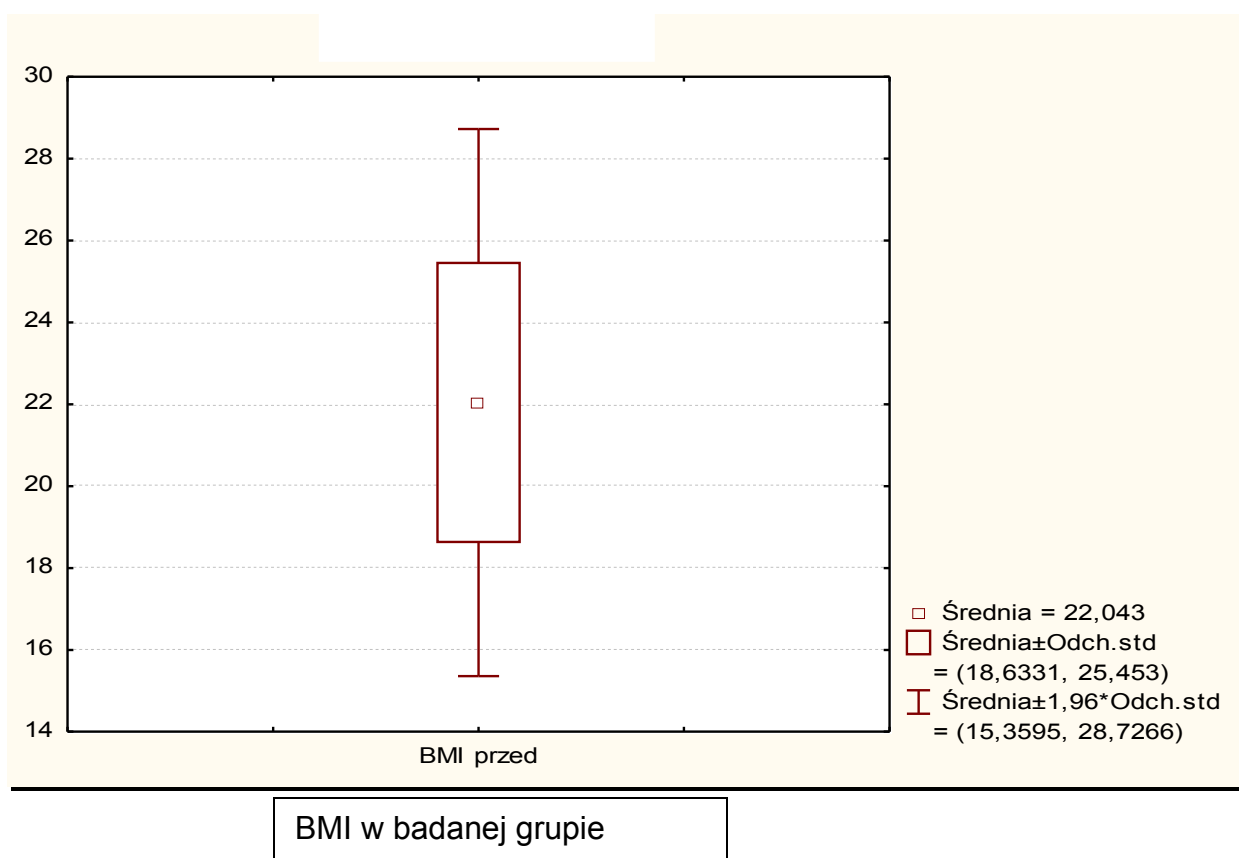
a także na podstawie oznaczeń ilości limfocytów w morfologii krwi obwodowej i stężenia albuminy w surowicy.

Kryteria oceny stanu odżywienia przedstawiono w tabeli 10 (podane przez B. Szczygła¹²²).

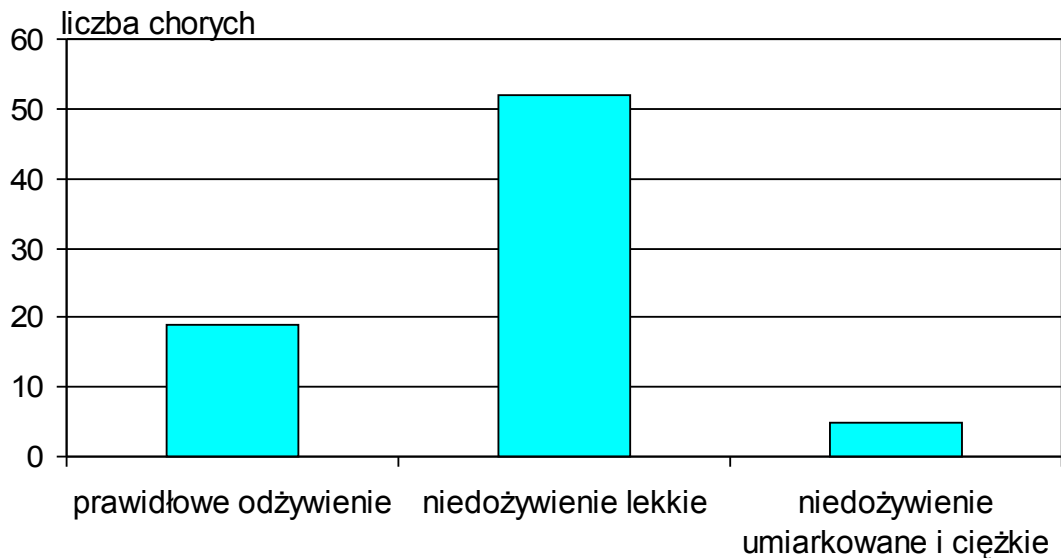
Tabela 10. Kryteria oceny stanu odżywienia ¹⁰⁶

Stan odżywienia	BMI	Albuminy (g/d)	limfocyty w 1mm ³ krwi (tys.)
Prawidłowy	> 24	> 3,5	> 1500
Niedożywienie:			
Lekkie	17-24	3,1-3,4	1200-1499
Umiarkowane	<17	2,5-3,0	800-1199
Ciężkie		< 2,5	< 800

Na podstawie wskaźnika masy ciała odżywienie prawidłowe stwierdzono u 19 chorych (25,7%), niedożywienie lekkie u 52 (67%), a niedożywienie umiarkowane i ciężkie u 5 chorych (7,1%). Wartość BMI w badanej grupie wahała się między 12,6-37,1 kg/m², średnio M=21,7; SD=3,75 –wykres 3.

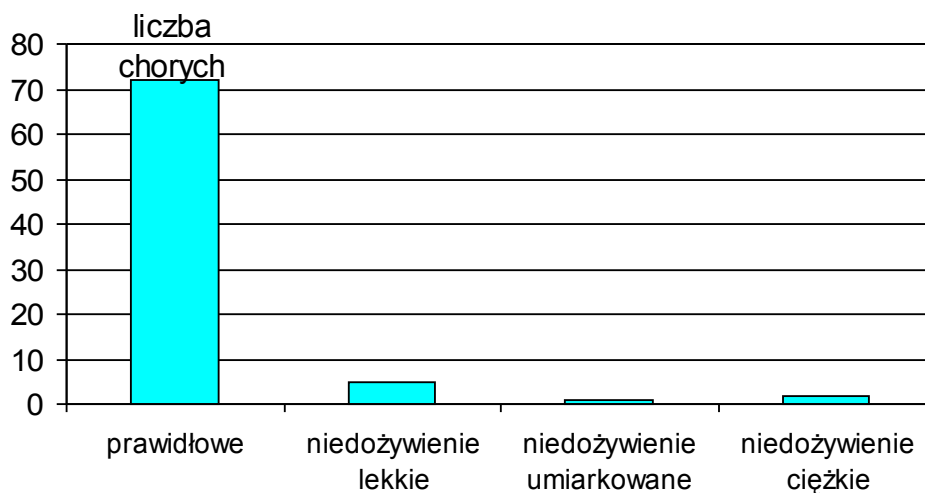


Wykres 3. Stopień odżywienia chorych z PZT na podstawie BMI.



Badanie stężenia albuminy w surowicy wykazało odżywienie prawidłowe u 72 chorych (88,89%), lekkie niedożywienie u 5 (6,94%), niedożywienie umiarkowane u 1 (1,39%) i niedożywienie ciężkie u 2 chorych (2,78%) - wykres 4. Stężenie albuminy zawierało się w przedziale 2,0-5,4 g/dl, średnio wynosiło $M=4,2$; $SD=6,74$.

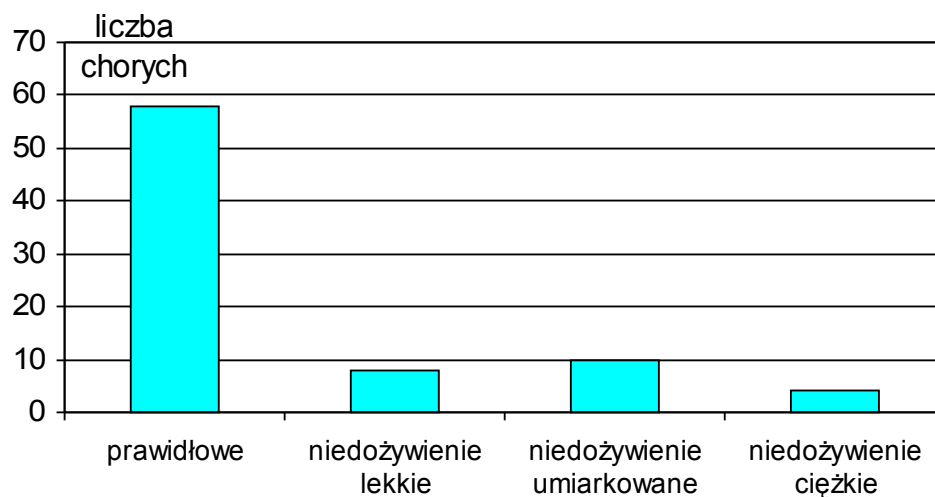
Wykres 4. Stopień odżywienia oceniany na podstawie stężenia albuminy w surowicy.



Na podstawie oceny liczby limfocytów we krwi wykazano prawidłowe odżywienie u 58 chorych (72,5%), niedożywienie lekkie u 8 (10%), niedożywienie umiarkowane u 10

(12,5%) i niedożywienie ciężkie u 4 chorych (5%). Liczba limfocytów w grupie wahała się pomiędzy 560 a 4390 /mm³, średnio M=2,11; SD=0,87 (wykres 5).

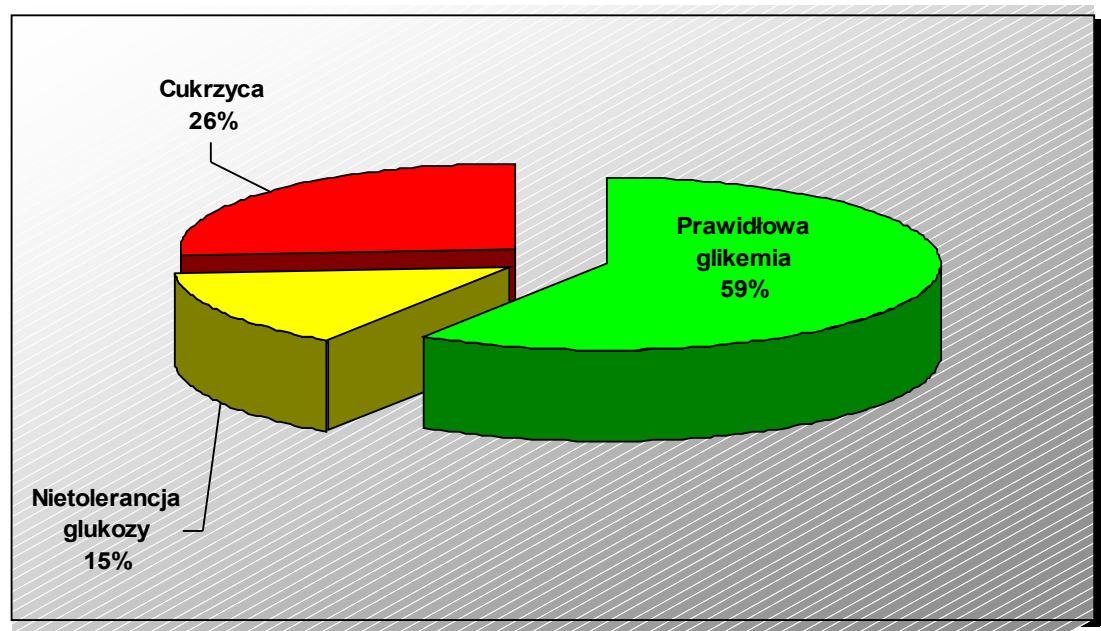
Wykres 5. Stopień odżywienia u chorych z PZT na podstawie liczby limfocytów w krwi obwodowej.



U wszystkich wykonano również badania laboratoryjne: oznaczano aktywność transaminaz (transaminaza alaninowa – AlAT, transaminaza asparaginowa – AspAT), fosfatazy alkalicznej (FALK), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), amylazy w surowicy i w moczu, lipazy oraz stężenie bilirubiny całkowitej.

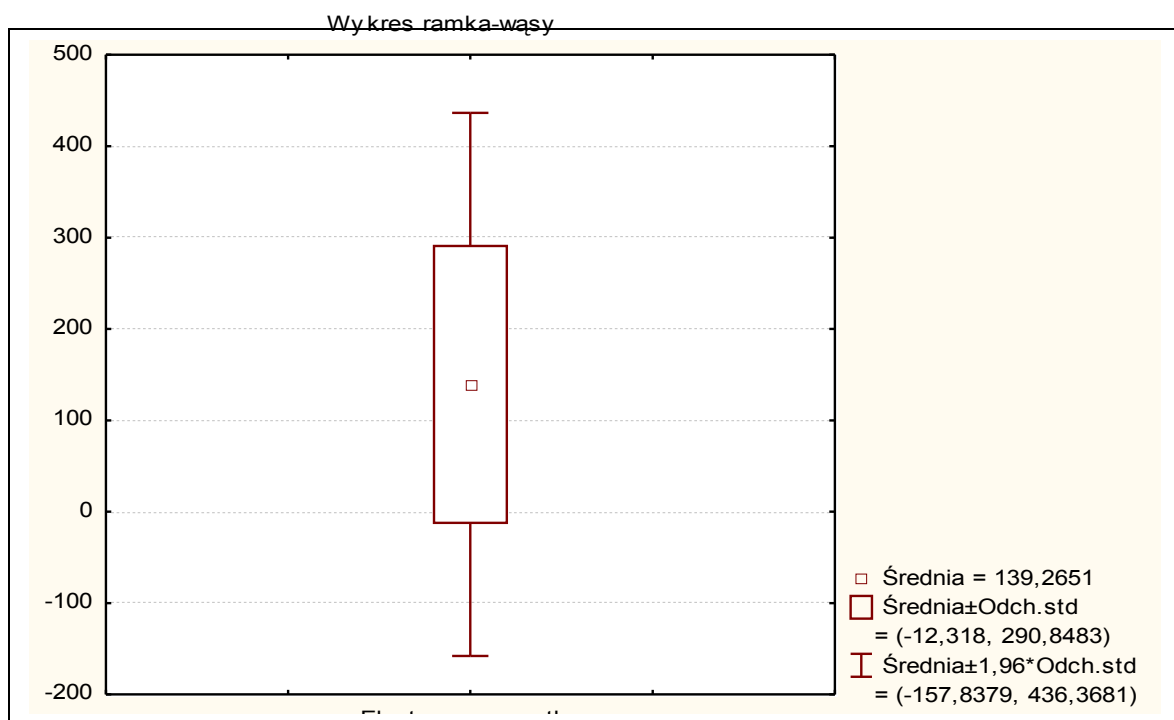
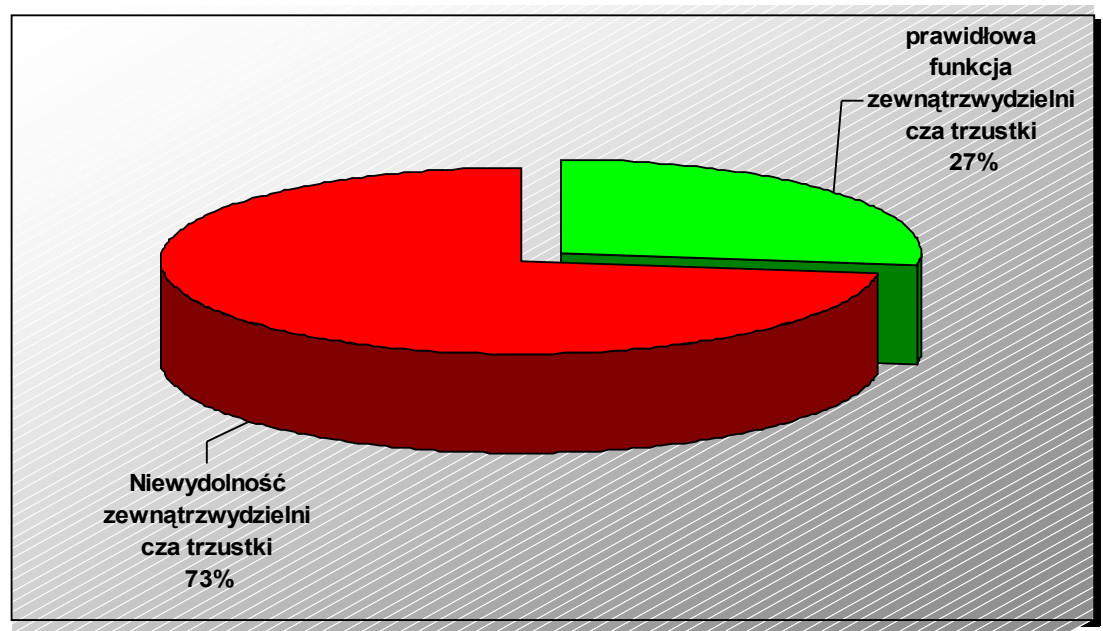
Gospodarkę węglowodanową oceniano wstępnie na podstawie stężenia glukozy w surowicy, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wartości wykonywano doustny test obciążenia 75 gramami glukozy. Glikemia w badanej grupie mieściła się w granicach 71,0-201 mg/dl, średnio M=114 mg/dl, SD=31,2. Cukrzycę przed rozpoczęciem endoterapii rozpoznano u 17 chorych (25,7%), nietolerancję glukozy u 10 (15,2%), a prawidłowy poziom glikemii u 39 (59,1%) – wykres 6.

Wykres 6. Częstość występowania cukrzycy i nietolerancji glukozy w badanej grupie.



Funkcję egzokrynną trzustki badano za pomocą oznaczenia aktywności elastazy 1 w stolcu (Pancreatic Elastase 1 Stool Test, ScheBo® Biotech, Giessen, Germany) u 22 chorych. Wartości powyżej 200 µg elastazy 1 w 1 gramie stolca wskazują na prawidłową czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki, a poniżej 200 µg elastazy 1 – na niedoczynność zewnątrzwydzielniczą trzustki. Aktywność elastazy 1 w stolcu w badanej grupie zawierała się w przedziale 4,0-508,0 µg/g stolca, średnio $M=139$; $SD=152$. Aktywność elastazy 1 w stolcu przed rozpoczęciem endoterapii była wyższa niż 200 u 6 chorych (27,3%) – wykres 7. Niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki rozpoznano u 16 (72,7%). Biegunka tłuszczowa występowała u 20 osób (24,1%).

Wykres 7. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki oceniana na podstawie aktywności elastazy 1 w stolcu chorych z PZT.



4.4 Wskazania do leczenia endoskopowego

Do leczenia wstępnie zakwalifikowano chorych, u których w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki występowały:

- ból brzucha zlokalizowany w nadbrzuszu leczony zachowawczo bez efektu przez co najmniej 3 miesiące; okres od ostatniego ostrego rzutu zapalenia trzustki wynosił przynajmniej 6 tygodni – u 80 chorych
- utrata masy ciała – u 32 chorych
- objawy ucisku na przewód pokarmowy (nudności, wymioty, uczucie wczesnej sytości) – u 22 chorych
- złoży w przewodzie trzustkowym głównym – u 26 chorych
- rzekome torbiele trzustki – u 33 chorych
- wodobrzusze trzustkowe – u 5 chorych
- przetoki trzustkowo-skórne – u 3 chorych
- cechy ucisku dróg żółciowych (cholestaza zaporowa) – u 20 chorych

Najczęściej w badanej grupie występowały ból brzucha oraz rzekome torbiele trzustki. Najmniej chorych zakwalifikowano z powodu przetok trzustkowych zewnętrznych (tabela 11).

Tabela 11. Kliniczne wskazania do leczenia w badanej grupie

Płeć	Kliniczne wskazanie do leczenia							
	N (%)							
	Ból	Obecność rzekomych torbieli	Utrata masy ciała	Złogi w PTG	Objawy ucisku na przewód pokarmowy	Wodobrzusze trzustkowe	Przetoki trzustkowo-skrone	Cholestaza
Mężczyźni N=62 (%)	59 (95,2)	24 (38,7)	23 (37,1)	19 (30,6)	19 (30,6)	4 (6,4)	3 (4,8)	18 (29,0)
Kobiety N=21 (%)	21 (100,0)	9 (42,8)	9 (14,5)	7 (33,3)	3 (14,3)	1 (4,8)	0	2 (9,5)
RAZEM N=83 (%)	80 (96,4)	33 (39,8)	32 (38,6)	26 (31,3)	22 (26,5)	5 (6)	3 (3,6)	20 (24,1)

Jedynie u 9 chorych stwierdzono obecność pojedynczego objawu. U 8 chorych był to ból brzucha, u 1 osoby – rzekoma torbiel trzustki. U 72 chorych występowało od 2 do 4 objawów, a u 2 chorych powyżej 4 objawów (tabela 12). Niemal wszyscy chorzy (32 / 33) z rzekomymi torbielami trzustki zgłaszali również ból brzucha.

Tabela 12 Liczba objawów będących wskazaniem do leczenia w badanej grupie chorych

Liczba występujących objawów	Ilość chorych
jeden objaw	9
dwa objawy	30

trzy objawy	26
cztery objawy	16
pięć objawów	2

U wszystkich chorych wykonano konwencjonalną ultrasonografię (USG) lub tomografię komputerową ze wzmocnieniem kontrastem (TK) jamy brzusznej, w których oceniano szerokość PTG, obecność zwapnień w mięszu trzustki i złogów wewnątrz PTG, a także trzustkowych zbiorników płynowych – dokonywano pomiaru ich wielkości i dokładnej topografii w obrębie jamie brzusznej. Do grupy leczonej włączono jedynie tych chorych z PZT, u których nie stwierdzono tkanek martwiczych w obrębie zbiornika.

Po kwalifikacji i badaniach obrazowych wykonywano endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną w Pracowni Endoskopii Gastroenterologicznej Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii AMG, gdzie rocznie przeprowadza się około 700 zabiegów tego typu. Używano endoskopów Pentax ED 2485K i ED 3440T o średnicy kanału roboczego 3,8 mm i 4,2 mm, procesora obrazu Pentax EPK 3000, aparatu rentgenowskiego firmy Siemens, Sireskop CE. Podczas ERCP uzyskiwano szczegółową informację o morfologii przewodu trzustkowego, co umożliwiało klasyfikację według skali Cambridge¹⁰⁷.

Ostatecznym wskazaniem do endoterapii było stwierdzenie zwężenia przewodu trzustkowego głównego (rysunek 3), złogu w jego świetle (rysunek 4) bądź zacieku soku trzustkowego poza PTG w przebiegu PZT.

Rysunek 3. Zwężenie dystalnego odcinka przewodu trzustkowego głównego.



Rysunek 4. Kamienie trzustkowe widoczne jako ubytki wypełnienia w zakontrastowanym przewodzie Wirsunga (A). Zwapnienia w mięszu trzustki (B).



W przypadku wątpliwości co do etiologii zwężenia (podejrzenie zwężenia nowotworowego) wykonywano wymaz szczoteczkowy przy użyciu endoskopowej szczotki cytologicznej (Cytology Brushes - Wire-Guided with Injection Port BC-24Q, Olympus), a

materiał na szkiełkach podstawowych był utrwalany w 96% alkoholu etylowym. Pobrane wymazy były następnie oceniane przez patologa.

U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia endoskopowego wykonano sfinkterotomię brodawki dwunastniczej większej lub w przypadku braku dostępu do PTG sfinkterotomię brodawki dwunastniczej dodatkowej (w sytuacji całkowitego zamknięcie PTG przez proces włóknienia lub złoży, bądź wariantu anatomicznego – trzustka dwudzielna).

Utrudnienie odpływu soku trzustkowego było spowodowane przez:

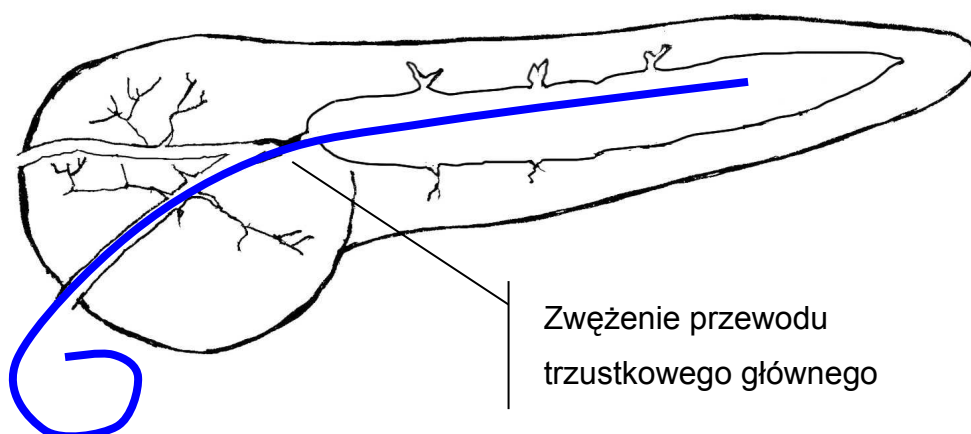
- włóknienie charakterystyczne dla przewlekłego zapalenia trzustki u 65 chorych (78,3%)
- złoży w świetle przewodu trzustkowego głównego u 10 chorych (12,1 %)
- zwężenie i złoży u 8 chorych (9,6%)

4.5 Metody leczenia

Zwężenia przewodu trzustkowego głównego w pierwszym etapie pokonywano za pomocą prowadnic średnicy 0,035 lub 0,025 cala i długości 480cm, których końcówki są powlekane substancją hydrofilną (Tracer[®] Metro Direct[™], Tracer Hybrid[®], Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, USA). W szczególnie trudnych przypadkach używano prowadnic metalowych o średnicy 0,021 cala (Acces Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, USA). Następnie zwężenia poszerzano mechanicznie poszerzadłami bougie o średnicy 7 i/lub 10 Fr (Soehendra[®] Biliary Dilation Catheter, Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, USA) lub balonami wysokociśnieniowymi (CRE[™] Wire-guided Balloon Dilator, Boston Scientific USA). Poszerzenie PTG uzyskiwano także poprzez wprowadzanie kolejnych endoprotez o coraz większej średnicy.

Złogi utrudniające odpływ soku trzustkowego usuwano przy pomocy koszyków Dormia (Memory Baskets 7FR Soft Wire - Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, USA) i Stone Retrieval Baskets - Stiff Wire Basket with Pin-Vise Handle, Olympus). Po poszerzeniu zwężenia wprowadzano endoprotezy trzustkowe do PTG o średnicach od 5 Fr do 10 Fr (5, 7 Fr Geenen[®] Pancreatic Stent lub 7, 8,5, 10 Fr Zimmon[®] Pancreatic Stents, Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, USA) o długości dobranej w taki sposób, aby koniec dystalny endoprotezy znajdował się w dwunastnicy, a proksymalny przed zwężeniem przewodu trzustkowego (Rysunek 5).

Rysunek 5. Sposób umieszczenia endoprotezy w przewodzie trzustkowym głównym.



Jeżeli u chorego wystąpiła żółtaczka mechaniczna lub objawy zapalenia dróg żółciowych, w badaniach laboratoryjnych stwierdzano cechy cholestazy (podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej i gammaglutamylotranspeptydazy), a w konwencjonalnym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej - poszerzenie przewodu żółciowe-

go wspólnego, poszerzano mechanicznie drogi żółciowe (w sposób analogiczny do opisanego powyżej poszerzania PTG) i wprowadzano endoprotezy (Double Pigtail Biliary Stent, Wilson Cook Medical) do dróg żółciowych – rysunek 6.

Rysunek 6. Zwężenie przewodu żółciowego wspólnego w części śródtrzustkowej. Widoczne zwapnienia w obszarze głowy trzustki.



Protezowanie przewodu trzustkowego głównego prowadzono do momentu uzyskania adekwatnego poszerzenia, które oceniano podczas kolejnych wymian endoprotez. Kryterium skuteczności poszerzenia PTG było swobodne wprowadzanie cewnika średnicy 10 Fr i niezaleganie kontrastu w przewodzie trzustkowym głównym w czasie ERCP. Termin wymiany endoprotez ustalano w zależności od średnicy endoprotezy: im średnica większa, tym czas utrzymania drożności dłuższy. Protezy średnicy 5 Fr wymieniano co 1 miesiąc, 7 Fr - co 3 miesiące, a 10 Fr - co 6 miesięcy.

Rozpoczynając endoterapię założono, że okres protezowania będzie wynosił 24 miesiące. Jednak w sytuacji, gdy po upływie tego czasu nadal stwierdzano istotne zwężenie lub po rozprotezowaniu nawracały dolegliwości, leczenie kontynuowano. Po usunięciu endoprotez pacjenci byli pod stałą opieką Poradni Gastroenterologicznej, gdzie w trakcie wizyt kontrolnych szczególną uwagę zwracano na pojawiające się dolegliwości bólowe, zmianę masy ciała, występowanie objawów cukrzycy i biegunek tłuszczowych, co weryfikowano badaniami laboratoryjnymi.

4.6 Zwężenia przewodu trzustkowego głównego

U wszystkich chorych podczas ERCP obserwowano przeszkodę w odpływie soku trzustkowego z PTG do dwunastnicy. Szczegółową lokalizację i charakter przeszkody w PTG przedstawiono w tabelach 13 i 14.

Tabela 13. Charakterystyka zwężeń PTG

	Przeszkoda dystalna	Przeszkoda proksymalna
Liczba chorych	55	28
Zwężenie pojedyncze	28	21
Zwężenie wielopoziomowe	27	7
Obecność jedynie zwężenia	47	22
Zwężenie + złoż	2	3
Obecność jedynie złożu	6	3

U zdecydowanej większości chorych tj. u 55 była ona zlokalizowana dystalnie w obrębie przewodu. U 28 chorych rozpoznano zwężenie w odcinku proksymalnym przewodu trzustkowego głównego. U 34 chorych stwierdzono obecność wielopoziomowego zwężenia: u 27 chorych z przeszkodą dystalną i u 7 z przeszkodą proksymalną. Za zwężenie dominujące uznano to, którego średnica nie przekraczała 1 mm.

Tabela 14. Lokalizacja i charakter zwężeń przewodu trzustkowego.

N=83	Przeszkoda dystalna	Przeszkoda proksymalna		
		Głowa	Cieść	Trzon
Zwężenie	47	30	9	3
Zwężenie i złoż	2	1	0	0
Złoż	6	7	9	3
Suma	55	28		

W grupach oceniano:

- Obecność objawów: bólu brzucha, utraty masy ciała, nudności, wymiotów, uczucia wczesnej sytości
- Stan odżywienia na podstawie BMI, oznaczeń albuminy i limfocytów
- Etiologię przewlekłego zapalenia trzustki,
- Obecność przetok trzustkowych, torbieli rzekomych i ich lokalizację
- Obecność złożeń w przewodzie trzustkowym
- Liczbę koniecznych zabiegów endoskopowych
- Punktację według klasyfikacji M-ANNHEIM¹⁰⁸
- Obecność zwężeń PTG i ich lokalizację

W okresie leczenia endoskopowego, jak i w okresie obserwacji wszyscy pacjenci według zaleceń przyjmowali suplementację enzymami trzustkowymi w dawce minimalnej 25 tys.j do każdego głównego posiłku.

4.7 Grupy pacjentów

Ze względu na lokalizację przeszkody w odpływie soku trzustkowego wśród 83 chorych z PZT, u których prowadzono endoterapię trzustkową w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii AMG wyodrębniono dwie grupy:

Grupa 1 – przeszkoda (zwężenie, złoż) w odpływie zlokalizowana w głowie trzustki: przeszkoda dystalna

Grupa 2 – przeszkoda zlokalizowana poza głową trzustki (w cieśni, trzonie lub ogonie trzustki): przeszkoda proksymalna

Spośród 83 chorych poddanych endoterapii trzustkowej do grupy pierwszej zakwalifikowano 55 chorych, a do grupy drugiej 28 chorych. Średni wiek w grupie I wynosił 46,3 lat, w grupie II – 47,7 lat (tabela 15).

Tabela 15. Rozkład wieku średniego w badanych grupach:

Wiek w chwili badania [lata]	Średnie	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	46,3	55	10,3	21,9	80,4	39,9	45,7	52,0
Grupa II	47,7	28	9,8	25,2	76,2	43,3	46,5	51,7
Ogół	46,8	83	10,1	21,9	80,4			

Między grupami nie stwierdzono istotnej różnicy w wieku chorych.

Łącznie w obu grupach było 21 kobiet: w grupie I -12, w grupie II - 9 i 62 mężczyzn: odpowiednio 43 i 19 (tabela 16).

Tabela 16. Liczebność grup i procentowy udział kobiet i mężczyzn.

	Grupa I	Grupa II	Razem
Mężczyźni	43	19	62
(%)	(51,81%)	(22,89%)	(74,70%)
Kobiety	12	9	21
(%)	(14,46%)	(10,84%)	(25,30%)
Liczebność grup	55	28	83
(%)	(66,27%)	(33,73%)	(100,00%)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rozkładzie płci w badanych grupach.

W obu badanych grupach stwierdzono tę podobny rozkład częstości występowania alkoholowego PZT (tabela 17).

Tabela 17. Etiologia przewlekłego zapalenia trzustki według TIGAR-O w grupach.

Etiologia:	Toksyczna	Idiopatyczna	Ostre zapalenie trzustki	Obturacyjna	Razem
Grupa I	48	5	1	1	55
%	87,27%	9,09%	1,82%	1,82%	
Grupa II	23	4	0	1	28
%	82,14%	14,29%	0,00%	3,57%	
Razem	71	9	1	2	83
%	85,54%	10,84%	1,20%	2,41%	100,00%

Etiologia PZT w obu grupach nie różniła się w sposób istotny statystycznie

4.8 Metody statystyczne

Surowy materiał badawczy został skategoryzowany według obowiązujących standardów merytorycznych i procedur statystycznych. Głównym podziałem jest sklasyfikowanie chorych na tych, u których występowała przeszkoda w obrębie głowy trzustki i chorych, u których przeszkoda znajdowała się poza głową trzustki. Empiryczne wielkości pomiarów cech zostały poddane analizie statystycznej w podgrupach uzyskanych w wyniku tej klasyfikacji.

Analiza statystyczna obejmowała analizę opisową i decyzyjną. W skład analizy opisowej weszły prezentacje graficzne i liczbowe otrzymanych wyników. W prezentacji graficznej podano empiryczną oceną wartości oczekiwanej badanej cech wraz z zaznaczeniem granic odchylenia standardowego i 95% przedziałów ufności. W opisie charakterystyk jakościowych stosowano tablice kontyngencji z zaznaczeniem odpowiedniego udziału procentowego i ilościowego.

Jako miarę położenia przyjęto średnią i pięć nieparametrycznych charakterystyk Tukey'a (minimum, kwartyl 25%, mediana, kwartyl 75% i maksimum). Jako miarę rozrzutu przyjęto odchylenie standardowe. Wartości statystyk opisowych i z podziałem na grupy obserwacji zaprezentowano w tabelach lub w formie prezentacji graficznej.

W zakresie statystycznej analizy decyzyjnej stosowano testy statystyczne. Decyzja o różnicy innych miar położenia była podejmowana na bazie statystyk nieparametrycznych, głównie stosowany był test (mediany) U Manna-Whitney'a. W przypadku

stwierdzenia różnicy median w badanych grupach została podana wartość statystyki testowej U (lub odpowiadająca wartość aproksymacji Z) i poziom istotności.

W zakresie tablic wielodzielczych zawsze jako pierwsza jest testowana hipoteza niezależności kolejno, za pomocą testu dokładnego Fishera (exact Fisher test), testu χ^2 (Pearson Chi-square) i jego modyfikacji ML- χ^2 (Maximized Likelihood Chi-square). Jeśli test wykazał konieczność odrzucenia hipotezy o niezależności, a był stosowany z zachowaniem standardowych ograniczeń dotyczących ilości pomiarów, to pisano wartość statystyki testowej i przechodzono do etapu interpretacji wyniku. W następnym kroku, gdy nie było podstaw do odrzucenia hipotezy o niezależności stosowano test dokładny (exact test) dotyczący porównania występowania zjawiska w częstości statystycznie istotnej. Przyjęto, że zjawisko występuje w częstości statystycznie znikomej, gdy występuje u co najwyżej 5% badanej grupy. Stawiano, zatem hipotezę stanowiącą, że zjawisko występuje z częstością nie przekraczającą 5% i odrzucano na poziomie istotności $p = 0,05$. Test dokładny zostały wyprowadzona metodą największej wiarygodności, a wartości krytyczne (oznaczane N_α) dla poziomu $p=0,05$ były podawane jako największe graniczne wartości krytyczne bez stosowania randomizacji. W tekście podawano wartość krytyczną N_α wartość pomiaru (oznaczoną N) i poziom istotności (oznaczony p).

Jako regułę przyjęto by każda statystycznie istotna decyzja była opatrzona testem przy pomocy, którego weryfikowano postawioną hipotezę będącą podstawą decyzji. Zawsze podawano nazwę testu, wartość krytyczną statystyki testującej i w przypadku testów dokładnych dodatkowo wartości empiryczne.

Jako granicy poziom przyjęto $p = 0,05$. W przypadku poziomu istotności mniejszego od 0,001 pisano zawsze $p < 0,001$. Jeśli poziom istotności był poniżej 0,05 to podejmowano decyzję o istotności różnicy lub częstości.

Obliczenia zostały wykonane z użyciem pakietu statystycznego Statistica 7.1 i środowiska obliczeń statystycznych R 2.6.1.^{109 110 111 112}

5 Wyniki

5.1 Ocena stanu odżywienia chorych

Stan odżywienia chorych oceniano na podstawie obliczonego wskaźnika masy ciała, stężenia albuminy w surowicy i liczby limfocytów w morfologii krwi obwodowej.

5.1.1 Wskaźnik masy ciała

U wszystkich chorych przed i po leczeniu obliczono wartość BMI, a w grupach średnie BMI, odchylenie standardowe, wartości minimalną i maksymalną, Q25, medianę i Q75. Wyniki przedstawiono w tabelach 18 i 19.

Tabela 18. Wskaźnik masy ciała w badanych grupach przed leczeniem.

BMI przed	Średnie	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	21,3	49	3,38	12,6	31,1	19,1	21,2	23,3
Grupa II	22,6	27	4,29	16,6	31,7	18,6	22,3	26,3
Razem	21,7	76	3,75	12,6	31,7			

Tabela 19. Wskaźnik masy ciała w badanych grupach po leczeniu.

BMI po	Średnie	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	22,2	47	3,69	15,1	33,3	19,8	21,9	24,1
Grupa II	23,4	25	4,27	16,2	33,9	22,3	23,6	25,3
Razem	22,6	72	3,91	15,1	33,9			

Odejmując średnią wartość wskaźnika w grupach na końcu obserwacji od średniej wartości obliczonej przed rozpoczęciem endoterapii uzyskano średnią różnicę wskaźnika BMI. Wyniki przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Różnica BMI u chorych w obu grupach przed i po leczeniu.

	Średnia różnica BMI	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	0,84	46	2,29	-3,2	10,4	-0,38	0,57	1,72

Grupa II	0,51	25	2,09	-3,7	6,1	-0,23	0,57	1,16
Razem	0,72	71	2,21	-3,7	10,4			

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Następnie w poszczególnych grupach podzielono chorych według BMI na: prawidłowo odżywionych, niedożywionych w stopniu lekkim i ciężkim. Wyniki uzyskane przed i po leczeniu umieszczono w tabelach 21 i 22.

Tabela 21. Stan odżywienia chorych przed leczeniem oceniany na podstawie BMI w grupach

BMI przed leczeniem	Niedożywienie ciężkie (BMI<17)	Niedożywienie lekkie (BMI 17-24)	Prawidłowe odżywienie (BMI>24)	Razem
Grupa I	3	35	11	49
%	6,12%	71,43%	22,45%	
Grupa II	2	17	8	27
%	7,41%	62,96%	29,63%	
Razem	5	52	19	76
%	6,58%	68,42%	25,00%	100,00%

Tabela 22. Stan odżywienia chorych po leczeniu oceniany na podstawie BMI

BMI po leczeniu	Niedożywienie ciężkie (BMI<17)	Niedożywienie lekkie (BMI 17-24)	Prawidłowe odżywienie (BMI>24)	Razem
Grupa I	1	33	13	47
%	2,12%	70,21%	27,66%	
Grupa II	2	13	12	27
%	7,4%	48,14%	44,44%	
Razem	3	46	25	74

%	4,05%	62,17%	33,78%	100,00%
---	-------	--------	--------	---------

Prześlędzono zmiany wartości BMI w badanych grupach przed i po endoterapii. Obserwowano podobną częstość wzrostu BMI w obu grupach, średnio u 64,7% chorych, ale nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami. Wyniki przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Zmiany wskaźnika masy ciała przed i po leczeniu

	Spadek BMI	BMI bez zmian	Wzrost BMI	Razem
Grupa I	12	4	30	46
%	26,09%	8,70%	65,22%	
Grupa II	8	1	16	25
%	32,00%	4,00%	64,00%	
Razem	20	5	46	71
%	28,17%	7,04%	64,79%	100,00%

5.1.2 Stężenie albuminy

Na podstawie stężenia albuminy w surowicy ocenianego przed i po leczeniu obliczono stopień niedożywienia chorych w obu grupach, a następnie prześlędzono zmiany badanego parametru. Wyniki przedstawiono w tabelach 24, 25, 26.

Tabela 24. Stopień odżywienia chorych przed i po leczeniu oceniany na podstawie stężenia albuminy w surowicy.

Albumina [g/dl]	Niedożywienie Ciężkie (<2,5)		Niedożywienie Umiarkowane (od 2,5 do 3,0)		Niedożywienie Lekkie (od 3,0 do 3,5)		Prawidłowe odżywienie (>3,5)		Razem	
	przed	po	Przed	po	przed	po	przed	po	przed	po
Grupa I	1	0	1	3	2	2	44	38	48	43
%	2%	0%	2%	7%	4%	5%	92%	88%		
Grupa II	1	0	0	0	3	2	20	16	24	18
%	4 %	0%	0%	0%	13%	11%	83%	89%		
Razem	2	0	1	3	5	4	64	54	72	61
% całości	3%	0%	1%	5%	7%	7%	89%	89%		

Tabela 25. Średnie stężenie albuminy w surowicy u chorych przed leczeniem endoskopowym PZT.

Średnie stężenie albuminy przed leczeniem		N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	41,8	48	6,56	20,0	52,0	37,0	43,0	46,5
Grupa II	41,5	24	7,24	20,0	54,0	39,0	43,5	46,0
Razem	41,7	72	6,74	20,0	54,0			

Tabela 26. Średnie stężenie albuminy w surowicy u chorych po leczeniu endoskopowym PZT.

Średnie stężenie albuminy po leczeniu		N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	44,3	43	6,18	27,0	52,0	42,0	46,0	49,0
Grupa II	45,1	18	6,26	33,0	54,0	40,0	46,5	48,0
Razem	44,5	61	6,16	27,0	54,0			

Tabela 27. Różnica średniego stężenia albuminy przed i po leczeniu endoskopowym w grupach.

Różnica średniego stężenia albuminy przed i po leczeniu		N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	3,38	40	6,47	-19	16,0	0,50	3,00	7,00
Grupa II	2,56	18	7,45	-18	12,0	0,00	4,50	8,00
Razem	3,12	58	6,73	-19	16,0			

W obu badanych grupach stwierdzono wzrost stężenia albuminy, który statystycznie nie różnił się między grupami.

5.1.3 Liczba limfocytów w krwi obwodowej

Kolejnym analizowanym parametrem była liczba limfocytów we krwi, na podstawie której ponownie oceniano stopień odżywienia chorych w obu grupach przed i po le-

czeniu, a następnie porównywano różnice między nimi. Wyniki przedstawiono w tabelach 28, 29, 30, 31.

Tabela 28. Niedożywienie przed i po leczeniu oceniane na podstawie liczby limfocytów we krwi.

	Niedożywienie ciężkie (<800)		Niedożywienie umiarkowane (od 800 do 1200)		Niedożywienie lekkie (od 1200 do 1500)		Prawidłowe odżywienie (>1500)		Razem	
	przed	po	przed	Po	przed	po	przed	po	przed	po
Grupa I	2	1	6	3	7	6	39	43	54	53
%	4%	2%	11%	6%	13%	11%	72%	81%		
Grupa II	2	0	4	0	1	3	19	22	26	25
%	8%	0%	15%	0%	4%	12%	73%	85%		
Razem	4	1	10	3	8	9	58	65	80	78
%	5%	1%	12,5%	4%	10%	12%	72,5%	83%		

Tabela 29. Średnia liczba limfocytów we krwi przed leczeniem.

Średnia liczba limfocytów przed leczeniem	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75	
Grupa I	2,08	54	0,83	0,72	4,39	1,38	2,11	2,63
Grupa II	2,17	26	0,96	0,56	4,00	1,45	2,27	2,80
Razem	2,11	80	0,87	0,56	4,39			

Tabela 30. Średnia liczba limfocytów w morfologii krwi po leczeniu.

Średnia liczba limfocytów		N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Po leczeniu								
Grupa I	2,13	53	0,80	0,70	4,80	1,55	2,00	2,54
Grupa II	2,24	25	0,61	1,30	3,65	1,78	2,10	2,70
Razem	2,16	78	0,74	0,70	4,80			

Tabela 31. Różnica średniej liczby limfocytów w morfologii krwi przed i po leczeniu.

Różnica średniej liczby limfocytów		N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	0,03	53	0,97	-2,7	2,70	-0,45	0,01	0,63
Grupa II	-0,02	24	0,65	-1,3	1,00	-0,35	0,13	0,40
Razem	0,02	77	0,88	-2,7	2,70			

Nie stwierdzono statystycznie istotnej zmiany liczby limfocytów przed i po leczeniu w żadnej z badanych grup.

Średnio stan odżywienia chorych poprawił się po leczeniu, jednak zmiany nie były istotne statystycznie. Najbardziej korzystna była zmiana wskaźnika BMI po leczeniu endoskopowym.

5.2 Wskazania do leczenia endoskopowego

Przeanalizowano wskazania do leczenia endoskopowego w obrębia grup i porówna-
no je między sobą. Wyniki przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 32. Wskazania do leczenia endoskopowego w poszczególnych grupach.

	Grupa I		Grupa II		SUMA
Ból brzucha	98,1%	(N=54)	93,3%	(N=26)	96,4%
Rzekome torbiele trzustki	30,2%	(N=16)	56,7%	(N=17)	39,8%
Utrata masy ciała	38,2%	(N=21)	39,3%	(N=11)	38,6%
Złogi w przewodzie trzustko- wym	34,6%	(N=19)	25%	(N=7)	31,3%
Objawy ucisku na przewód pokarmowy	27,3%	(N=15)	25%	(N=7)	26,5%
Wodobrzusze	5,4%	(N=3)	7,1%	(N=2)	6,0%
Przetoki trzustkowe zewnętr- zne	3,6%	(N=2)	3,6%	(N=1)	3,6%
Istotne zwężenie PŻW	16,4%	(N=9)	10,7%	(N=3)	14,5%

Pomiędzy grupami nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w częstości ustalonych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Jedynie występowanie rzekomych torbieli trzustki w grupie chorych ze zwężeniem proksymalnym przewodu trzustkowego było znamienne statystycznie częstsze (dokładny test Fischera $p=0,00863$).

5.3 Ból brzucha

Ból brzucha był najczęstszym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia u chorych z PZT. Występował u 96,4% badanych. Częstość występowania bólu brzucha w grupach przedstawiono w tabeli 33.

Tabela 33. Częstość występowania bólu brzucha w grupach.

	Ból brzucha występował	Ból brzucha nie występował	Razem
--	------------------------	----------------------------	-------

Grupa I	54	1	55
%	98,18%	1,82%	
Grupa II	26	2	28
%	92,86%	7,14%	
Razem	80	3	83
%	96,39%	3,61%	100,00%

Ból brzucha w obu grupach występował z podobną częstością.

Następnie oceniano, u ilu chorych w obu grupach uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych po endoterapii (tabele 34 i 35).

Tabela 34. Częstość występowania bólu przed i po leczeniu w grupie I

Ból brzucha		Po leczeniu		
Przed leczeniem		Występował	Nie występował	Razem
	Występował	15	39	54
	%	27,78%	72,22%	
	Nie występował	0	1	1
	%	0,00%	100,00%	
	Razem	15	40	55
	%	27,27%	72,73%	100,00%

W grupie I ustąpienie bólu brzucha uzyskano u 54 spośród 55 chorych, co było znacznie statystycznie (exact test 5%; $N_{\alpha} = 6$; $N = 15$; $p < 0,018$).

Tabela 35. Częstość występowania bólu przed i po leczeniu w grupie II

Ból brzucha		Po leczeniu		
Przed leczeniem		Występował	Nie występował	Razem
	Występował	3	23	26
	%	11,54%	88,46%	
	Nie występował	0	2	2
	%	0%	100%	
	Razem	3	25	28
	%	10,71%	89,29%	100,00%

W grupie II ustąpienie bólu uzyskano u 26 spośród 28 chorych, co było znamienne statystycznie (exact test 5%; $N_{\alpha} = 3$; $N = 3$; $p < 0,039$).

Tabela 36. Liczba chorych, u których uzyskano ustąpienie bólu w obu grupach

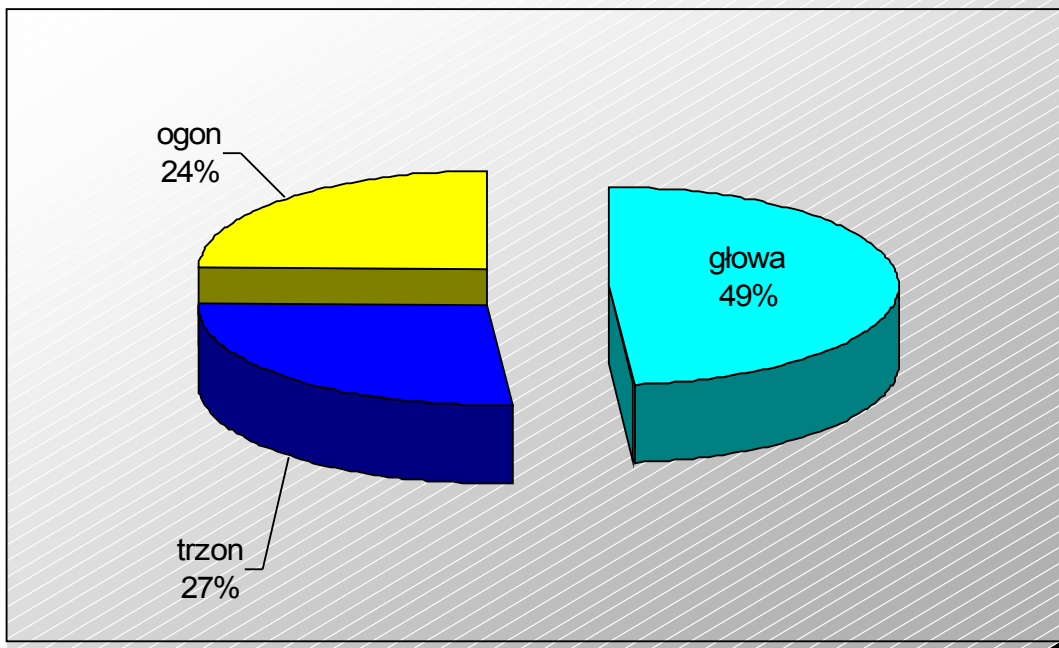
	Ustąpienie bólu	Ból bez zmian	Razem
Grupa I	39	16	55
%	70,91%	29,09%	
Grupa II	23	5	28
%	82,14%	17,86%	
Razem	62	21	83
%	74,70%	25,30%	100,00%

U żadnego chorego nie wystąpiło nasilenie bólu. W obu grupach u większości chorych uzyskano ustąpienie dolegliwości. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Leczenie było tak samo skuteczne niezależnie od miejsca przeszkody w odpływie soku trzustkowego.

5.4 Rzekome torbiele trzustki

Na podstawie wykonanych w okresie kwalifikacji badań obrazowych u 33 chorych spośród 83 (39,8%) rozpoznano rzekome torbiele trzustki. Zbiorniki płynowe były zlokalizowane w głowie trzustki u 18 chorych, w trzonie u 10 oraz w ogonie u 9 chorych (rysunek 7). U 5 chorych stwierdzono obecność więcej niż jednej torbieli.

Rysunek 7. Lokalizacja rzekomych torbieli trzustki u badanych chorych z PZT.



Porównano częstość występowania rzekomych torbieli w grupach (tabela 37).

Tabela 37. Występowanie rzekomych torbieli trzustki w badanych grupach chorych.

	Brak rzekomych torbieli trzustki	Obecność rzekomych torbieli trzustki	Razem
Grupa I	39	16	55
%	70,91%	29,09%	
Grupa II	11	17	28
%	39,29%	60,71%	
Razem	50	33	83
% z całości	60,24%	39,76%	100,00%

	P
dokł. Fishera	p=0,00863

Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę w występowaniu torbieli rzekomych trzustki w zależności od lokalizacji zwężenia przewodu trzustkowego głównego: występowały one częściej w grupie ze zwężeniem proksymalnym (grupa II).

W kolejnym etapie porównywano, która lokalizacja torbieli rzekomych w trzustce jest częstsza (tabela 38-40).

Tabela 38. Występowanie torbieli rzekomych w głowie trzustki obu grupach chorych.

	Brak rzekomych torbieli w głowie trzustki	Obecność rzekomych torbieli w głowie trzustki	Razem
Grupa I	45	10	55
%	81,82%	18,18%	
Grupa II	21	7	28
%	75,00%	25,00%	
Razem	66	17	83
% z całości	79,52%	20,48%	100,00%

Nie stwierdzono różnic w częstości występowania rzekomych torbieli w głowie trzustki między grupami.

Tabela 39. Występowanie torbieli rzekomych w trzonie trzustki w obu grupach.

	Brak rzekomych torbieli w trzonie trzustki	Obecność rzekomych torbieli w trzonie trzustki	Razem
Grupa II	49	6	55
%	89,09%	10,91%	
Grupa I	24	4	28
%	85,71%	14,29%	
Razem	73	10	83
% z całości	87,95%	12,05%	100,00%

Również nie stwierdzono różnic w częstości występowania rzekomych torbieli w trzonie trzustki.

Tabela 40. Występowanie torbieli rzekomych w ogonie trzustki.

	Brak rzekomych torbieli w ogonie trzustki	Obecność rzekomych torbieli w ogonie trzustki	Razem
Grupa I	53	2	55

%	96,36%	3,64%	
Grupa II	21	7	28
%	75,00%	25,00%	
Razem	74	9	83
% z całości	89,16%	10,84%	100,00%

	p
dokł. test Fishera	p=0,00589

Stwierdzono zależność statystyczną pomiędzy występowaniem torbieli rzekomej w ogonie trzustki a występowaniem dominującego zwężenia przewodu trzustkowego głównego poza głową trzustki (grupa II).

Wodobrzusze trzustkowe potwierdzone oznaczeniem aktywności amylazy w płynie puchlinowym rozpoznano u 5 chorych: u 3 - w grupie I i 2 - w grupie II.

Przetoki trzustkowe zewnątrz rozpoznano u 3 chorych: 1 w grupie I i 2 w grupie II.

Jednak z uwagi na zbyt małą liczbę przypadków chorych z wodobrzuszem trzustkowym jak i przetoką trzustkową pominięto je w analizie statystycznej.

5.5 Objawy ucisku na przewód pokarmowy

Objawy ucisku przewodu pokarmowego występowały u 27,3% chorych z grupy I i 25% z grupy II.

Tabela 41. Objawy ucisku na przewód pokarmowy

	objawy (+)	objawy (-)	Razem
Grupa I	40	15	55
%	72,73%	27,27%	
Grupa II	21	7	28
%	75,00%	25,00%	
Razem	61	22	83
%	73,49%	26,51%	100,00%

Pomiędzy grupami nie było statystycznie istotnych różnic w występowaniu tych objawów.

5.6 Złogi w przewodzie trzustkowym głównym

Poddano analizie częstość występowania złogów w świetle PTG. Stwierdzono ich obecność u 26/83 chorych: w grupie I u 19 chorych, w grupie II u 7 (tabela 42).

Tabela 42. Występowanie złogów w przewodzie trzustkowym (PTG) jako wskazanie do leczenia endoskopowego w poszczególnych grupach:

	Brak złogu w PTG	Obecność złogu w PTG	Razem
Grupa I	36	19	55
%	65,45%	34,55%	
Grupa II	21	7	28
%	75,00%	25,00%	
Razem	57	26	83
%	68,67%	31,33%	100,00%

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania złogów w PTG w badanych grupach.

5.7 Leczenie endoskopowe

Łącznie u 83 chorych zakwalifikowanych do endoterapii trzustkowej wykonano 397 zabiegów. U wszystkich stwierdzono w pankreatogramie zmiany odpowiadające postaci zaawansowanej PZT według skali Cambridge.

W obu grupach porównywano liczbę wykonanych zabiegów endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej, w trakcie których poszerzano, protezowano PTG lub usuwano złogi trzustkowe. Przyjęto liczbę 4 zabiegów jako graniczną (tabela 43).

Tabela 43. Liczba wykonywanych zabiegów endoskopowych w obu grupach chorych.

	Do 4	5 i więcej	Razem
Grupa I	28	27	55
%	50,91%	49,09%	
Grupa II	15	13	28
%	53,58%	46,42%	
Razem	43	40	83
% z całości	51,80%	48,20%	100,00%

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między liczbą wykonanych zabiegów ERCP w badanych grupach.

5.7.1 Zabiegi usuwania złożeń z przewodu trzustkowego głównego

Obliczono ilość zabiegów usuwania złożeń z przewodu trzustkowego głównego przeprowadzonych w poszczególnych grupach (tabela 44).

Tabela 44. Liczba pacjentów, u których usuwano złoże z PTG.

Usuwanie złożeń trzustkowych	Tak	Nie	Razem
Grupa I	18	37	55
%	32,73%	67,27%	
Grupa II	6	22	28
%	21,43%	78,57%	
Razem	24	59	83
%	28,92%	71,08%	100,00%

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami.

5.7.2 Zabiegi poszerzania przewodu trzustkowego głównego

Zabieg mechanicznego poszerzania PTG wykonywany był przy pomocy dwóch różnych akcesoriów endoskopowych: poszerzadeł typu bougie i balonów wysokociśnieniowych. W grupie I zabieg poszerzania PTG z użyciem dilatatorów bougie przepro-

wadzono u 44, a metodą balonową u 5 chorych. W grupie II poszerzano PTG odpowiednio u 27 i u 1. Wyniki przedstawiono w tabelach 45 i 46.

Tabela 45. Liczba pacjentów, u których wykonywano zabiegi mechanicznego poszerzania zwężeń PTG przy pomocy poszerzadeł bougie w grupach.

Poszerzanie mechaniczne	Nie	Tak	Razem
Grupa I	11	44	55
%	20,00%	80,00%	
Grupa II	1	27	28
%	3,57%	96,43%	
Razem	12	71	83
% z całości	14,46%	85,54%	100,00%
	Chi- -kwadr.	df	p
Chi kwadrat Pearsona	4,049103	df=1	p=0,04420

Stwierdzono, że częściej wykonywano zabiegi poszerzania PTG przy pomocy poszerzadeł Soehendry w grupie chorych ze zwężeniem proksymalnym. Różnice wykazywały znamienność statystyczną.

Tabela 46. Liczba osób, u których wykonano zabiegi poszerzenia przewodu trzustkowego metodą balonową.

Poszerzanie balonem wysokociśnieniowym	Nie	Tak	Razem
Grupa I	50	5	55
%	90,91%	9,09%	
Grupa II	27	1	28
%	96,43%	3,57%	
Razem	77	6	83
%	92,77%	7,23%	100,00%

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami.

5.7.3 Ostateczna średnica poszerzenia PTG

Za ostateczny wymiar poszerzenia PTG przyjęto największą średnicę endoprotezy, jaką wprowadzono po mechanicznym poszerzeniu do przewodu. Oceniano go w przedziałach: do 8,5 Fr i od 10 do 20 Fr (tabela 47)

Tabela 47. Liczba chorych u których osiągnięto efekt poszerzenia PTG w przedziałach do 8,5 Fr i 10-20 Fr.

	10 do 20	0 do 8.5	Razem
Grupa I	33	22	55
%	60,00%	40,00%	
Grupa II	10	18	28
%	35,71%	64,29%	
Razem w kol.	43	40	83
%	51,81%	48,19%	100,00%

	p
dokładny test Fishera	p=,04068

W grupie I statystycznie znacznie częściej uzyskano poszerzenie zwężenia do średnicy 10- 20 Fr.

Obliczono średnią ilość protez użytych do leczenia endoskopowego na 1 chorego (tabela 48), a także wyliczono w grupach liczbę chorych protezowanych więcej niż jedną endoprotezą wprowadzoną do PTG (tabela 48).

Tabela 48. Średnia ilość użytych endoprotez przewodu trzustkowego w przeliczeniu na jednego chorego w poszczególnych grupach.

Proteza suma	Średnie	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	3,3	55	2,7	0	10	1,0	3,0	5,0
Grupa II	3,1	28	2,3	0	11	1,0	2,5	4,5
Ogół grup	3,3	83	2,6	0	11			

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ilości zużytych protez w przeliczeniu na jednego chorego.

Tabela 49. Liczba chorych, u których zastosowano więcej niż jedną endoprotezę przewodu trzustkowego (jednoczasowe protezowanie wieloma protezami)

Proteza	Pojedyncza	Proteza kilka	Razem
---------	------------	---------------	-------

Grupa I	39	5	44
%	88,64%	11,36%	
Grupa II	26	1	27
%	96,30%	3,70%	
Razem w kol.	65	6	71
%	91,55%	8,45%	100,00%

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami w liczbie chorych, u których zastosowano w tym samym czasie więcej niż jedną endoprotezę.

5.7.4 Zakończenie leczenia

U 40 chorych (25 z grupy I i 15 z grupy II) zakończono leczenie endoskopowe PZT usunięciem endoprotezy z PTG – zgodnie z kryteriami podanymi w rozdziale 3.4. U 24 chorych leczenie jest kontynuowane: u 15 chorych z grupy I i 9 z grupy II. U 3 chorych po zakończeniu leczenia (rozproteżowaniu) obserwowano nawrót dolegliwości: 2 z grupy I i 1 z grupy II, więc ponownie podjęto leczenie endoskopowe. U 11 chorych: 10 z grupy I i 1 z grupy II nie udało się wprowadzić endoprotezy do PTG. 5 chorych (3 z grupy I i 2 z II) nie jest objętych obserwacją (nie zgłaszają się na wizyty kontrolne).

U 4 chorych odstąpiono od dalszej endoterapii i poddano ich leczeniu chirurgicznemu. U 3, u których z powodu zwężenia dwunastnicy upośledzającego pasaż treści pokarmowej, jak również uniemożliwiającego swobodne wprowadzanie duodenoskopu, podczas prowadzenia leczenia wykonano zespolenia omijające zapewniające drożność przewodu pokarmowego i dróg żółciowych, a u 1 chorego zabieg Puestowa.

W tabeli 50 przedstawiono rozkład chorych, którzy zakończyli leczenie i leczonych w dalszym ciągu.

Tabela 50. Rozkład możliwych zakończeń leczenia endoskopowego w wybranych grupach chorych.

	Zakończenie leczenia	Kontynuacja leczenia	Nieudane cewnikowanie /proteżowanie	Nawrót dolegliwości	Poza obserwacją
Grupa I	25	15	10	2	3

N=55	(45,5%)	(27,3%)	(18,2%)	(3,6%)	(5,5%)
Grupa II	15	9	1	1	2
N=28	(53,57%)	(32,14%)	(3,6%)	(3,57%)	(7,2%)
Suma	40	24	11	3	5
N=83	(48,2%)	(28,9%)	(13,3%)	(3,6%)	(6%)
<p>Chi kwadrat = 3.4823, df = 4, p= 0.4806</p> <p>Nieudane cewnikowanie częściej występowało w grupie I, jednak nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej (dokładny test Fishera p= 0.05815)</p> <p>Statystycznie najbardziej prawdopodobne jest zakończenie leczenia:</p> <p>Zakończenie leczenia a kontynuacja leczenia: Chi kwadrat= 5.7215, df = 1, p= 0.00838</p> <p>Zakończenie leczenia a nieudane cewnikowanie/proteżowanie: Chi kwadrat = 22,1899, df = 1, p < 0,0001</p> <p>Kontynuacja leczenia występuje częściej niż nieudane cewnikowanie/proteżowanie: Chi kwadrat= 4. 843, df = 1, p= 0.01388</p>					
Ostateczna średnica zastosowanej endoprotezy					
≥ 10 Fr	19/40 (47,5%)	19/24 (79,2%)	-	2/3 (66,6%)	3/5 (60%)
≤ 8,5 Fr	21/40 (52,5%)	5/24 (20,8%)	-	1/3 (33,3%)	2/5 (40%)
<p>Chi kwadrat= 6.3166, df = 3, p= 0.09718</p> <p>Nie można stwierdzić różnicy w rozkładzie częstości.</p> <p>Leczenie częściej zakończono w grupie chorych, którzy osiągnęli mniejszą maksymalną średnicę poszerzenia, jednak różnica nie była istotna statystycznie (Chi kwadrat= 2.3641, df = 1, p= 0.06208, dokładny test Fishera p = 0.0616).</p>					
Średni czas leczenia					
≥ 10 Fr	698 dni	937 dni	-	48 dni	
≤ 8,5 Fr	383 dni	550 dni	-	211 dni	

	Nie stwierdzono istotnych różnic w średnim czasie leczenia.				
Złogi w PTG					
N=26	9/40 (22,5%)	9/24 (37,5%)	3/11 (27,3%)	2/3 (66,7%)	3/5 (60%)
	Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami				
Etiologia alkoholowa					
N=69	34 (85%)	19 (79,2%)	9 (81,8%)	3 (100%)	5 (100%)
	Chi kwadrat= 2.0376, df = 4, p= 0.7288 Nie ma różnicy statystycznie istotnej między grupami				
Cukrzyca					
N=20	10 (25%)	4 (16,7%)	5 (45,5%)	0 (0%)	1 (20%)
	Chi kwadrat = 4.484, df = 4, p= 0.3445 Nie ma różnicy statystycznie istotnej między grupami				
Biegunka					
N=20	10 (25%)	5 (20,8%)	4 (36,4%)	1 (33,3%)	0 (0%)
	Chi kwadrat= 2.7899, df = 4, p= 0.5936 Nie ma różnicy statystycznie istotnej między grupami				

5.7.5 Powikłania

W trakcie prowadzonego leczenia endoskopowego u 38 chorych doszło do następujących powikłań:

- u 3 chorych krwawienie po sfinkterotomii
- u 19 chorych wzrost temperatury po zabiegu ECPW
- u 21 chorych wystąpiła dyslokacja endoprotezy
- u 2 chorych zerwanie zaklinowanego ze złogiem w PTG koszyka Dormia
- u 2 chorych zakażenie trzustkowego zbiornika płynowego

- u 1 chorego ropień śledziony

Chorzy, u których po sfinkterotomii wystąpiło krwawienie z brodawki byli leczeni zachowawczo i nie wymagali przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. U wszystkich, u których po zabiegu obserwowano wzrost temperatury powyżej 38 stopni, stosowano antybiotykoterapię. Do dyslokacji endoprotez w wyniku poszerzania się zwężenia przewodu trzustkowego głównego doszło u 14 osób. Wskazywało to na konieczność zastosowania endoprotezy o większej średnicy bądź stanowiło podstawę decyzji o zakończeniu leczenia. Oba przypadki zerwanych koszyków Dormia, które miały miejsce w trakcie litotrypsji mechanicznej, skutecznie leczono endoskopowo. W momencie zerwania koszyka odpływ soku trzustkowego zapewniano poprzez wprowadzenie obok koszyka z zaklinowanym złożem endoprotezy trzustkowej. Po kilku dniach wykonywano kolejny zabieg, w trakcie którego poszerzano sfinkterotomię, a zwężenie PTG poszerzano balonem wysokociśnieniowym, po czym usuwano zerwany koszyk. Zakażone zbiorniki płynowe i ropień śledziony były skutecznie leczone operacyjnie.

5.8 Użycie opioidowych środków przeciwbólowych

Narkotyczne środki przeciwbólowe przed rozpoczęciem leczenia endoskopowego stosowano u 21 chorych z grupy I i u 8 z grupy II (tabela 51)

Tabela 51. Częstość stosowania opioidowych środków przeciwbólowych w obu grupach przed endoterapią.

	Opiaty przed leczeniem		
	Nie	Tak	Razem
Grupa I	34	21	55
%	61,82%	38,18%	
Grupa II	20	8	28
%	71,43%	28,57%	
Razem	54	29	83
%	65,06%	34,94%	100,00%

Natomiast po leczeniu endoskopowym utrzymywała się konieczność podawania opioidów u 2 chorych z grupy I i u 3 z grupy II (tabela 52)

Tabela 52. Częstość stosowania opioidowych środków przeciwbólowych w obu grupach po endoterapii.

	Opiaty po leczeniu		
	Nie	Tak	Razem
Grupa I	53	2	55
%	96,36%	3,64%	
Grupa II	25	3	28
%	89,29%	10,71%	
Razem	78	5	83
%	93,98%	6,02%	100,00%

W grupie I nieznacznie częściej można było zaprzestać podawania narkotycznych środków przeciwbólowych (exact test 5%; $N_{\alpha} = 3$; $N = 3$; $p < 0,049$).

W poszczególnych grupach prześlędzono zmiany w stosowaniu opioidów przed i po leczeniu endoskopowym PZT (tabele 53-55).

Tabela 53. Stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych u chorych z grupy I przed i po leczeniu.

Grupa I		Stosowanie opiatów po leczeniu		
		Nie	Tak	Razem
Stosowanie opiatów przed leczeniem.	Nie	34	0	34
	%	100,00%	0,00%	
	Tak	19	2	21
	%	90,48%	9,52%	
	Razem	53	2	55
	%	96,36%	3,64%	100,00%

Tabela 54. Stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych u chorych z grupy II przed i po leczeniu.

Grupa II		Stosowanie opiatów po leczeniu		
		Nie	Tak	Razem
	Nie	20	0	20
	%	100,00%	0,00%	
	Tak	5	3	8
	%	62,50%	37,50%	
	Razem.	25	3	28

Stosowanie opiatów przed leczeniem.	%	89,29%	10,71%	100,00%
-------------------------------------	---	--------	--------	---------

Tabela 55. Zaprzestanie użycia opioidowych środków przeciwbólowych w poszczególnych grupach chorych.

	Zaprzestanie stosowania opiatów	Stosowanie opiatów nie zmieniło się (nie zaczęli przyjmować lub nie przestali przyjmować)	Razem
Grupa I	19	36	55
%	34,55%	65,45%	
Grupa II	5	23	28
%	17,86%	82,14%	
Razem	24	59	83
% z całości	28,92%	71,08%	100%

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy częstości odstawienia środków przeciwbólowych między grupami.

U nikogo po leczeniu endoskopowym nie rozpoczęto stosowania opioidów. Pięć osób nie przestało przyjmować środków narkotycznych.

5.9 Czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki

5.9.1 Biegunka

Przed rozpoczęciem leczenia biegunka występowała u 20 chorych (24,1%), a po leczeniu biegunka utrzymywała się u 2 osób (2,41%) (tabele 56, 57).

Tabela 56. Występowanie biegunki przed leczeniem endoskopowym w poszczególnych grupach chorych.

	Biegunka przed leczeniem		
	Nie	Tak	Razem
Grupa I	43	12	55
%	78,18%	21,82%	
Grupa II	20	8	28
%	71,43%	28,57%	
Razem	63	20	83
%	75,90%	24,10%	100,00%

Tabela 57. Występowanie biegunki po leczeniu endoskopowym w grupach chorych.

	Biegunka po leczeniu		
	Nie	Tak	Razem
Grupa I	54	1	55
%	98,18%	1,82%	
Grupa II	27	1	28
%	96,43%	3,57%	
Razem	81	2	83
%	97,59%	2,41%	100,00%

Częstość występowania biegunki przed leczeniem i po w obu grupach była podobna

Tabela 58. Zmiana występowania biegunki w grupach chorych

	Biegunka nie zmieniła się	Biegunka ustąpiła	Razem
--	---------------------------	-------------------	-------

Grupa I	44	11	55
%	80,00%	20,00%	
Grupa II	21	7	28
%	75,00%	25,00%	
Razem	65	18	83
%	78,31%	21,69%	100,00%

Ustąpienie biegunki po leczeniu endoskopowym uzyskano w obu grupach z podobną częstością (nie ma różnicy istotnej statystycznie między grupami).

5.9.2 Aktywność elastazy I w stolcu

W obu grupach badano aktywność elastazy I w stolcu. Porównywano zmierzoną aktywność między badanymi grupami zarówno przed, jak i po leczeniu.

	Suma rang (SR)		U	Z	poziom p
	Grupa I	Grupa II			
Aktywność elastazy I w stolcu					
Przed leczeniem (1)	161	93	40,5	-0,85	0,398
Po leczeniu (2)	115	39	23,5	-0,28	0,777
2 –1	71	34	16,0	-0,57	0,572

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w aktywności elastazy I w stolcu pomiędzy badanymi grupami.

5.10 Klasyfikacja M-ANNHEIM

Po wyliczeniu dla wszystkich chorych punktacji według klasyfikacji M-ANNHEIM porównano średnie liczby punktów obliczone dla danej grupy przed i po leczeniu endoskopowym (tabela 59 i 60).

Tabela 59. Średnia liczba punktów obliczona według klasyfikacji M-ANNHEIM przed leczeniem u chorych w obu grupach.

	Średnia liczba punktów	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	11,4	55	2,91	6,00	17,0	9,00	11,0	14,0
Grupa II	10,6	28	2,91	6,00	19,0	9,00	10,0	13,0
Grupy I + II	11,1	83	2,92	6,00	19,0			

Suma rang (SR)				
Grupa I	Grupa II	U	Z	p
2444	1043	636,5	1,286	0,199

Stwierdzono, że uzyskane średnie liczby punktów według klasyfikacji M-ANNHEIM dla poszczególnych grup przed leczeniem nie różniły się między sobą w sposób istotny statystycznie.

Tabela 60. Średnia liczba punktów obliczona według klasyfikacji M-ANNHEIM po leczeniu u chorych w obu grupach.

	Średnia liczba punktów	N	S.D.	Min.	Max.	Q25	Mediana	Q75
Grupa I	12,7	55	3,74	3,00	20,0	9,00	13,0	15,0
Grupa II	10,8	28	3,08	7,00	17,0	8,00	10,0	13,0
Grupy I + II	12,0	83	3,63	3,00	20,0			

Suma rang (SR)				
Grupa I	Grupa II	U	Z	p
2552	934	528,0	2,331	0,020

Także średnie liczby punktów obliczone dla chorych obu grup po leczeniu nie różnią się statystycznie między sobą.

W zależności od uzyskanej liczby punktów zaszeregowano chorych do odpowiednich stopni zaawansowania według MANNHEI-M: do 10, od 11 do 15 oraz 16 i więcej punktów, co odpowiada stopniom małemu i zwiększonemu, zaawansowanemu oraz znacznemu i zaostrzonemu (tabela 61).

Tabela 61. Podział na grupy chorych według klasyfikacji M-ANNHEIM w badanych grupach przed leczeniem

	Do 10	Od 11 do 15	Od 16	Razem
Grupa I	25	26	4	55
%	45,45%	47,27%	7,27%	
Grupa II	18	8	2	28
%	64,29%	28,57%	7,14%	
Grupy I + II	43	34	6	83
%	51,81%	40,96%	7,23%	100,00%

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentów zaszeregowanych do grup według klasyfikacji M-ANNHEIM w badanych grupach przed leczeniem

Po leczeniu ponownie chorych w obu grupach zaszeregowano do wymienionych powyżej przedziałów liczbowych – tabela 62.

Tabela 62. Podział na grupy chorych według klasyfikacji M-ANNHEIM w badanych grupach po leczeniu.

	Do 10	Od 11 do 15	Od 16	Razem
Grupa I	16	27	12	55
%	29,09%	49,09%	21,82%	
Grupa II	15	10	3	28
%	53,57%	35,71%	10,71%	
Grupy I + II	31	37	15	83
%	37,35%	44,58%	18,07%	100,00%

Również nie uzyskano znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

Następnie porównano zmiany punktacji po leczeniu w porównaniu do wyniku wyjściowego – tabela 63.

Tabela 63. Zmiana punktacji według klasyfikacji M-ANNHEIM.

Różnica	Pogorszenie	Bez zmian (0)	Poprawa	Razem

koniec-początek Mannheim				
Grupa I	16	15	24	55
%	29,09%	27,27%	43,64%	
Grupa II	12	9	7	28
%	42,86%	32,14%	25,00%	
Razem	28	24	31	83
%	33,73%	28,92%	37,35%	100,00%

W oparciu o klasyfikację M-ANNHEIM stwierdzono, że w obu grupach leczenie było tak samo skuteczne.

6 Dyskusja

W ostatnich trzydziestu latach rozwój technik endoskopowych umożliwił postęp w terapii przewlekłego zapalenia trzustki. Pomimo coraz lepszego poznania etiopatogenezy, nadal nie uzyskano możliwości wpływania na przebieg PZT - jest on prawie zawsze postępujący. Podstawowym objawem jest ból, który często zdecydowanie obniża komfort życia. Wobec faktu, że wyleczenie PZT nie jest możliwe, wysiłek terapeutyczny koncentruje się na uwolnieniu chorych od bólu bądź na zmniejszeniu jego nasilenia. Terapia polegająca na endoskopowej dekompresji przewodu trzustkowego została uznana metodą leczenia bólu w PZT i na stałe weszła do arsenału terapeutycznego. Udowodniono, że skuteczność krótko- i średnioterminowa takiego leczenia jest bardzo wysoka, podobnie jak bezpieczeństwo, ponieważ nie obserwowano zgonów z nim związanych 82 84 85 ^{113 114 115 116}. Jednakże oczekiwano, że prowadzone w ostatnich latach badania przyniosą również odpowiedź na pytania dotyczące doboru optymalnych i skuteczności długoterminowej coraz nowszych metod endoskopowych. Kolejnym problemem jest przeprowadzenie prospektywnego, randomizowanego badania porównującego wyniki leczenia endoskopowego i chirurgicznego, które pozwoliłoby ustalić standard postępowania u chorych z PZT 102 ¹¹⁷. Nadal trwa dyskusja nad wyborem metody leczenia pierwszego rzutu oraz przewagi jednej metody nad drugą. Ocena skuteczności leczenia endoskopowego również nie jest łatwa ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych, a także na zastosowany w poszczególnych pracach sposób leczenia endoskopowego. Jest to przyczyną zastrzeżeń, które pojawiły się w stosunku do niektórych opublikowanych prac, m.in. publikacji Di-te'go 102.

W latach 1999-2007 w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii AMG zakwalifikowano do badania, a następnie poddano endoterapii trzustkowej 83 chorych: 21 kobiet (25.3%) i 62 mężczyzn (74.7%) w wieku od 21,9 do 80,4 lat (średnio 46,8). Ze względu na lokalizację przeszkody w odpływie soku trzustkowego wśród chorych wyodrębniono dwie grupy: I – z przeszkodą w obrębie głowy trzustki i II – z przeszkodą zlokalizowaną proksymalnie od głowy trzustki. Do grupy I włączono 55, a do II - 28 chorych. Etiologię toksyczną stwierdzono u 85,54% chorych, a wśród nich najczęstszą przyczyną PZT było nadmierne spożycie etanolu (u 69 na 71 chorych). Przebyte nawracające ostre zapalenie trzustki i etiologia obturacyjna występowały u 3,61% chorych. Pozostałe 10,84% stanowiły przypadki PZT o nieustalonej etiologii (idiopatyczne). Najczęstszym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia endoskopowego był ból

trzustkowy, obecny u 96,4% chorych. Kolejnymi co do częstości wskazaniami były rzekome torbiele, utrata masy ciała, złogi trzustkowe, występujące odpowiednio u 39,8%, 38,6% i 31,3% chorych. U 5 chorych rozpoznano wodobrzusze trzustkowe, a 3 przetoki trzustkowo-skórne. Przed rozpoczęciem leczenia średni wskaźnik masy ciała chorych wynosił 21,7 kg/m². Po zakończeniu endoterapii średni wskaźnik masy ciała w całej grupie wzrósł do 22,6 kg/m². U 64,79% chorych stwierdzono poprawę stanu odżywienia, a u 28,17% stan odżywienia pogorszył się. U pozostałych 7,04% stan odżywienia nie zmienił się. W obu badanych grupach otrzymano zbliżone wyniki.

Łącznie wykonano 397 zabiegów ERCP u 83 chorych (1 – 14, średnio 4,79 na jednego chorego). Zwężenia PTG poszerzano mechanicznie poszerzadłami bougie u 71, a dodatkowo balonem wysokociśnieniowym u 6 chorych. Złogi trzustkowe usuwano endoskopowo u 24 chorych (28,92%). Spośród całej badanej grupy protezowano 72 chorych. U 7 chorych największą średnicę poszerzenia uzyskano wprowadzając dwie endoprotezy do PTG (u 5 chorych dwie endoprotezy o śr. 10 Fr, a u 2 - 7 Fr i 10 Fr). Endoprotezy o średnicy do 8,5 Fr implantowano u 29 chorych, u 43 – o średnicy 10 Fr i większej. Rzekome torbiele trzustki poza drenażem przezbrodawkowym wymagały wykonania gastro- lub duodenocystostomii u 5 chorych. U jednego chorego wykonano drenaż przezskórny rzekomej torbieli. U 2 chorych torbiele drenowano aktywnie wprowadzając przezściennie dren nosowy.

Endoterapię trzustkową zakończono u 40 chorych (48,2%), a kontynuowano u 24 (28,9%). Próba cewnikowania i/lub kontrastowania przewodu trzustkowego głównego nie powiodła się u 11 (13,3%), 2 chorych było leczonych chirurgicznie (u jednego wykonano zabieg Puestowa, u drugiego zespolenia omijające), a 9 zachowawczo. U 3 chorych wystąpił nawrót dolegliwości po zakończeniu leczenia. Spośród nich 1 chory był leczony chirurgicznie (gastrojejunostomia i choledochojunostomia), pozostali są leczeni endoskopowo. Chory leczony chirurgicznie w dalszym ciągu jest protezowany.

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że endoskopowe leczenie przewlekłego zapalenia trzustki jest skuteczne w terapii bólu trzustkowego. Nie ma jednak wpływu na poprawę czynności zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Ustąpienie bólu uzyskano podobnie w obu grupach u 74,7% chorych ($p < 0,018$ w grupie I i $p < 0,039$ w grupie II). Natomiast u 25,3% ból nie zmienił się. U żadnego chorego dolegliwości bólowe nie nasiliły się.

W publikowanych od końca lat osiemdziesiątych pracach na temat endoskopowego leczenia bólu w przebiegu PZT przedstawiane są bardzo różne wyniki oraz wnioski.

W 1995 roku Smits i wsp. opublikowali długoterminowe wyniki endoskopowego leczenia PZT ¹³². Do tego retrospektywnego badania zakwalifikowano - na podstawie analizy 19000 badań ERCP wykonanych w poprzednich 11 latach - 51 chorych z PZT, u których występował ból oraz przeszkoda w odpływie soku trzustkowego (zwężenie PTG z proksymalnym od niego poszerzeniem). Etiologia PZT u 61% chorych była związana z nadużywaniem alkoholu, u 24% idiopatyczna, a u 9,8% obturacyjna. 9/51 chorych przebyło wcześniej zabiegi chirurgiczne (częściowe resekcje trzustki u 5, zespolenia rzekomych torbieli z przewodem pokarmowym u 4). 86% chorych miało pojedyncze, a 14% wielopoziomowe zwężenie przewodu trzustkowego. Leczenie prowadzono przy użyciu endoprotez trzustkowych o średnicy 5, 7 lub 10 Fr u 49 chorych, u których możliwe było głębokie cewnikowanie PTG. Dodatkowo u 10 chorych drenowano rzekome torbiele trzustki (u 5 przezbrodawkowo oraz u 5 poprzez cystoenterostomię). U 17 chorych podjęto próbę usuwania złogów trzustkowych, u 3 chorych zabieg poprzedzony był wykonaniem ESWL. Podczas protezowania obserwowano kliniczną poprawę u 40/49 osób (81,6%). U chorych, u których nie wystąpiła poprawa po wprowadzeniu endoprotezy do przewodu trzustkowego, endoprotezę usuwano, a pacjentów leczono zachowawczo lub kierowano do leczenia operacyjnego. Leczenie zakończono u 60%. 40% chorych nadal wymagało endoterapii. Średni czas protezowania wynosił 6,3 miesiąca (7 dni – 5 lat). Średnio obserwacja po rozproteżowaniu trwała 28,5 miesiąca. Kliniczną poprawę definiowano jako zmniejszenie natężenia bólu o połowę, zaprzestanie użycia lub zmniejszenie o połowę dawek leków przeciwbólowych, brak nieprzewidzianych hospitalizacji lub zmniejszenie ich częstości o połowę. Porównując tę publikację z niniejszą pracą należy zauważyć podobieństwo w doborze chorych do badania i w epidemiologii PZT w badanej grupie chorych. Jednak w cytowanym artykule nie wydzielono grup pacjentów w zależności od lokalizacji czy charakteru przeszkody w odpływie soku trzustkowego. Oceniano jedynie zmianę parametrów uzyskanych na podstawie wywiadu (przeprowadzonego telefonicznie w ramach odpowiedzi na pytania ankietowe). Nie analizowano stanu odżywienia, który ma istotne znaczenie w całościowej ocenie stanu chorego. Wśród wytypowanych parametrów (wiek, płeć, czas trwania choroby, etiologia alkoholowa, liczba zwężeń PTG, poszerzanie przed wprowadzeniem stentu do PTG, usuwanie złogów trzustkowych, drenaż rzekomych torbieli) – nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic wskazujących na większe prawdopodobieństwo skuteczności endotera-

pii. Duża skuteczność endoterapii uzyskana przez Smits i wsp. może wynikać ze ścisłego doboru chorych (nie uwzględniono chorych z wodobrzuszem ani przetokami trzustkowymi zewnętrznymi). Poza tym protokół badania przewidywał wymianę endoprotez co 3 miesiące, niezależnie od ich średnicy i możliwe było zakończenie leczenia podczas każdego zabiegu ERCP.

Rok później ten sam zespół opublikował pracę, w której oceniano skuteczność endoskopowego usuwania złogów z PTG u 53 chorych¹¹⁸. Porównanie z tym badaniem jest istotne, ponieważ wszystkie późniejsze prace dotyczące usuwania złogów główny nacisk kładły na zastosowanie ESWL. U chorych włączonych do badania będącego materiałem rozprawy doktorskiej podejmowano wprawdzie próbę kruszenia złogów trzustkowych metodą litotrypsji zewnątrzustrojowej u 12 osób, okazała się ona jednak nieskuteczna. Smits i wsp. stwierdzili u 33 chorych liczne złogi w PTG, u 20 – pojedyncze. Towarzyszące złogom zwężenie PTG i rzekomą torbiel miało odpowiednio 27 i 5 leczonych. Średnio u jednego chorego wykonywano 2 zabiegi ERCP (od 1 do 7), przy czym w grupie z licznymi złogami ich liczba była większa. Powikłania terapii wystąpiły u 5/53. Metodyka usuwania złogów z PTG była nieco inna niż stosowana w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii AMG. Do usuwania drobnych złogów i czopów białkowych w Klinice nie stosowano balonu, tylko koszyk Dormia, poprzez który przepłukiwano przewód Wirsunga solą fizjologiczną. W publikacji Smits i wsp. koncentrowali się na analizie sposobu usuwania złogów, a w rozprawie na efekcie poszerzania zwężeń PTG, przywrócenia odpływu dodwunastniczego i uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej. Skuteczność usuwania złogów nie różniła się w istotny statystycznie sposób pomiędzy podgrupami ze zwężeniem i bez niego. Spośród 8 chorych, u których w wykonano ESWL, usunąć złogi można było u 63% (5/8). Interesujące jest jednak to, iż ustąpienie bólu uzyskano aż u 88% (7/8), czyli nawet u osób, u których nie udało się usunąć złogu z PTG ani nie wprowadzano endoprotezy poza złóg. Fakt ten wskazuje jednak na wysoką skuteczność ESWL we fragmentacji złogów trzustkowych (pomiędzy fragmentami złogu sok trzustkowy może odpływać do dwunastnicy, zmniejszeniu ulega ciśnienie wewnątrz przewodu i śródmiąższowe).

Także w 1995 roku Ponchon i wsp. opublikowali pracę oceniającą skuteczność protezowania PTG w leczeniu bólu w PZT 85. Do badania kwalifikowano chorych z bólem trzustkowym i poszerzeniem przewodu trzustkowego głównego powyżej przeszkody utrudniającej odpływ soku trzustkowego. Odnotowywano spożycie alkoholu, środków przeciwbólowych oraz utratę masy ciała. Inaczej niż w niniejszej pracy dyskwalifiko-

wano pacjentów z zaawansowanymi zmianami takimi jak: wielopoziomowe zwężenia PTG, kamica trzustkowa, trzustka dwudzielna, cholestaza, rzekome torbiele większe niż 1 cm oraz ze zwężeniami dwunastnicy. W związku z tym z początkowo kwalifikowanych do leczenia 33 chorych, założenia wstępne badania spełniło 28, a jedynie u 23 pacjentów udało się przeprowadzić obserwację powyżej 1 roku. Procedury terapeutyczne obejmowały sfinkterotomię trzustkową, poszerzanie zwężeń balonem wysokociśnieniowym, wprowadzanie endoprotez o średnicy 10 Fr. Protokół badania zakładał wymianę endoprotez co 2 miesiące przez kolejnych 6 miesięcy. U 6 chorych próby leczenia były nieskuteczne, ponieważ niemożliwe było głębokie cewnikowanie, poszerzenie PTG lub wprowadzenie endoprotezy. Zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości bólowych uzyskano u 21/23 badanych (91,3 %). U 74% leczonych zaprzestano stosowania środków przeciwbólowych. W niniejszej pracy ustąpienie bólu uzyskano u 74,4% leczonych. Mniejszy odsetek ustąpienia bólu można tłumaczyć obecnością w badaniu pacjentów ze skomplikowanymi powikłaniami PZT, takimi jak duże rzekome torbiele, zwężenia wielopoziomowe czy złogi zlokalizowane śródprzewodowo. W swoim badaniu Ponchon i wsp. wykazali statystycznie istotną zależność między obserwowaną średnicą PTG po leczeniu a ustąpieniem bólu. Zależności takiej nie stwierdzono między ustąpieniem dolegliwości bólowych a abstynencją alkoholową ani stosowaniem substytucji enzymatycznej. Autorzy podkreślali, iż nie ustępowanie bólu u wszystkich leczonych prawdopodobnie ma związek z jego zróżnicowaną etiopatogenezą, ponieważ drenaż PTG nie ma wpływu na zmiany zapalne w okolicy zakończeń nerwowych.

Kolejnej retrospektywnej oceny efektu endoterapii w leczeniu zwężeń PTG dokonał zespół chirurgów i endoskopistów z Hamburga. W 1995 roku Binmoeller i wsp. przeanalizowali archiwalne pankreatogramy 93 chorych z PZT ze zwężeniami PTG, leczonych pierwotnie środkami narkotycznymi, u których stosowano endoterapię polegającą na implantacji stentu do przewodu Wirsunga 84. Czas trwania bólu przed endoterapią wynosił przeciętnie 5,6 roku. Etiologia PZT u 61% badanych związana była z nadużywaniem alkoholu. Wszyscy włączeni do badania przed endoterapią przyjmowali enzymy trzustkowe, a mimo to u 8 z nich stwierdzono biegunkę tłuszczową. Zwężenie przewodu trzustkowego głównego u 80% znajdowało się w obrębie głowy trzustki. W mojej pracy przeszkoda w obszarze głowy trzustki występowała u 55 chorych (66,3%). U 36% chorych ze zwężeniem w obszarze głowy trzustki obecne były śródprzewodowo złogi, które przed rozpoczęciem endoterapii zostały skruszone przy użyciu ESWL. Przez zwężenie zależnie od jego średnicy wprowadzano endoprotezy

5 -10 Fr. Endoprotezy nie były wymieniane planowo - dopiero jeżeli pacjenci zgłaszali nawrót bólu. Kontrole przeprowadzano w ramach wizyt poradnianych w różnych odstępach czasu (od miesiąca do roku). Po usunięciu endoprotezy do PTG wprowadzano poszerzacz typu bougie i sprawdzano, czy można go swobodnie przeprowadzić przez zwężenie. Pierwszej oceny skuteczności endoterapii dokonywano po ½ roku od implantacji endoprotezy. Ustąpienie lub zmniejszenie bólu odnotowano u 69/93 (74,2%) (early responders). U 60/69 (87%) leczonych poprawa utrzymała się w trakcie trwającej średnio 4,9 lat obserwacji (long-term responders). U 75% poddanych leczeniu masa ciała wzrosła o ponad 5%. W grupie analizowanych chorych w mojej pracy masa ciała wzrosła u 64,79%. U chorych, którzy nie odnieśli korzyści z prowadzonego leczenia czas trwania objawów PZT był prawie dwukrotnie dłuższy niż u chorych, którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie, co wskazuje na konieczność podejmowania leczenia w jak najkrótszym czasie od rozpoznania. Leczenie operacyjne przeprowadzono u 24 chorych: 22/93, u których leczenie endoskopowe nie powiodło się i u 2, którzy mieli powikłania związane z niedrożnością endoprotezy – ropnie trzustki. Spośród leczonych chirurgicznie ustąpienie bólu uzyskano u 15/22 (68,2%) w czasie 3,3 letniej obserwacji. Ustąpienie bólu i poprawę stanu odżywienia w niniejszej pracy uzyskano u podobnego odsetka chorych pomimo różnic metodologicznych, a do leczenia chirurgicznego skierowano jedynie 3/83 chorych. Różnice polegały na sposobie wymiany endoprotez – nie planowo, a jedynie gdy nawracały dolegliwości, które sugerowały okluzję stentu. Spowodowało to odmienny wynik ilości zużytych endoprotez w przeliczeniu na 1 chorego: autorzy niemieccy zużyli ich 2,3, a w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii AMG 3,3. Jednak powikłań septycznych pod postacią ropni trzustki nie stwierdzono, co jest prawdopodobnie spowodowane niedługim okresem oczekiwania na zabieg wymiany.

Praca Dumonceau i wsp. z 1996 roku¹³⁶ przedstawia doświadczenia zespołu gastroenterologów belgijskich w leczeniu kamicy trzustkowej. Badali oni 320 chorych z PZT ze złoгами w przewodzie trzustkowym głównym, u których podjęto próbę ich usunięcia bez lub z zastosowaniem ESWL. Z badania wyłączono wszystkich chorych, którzy wcześniej przebyli jakikolwiek zabieg operacyjny trzustki (23 osoby) lub protezowanie PTG (224 osoby) oraz tych, u których nie wykonano trzustkowej sfinkterotomii (3 przypadki). Po przeprowadzeniu kwalifikacji do badania włączono początkowo 70 chorych (grupa 1), spośród których u 80% etiologia PZT związana była z nadużyciem alkoholu. W tej grupie u 90% występował ból trzustkowy, u 43% biegunka tłuszczowa i u 37% cukrzyca. Spośród pacjentów z grupy 1, którzy bezpośrednio przed przystą-

pieniem do leczenia mieli ostry atak bólowy, wyodrębniono grupę 2 liczącą 56 chorych, a po obserwacji trwającej nie mniej niż 2 lata utworzono grupę 3, w której ostatecznie znalazło się 46 chorych. Wyjściowo w całej grupie 1 rozpoznano kamice trzustkową (złogi nieuwapnione u 10%). Wielkość złogów mieściła się w zakresie 2 - 40 mm (średnio 11 mm). U 37 chorych stwierdzano zwężenie PTG, a u 11 rzekome torbiele komunikujące z przewodem trzustkowym. Sfinkterotomię wykonano u wszystkich chorych, ESWL u 41 (59%) ze skuteczną fragmentacją złogów u wszystkich (100%). U 2 chorych (3%) drenowano endoskopowo rzekome torbiele trzustki. U 59 leczonych (79%) uzyskano całkowite lub częściowe oczyszczenie PTG ze złogów. Fragmentów złogów nie usunięto u 15 leczonych (21%). ESWL nie wykonywano, jeżeli złogi nie były cieniujące i łatwo dostępne podczas endoskopowej pankreatografii wstecznej. U chorych po ESWL do PTG wprowadzano dren nosowy, poprzez który podawano do przewodu Wirsunga 0,9% roztwór NaCl w przepływie 1litr/24 godziny w celu wypłukiwania fragmentów złogów oraz w celu zapewnienia możliwości łatwego wykonania pankreatografii. Jeżeli podczas przepłukiwania PTG przez dren nosowy występował ból i jeżeli stwierdzano w pankreatogramie zwężenie PTG, do PTG tych chorych wprowadzano endoprotezy i wykluczano ich z dalszego udziału w badaniu. Zdecydowanie więc autorzy zogniskowali uwagę na ocenie skuteczności usuwania złogów PTG z wykluczeniem innych patologii związanych z PZT. W poszczególnych grupach autorzy oceniali różne parametry. W grupie 1 – stopień oczyszczenia PTG ze złogów w 3 kategoriach: całkowite, częściowe i brak różnicy. W grupie 2 badano, czy ból ustąpił całkowicie czy częściowo oraz czy była konieczność podjęcia leczenia chirurgicznego. W grupie 3 - występowanie bólu w kolejnych 2 latach obserwacji. Nawrót definiowano jako ponowne pojawienie się bólu o ponad dwudziestoprocentowej sile w stosunku do tego, który występował przed leczeniem. Całkowite oczyszczenie PTG ze złogów uzyskano u 50% leczonych. Stwierdzono, że wprowadzenie do arsenału terapeutycznego ESWL zmniejszyło średnią ilość zabiegów ERCP z 3,4 +/- 2,6 na 2,7 +/- 1,6. Powikłania związane z ERCP wystąpiły u 13% chorych (krwawienia u 3, rzut ostry zapalenia trzustki u 2, infekcje u 4). Żadnego chorego nie operowano z powodu powikłań po ERCP. Całkowite ustąpienie bólu uzyskano u 73% (41 chorych), a zmniejszenie nasilenia bólu u 22% (12 chorych). Niepowodzenie terapii miało miejsce u 3 leczonych (5%), zostali oni skierowani do leczenia operacyjnego. Są to wyniki bardzo zbliżone do uzyskanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii AMG. Całkowite oczyszczenie PTG było częściej obserwowane, gdy wykonano ESWL, nie stwierdzono zwężenia PTG, złogi były pojedyncze lub zlokalizowane jedynie w głowie trzustki. W obserwacji dwuletniej 54% leczonych (25/46) nie odczuwało zupełnie

bólu. U 21 leczonych ataki bólu występowały dwukrotnie rzadziej. Chorzy, którzy do-tychczas nie odczuwali bólu związanego z PZT, pozostali nadal bezobjawowi poza jednym chorym, który pierwszy atak bólu przeżył 20 miesięcy po leczeniu. Autorzy udowodnili zależność między skutecznością terapii a wczesnym rozpoczęciem leczenia od momentu zachorowania, występowaniem mniej niż 2 ataków bólowych w okresie 2 miesięcy przed leczeniem oraz brakiem zwężenia PTG. Nie stwierdzono poprawy funkcji endokrynej trzustki. Funkcję egzokrynną oceniano na podstawie zmiany masy ciała. Wykazano wzrost masy ciała o średnio 2,5 kg bez statystycznie istotnej różnicy pomiędzy chorymi przyjmującymi i nieprzyjmującymi substytucji enzymatycznej. W mojej pracy również nie stwierdziłem wystąpienia poprawy funkcji endo- ani egzokrynej trzustki.

Zespół badaczy pod kierunkiem Costamagnii w 2001 roku przedstawił wyniki leczenia endoskopowego wcześniej ujawniającego się, objawowego idiopatycznego PZT u 11 młodych chorych (poniżej 35 r.ż.)¹¹⁹. Od wystąpienia dolegliwości bólowych średnio upłynęło 5 lat. Ból miał charakter napadowy u 10 chorych, a ciągły u 1. W pankreatogramie stwierdzono zmiany typu IV według Cremera u 10 chorych, u 1 - zmiany typu V. Spośród 6 chorych, u których rozpoznano kamice przewodu trzustkowego, ESWL wykonano u 5. Czynnie fragmenty złogów po ESWL trzeba było usuwać koszykami Dormia lub balonami do ekstrakcji u 4 chorych. U 1 osoby resztki złogu spłynęły spontanicznie do dwunastnicy. U 1 chorego uwidoczniono zwężenie PTG podczas pankreatografii, w związku z czym leczenie uzupełniono o implantację stentu 11,5 Fr. Powikłania leczenia obserwowano u 4 chorych (36,3%): u 3 wystąpiła gorączka z leukocytozą, a u 1 chorego zapalenie pęcherzyka żółciowego. Wszystkie powikłania były leczone zachowawczo. W wyniku leczenia ból ustąpił u wszystkich, co umożliwiło odstawienie stosowanych wcześniej leków przeciwbólowych (niesterydowych leków przeciwzapalnych). W 1 przypadku po leczeniu ustąpiła biegunka tłuszczowa. Autorzy nie podają, u ilu leczonych stosowano suplementację enzymatyczną preparatami enzymów trzustkowych. Czas obserwacji wynosił średnio 78,3 miesięcy. 7 chorych pozostawało bez objawów średnio 77,7 miesięcy. U 1 chorego wykonano splenektomię z powodu incydentu krwawienia z żyłaków dna żołądka związanych z zakrzepicą żyły śledzionowej. Zarejestrowano 7 incydentów nawrotu bólu trzustkowego u 4 chorych uczestniczących w tym badaniu. Za przyczynę nawrotu bólu uznano: u 1 osoby zwężenie brodawki dwunastniczej dodatkowej po jej sfinkterotomii, u 2 osób pojawienie się nowych zwężeń PTG oraz przemieszczenie się złogu z bocznego odgałęzienia PTG i upośledzenie odpływu soku trzustkowego do

dwunastnicy u 1 osoby. Wszyscy chorzy z nawrotem byli leczeni skutecznie endoskopowo. 8 chorych, którzy przed leczeniem tracili na wadze, w wyniku leczenia przybrali średnio 6 kg (2-20kg). Stwierdzono, że liczba hospitalizacji statystycznie istotnie zmniejszyła się po leczeniu. We wniosku autorzy stwierdzili, że leczenie endoskopowe jest wysoce skuteczne u chorych z postacią wcześniej ujawniającą się idiopatycznego PZT i może być rozpatrywane jako leczenie z wyboru u tych chorych.

Farnbacher i wsp. 115 w 2002 roku opublikowali doniesienie poświęcone leczeniu kamicy trzustkowej i czynnikom wpływającym na jego skuteczność. Retrospektywnej analizie poddano 125 przypadków chorych leczonych endoskopowo, a w następnym etapie przy użyciu zewnątrzustrojowej litotrypsji falą uderzeniową. W badanej grupie etiologię alkoholową PZT ustalono u 66% badanych. U 86% chorych powodem rozpoczęcia endoterapii było występowanie bólu (u 24% - ciągłego i u 62% - epizodycznego). Pozostałe 14% chorych nie odczuwało bólu pomimo obecności złogów w obrębie PTG. W zależności od wskazań wykonywano sfinkterotomię oraz podejmowano próbę endoskopowego usunięcia złogów koszykiem Dormia. W wypadku niepowodzenia metod endoskopowych chorych poddawano litotrypsji metodą ESWL (do 3 sesji). W razie potrzeby zabiegi te powtarzano, a jeżeli nadal nie uzyskiwano całkowitego oczyszczenia PTG, wprowadzano do przewodu endoprotezę na czas nie krótszy niż 3 miesiące. Kryterium efektywności ESWL było uzyskanie całkowitej fragmentacji złogów. Kliniczny sukces leczenia definiowano jako ustąpienie bólu trzustkowego. U 34% chorych występował pojedynczy zółg, u pozostałych 2 i więcej. Złogi u 2/3 chorych były zlokalizowane w obrębie głowy trzustki. Zwężenie przewodu w obszarze głowy występowało u 70 chorych (56%). Średnio wykonywano 8 zabiegów ERCP u jednego chorego. W celu ułatwienia dostępu do PTG nacięto zwieracz trzustkowy brodawki dwunastniczej większej u 70%. U 9% wykonano litotrypsję mechaniczną i usunięto resztki złogów koszykiem Dormia. Endoskopowe usuwanie kamieni nie powiodło się u 91% leczonych, u których następnie wykonywano średnio 2,5 zabiegów ESWL w ciągu 4,6 miesiąca. Z powodu zwężeń do PTG wprowadzano endoprotezy na średnio 2,25 miesięcy. Wymiana endoprotez odbywała się w jednakowych odstępach czasu, bez względu na ich średnicę (stosowano endoprotezy 5-12 Fr). W niniejszej pracy u 8 osób złogi, a u 49 zwężenia były zlokalizowane w odcinku dystalnym PTG. Na 1 chorego średnio przypadało 4,8 zabiegów ECPW. Ciasne zwężenia poszerzano mechanicznie poszerzadłami bougie lub balonami wysokociśnieniowymi podobnie jak w omawianej pracy Farnbachera. Uwzględniając wszystkie zastosowane metody terapeutyczne fragmentację złogów uzyskano u 106/125 chorych (85%),

całkowite i częściowe oczyszczenie PTG uzyskano odpowiednio u 64/125 (51%) i 42/125 (34%). Leczenie było nieskuteczne u 19 (15%) chorych. Spośród 62 pacjentów, u których osiągnięto całkowite oczyszczenie PTG ze złogów u 32 (48%) nie stwierdzono nawrotu kamicy trzustkowej. U pozostałych obserwowanych chorych rozpoznano przynajmniej jeden nawrót, z czego u 2/3 wystąpił w przeciągu pierwszych 9 miesięcy. Chorych tych ponownie leczono przy użyciu ESWL ze skutecznością zbliżoną do tej, jaką osiągnięto w początkowej fazie badania. Spośród 101 chorych, u których przed rozpoczęciem leczenia występował ból, całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych uzyskano u 94 (93%). Niepowodzenie endoterapii miało miejsce u 13 chorych, których następnie leczono chirurgicznie. U 3 chorych wykonano hemipankreatektomię, zabieg Whipple'a u 2 chorych, pancreatikojejunostomię u 6, cystojejunostomię u 2. Proksymalnie dyslokowaną endoprotezę usunięto chirurgicznie u 2 osób. Podsumowując całkowitą skuteczność endoterapii oceniono aż na 93%, co można wyjaśnić wykluczeniem chorych z rzekomymi torbielami trzustki, jak również szerszym dostępem do litotrypsji zewnątrzustrojowej. Stwierdzono, że endoterapia była statystycznie znamiennej najbardziej skuteczna w przedziale wiekowym 50-59 lat. Potwierdzono również obserwacje wcześniejsze, że skuteczniej można leczyć chorych ze złogami zlokalizowanymi dystalnie (w głowie trzustki, okolicy przybrodawkowej). Obecność zwężeń PTG, ilość i wielkość złogów, okres od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia, płeć i etiologia alkoholowa nie ma wpływu na skuteczność leczenia endoskopowego. Autorzy zwrócili jednakże uwagę, że różnice w ich wynikach w porównaniu z wynikami podanymi przez Dumonceau i wsp. mogą mieć związek z rodzajem zastosowanej analizy statystycznej.

Jedną z najważniejszych prac, które ukazały się w ostatnim czasie jest niewątpliwie praca Röscha i wsp. podsumowująca dane z 8 czołowych europejskich ośrodków pankreatologicznych zebrane z lat 1989-1995¹³⁸. Oparta została na długoterminowej obserwacji dotychczas najliczniejszego materiału – ponad tysiąca chorych z PZT i bólem wywołanym przeszkodą w odpływie soku trzustkowego do dwunastnicy, która jest spowodowana obecnością zwężenia i/lub złogu. Głównym ocenianym parametrem świadczącym o efekcie leczniczym była istotna redukcja bólu. Obserwacja była prowadzona prospektywnie (charakter całej pracy był retrospektywno-prospektywny) u 1018 spośród 1211 leczonych z powodu zwężeń PTG (47% chorych), złogów w PTG (18% chorych) oraz zwężeń i złogów (32% chorych). Pod koniec okresu obserwacji u 60% leczonych zakończono już endoterapię, u 16% chorych ciągle prowadzono endoterapię, a 24% chorych było leczonych chirurgicznie. W długiej obserwacji

sukces terapeutyczny uzyskano u 86% leczonych, lecz jedynie 65%, jeżeli statystykę liczone metodą „intention to treat”. Do badania nie włączono chorych z wtórnymi zwężeniami dróg żółciowych i rzekomymi torbielami trzustki. Z historii chorób dotyczących pierwszej hospitalizacji (tj. przed leczeniem) zebrano dane dotyczące przebiegu bólu (ciągły/przepuszczający), nasilenia bólu (niewielki, umiarkowany, silny), a także rodzaju i częstotliwości stosowanych środków przeciwbólowych. Rozpatrywano także obecność żółtaczki, biegunki, cukrzycy i utraty masy ciała. W przypadku śmierci analizowano jej przyczynę. Wśród pacjentów wyodrębniono 4 grupy według lokalizacji przeszkody w odpływie soku trzustkowego: grupa 1 - z dominującym zwężeniem w głowie, grupa 2 - ze złoгами w obszarze trzonu/ogona trzustki, grupa 3 - ze zwężeniem i złoгами oraz grupa 4 - z kompleksową patologią: zwężenia i złogi oraz poszerzenie przewodu Wirsunga w obrębie trzonu i ogona trzustki. Endoterapię uznawano za zakończoną, jeżeli po okresie leczenia chory nie wymagał kolejnych zabiegów ERCP ani dalszego protezowania PTG. Rozdzielono pojęcia sukcesu technicznego (endoskopowego) i sukcesu terapeutycznego rozumianego jako utrzymanie efektów leczenia w obserwacji ponad dwuletniej. Sukces techniczny zabiegu określono w trzech kategoriach: pełny, częściowy i niepowodzenie. Pełny sukces zdefiniowano jako skuteczne poszerzenie zwężenia, czyli regresja zwężenia w pankreatogramie i/lub skuteczne wprowadzenie endoprotezy poprzez zwężenie i/lub całkowite usunięcie złożeń zlokalizowanych śródprzewodowo. Niepowodzenie zostało zdefiniowane jako zwężenie PTG utrzymujące się pomimo zabiegów poszerzania, niemożność wprowadzenia endoprotezy do PTG i/lub nieudane usuwanie złożeń PTG. Niepowodzeniem był także brak odpływu kontrastu z PTG w trakcie ECPW. Oceniano występowanie powikłań w okresie 30 dni od endoterapii. Po 2 latach od zakończenia okresu rekrutacji rozpoczęto follow-up. Informacje zbierano telefonicznie lub listownie, bądź kontaktowano się z lekarzami rodzinnymi lub krewnymi. Średnia wieku badanych wynosiła 50 lat, 71% stanowili mężczyźni. U 72% stwierdzono alkoholową etiologię przewlekłego zapalenia trzustki. Ból brzucha u 27% miał tor stały, a u 73% napadowy. W trakcie obserwacji zmarło 124 chorych. Najczęstszymi przyczynami zgonu były: rak trzustki, który rozpoznano ponad 6 miesięcy po endoterapii u 24 leczonych, inne nowotwory u 21, powikłania marskości wątroby u 12, przyczyny sercowo-naczyniowe u 7, „ostry brzuch” mogący wynikać z patologii trzustki u 5. U 92% chorych wykonano sfinkterotomię trzustkową, a u 19% poszerzanie ujścia PTG, które poprzedzało dalsze manipulacje. 72% pacjentów ze zwężeniami PTG miało implantowaną endoprotezę na czas dłuższy niż 2 tygodnie. ESWL wykonywano u 61% chorych z grupy 2 i u 49% z grupy 3. Sukces endoskopowy uzyskano u 72% z grupy 1, u

66% z grupy 2, u 67% z 3 i u 48% z grupy 4. Niepowodzenie leczenia endoskopowego miało miejsce w grupach 1-4 odpowiednio u 12%, 14%, 10%, 24%; w całej badanej populacji - 12%. Powikłania endoterapii wystąpiły u 13% leczonych i stanowiły je: OZT u 4%, krwotok po sfinkterotomii u 1%, perforacja u 0,5%, powikłania infekcyjne u 2%. Lżejsze powikłania takie jak migracja endoprotezy wystąpiły u 2%. Średni czas obserwacji całej grupy wynosił 4,9 lat. Zmniejszenie lub ustąpienie bólu obserwowano u 93% chorych. Porównując skuteczność leczenia między chorymi leczonymi endoskopowo (758 osób) i chirurgicznie (238 osób), stwierdzono istotną statystycznie wyższą skuteczność leczenia endoskopowego. Spośród chorych leczonych chirurgicznie, już po zabiegu, 22 leczonych było dodatkowo metodami endoskopowymi, lecz nie ujęto ich w obliczeniach statystycznych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia między chorymi pogrupowanymi według patologii trzustkowej (zwężenia, złogi, zwężenia+złogi, inne). Największą szansę na zakończenie terapii mieli chorzy ze złoгами w PTG (grupa 2) i różnica ta osiągnęła poziom istotności statystycznej. Nie stwierdzono poprawy czynności zewnątrzwydzielniczej ani wewnątrzwydzielniczej trzustki. W dyskusji autorzy podkreślają, iż jedynie pacjenci z objawami w przebiegu PZT powinni być kandydatami do endoterapii – konieczne jest udowodnienie poszerzenia PTG proksymalnie od przeszkody, którą może stanowić złóg lub zwężenie. Podkreślono również, że endoterapia zwężeń PTG wymagająca implantacji stentów często trwa miesiącami i latami, co powoduje trudności w analizie danych.

W 2003 roku Ukita¹²⁰ oceniając endoterapię trzustkową zwracał uwagę na czynność zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą trzustki. Badanie to oparto na stosunkowo niewielkiej liczbie - 24 chorych z PZT, u których protezowano PTG przez 6 miesięcy. Porównując masę ciała i wykonując test bentromidowy przed i po endoterapii stwierdzono istotną statystycznie poprawę czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Również oznaczając 24-godzinne wydalanie C-peptydu w moczu, stężenie hemoglobiny glikozylowanej we krwi (HbA1c) i dobowe zapotrzebowanie na insulinę stwierdzono tendencję do poprawy czynności endokrynnej nie osiągającej jednak poziomu istotności statystycznej. U wszystkich chorych osiągnięto ustąpienie bólu. Odmienne wyniki niż podane przez Binmollera⁸⁴ tłumaczono planową, wykonywaną w trzymiesięcznych odstępach czasu, wymianą endoprotez uzasadnioną przewidywanym czasem utrzymania drożności podobnych stentów. W mojej pracy nie zaobserwowałem podobnej poprawy czynności egzo- i endokrynnej trzustki pomimo planowych wymian endoprotez w kilkumiesięcznym reżimie uzależnionym od ich średnicy. Autorzy nie

podali informacji o stosowaniu suplementacji enzymatycznej (co wprawdzie raczej nie miało wpływu na wydzielanie insuliny, jednak mogło wpłynąć na masę ciała) ani nie odnotowano innej niż zwężenie PTG patologii trzustki. Podkreślano natomiast, że szansa zachowania lub poprawy funkcji trzustki jest wyższa niż w przypadku leczenia chirurgicznego.

Kolejna praca powstała w Stanach Zjednoczonych w 2003 r. Morgan i wsp.¹²¹ badali efekt protezowania PTG w zaawansowanym przewlekłym zapaleniu trzustki. Oceniali relacje pomiędzy odpowiedzią kliniczną i drożnością endoprotezy a zmianami w przewodzie Wirsunga. U 25 chorych z trwającym ponad 2 miesiące bólem brzucha przeprowadzono w sumie 40 zabiegów wymian endoprotez trzustkowych. Po wymianie zużyta endoproteza podlegała badaniu drożności przy użyciu testu z 10 cm kolumną wodną. Implantacja 2 stentów do PTG stanowiła gwarancję drożności pomimo okluzji pojedynczej protezy. Pankreatogramy uzyskane przed i po protezowaniu PTG były oceniane przez radiologa (używano skali Cambridge). Odnotowywano wszystkie patologie przewodu charakterystyczne dla PZT, ale również zmiany wtórne do protezowania. Stwierdzono, że średnica PTG nie jest odpowiednim i adekwatnym wskaźnikiem odpowiedzi klinicznej, tj. ustąpienia lub zmniejszenia bólu. Natężenie bólu zmniejszyło się w przypadku drożnego stentu u 89% chorych, a przy niedrożnej endoprotezie u 60% chorych, mimo poszerzenia się proksymalnej części przewodu. Przy łącznie wykonanych 40 zabiegach protezowania PTG ustąpienie lub złagodzenie dolegliwości uzyskano po 26 (65%). U 18% leczonych stwierdzono zmiany w PTG mogące wynikać z obecności stentu. Autorzy niższą skuteczność w porównaniu z innymi pracami (między innymi pracą Binmoellera) tłumaczą doбором chorych z bardziej zaawansowanymi zmianami. Fakt, iż leczeni nie odczuwali bólu pomimo niedrożnej endoprotezy, wskazuje że prawdopodobnie proteza działa również jako sączek, obok którego sok trzustkowy może wypływać do dwunastnicy. W materiale Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii AMG obserwowano (co wprawdzie nie było celem tego badania), że u dużego odsetka chorych, pomimo że endoprotezy były całkowicie niedrożne, nie występowały dolegliwości.

W tym samym roku opublikowana została kolejna bardzo ważna, bo pierwsza randomizowana praca dotycząca porównania skuteczności leczenia chirurgicznego i endoskopowego PZT. Dite i wsp.¹⁰² wstępnie zakwalifikowali do badania 140 chorych z PZT, z których 72 zgodziło się na randomizację do jednej z 2 grup. Kwalifikowani byli chorzy z rozpoznaniem na podstawie badań obrazowych (TK, ERCP, EUS) PZT. O zaporowej formie zapalenia świadczył poszerzony PTG. Kryterium włączenia do ba-

dania był ból o nasileniu co najmniej 3 w 5 stopniowej skali, niepowodzenie leczenia zachowawczego przez poprzednie 3 lata i całkowity czas trwania choroby minimum 5 lat. Endoterapia polegała na wykonaniu sfinkterotomii trzustkowej, poszerzaniu zwierzeń metodą bougie, usuwaniu złożeń i w razie potrzeby przeprowadzenia litotrypsji mechanicznej. Nie stosowano metody kruszenia złożeń zewnątrzustrojowo (ESWL nie było wówczas dostępne w tamtym ośrodku). Protezowanie PTG trwało 12-24 miesiące, w tym czasie protezy były wymieniane co 2-4 miesiące. Po tym czasie leczenie definitywnie przerywano. Leczenie chirurgiczne modyfikowane było w zależności od warunków i obejmowało: zabiegi z zaoszczędzeniem dwunastnicy, zabiegi sposobem Whipple'a, a w przypadkach głównej lokalizacji PZT w ogonie trzustki – lewostronną pankreatektomię. Obserwacja była prowadzona regularnie w 6-miesięcznych interwałach. Wyniki były oceniane po 1, 3 i po 5 latach. W obserwacji 5-letniej całkowite ustąpienie bólu stwierdzono u 15% chorych poddanych endoterapii i 33,8% leczonych operacyjnie. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, podobnie jak obserwowany wzrost masy ciała występujący odpowiednio u 28,6% i 47,2%. Należy jednak odnotować, że w rocznej obserwacji endoterapia była bardziej skuteczna niż leczenie chirurgiczne w leczeniu bólu i niedożywienia, prawdopodobnie jednak w sposób nieistotny statystycznie (autorzy nie opublikowali odnośnej statystyki). Analizując tę pracę zwraca uwagę niska skuteczność leczenia endoskopowego w długotrwałej obserwacji. Ma to prawdopodobnie związek z definitywnym zakończeniem endoterapii po 2 latach trwania i niepodjęcie dalszego leczenia endoskopowego w razie nawrotów bólu. Chorzy leczeni w gdańskiej Klinice w razie nawrotów byli ponownie leczeni endoskopowo z dobrym efektem. Kolejnym elementem utrudniającym porównanie tej pracy z poprzednimi był brak zastosowania ESWL do litotrypsji złożeń trzustkowych. Zwraca także uwagę ilość powikłań leczenia endoskopowego (ostre zapalenie trzustki u 9%, krwawienie u 3,6%), zwłaszcza że publikacje z ośrodków o największym światowym doświadczeniu (Bruksela, Monachium, Amsterdam) podają mniejszą częstość powikłań. Trudne do jednoznacznej oceny są także procedury chirurgiczne zastosowane przez badaczy. Wysoka ich skuteczność w leczeniu bólu trzustkowego wynikać może z niejednorodnej etiologii bólu u leczonych chorych. Rozległe zabiegi resekcyjne, jak operacja sposobem Whipple'a pozbawia chorych zachowanej resztkowej funkcji trzustki. Autorzy nie podali również, czy chorzy otrzymywali substytucję enzymatyczną, która jak wiadomo odgrywa dużą rolę w poprawie odżywienia chorych na PZT. Za niewątpliwý sukces porównywanej pracy należy uznać jej, przynajmniej częściowo prospektywny charakter (w części analizy autorzy liczyli także chorych pierwotnie zakwalifikowanych do badania, którzy nie zgodzili się na ran-

domizację i mieli wpływ na decyzję, często opartą na konsultacji lekarskiej, dotyczącą wyboru metody terapeutycznej). Chorzy leczeni w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii AMG również nie zostali poddani rutynowo ESWL, ale nawroty bólu były skutecznie leczone endoskopowo, a u jednego chorego endoterapię podjęto już po leczeniu chirurgicznym. Uwagę zwraca także częstość, z jaką rozwijał się u badanych przez Dite'go chorych ostry rzut zapalenia trzustki. Wśród powikłań występujących w materiale rozprawy nie odnotowano żadnego takiego przypadku.

Kolejne badanie, w którym oceniano skuteczność endoterapii w długotrwałej obserwacji, zostało opublikowane przez zespół gastroenterologów ze szpitala uniwersyteckiego z Brukseli. Delhaye i wsp.¹²² badali efekt terapeutyczny po kilkunastu latach (14 SD 6 lat) leczenia i obserwacji chorych z PZT. Prześledzili losy 110 chorych poddanych endoterapii w latach 1987-1989. Etiologia PZT była związana z alkoholem u 68% badanych. W chwili zbierania danych przy życiu pozostało 56 chorych, zmarło 40, danych o 14 nie udało się uzyskać. Po przeprowadzeniu litotrypsji metodą ESWL rozpoczynano endoterapię polegającą na wykonaniu sfinkterotomii trzustkowej, usuwaniu fragmentów złogów i implantacji endoprotez w przypadkach dystalnego zwężenia PTG. Jest to sposób postępowania bardzo zbliżony do opisanego w niniejszej pracy, z wyjątkiem zastosowania ESWL. W okresie obserwacji wykonywano badania obrazowe (przede wszystkim s-MRCP) w celu oceny skuteczności terapii i diagnostyki ewentualnych powikłań PZT, takich jak rzekome torbiele. W okresie leczenia całkowite lub częściowe powodzenie terapii uzyskano u 48/56 badanych (85,7%). W razie wystąpienia nawrotów bólu kontynuowano endoterapię z zastosowaniem ESWL lub/i protezowania PTG w zależności od patologii będącej przyczyną nawrotu. Protezowanie PTG było konieczne u 27 spośród 35 chorych ze zwężeniem przewodu Wirsunga. Leczenie endoskopowe uznano za zakończone, jeżeli przez okres 12 miesięcy nie wykonywano kolejnych zabiegów ERCP i w PTG nie pozostawiono endoprotezy. Długotrwałe powodzenie, zdefiniowane jako liczbę hospitalizacji spowodowanych nawrotem bólu trzustkowego poniżej 5 razy i niepodejmowanie leczenia operacyjnego w okresie obserwacji, uzyskano u 37/56 chorych. Endoterapię zakończono u 34/56 (61%), u chorych nie wymagających protezowania zakończenie leczenia było bardziej prawdopodobne. Stwierdzono istotnie statystycznie zmniejszenie średniej rocznej liczby hospitalizacji po leczeniu (30% leczonych w trakcie obserwacji nie musiała być hospitalizowana ani razu). Leczenie chirurgiczne zastosowano u 12 chorych (21%). Powodem podjęcia leczenia operacyjnego były: ból, niepowodzenie leczenia endoskopowego (niepowodzenie techniczne u 5 chorych), ból pomimo leczenia en-

doskopowego (niepowodzenie kliniczne u 3 chorych), zwężenie dróg żółciowych (u 2 chorych) i zbyt częsta konieczność wymiany endoprotez trzustkowych (u 2 chorych). Autorzy nie stwierdzili związku długofalowej skuteczności leczenia z żadnymi parametrami anatomicznymi branymi pod uwagę w badaniu. Jediną różnicą, która osiągnęła poziom istotności statystycznej była wyższa skuteczność u chorych, u których leczenie endoskopowe prowadzone było przez krótszy czas. Podobne wyniki przedstawiono w rozprawie – chorzy leczeni przez krótszy czas mieli większą szansę na zakończenie terapii, jednak ostateczna średnica użytych endoprotez była mniejsza niż u chorych leczonych dłużej. Autorzy belgijscy odnotowali korelację pomiędzy paleniem tytoniu a niepowodzeniem prowadzonej endoterapii.

W 2006 roku Costamagna i wsp.¹²³ opublikowali pracę dotyczącą wprowadzania jednocześnie wielu endoprotez trzustkowych w celu poszerzenia opornego na leczenie endoskopowe dystalnego zwężenia PTG. Autorzy zakwalifikowali do badania 19 chorych z opornym na dotychczasowe leczenie zwężeniem PTG. Przed leczeniem u 32% wykonano ESWL z powodu złogów zwężających światło przewodu Wirsunga znajdujących się w głowie trzustki. Protokół leczniczy przewidywał usunięcie dotychczas wprowadzonych pojedynczych stentów, poszerzenie zwężenia przy pomocy balonów wysokociśnieniowych, wprowadzenie maksymalnej możliwej liczby endoprotez, a następnym etapie próbę ich usunięcia. Skuteczność leczenia była oceniana po 6-12 miesiącach protezowania. Stosowano do niej balon do ekstrakcji złogów o średnicy 12 mm, który przeprowadzano przez zwężenie oraz poprzez przepłukiwanie PTG roztworem soli fizjologicznej w przepływie 1 litr/24 godziny przez dren nosowy. W tym czasie wykonywano s-MRCP i USG w celu określenia średnicy PTG i sprawdzenia odpływu dodwunastniczego soku trzustkowego. Nie obserwowano powikłań prowadzonego leczenia. Ból brzucha, który wystąpił bezpośrednio po zabiegu u wszystkich, był leczony domięśniowym podaniem niesterydowych leków przeciwbólowych lub opiatów. Średnia ilość wprowadzanych protez wynosiła 3 i były one utrzymane w PTG średnio przez 7 miesięcy. W okresie protezowania żaden chory nie miał dolegliwości bólowych. Po rozprotezowaniu stwierdzono ustąpienie zwężenia u 18/19 leczonych. U chorego z przetrwałym zwężeniem ponownie podjęto endoterapię. W obserwacji średnio 38-miesięcznej 16/19 chorych nie miało objawów bólowych. Dwaj chorzy z nawrotem dolegliwości mieli ponownie wdrożone leczenie endoskopowe. Okres ten był istotnie dłuższy niż uzyskany przy zastosowaniu pojedynczej endoprotezy u tych chorych. Być może jest to metoda, dzięki której skuteczność endoterapii ulegnie znaczącej poprawie. W rozprawie doktorskiej zastosowano więcej niż jedną

endoprotezę u 6 chorych. Spośród nich 2 chorych zakończyło leczenie, a 4 jest nadal protezowanych.

W 2007 roku w New England Journal of Medicine ukazała się kolejna niezwykle istotna praca, w której autorzy - Cahen i wsp.¹⁰³ opisali rezultat badania 39 chorych z dystalnym zwężeniem PTG randomizowanych do leczenia operacyjnego lub endoskopowego. U wszystkich włączonych do badania chorych stwierdzono obecność objawów. Rutynowo wykonano u chorych badania obrazowe: MRI i TK. U 19 chorych wdrożono endoterapię (u 16 poprzedzoną ESWL śródprzewodowych złogów w PTG), a 20 poddano leczeniu chirurgicznemu. W pankreatografii oceniano średnicę PTG, obecność zwężenia, prestenotyczne poszerzenie PTG ponad 5 mm oraz oceniano odpływ kontrastu do dwunastnicy. Następnie wykonywano sfinkterotomię, zwężenie poszerzano mechanicznie, po czym implantowano stent średnicy 10 Fr. Gdy średnica poszerzanego zwężenia była zbyt mała, aby przeprowadzić endoprotezę o śr. 10 Fr, wprowadzano endoprotezy węższe - 7 lub 8,5 Fr, a następnie w ciągu 6 tygodni wymieniano je na szersze. Pozostałe po litotrypsji fragmenty złogów usuwano balonem do ekstrakcji lub koszykami Dormia. W okresie protezowania PTG wymian dokonywano co 3 miesiące do czasu uzyskania swobodnego odpływu kontrastu z PTG i możliwości przeprowadzenia balonu do ekstrakcji przez zwężenie. Leczenie chirurgiczne odbywało się w przeciągu miesiąca od randomizacji. Wykonywano zabieg Partington-Rochelle, a czynność zespolenia trzustkowo-jelitowego była następnie oceniana w pankreatografii metodą rezonansu magnetycznego. Informacje kliniczne obejmujące dane laboratoryjne, ocenę jakości życia, natężenia bólu, stosowania leków przeciwbólowych, absencję chorobową w pracy uzyskiwano w 6 tygodniu, 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącu po leczeniu operacyjnym lub rozpoczęciu endoterapii. W razie nawrotu dolegliwości bólowych u chorych po leczeniu endoskopowym, ponownie rozpoczynano endoterapię. Leczenie endoskopowe oceniono jako nieudane, jeżeli chory byli następnie leczeni chirurgicznie lub zmarli w wyniku prowadzonego leczenia. Ocenie podlegała również czynność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza trzustki. Badanie zakończono przed czasem z powodu stwierdzenia istotnie znamiennej większej skuteczności leczenia chirurgicznego ($p < 0,001$) i zaprzestano dalszej rekrutacji chorych. W grupie leczonych endoskopowo wykonywano przeciętnie 5 zabiegów ERCP w przeliczeniu na 1 chorego – podobnie jak w niniejszym badaniu. W tej grupie odnotowano jedyny zgon w całym badaniu – spowodowany perforacją wrzodu dwunastnicy, który wystąpił 4 dni po zabiegu ESWL. U 15 chorych PTG poszerzano techniką balonową. 9 leczonych wymagało kolejno wprowadzenia do przewodu Wir-

sunga następnych endoprotez. U 7 wystąpiła nawrót zwężenia w okresie obserwacji. Zwężenia ustąpiły u 50% chorych. Sukces techniczny osiągnięto u 53% leczonych w grupie endoskopowej. 4 chorych, pomimo protezowania PTG, z powodu nie dającego się opanować metodami zachowawczymi bólu zostało skierowanych do leczenia operacyjnego. Spośród nich jedynie u jednego ból ustąpił po zabiegu. W grupie endoterapii powikłania odnotowano u 58% chorych: rana skóry po ESWL gojąca się ponad 4 miesiące, u 5 powikłania związane z endoprotezą, a leczone wymianą endoprotezy. OZT wystąpiło u 4 leczonych, a ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego u 1. Leczenie chirurgiczne poza drenażem PTG sposobem Partington-Rochelle polegało na wykonaniu zabiegu Whipple'a u 1 i zabiegu Freya u 1 chorego. Na powikłania leczenia chirurgicznego składały się: zaciek z zespolenia u 1, krwotok z rany operacyjnej – u 2, zapalenie płuc u 1 oraz zakażenia ran u 3 chorych. Porównując ustąpienie bólu między grupami wyodrębnionymi w tym badaniu, stwierdzono wyższą skuteczność terapii bólu w grupie chirurgicznej (75%) w stosunku do endoskopowej (35%). Wyniki te nie znajdują potwierdzenia w materiale Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii AMG, gdzie odnotowano zdecydowanie wyższą skuteczność metod endoskopowych. Spośród 3 osób leczonych chirurgicznie w Gdańsku jedną po operacji poddano leczeniu endoskopowemu. Autorzy stwierdzili większą liczbę wykonanych procedur w grupie endoskopowej, co jednak wynika z samego charakteru endoskopii. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stanie odżywienia ani w przebiegu cukrzycy. Niska skuteczność endoterapii prezentowana w tym artykule budzi zaskoczenie i trudno ją wyjaśnić. Być może powodem niskiej skuteczności drenażu endoskopowego jest rodzaj zastosowanych endoprotez, ponieważ były to endoprotezy typu żółciowego pozbawione bocznych otworów, co z pewnością utrudniało odpływ z bocznych odgałęzień PTG. W Klinice Gastroenterologii i Hepatologii AMG stosowane są endoprotezy typu trzustkowego z licznymi otworami bocznymi.

Podsumowując obserwowano znaczne zróżnicowanie wyników badań oceniających endoterapię PZT. Wytlumaczenia tego można poszukiwać na wszystkich etapach przeprowadzonych badań. Jako że najczęstszą przyczyną PZT jest nadużywanie alkoholu wszyscy autorzy podają, z jaką częstością występowała w ich materiale etiologia alkoholowa. Odsetek pacjentów z alkoholowym PZT różnił się pomiędzy opracowaniami. Nie jest jasne jednak, jakie kryteria zastosowano dla rozpoznania tła alkoholowego. Ścisły dobór kandydatów do endoterapii (pominięcie przypadków, których leczenie przewidywano, że może być trudniejsze i mniej skuteczne) spowodowało, że sukces terapeutyczny i kliniczny wykazany w tych pracach odbiegał in plus

od pozostałych. Duże różnice wynikają z odmiennej metodyki prowadzenia terapii. Część autorów bardzo duży nacisk kładzie na ESWL, podczas gdy inni w ogóle nie stosują tego rodzaju litotrypsji, co nie zawsze wynika z wyboru, niekiedy z braku dostępu do tej metody. Różna jest także metodyka endoskopowego leczenia. Nie wszystkie ośrodki protezują PTG po mechanicznym poszerzaniu. Jeżeli wprowadzono endoprotezy, to czas utrzymania stentu bywa bardzo różny. To, co jest korzystne z punktu widzenia różnorodności możliwych kierunków postępowania, nie ułatwia prostego porównania poszczególnych składowych elementów terapii. Znaczne różnice wynikają także z odmiennej w różnych pracach zastosowanej metody statystycznej, co dobrze opisuje Rösch. Wydaje się, że w przyszłości warto byłoby wprowadzić ujednoczone kryteria rozpoznawcze i metody statystyczne, co dałoby możliwość racjonalnego porównania wyników i wyboru optymalnej terapii.

7 Wnioski

1. Endoskopowe leczenie korzystnie wpływa na stan odżywienia chorych z PZT. Nie ma natomiast wpływu na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki.

2a. Lokalizacja dominującego zwężenia przewodu trzustkowego głównego nie ma wpływu na podjęcie decyzji o leczeniu endoskopowym. Endoterapia trzustkowa jest tak samo skuteczna zarówno w przypadku zwężeń PTG zlokalizowanych dystalnie, jak i proksymalnie

2b. Endoterapia trzustkowa u chorych z PZT jest skuteczna w leczeniu bólu trzustkowego bez względu na lokalizację zwężenia PTG.

2c. Liczba wykonanych zabiegów endoskopowych u chorych z PZT nie zależy od miejsca zwężenia PTG.

2d. Umieszczenie zwężenia w dystalnym bądź proksymalnym odcinku PTG nie ma wpływu na czas utrzymywania endoprotezy.

3. Nowopowstała wieloczynnikowa klasyfikacja M-ANNHEIM nie różnicuje efektów leczenia endoskopowego i nie jest przydatna w monitorowaniu skuteczności endoterapii.

8 Streszczenie

Wstęp

Przewlekłe zapalenie trzustki jest postępującą chorobą degeneracyjną gruczołu związaną z jego włóknieniem i utratą funkcji wewnętrznej – i zewnątrzwydzielniczej. Podstawowym objawem choroby jest ból brzucha. Endoterapia będąca jedną z opcji terapeutycznych wymaga oceny skuteczności, m.in. poprzez optymalizację doboru metody endoskopowej i chorych.

Cel

1. Ocena wpływu endoskopowego leczenia na stan odżywienia i czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki u chorych na PZT
2. Ustalenie czy lokalizacja dominującego zwężenia wpływa na:
 - e) wskazania do endoskopowej dekompresji trzustki
 - f) nasilenie trzustkowego bólu
 - g) liczbę wykonywanych endoskopowych zabiegów (poszerzania PTG, usuwania złogów)
 - h) czas trwania protezowania
3. Ocena skuteczności leczenia w oparciu o skalę M-ANNHEIM.

Materiał i metody

Badanie retrospektywne objęło 83 chorych z PZT poddanych endoterapii. Oceniano skuteczność endoskopowego leczenia w oparciu o badanie stanu odżywienia, ustąpienie dolegliwości będących wskazaniem do podjęcia leczenia (przede wszystkim bólu brzucha), analizę wykonanych zabiegów endoskopowych. Chorzy zostali zaseregowani do dwóch grup: I- 55 chorych ze zwężeniem dystalnym PTG oraz II - 28 chorych ze zwężeniem części proksymalnej przewodu. Leczenie polegało na mechanicznym poszerzaniu zwężeń PTG, protezowaniu PTG, usuwaniu złogów trzustkowych, a także drenażu rzekomych torbieli trzustki. Chorych poddano również zaseregowaniu według klasyfikacji M-ANNHEIM.

Wyniki

Wśród 83 chorych poddanych endoterapii trzustkowej było 21 kobiet (25.3%) i 62 mężczyzn (74.7%) w wieku od 21,9 do 80,4 lat (średnio 46,8). Nie stwierdzono różnic

statystycznych między grupami w rozkładzie wieku, płci i etiologii PZT. Najczęściej występującym w obu grupach wskazaniem ból trzustkowy (u 96,4% chorych). Jedyna różnica dotyczyła występowania rzekomych torbieli – częściej w grupie II. Przed rozpoczęciem leczenia średni wskaźnik masy ciała chorych wynosił 21,7 kg/m², a po jego zakończeniu - 22,6 kg/m². U 64,79% chorych stwierdzono poprawę stanu odżywienia, u 28,17% stan odżywienia pogorszył się, a u pozostałych nie zmienił się. Wykazano tendencję do korzystnego wpływu endoterapii na odżywienie, najlepiej widoczną w ocenie BMI. Łącznie wykonano 397 zabiegów ERCP, średnio 4,79/1 chorego. Zwężenia PTG poszerzano mechanicznie poszerzaczami bougie u 71, a dodatkowo balonem wysokociśnieniowym u 6 chorych. Zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę w użyciu poszerzaczów bougie w grupie II. Złogi trzustkowe usuwano endoskopowo u 24 chorych (28,92%), bez różnic między grupami. Protezowano 72 chorych. W grupie I statystycznie istotnie częściej uzyskano ostateczną średnicę 10-20 Fr. Rzekome torbiele trzustki poza drenażem przezbrodawkowym wymagały wykonania gastro- lub duodenocystostomii u 5 chorych. U jednego chorego wykonano drenaż przezskórny rzekomej torbieli. U 2 chorych torbiele drenowano aktywnie. Endoterapię trzustkową zakończono u 40 chorych (48,2%), co było statystycznie najbardziej prawdopodobne. Leczenie kontynuowano u 24 (28,9%). Próba cewnikowania i/lub kontrastowania przewodu trzustkowego głównego zakończyła się niepowodzeniem u 11: 2 chorych było leczonych chirurgicznie, a 9 zachowawczo. U 3 chorych wystąpił nawrót dolegliwości po zakończeniu leczenia. Spośród nich 1 chory był leczony chirurgicznie, pozostali endoskopowo. Chory leczony chirurgicznie w dalszym ciągu jest protezowany. Porównując skuteczność leczenia endoskopowego w oparciu o klasyfikację M-ANNHEIM nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami.

Wnioski

1. Endoskopowe leczenie korzystnie wpływa na stan odżywienia chorych z PZT. Nie ma natomiast wpływu na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki.
- 2a. Lokalizacja dominującego zwężenia przewodu trzustkowego głównego nie ma wpływu na podjęcie decyzji o leczeniu endoskopowym. Endoterapia trzustkowa jest tak samo skuteczna zarówno w przypadku zwężeń PTG zlokalizowanych dystalnie, jak i proksymalnie
- 2b. Endoterapia trzustkowa u chorych z PZT jest skuteczna w leczeniu bólu trzustkowego bez względu na lokalizację zwężenia PTG.

2c. Liczba wykonanych zabiegów endoskopowych u chorych z PZT nie zależy od miejsca zwężenia PTG.

2d. Umieszczenie zwężenia w dystalnym bądź proksymalnym odcinku PTG nie ma wpływu na czas utrzymywania endoprotezy.

3. Nowopowstała wieloczynnikowa klasyfikacja M-ANNHEIM nie różnicuje efektów leczenia endoskopowego i nie jest przydatna w monitorowaniu skuteczności endoterapii.

9 Spis skrótów

CCK	cholecystokinina
ECPW, ERCP	endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
EPW	endoskopowa pankreatografia wsteczna
ESWL	litotrypsja zewnątrzustrojowa falą uderzeniową
EUS	ultrasonografii endoskopowa
IgG4	immunoglobuliny G4
MRI	magnetyczny rezonans jądrowy
MRCP	cholangiopankreatografia metodą rezonansu magnetycznego
OZT	ostre zapalenie trzustki
PTG	przewód trzustkowy główny
PZT	przewlekłe zapalenie trzustki
PŻW	przewód żółciowy wspólny
sMRCP	cholangiopankreatografia metodą rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem sekretyną
TBT	trioleinowy test oddechowy
TK	tomografia komputerowa
USG	ultrasonografia

10 Spis ilustracji

Tabela 1. System punktowy Kliniki Mayo.....	6
Tabela 2. System punktowy Kliniki w Lüneburgu.....	7
Tabela 3. Kryteria Diagnostyczne Japońskiego Towarzystwa Trzustkowego....	8
Tabela 4. Klasyfikacja Cambridge przewlekłego zapalenia trzustki.....	10
Tabela 5. Kryteria M-ANNHEIM rozpoznania przewlekłego zapalenia trzustki.	13
Tabela 6. Czułość i swoistość badań obrazujących w przewlekłym zapaleniu trzustki	15
Tabela 7. Kryteria rozpoznania przewlekłego zapalenia trzustki w EUS 53....	17
Tabela 8. Czułość badań w przewlekłym zapaleniu trzustki.....	17
Tabela 9. Etiologia przewlekłego zapalenia trzustki według TIGAR-O u cho- rych włączonych do badania.....	33
Tabela 10. Kryteria oceny stanu odżywienia	35
Tabela 11. Kliniczne wskazania do leczenia w badanej grupie.....	41
Tabela 12 Liczba objawów będących wskazaniem do leczenia w badanej gru- pie chorych.....	41
Tabela 13. Charakterystyka zwężeń PTG.....	47
Tabela 14. Lokalizacja i charakter zwężeń przewodu trzustkowego.....	48
Tabela 15. Rozkład wieku średniego w badanych grupach:.....	49
Tabela 16. Liczebność grup i procentowy udział kobiet i mężczyzn.....	49
Tabela 17. Etiologia przewlekłego zapalenia trzustki według TIGAR-O w gru- pach.....	50
Tabela 18. Wskaźnik masy ciała w badanych grupach przed leczeniem.....	52
Tabela 19. Wskaźnik masy ciała w badanych grupach po leczeniu.....	52
Tabela 20. Różnica BMI u chorych w obu grupach przed i po leczeniu.....	52
Tabela 21. Stan odżywienia chorych przed leczeniem oceniany na podstawie BMI w grupach.....	53

Tabela 22. Stan odżywienia chorych po leczeniu oceniany na podstawie BMI	53
Tabela 23. Zmiany wskaźnika masy ciała przed i po leczeniu.....	54
Tabela 24. Stopień odżywienia chorych przed i po leczeniu oceniany na podstawie stężenia albuminy w surowicy.....	54
Tabela 25. Średnie stężenie albuminy w surowicy u chorych przed leczeniem endoskopowym PZT.....	56
Tabela 26. Średnie stężenie albuminy w surowicy u chorych po leczeniu endoskopowym PZT.....	56
Tabela 27. Różnica średniego stężenia albuminy przed i po leczeniu endoskopowym w grupach.....	56
Tabela 28. Niedożywienie przed i po leczeniu oceniane na podstawie liczby limfocytów we krwi.....	57
Tabela 29. Średnia liczba limfocytów we krwi przed leczeniem.....	57
Tabela 30. Średnia liczba limfocytów w morfologii krwi po leczeniu.....	58
Tabela 31. Różnica średniej liczby limfocytów w morfologii krwi przed i po leczeniu.....	58
Tabela 32. Wskazania do leczenia endoskopowego w poszczególnych grupach.....	59
Tabela 33. Częstość występowania bólu brzucha w grupach.....	59
Tabela 34. Częstość występowania bólu przed i po leczeniu w grupie I.....	60
Tabela 35. Częstość występowania bólu przed i po leczeniu w grupie II.....	60
Tabela 36. Liczba chorych, u których uzyskano ustąpienie bólu w obu grupach	61
Tabela 37. Występowanie rzekomych torbieli trzustki w badanych grupach chorych.....	63
Tabela 38. Występowanie torbieli rzekomych w głowie trzustki obu grupach chorych.....	64
Tabela 39. Występowanie torbieli rzekomych w trzonie trzustki w obu grupach.	64

Tabela 40. Występowanie torbieli rzekomych w ogonie trzustki.....	64
Tabela 41. Objawy ucisku na przewód pokarmowy.....	66
Tabela 42. Występowanie złożeń w przewodzie trzustkowym (PTG) jako wskazanie do leczenia endoskopowego w poszczególnych grupach:.....	67
Tabela 43. Liczba wykonywanych zabiegów endoskopowych w obu grupach chorych.....	68
Tabela 44. Liczba pacjentów, u których usuwano złoże z PTG.....	68
Tabela 45. Liczba pacjentów, u których wykonywano zabiegi mechanicznego poszerzania zwężeń PTG przy pomocy poszerzadeł bougie w grupach.....	69
Tabela 46. Liczba osób, u których wykonano zabiegi poszerzenia przewodu trzustkowego metodą balonową.....	70
Tabela 47. Liczba chorych u których osiągnięto efekt poszerzenia PTG w przedziałach do 8,5 Fr i 10-20 Fr.....	71
Tabela 48. Średnia ilość użytych endoprotez przewodu trzustkowego w przeliczeniu na jednego chorego w poszczególnych grupach.....	71
Tabela 49. Liczba chorych, u których zastosowano więcej niż jedną endoprotezę przewodu trzustkowego (jednoczasowe protezowanie wieloma protezami).....	71
Tabela 50. Rozkład możliwych zakończeń leczenia endoskopowego w wybranych grupach chorych.....	72
Tabela 51. Częstość stosowania opioidowych środków przeciwbólowych w obu grupach przed endoterapią.....	75
Tabela 52. Częstość stosowania opioidowych środków przeciwbólowych w obu grupach po endoterapii.....	76
Tabela 53. Stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych u chorych z grupy I przed i po leczeniu.....	77
Tabela 54. Stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych u chorych z grupy II przed i po leczeniu.....	77
Tabela 55. Zaprzestanie użycia opioidowych środków przeciwbólowych w poszczególnych grupach chorych.....	78

Tabela 56. Występowanie biegunki przed leczeniem endoskopowym w poszczególnych grupach chorych.....	79
Tabela 57. Występowanie biegunki po leczeniu endoskopowym w grupach chorych.....	79
Tabela 58. Zmiana występowania biegunki w grupach chorych.....	79
Tabela 59. Średnia liczba punktów obliczona według klasyfikacji M-ANNHEIM przed leczeniem u chorych w obu grupach.....	81
Tabela 60. Średnia liczba punktów obliczona według klasyfikacji M-ANNHEIM po leczeniu u chorych w obu grupach.	82
Tabela 61. Podział na grupy chorych według klasyfikacji M-ANNHEIM w badanych grupach przed leczeniem.....	83
Tabela 62. Podział na grupy chorych według klasyfikacji M-ANNHEIM w badanych grupach po leczeniu.....	83
Tabela 63. Zmiana punktacji według klasyfikacji M-ANNHEIM.....	83

11 Spis treści

<u>Promotor: dr hab. med. Marian Smoczyński prof. nadzw. AMG.....</u>	<u>1</u>
<u>2 Wstęp.....</u>	<u>2</u>
<u>2.1 Definicja przewlekłego zapalenia trzustki (PZT).....</u>	<u>2</u>
<u>2.2 Przebieg naturalny PZT.....</u>	<u>2</u>
<u>2.3 Etiologia i epidemiologia PZT.....</u>	<u>3</u>
<u>2.4 Kryteria rozpoznania PZT.....</u>	<u>6</u>
<u>2.5 Diagnostyka PZT.....</u>	<u>14</u>
<u>2.6 Etiopatogeneza bólu trzustkowego.....</u>	<u>18</u>
<u>2.7 Leczenie przewlekłego zapalenia trzustki.....</u>	<u>19</u>
<u>2.7.1 Leczenie zachowawcze PZT.....</u>	<u>19</u>
<u>2.7.2 Leczenie chirurgiczne PZT.....</u>	<u>20</u>
<u>2.7.3 Leczenie endoskopowe PZT.....</u>	<u>22</u>
<u>3 Cel pracy.....</u>	<u>31</u>
<u>4 Materiał i metody.....</u>	<u>32</u>
<u>4.1 Etiologia przewlekłego zapalenia trzustki w badanej grupie.....</u>	<u>33</u>
<u>4.2 Przebyte leczenie chirurgiczne.....</u>	<u>34</u>
<u>4.3 Ocena stanu chorych.....</u>	<u>34</u>
<u>4.4 Wskazania do leczenia endoskopowego.....</u>	<u>39</u>
<u>4.5 Metody leczenia.....</u>	<u>45</u>
<u>4.6 Zwężenia przewodu trzustkowego głównego.....</u>	<u>47</u>
<u>4.7 Grupy pacjentów.....</u>	<u>48</u>
<u>4.8 Metody statystyczne.....</u>	<u>50</u>
<u>5 Wyniki.....</u>	<u>52</u>
<u>5.1 Ocena stanu odżywienia chorych.....</u>	<u>52</u>
<u>5.1.1 Wskaźnik masy ciała.....</u>	<u>52</u>
<u>5.1.2 Stężenie albuminy.....</u>	<u>54</u>

5.1.3 Liczba limfocytów w krwi obwodowej.....	56
5.2 Wskazania do leczenia endoskopowego.....	59
5.3 Ból brzucha.....	59
5.4 Rzekome torbiele trzustki.....	61
5.5 Objawy ucisku na przewód pokarmowy.....	66
5.6 Złogi w przewodzie trzustkowym głównym.....	67
5.7 Leczenie endoskopowe.....	67
5.7.1 Zabiegi usuwania złogów z przewodu trzustkowego głównego.....	68
5.7.2 Zabiegi poszerzania przewodu trzustkowego głównego.....	68
5.7.3 Ostateczna średnica poszerzenia PTG.....	70
5.7.4 Zakończenie leczenia.....	72
5.7.5 Powikłania.....	74
5.8 Użycie opioidowych środków przeciwbólowych.....	75
5.9 Czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki.....	79
5.9.1 Biegunka.....	79
5.9.2 Aktywność elastazy I w stolcu.....	80
5.10 Klasyfikacja M-ANNHEIM.....	81
6 Dyskusja.....	85
7 Wnioski.....	104
8 Streszczenie.....	105
9 Spis skrótów.....	108
10 Spis ilustracji.....	109
11 Spis treści.....	113
12 Piśmiennictwo.....	115

12 Piśmiennictwo

- ¹ Bank S.: Chronic pancreatitis: clinical features and medical management. *Am. J. Gastroenterol.* 1986;81:153-167
- ² Comfort H.W., Gambill E.E., Baggenstoss A.H.: Chronic relapsing pancreatitis: A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1946;6:239-285.
- ³ Owens J.L., Howard J.M.: Pancreatic calcification: A late sequel in natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis. *Ann. Surg.*, 1958, 147, 326-338.
- ⁴ Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology*. 1985 Sep;89(3):683-5
- ⁵ Mulhauser B, Truninger K, Amman R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. *Z Gastroenterol* 2005;43:1294-1301.
- ⁶ Otsuki M.: Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003;38:315-326.
- ⁷ Howell DA, Elton E, Parsons WG. Endoscopic management of pseudocysts of the pancreas. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1998 Jan;8(1):143-62.
- ⁸ Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D, Kaltzidou V, Tolis G. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):122-31.
- ⁹ Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion*. 1978;18(5-6):337-50.
- ¹⁰ Dufour MC, Adamson MD. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):286-90.
- ¹¹ Mergener K, Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 1997 Nov 8;350(9088):1379-85
- ¹² Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. *J Clin Gastroenterol*. 1984 Jun;6(3):199-200.
- ¹³ Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):682-707.
- ¹⁴ Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, Castagnini A, Di Francesco V, Frulloni L, Bovo P, Vaona B, Angelini G, Vantini I, Cavallini G, Pederzoli P. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1999 Jul;44(7):1303-11.
- ¹⁵ Ammann RW, Bühler H, Tuma J, Schneider J, Siebenmann R, Satz N. Chronic and relapsing acute pancreatitis associated with chronic renal insufficiency and analgesic (phenacetin) abuse. Observations in 4 patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 1981;5(5):509-14.
- ¹⁶ Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000;84:531-547.
- ¹⁷ Toomey DP, Swan N, Torreggiani W, Conlon KC. Autoimmune pancreatitis. *Br J Surg*. 2007 Sep;94(9):1067-74.
- ¹⁸ Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994;35:552-556.
- ¹⁹ Maydeo A, Soehendra N, Reddy N, Bhandari S. Endotherapy for chronic pancreatitis with intracanalicular stones. *Endoscopy*. 2007 Jul;39(7):653-8.
- ²⁰ Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;19(9):998-1004.
- ²¹ Dzieniszewski J, Gabryelewicz A. Choroby trzustki. Rozdział: Przewlekłe zapalenie trzustki. 218. PZWL 1991.

- ²² Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multi-centre study. *Scand J Gastroenterol*. 1981;16(2):305-12.
- ²³ Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas*. 1990 Jul;5(4):479-83.
- ²⁴ Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Weiland LH, DiMagno EP. Increasing incidence of pancreatic cancer among women in Olmsted County, Minnesota, 1940 through 1988. *Mayo Clin Proc*. 1992 Sep;67(9):839-45.
- ²⁵ Levy P, Barthet M, Mollard BR et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 838–844.
- ²⁶ Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Kawamura T, Wakai K, Aoki R, Kojima M, Ohno Y. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2000;35(2):136-41.
- ²⁷ Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107:1481-7.
- ²⁸ Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. *Pancreatol* 2002;2:469-77.
- ²⁹ Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria and future problems. *J Gastroenterol* 2003;38:315-326.
- ³⁰ Otsuki M. Chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2005;4:28-41.
- ³¹ Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25:756–9.
- ³² Sarner M, Cotton PB. Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984;13:865–70.
- ³³ Axon AT, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984;25:1107–12.
- ³⁴ Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lübbers H, Mahlke R, Stöckmann F, et al. Secretin–pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996;12:149–52.
- ³⁵ Malfertheiner P, Büchler MW, Stanescu A, Ditschuneit H. Exocrine pancreatic function in correlation to ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1986;33:110–4.
- ³⁶ Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Aug;24(6):641-2.
- ³⁷ Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2003 Mar;35(3):131-4
- ³⁸ Dzieniszewski J, Gabryelewicz A. Choroby trzustki. Rozdział: Testy czynnościowe trzustki. 79-100. PZWL 1991
- ³⁹ Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):1557-73.
- ⁴⁰ Dumasy V, Delhay M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1350-4.
- ⁴¹ Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):337-42

- ⁴² Buscail L, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F, Tregant P, Frexinos J. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas*. 1995 Apr;10(3):251-7.
- ⁴³ Sugiyama M, Haradome H, Atomi Y. Magnetic resonance imaging for diagnosing chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007 Jan;42 Suppl 17:108-12.
- ⁴⁴ Czakó L. *J Gastroenterol*. 2007 Jan;42 Suppl 17:113-7.
- ⁴⁵ Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007 Jan;42 Suppl 17:90-4
- ⁴⁶ Rizk MK, Gerke H. Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 21;13(47):6321-6.
- ⁴⁷ wykład UEGW 2007
- ⁴⁸ Lehman GA. Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002 Dec;56(6 Suppl):S237-40.
- ⁴⁹ Czakó L. Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Gastroenterol*. 2007 Jan;42 Suppl 17:113-7
- ⁵⁰ Erturk SM, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pancreatic exocrine function before and after secretin stimulation. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jan;101(1):133-6.
- ⁵¹ Yamada T. *Podręcznik gastroenterologii. Rozdział Przewlekłe zapalenie trzustki. s 527. Wydawnictwo Czelej 2006.*
- ⁵² Ebbelhøj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB. Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1986;1(6):556-8.
- ⁵³ Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1988 Jun;94(6):1459-69.
- ⁵⁴ Banks PA, Hughes M, Ferrante M, Noordhoek EC, Ramagopal V, Slivka A. Does allopurinol reduce pain of chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol*. 1997 Dec;22(3):171-6.
- ⁵⁵ Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002 Dec;56(6 Suppl):S226-30.
- ⁵⁶ Gullo L, Corinaldesi R, Casadio R, De Giorgi R, D'Ericco A, Grigioni W, et al. Gastric acid secretion in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1983;30:31-37.
- ⁵⁷ Andrén-Sandberg A, Hoem D, Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Sep;14(9):957-70.
- ⁵⁸ Wilson TG, Hollands MJ, Little JM. Pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Aust N Z J Surg*. 1992 Feb;62(2):111-5.
- ⁵⁹ Gourgiotis S, Germanos S, Ridolfini MP. Surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007 Apr;6(2):121-33.
- ⁶⁰ Korzuszek W. *Chirurgia trzustki. Rozdział Chirurgiczne leczenie przewlekłego zapalenia trzustki. 163-184. Wyd I PZWL 1999.*
- ⁶¹ Mihaljevic AL, Kleeff J, Friess H, Büchler MW, Beger HG. Surgical approaches to chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):167-81
- ⁶² Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182(6): 715–721.

- ⁶³ Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: anatomic selection criteria and subsequent long-term outcome analysis. *Ann Surg*. 1997 Oct;226(4):429-35
- ⁶⁴ Beger HG et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985;97(4):467-473.
- ⁶⁵ Beger HG et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis. Early and late results. *Ann Surg* 1989;209(3):273-278.
- ⁶⁶ Frey CF & Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1994; 220(4): 492-504.
- ⁶⁷ Beger HG et al. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann Surg* 1999;230(4):512-519.
- ⁶⁸ Sharfman WH, Walsh TD. Has the analgesic efficacy of neurolytic celiac plexus block been demonstrated in pancreatic cancer pain? *Pain*. 1990 Jun;41(3):267-71
- ⁶⁹ Mallet-Guy P, Jaubert de Beaujeu M. Treatment of chronic pancreatitis by unilateral splanchnicectomy. *Arch Surg*. 1950 Feb;60(2):233-41
- ⁷⁰ Ihse I, Zoucas E, Gyllstedt E, Lillo-Gil R, Andrén-Sandberg A. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: effects on pancreatic pain and function. *Ann Surg*. 1999 Dec;230(6):785-90
- ⁷¹ Delhaye M, Matos C, Deviere J. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2003;13:717-742.
- ⁷² Smoczyński M, Dubowik M, Marek I, Rompa G. Endoskopowy drenaż trzustkowych zbiorników płynowych. *Gastroenterol Pol* 2004;11(5):413-420.
- ⁷³ French J, Charnley R. Expandable metal stents in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2003;5(1):58-61.
- ⁷⁴ Buscaglia JM, Kalloo AN. Pancreatic sphincterotomy: technique, indications, and complications. *World J Gastroenterol*. 2007 Aug 14;13(30):4064-71
- ⁷⁵ Okolo PI 3rd, Pasricha PJ, Kalloo AN. What are the long-term results of endoscopic pancreatic sphincterotomy? *Gastrointest Endosc*. 2000 Jul;52(1):15-9.
- ⁷⁶ Kozarek RA, Bael TJ, Patterson DJ. Endoscopic pancreatic duct sphincterotomy: indications, technique, and analysis of results. *Gastrointest Endosc* 1994;40:592-8.
- ⁷⁷ Sherman S, Lehman GA, Haves RH, et al. Pancreatic duct stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms. *Gastrointest Endosc* 1991;37:511-7.
- ⁷⁸ Delhaye M, Matos C, Deviere J. Endoscopic technique for the management of pancreatitis and its complications. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004;18(1):155-181.
- ⁷⁹ Cremer M, Deviere J, Delhaye M, et al. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 1991;23:171-6.
- ⁸⁰ Brand B, Thonke F, Obytz S, Binmoeller KF, Rathod V, Seitz U, Bohnacker S, Jäckle S, Soehendra N. Stent retriever for dilation of pancreatic and bile duct strictures. *Endoscopy*. 1999 Feb;31(2):142-5.
- ⁸¹ Gleeson FC, Pelaez MC, Petersen BT, Levy MJ. Drainage of an inaccessible main pancreatic duct via EUS-guided transgastric stenting through the minor papilla. *Endoscopy*. 2007 Feb;39 Suppl 1:E313-4
- ⁸² Cremer M, Devière J, Delhaye M, Baize M, Vandermeeren A. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy*. 1991 May;23(3):171-6.

- ⁸³ Delhaye M, Matos C, Devière J. Endoscopic technique for the management of pancreatitis and its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Feb;18(1):155-81
- ⁸⁴ Binmoeller KF, Jue P, Seifert H, Nam WC, Izbicki J, Soehendra N. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results. *Endoscopy*. 1995 Nov;27(9):638-44.
- ⁸⁵ Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Roubein LD, Paliard P, Napoleon B, Chavaillon A. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc*. 1995 Nov;42(5):452-6.
- ⁸⁶ Eisendrath P, Deviere J. Expandable metal stents for benign pancreatic duct obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9:547-54.
- ⁸⁷ Beckingham IJ, Krige JEJ, Bornman PC, et al. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 1997;84:1638-45.
- ⁸⁸ Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Long term outcome of endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):71-4.
- ⁸⁹ Pitchumoni CS, Agarwal N. Pancreatic pseudocysts. When and how should drainage be performed? *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Sep;28(3):615-39.
- ⁹⁰ Golzarian J, Nicaise N, et al. Transcatheter embolisation of pseudoaneurysms complicating pancreatitis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:435-40.
- ⁹¹ Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL, Moutardier V, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. *Endoscopy*. 2001 Jun;33(6):473-7.
- ⁹² Baron T. Endoscopic Drainage of Pancreatic Fluid Collections and Pancreatic Necrosis. *Tech Gastrointest Endosc* 2004; 6:91-99
- ⁹³ Mönkemüller KE, Baron TH, Morgan DE. Transmural drainage of pancreatic fluid collections without electrocautery using the Seldinger technique. *Gastrointest Endosc*. 1998 Aug;48(2):195-200.
- ⁹⁴ Baron TH. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections and pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2003 Oct;13(4):743-64.
- ⁹⁵ Baron TH. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections and pancreatic necrosis. *Tech Gastrointest Endosc* 2004;6:91-9.
- ⁹⁶ Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jul;56(1):7-17.
- ⁹⁷ American Association for Gastrointestinal Endoscopy guidelines. Endoscopic therapy of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;52:843-8.
- ⁹⁸ Devière J, Devaere S, Baize M, Cremer M. Endoscopic biliary drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1990 Mar-Apr;36(2):96-100.
- ⁹⁹ Heyries L, Sahel J. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:6127-33.
- ¹⁰⁰ Ng C, Huibregtse K. The role of endoscopic therapy in chronic pancreatitis-induced common bile duct strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1998 Jan;8(1):181-93.
- ¹⁰¹ Siriwardana HP, Siriwardena AK. Systematic appraisal of the role of metallic endobiliary stents in the treatment of benign bile duct stricture. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):10-9
- ¹⁰² Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003 Jul;35(7):553-8.

- ¹⁰³ Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):676-84.
- ¹⁰⁴ Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997;15:14–15.
- ¹⁰⁵ Bray GA. **Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence, and risks.** *Ann N Y Acad Sci*. 1987;499:14-28.
- ¹⁰⁶ Szczygieł B. Ocena stanu odżywienia. http://www.zdrowie.med.pl/niedozywienie/n_5.html
- ¹⁰⁷ Cremer M, Toussaint J, Hermanus A, Deltenre M, De Tceuf J, Engelholm L. Primary chronic pancreatitis. A classification based on endoscopic pancreatography. *Acta Gastroenterol Belg* 1976; 39:522-46.
- ¹⁰⁸ Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42:101-19.
- ¹⁰⁹ Altman, D. G. (2001). *Practical Statistics for medical Research*, 2nd. ed. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Florida.
- ¹¹⁰ Bickel, J. P. Doksum K. A. (2000). *Mathematical Statistics*. 2nd. ed. Prentice Hall, New Jersey.
- ¹¹¹ R Development Core Team (2007). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0
- ¹¹² <http://www.R-project.org>
- ¹¹³ Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, Cremer M, Devière J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. ***Clin Gastroenterol Hepatol***. 2004 Dec;2(12):1096-106.
- ¹¹⁴ Smits ME, Badiga SM, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. ***Gastrointest Endosc***. 1995 Nov;42(5):461-7.
- ¹¹⁵ Farnbacher MJ, Schoen C, Rabenstein T, Benninger J, Hahn EG, Schneider HT. Pancreatic duct stones in chronic pancreatitis: criteria for treatment intensity and success. ***Gastrointest Endosc***. 2002 Oct;56(4):501-6.
- ¹¹⁶ Dumonceau JM, Devière J, Le Moine O, Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Van Gansbeke D, Cremer M. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. ***Gastrointest Endosc***. 1996 Jun;43(6):547-55.
- ¹¹⁷ Rösch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, Ell C, Haber G, Riemann JF, Jakobs R, Hintze R, Adler A, Neuhaus H, Zavoral M, Zavada F, Schusdziarra V, Soehendra N. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group. ***Endoscopy***. 2002 Oct;34(10):765-71.
- ¹¹⁸ Smits ME, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic treatment of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis. ***Gastrointest Endosc***. 1996 Jun;43(6):556-60.
- ¹¹⁹ Gabbrielli A, Mutignani M, Pandolfi M, Perri V, Costamagna G. Endotherapy of early onset idiopathic chronic pancreatitis: results with long-term follow-up. ***Gastrointest Endosc***. 2002 Apr;55(4):488-93.
- ¹²⁰ Ukita T. Pancreatic stenting for the preservation of pancreatic function in chronic pancreatitis

with stricture. *Digestive Endoscopy*. 2003;15:108-112.

¹²¹ Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. **Am J Gastroenterol**. 2003 Apr;98(4):821-6.

¹²² Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, Cremer M, Devière J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Dec;2(12):1096-106.

¹²³ Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabbrielli A, Spada C, Petruzzello L, Familiari P, Mutignani M. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. **Endoscopy**. 2006 Mar;38(3):254-9.