

# ***Biliary stenting: indications, choice of stents and results. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline***

**J. M. Dumonceau<sup>1</sup>, A. Tringali<sup>2</sup>, D. Blero<sup>3</sup>, J. Devière<sup>3</sup>, R. Laugiers<sup>4</sup>, D. Heresbach<sup>5</sup>, G. Costamagna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Service of Gastroenterology and Hepatology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

<sup>2</sup> Digestive Endoscopy Unit, Catholic University, Rome, Italy

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology and Hepato-Pancreatology, Erasme University Hospital, Brussels, Belgium

<sup>4</sup> Department of Hepato-Gastroenterology, La Timone Hospital Marseilles France

<sup>5</sup> Digestive and Bronchial Endoscopy Unit, Cannes Hospital, Cannes, France

*Endoscopy* 2012; 44: 277–298

Corresponding author: J.M. Dumonceau

---

## **Le protesi biliari: indicazioni, scelta della protesi e risultati. Linee guida cliniche della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE)**

**Traduzione a cura di Marco Bassi\*, Mario de Bellis\*\*, Roberto Di Mitri\*\*\*, Carmelo Luigiano\*\*\*\***

\* UOC di Gastroenterologia, AUSL Bologna

\*\* SSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, INT, Fondazione G. Pascale, IRCCS, Napoli

\*\*\* UO di Endoscopia Digestiva, Ospedale Civico, Palermo

\*\*\*\* UO di Endoscopia Digestiva, ASST Santi Paolo e Carlo, Presidio Ospedaliero San Paolo, Milano

**Coordinamento a cura di Maria Caterina Parodi\*, Matteo Neri\*\*, Antonio Pisani\*\*\***

\* Consigliere Coordinatore Commissione Politica e Affari generali SIED

\*\* Consigliere Coordinatore Commissione Scientifica SIED

\*\*\* Consigliere Coordinatore Commissione Medico-Legale SIED

Questo articolo fa parte di una pubblicazione combinata che esprime la visione attuale della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE) sulla protesizzazione biliare. La presente linea guida descrive i risultati a breve ed a lungo termine della protesizzazione biliare, a seconda delle indicazioni e dei modelli di protesi; esprime raccomandazioni su quando, come e con quale protesi bisogna eseguire il drenaggio biliare nelle più comuni situazioni cliniche, compresi sia i pazienti con ostruzione biliare maligna passibile di terapia chirurgica radicale, sia quelli che richiedono un drenaggio palliativo delle stenosi della via biliare principale o dell'ilo epatico. È anche discusso il trattamento endoscopico delle stenosi biliari benigne (stenosi determinate da pancreatiti croniche, trapianto di fegato, colecistectomia, delle fistole biliari, del fallimento della estrazione dei calcoli biliari), nonché la gestione delle complicanze (compresa la revisione della protesi). È, inoltre, compreso un riepilogo di due pagine delle raccomandazioni e dei principali statements.

Una revisione tecnologica aggiuntiva descrive i modelli di protesi biliari disponibili e le diverse tecniche di protesizzazione, comprese tecniche avanzate come il posizionamento di multiple protesi di plastica, il drenaggio delle stenosi ilari, il recupero di protesi migrate e la protesizzazione combinata delle stenosi maligne biliari e duodenali. Questa linea guida è destinata ad endoscopisti, gastroenterologi, oncologi, radiologi, internisti e chirurghi mentre la revisione della tecnologia è più utile per gli endoscopisti che eseguono il drenaggio biliare.

### **1. INTRODUZIONE**

Questo articolo fa parte di una pubblicazione combinata che esprime la visione attuale della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE) sulla protesizzazione biliare per malattie sia maligne che benigne. L'altra parte della pubblicazione descrive i modelli di protesi biliari disponibili e le tecniche di posizionamento delle protesi biliari [1].

### **2. METODI**

L'ESGE ha commissionato e finanziato questa linea guida.

La metodologia del lavoro è simile a quella utilizzata per altre linee guida ESGE [2, 3].

I termini di ricerca hanno riguardato le parole “biliare” e “protesi”, così come ogni altro termine pertinente. Le ricerche sono state eseguite utilizzando MEDLINE (via PUBMED), la Biblioteca Cochrane, EM-

BASE ed in generale il web. Il numero di articoli recuperati e selezionati da ogni gruppo di lavoro è evidenziato nella Tabella dell'Evidenza.

I livelli di evidenza ed i gradi di raccomandazione utilizzati in questa linea guida sono stati leggermente modificati da quelli raccomandati dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**Tabella 1**) [4]. I sottogruppi di lavoro hanno fornito consenso sulle diverse bozze presentate mediante sistema elettronico

e poi hanno discusso tutte le proposte durante le due riunioni generali tenutesi nel 2010 e nel 2011. La conseguente versione della linea guida è stata ulteriormente discussa utilizzando il sistema elettronico fino al raggiungimento di un accordo unanime sulla versione finale della linea guida. Le ricerche di articoli della letteratura sono state perpetuate fino al dicembre 2010 (questa data dovrebbe essere presa in considerazione per gli aggiornamenti futuri). La

**Tabella 1** - Definizione per le categorie utilizzate per i livelli di evidenza e per i gradi di raccomandazione in questa linea guida [4]

Livello di evidenza	
1++	Meta-analisi di alta qualità, revisione sistematica di studi clinici randomizzati controllati (RCT), o RCT con un rischio molto basso di pregiudiziali (bias)
1+	Meta-analisi rigorose, revisione sistematica di RCT, o RCT con un rischio basso di pregiudiziali
1-	Meta-analisi, revisione sistematica, o o RCT con un rischio alto di pregiudiziali
2++	Revisione sistematica di alta qualità eseguita su studi clinici caso-controllo, o studi clinici di coorte; studi clinici caso-controllo di alta qualità, o studi clinici di coorte, con un rischio molto basso di elementi confondenti, pregiudiziali, o casualità ed una probabilità alta che la correlazione ricontratta sia causale
2+	Studi clinici caso-controllo ben eseguiti, o studi clinici di coorte con un rischio basso di elementi confondenti, pregiudiziali, o casualità ed una probabilità moderata che la correlazione ricontratta sia causale
2-	Studi clinici caso-controllo, o studi clinici di coorte con un rischio alto di elementi confondenti, pregiudiziali, o casualità ed una probabilità alta che la correlazione ricontratta non sia causale
3	Studi non analitici, come, ad esempio, casistiche o casi clinici pubblicati
4	Opinioni di esperti
Grado di raccomandazione	
A	Almeno una meta-analisi, revisione sistematica o RCT classificati come 1++ e i cui risultati possano essere direttamente applicabili ai pazienti O una revisione sistematica di RTC O una chiara documentazione di evidenze consistente principalmente in studi classificati come 1+ direttamente applicabili ai pazienti e che dimostrino una complessiva coerenza dei risultati
B	Una chiara documentazione di evidenze che comprenda studi classificati come 2++ e i cui risultati possano essere direttamente applicati ai pazienti e che dimostrino una complessiva coerenza dei risultati, o evidenza estrapolata da studi classificati come 1++ o 1+
C	Una chiara documentazione di evidenze che comprenda studi classificati come 1- o 2+ e i cui risultati possano essere direttamente applicati ai pazienti e che dimostrino una complessiva coerenza dei risultati, o evidenza
D	Evidenze classificati come 2-, 3 o 4, o evidenza estrapolata da studi classificati come 2+

RCT: trials randomizzati controllati

versione finale della linea guida è stata poi approvata da tutti i membri del gruppo e, successivamente, è stata inviata a tutti i singoli soci dell'ESGE nell'aprile 2011. Quindi, dopo l'inclusione dei vari commenti ricevuti, la linea guida è stata approvata dall'ESGE Governing Board prima della sottomissione ad Endoscopy per la pubblicazione.

La linea guida è stata anche approvata dalla British Society of Gastroenterology e dalla Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. La versione finale riveduta è stata approvata da tutti i membri del gruppo di lavoro prima della pubblicazione. Le dichiarazioni e le raccomandazioni sono riportate in corsivo, mentre le dichiarazioni chiave e le raccomandazioni sono in grassetto. Questa linea guida sarà considerata per la revisione nel 2015, o prima se necessario.

### **3. SOMMARIO DEGLI STATEMENTS E DELLE RACCOMANDAZIONI**

#### **3.1. POSIZIONAMENTO DELLA PROTESI**

*La sfinterotomia biliare non è necessaria per il posizionamento di una singola protesi di plastica o di una protesi di metallo autoespandibile (SEMS) (Livello di evidenza 1+), ma può facilitare procedure di protesizzazione più complesse (Livello di evidenza 4).*

*I risultati di studi clinici randomizzati controllati (RCT) che confrontano la protesizzazione biliare associata alla sfinterotomia con l'inserimento di protesi biliare senza sfinterotomia sono contraddittori.*

***I vantaggi previsti della sfinterotomia biliare prima della protesizzazione biliare dovrebbero essere valutati caso per caso (Raccomandazione di grado B). Se viene eseguita la sfinterotomia biliare, l'elettrocoagulatore deve essere regolato per erogare corrente mista (Raccomandazione di grado A).***

*La protesizzazione biliare endoscopica ha un successo tecnico superiore al 90%. In caso di insuccesso iniziale, multiple opzioni di trattamento, inclusa la ripetizione di un tentativo endoscopico, determinano il successo tecnico in oltre l'80% dei casi (Livello di evidenza 1++). In caso di iniziale insuccesso, l'indicazione alla protesizzazione biliare andrebbe riconsiderata e se confermata, la migliore opzione di trattamento dovrebbe essere scelta in relazione alla causa di insuccesso, alla anatomia, al grado di necessità ed alle risorse disponibili (Raccomandazione di grado A).*

#### **3.2. EFFICACIA A BREVE TERMINE (1 MESE) DELLE PROTESI PER DRENAGGIO BILIARE**

*Le protesi biliari di plastica e le SEMS forniscono analoghi risultati a breve termine in merito a successo clinico, morbilità, mortalità e miglioramento della qualità della vita. Tra le protesi biliari di plastica, i modelli di*

*polietilene determinano un drenaggio efficace più frequentemente rispetto alle protesi in teflon, quali i modelli Tannenbaum o Amsterdam.*

*Tra i modelli attualmente disponibili di SEMS non sono state segnalate differenze significative a 30 giorni (Livello di evidenza 1++).*

*Tra le cause di fallimento del drenaggio biliare ascrivibili al paziente ci sono valori elevati di bilirubina pre-stenting, presenza di multiple metastasi epatiche e un valore di INR (International Normalized Ratio) superiore a 1.5 (Livello di evidenza 2+).*

***I risultati a breve termine non dovrebbero influenzare la scelta tra protesi biliari di plastica o SEMS; tra le protesi di plastica, quelle in Teflon non devono essere posizionate se sono disponibili protesi in polietilene di identica morfologia (Raccomandazione di grado A). Nel caso di colangite o riduzione del livello totale di bilirubina inferiore al 20% rispetto ai valori di partenza dopo 7 giorni dal posizionamento della protesi, dovrebbe essere preso in considerazione un imaging radiologico delle vie biliari o una revisione endoscopica (Raccomandazione di grado D).***

#### **3.3. EFFICACIA A LUNGO TERMINE DELLA PROTESIZZAZIONE BILIARE NELLA PALLIAZIONE DELLE OSTRUZIONI MALIGNHE DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE (CBD)**

*Nella palliazione della stenosi maligna della CBD, il drenaggio biliare endoscopico è efficace in più dell'80% dei casi (Livello di evidenza 1++), con tassi di morbilità inferiori rispetto alla chirurgia (Livello di evidenza 1+). Le SEMS presentano un minore tasso di recidiva di ostruzione biliare rispetto alla protesi plastica singola, senza differenze sui tassi di sopravvivenza (Livello di evidenza 1+), almeno nei paz regolarmente in follow-up. L'iniziale inserzione della protesi biliare plastica ha maggiore costo-efficacia se l'aspettativa di vita del paziente è inferiore a 4 mesi; se superiore a 4 mesi ha maggiore costo-efficacia l'inserzione iniziale di una SEMS (Livello di evidenza 2+). Non sono state evidenziate differenze tra i vari modelli di SEMS del diametro di 10 mm, sia per quelle non rivestite che per quelle rivestite. Tra le protesi biliari di plastica, quelle con diametro da 10 Fr e con caratteristiche particolari (a doppio strato e con valvole antireflusso) garantiscono una pervietà di maggiore durata; non vi sono farmaci capaci di far prolungare la pervietà delle protesi (Livello di evidenza 1+).*

***Il drenaggio palliativo dell'ostruzione neoplastica della CBD dovrebbe essere effettuato per via endoscopica in prima battuta (Raccomandazione di grado A). Il posizionamento di una protesi plastica da 10 Fr è raccomandato se la diagnosi di malignità non è stata stabilita o se la sopravvivenza prevista è inferiore a 4 mesi (Raccomandazione di grado C). Nessuna prescrizione di farmaci è raccomandata per prolungare la pervietà della protesi biliare (Raccomandazione di grado A).***

Nei pazienti con diagnosi di malignità accertata, il posizionamento di una SEMS da 10 mm di diametro è raccomandato se la sopravvivenza del paziente è superiore a 4 mesi (o se il costo della SEMS è <50% di quello della colangiopancreatografia retrograda [ERCP]). La scelta della SEMS dipende dal suo costo e dalla familiarità d'uso dell'endoscopista (Raccomandazione di grado C).

### **3.4. INDICAZIONI E SCELTA DELLA PROTESI NEI PAZIENTI CON OSTRUZIONE BILIARE MALIGNA POTENZIALMENTE RESECABILE**

Nei pazienti con stenosi maligna della CBD suscettibile di resezione chirurgica, l'inserzione di una protesi biliare in plastica seguita da chirurgia ritardata è associata ad una maggiore morbilità rispetto a quella riportata dopo chirurgia precoce eseguita entro 7 giorni dalla diagnosi, senza protesizzazione biliare (Livello di evidenza 1++). Alcuni modelli di SEMS biliari (corte intrapancreatiche, o rivestite) non inficiano la resezione pancreatica e possono quindi essere utilizzati come drenaggio biliare preoperatorio nei pazienti con ostruzione maligna della via biliare nei quali lo status chirurgico è incerto (Livello di evidenza 2+).

**Il drenaggio preoperatorio in pazienti con ostruzione maligna del CBD potenzialmente resecabile è raccomandato solo per pazienti candidati a terapie neoadiuvanti, per pazienti con colangite acuta, per pazienti con prurito intenso o che verranno sottoposti a chirurgia più tardiva (Grado di raccomandazione A). Protesi in plastica o SEMS corte o rivestite possono essere utilizzate preferendo le SEMS nei pazienti candidati a terapie neoadiuvanti (Raccomandazione di grado C).**

### **3.5. COMPLICANZE DELLA PROTESIZZAZIONE BILIARE**

#### **3.5.1. Complicazioni precoci**

Complicanze precoci si sviluppano in circa il 5% dei pazienti dopo protesizzazione biliare endoscopica e non sono dovute al tipo di protesi utilizzata (Livello di evidenza 1++).

Si rimanda ad altra linea guida per le raccomandazioni dettagliate sulla profilassi delle infezioni, della pancreatite e del sanguinamento.

#### **3.5.2. Complicazioni tardive**

Le complicazioni tardive della protesizzazione biliare sono costituite per lo più dal malfunzionamento della protesi, che si manifesta due volte più frequentemente con le protesi in plastica rispetto alle SEMS; più rare sono le altre complicanze come colecistite, perforazione duodenale e ulcera emorragica (Livello di evidenza 1+). La migrazione interessa circa il 5% delle protesi di plastica e delle SEMS parzialmente rivestite; meno frequentemente (1%) si dislocano le SEMS non rivestite, mentre nel 20% migrano le SEMS interamente rivestite. Dopo la migrazione distale, la maggior parte delle

protesi plastiche sono eliminate spontaneamente. (Livello di evidenza 1+).

La migrazione delle protesi plastiche è più frequente nelle patologie benigne rispetto a quelle maligne e nella protesizzazione singola rispetto a quella multipla. Il recupero di protesi migrate è possibile in più del 90% dei casi, con bassi tassi di morbilità (Livello di evidenza 2+).

**Nei pazienti con protesi migrate, raccomandiamo l'esecuzione della ERCP per recuperare le protesi che non sono state eliminate spontaneamente e per posizionare una nuova protesi nelle stenosi potenzialmente persistenti. Nel caso di stenosi biliare persistente, si raccomanda il posizionamento di multiple protesi in plastica o, se indicata una SEMS, il posizionamento di un modello non rivestito (Raccomandazione di grado C).**

L'occlusione della protesi è causata da fango biliare (nelle protesi plastiche) o da crescita tissutale all'interno e/o alle estremità della protesi o fango biliare (nelle SEMS) (Livello di evidenza 1-). La riprotesizzazione è efficace nel 95% dei pazienti, in assenza di significative complicanze (Livello di evidenza 2+).

La toilette di SEMS occluse risulta poco efficace mentre la inserzione di una seconda SEMS in quella occlusa ottiene un drenaggio più durevole rispetto all'inserzione all'interno di una protesi di plastica soprattutto se una delle due SEMS (quella inserita per prima o quella inserita per trattare il malfunzionamento) era coperta (Livello di evidenza 2-).

Raccomandiamo l'ERCP in paz con occlusione della protesi biliare, eccetto nei pazienti con malattia oncologica avanzata. Le protesi biliari di plastica ostruite devono essere sostituite da protesi in plastica (singola o multiple) o da SEMS, secondo i criteri summenzionati. **L'occlusione di una SEMS biliare dovrebbe essere trattata inserendovi all'interno una seconda SEMS (dovrebbe essere una SEMS rivestita se la prima SEMS era non rivestita) o, nel caso di pazienti con aspettativa di vita inferiore a 3 mesi, inserendovi all'interno una protesi biliare di plastica (Raccomandazione di grado C).**

Il coinvolgimento neoplastico del dotto cistico e la colelitiasi sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di colecistite correlata al posizionamento di SEMS (Livello di evidenza 2+).

### **3.6. CASI PARTICOLARI**

#### **3.6.1. Stenosi Ilari Maligne (MHS)**

Nel caso di stenosi ilare maligna (MHS), la valutazione radiologica della resecabilità mediante Risonanza Magnetica (RM) o Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) può essere inficiata dalla presenza di protesi biliari (Livello di evidenza 2+).

**Pertanto, la valutazione radiologica della resecabilità del tumore dovrebbe essere eseguita prima del posizionamento di protesi biliari (Raccomandazione di grado C).**

Nelle MHS di Bismuth-Corlette tipo  $\geq 2$ , un miglior drenaggio biliare potrebbe essere ottenuto con minori complicanze infettive per via percutanea, piuttosto che per via endoscopica (Livello di evidenza 1-).

Un drenaggio combinato (endoscopico e percutaneo) può essere necessario per trattare le complicanze infettive, specialmente in caso di dotti biliari intraepatici opacizzati con il mezzo di contrasto e non drenati. Il drenaggio endoscopico delle MHS fallisce più frequentemente nei centri a basso volume di procedure, rispetto ai centri ad alto volume (Livello di evidenza 2-).

La necessaria esperienza nel trattamento endoscopico e/o percutaneo delle MHS può non essere disponibile in tutti i centri (Livello di evidenza 1-).

La scelta del tipo di drenaggio biliare (endoscopico o percutaneo) delle MHS dovrebbe basarsi sulle competenze locali (Grado di raccomandazione D).

**Il drenaggio endoscopico delle MHS dovrebbe essere eseguito da endoscopisti esperti in centri di riferimento nell'ambito di gruppi multidisciplinari (Raccomandazione di grado C).**

La RM sembra essere leggermente più accurata della TAC per valutare il livello di ostruzione nelle MHS; comunque, entrambe le metodiche permettono di misurare il volume dei lobi epatici. Entrambe le informazioni sui dotti e sul parenchima permettono di orientare il drenaggio palliativo delle MHS (Livello di evidenza 2+).

Si raccomanda l'esecuzione della RM per valutare l'anatomia epatobiliare prima di eseguire il drenaggio di una MHS (Raccomandazione di grado C).

Dopo l'opacizzazione biliare bilaterale a monte della MHS, la morbilità ed i tassi di mortalità sono più elevati con il drenaggio unilaterale, rispetto a quello bilaterale (Livello di evidenza 2-). Una significativa riduzione dei tassi di colangite è stata ottenuta quando il drenaggio endoscopico biliare è stato guidato dalla mappa dei dotti biliari in base alle immagini della RM e/o della TAC (Livello di evidenza 2+). Il drenaggio biliare di un volume di fegato maggiore del 50% è associato ad una migliore efficacia ed una più lunga sopravvivenza rispetto al drenaggio biliare di meno del 50% del volume epatico (Livello di evidenza 2-).

**Nelle MHS, i segmenti epatici da drenare devono essere selezionati, prima dell'ERCP, sulla base delle immagini della RM e/o della TAC, con l'obiettivo di drenare un volume di fegato superiore al 50%.**

**Ogni segmento epatico involontariamente opacizzato dal mezzo di contrasto a monte di una stenosi dovrebbe essere drenato durante la stessa procedura.**

Gli antibiotici devono essere somministrati in caso di previsione di drenaggio bilaterale incompleto e, se il drenaggio si dimostra essere incompleto, dovrebbero essere continuati fino al raggiungimento del completo drenaggio (Grado di Raccomandazione C).

Nei pazienti con MHS, le protesi di plastica e le SEMS non rivestite hanno risultati simili a breve termine, ma le SEMS forniscono una pervietà più duratura rispet-

to alle protesi plastiche (considerando esclusivamente le SEMS non rivestite al fine di prevenire l'ostruzione dei rami biliari collaterali) (Livello di evidenza 1-).

Si raccomanda l'utilizzo di protesi di plastica fino a quando non sia chiaro l'iter terapeutico (curativo/palliativo) del paziente. Se viene deciso un approccio palliativo, si raccomanda l'inserimento di una SEMS nei pazienti con aspettativa di vita superiore a 3 mesi o con infezione biliare (Raccomandazione di grado B).

Le SEMS non inficiano la terapia fotodinamica, ma rendono necessari aggiustamenti della dose (Livello di evidenza 2++); la terapia fotodinamica trans-SEMS per la palliazione delle MHS dovrebbe essere eseguita solo in centri con personale altamente specializzato nella metodica (Raccomandazione di grado D).

L'ostruzione della protesi nei pazienti con MHS viene trattata come segue: le protesi plastiche vengono rimosse, i dotti biliari sono ripuliti da eventuale fango e detriti biliari e poi una o più protesi sono posizionate a cavaliere della stenosi; le SEMS non rivestite vengono sottoposte a toilette e, nel caso di stenosi persistente, vengono inserite nuove protesi. La scelta tra protesi di plastica e SEMS per la ripotesizzazione biliare si basa sul grado di colangite e sulla aspettativa di vita del paziente (Grado di raccomandazione D).

### 3.6.2. Stenosi benigne

Nel caso di stenosi benigne della CBD, il successo tecnico della protesizzazione con multiple protesi biliari in plastica è superiore al 90%: questa è la tecnica endoscopica che fornisce il più alto tasso di pervietà biliare a lungo termine (90% dei casi nelle stenosi biliari post-operatorie e nel 65% dei casi delle stenosi in pancreatite cronica); richiede una media di circa quattro ERCP in un periodo di circa 12 mesi. Eventuali recidive sono di solito ritratte per via endoscopica. Il posizionamento temporaneo di una singola protesi biliare di plastica fornisce un tasso di pervietà scadente, mentre il trattamento con una SEMS non rivestita è gravato da elevata morbilità a lungo termine; il posizionamento temporaneo di una SEMS totalmente rivestita è un'opzione che necessita di ulteriori valutazioni mediante studi con follow-up a lungo termine (Livello di evidenza 1+).

**Nei pazienti con stenosi biliari benigne, la protesizzazione con multiple protesi biliari di plastica è la scelta da raccomandare, a condizione che il paziente accosenta ad essere sottoposto ad ERCP ripetute. Il posizionamento di una SEM non rivestita è invece fortemente sconsigliato (Raccomandazione di grado A). Le SEMS rivestite rappresentano un'alternativa promettente per il trattamento di stenosi benigne selezionate della via biliare. A causa del rischio di complicazioni settiche fatali, deve essere organizzato un protocollo di follow-up che preveda di richiamare tutti i pazienti che non si presentino all'appuntamento programmato per la sostituzione delle protesi biliari mediante ERCP (Grado di raccomandazione D).**

### 3.6.3. Fistole biliari

*In assenza di transezione completa del CBD, il trattamento endoscopico (sfinterotomia biliare o drenaggio temporaneo, associato alla rimozione di qualsiasi ostacolo biliare potenzialmente associato) consente la guarigione di più del 90% delle fistole biliari. La protesizzazione biliare determina la guarigione più velocemente rispetto alla sola sfinterotomia biliare ed è altrettanto efficace sia che la sfinterotomia sia eseguita contestualmente o che, invece, non sia effettuata. La sfinterotomia biliare è associata a un rischio di complicanze a breve ed a lungo termine, in particolare nei pazienti giovani (Livello di evidenza 1+). Nel caso di protesizzazione biliare temporanea, anomalie biliari (per lo più fango biliare, calcoli o la persistenza della fistola) possono essere diagnosticate al momento della rimozione della protesi in una percentuale significativa di pazienti (Livello di evidenza 2-).*

*Si raccomanda di discutere con il paziente circa i vantaggi e gli svantaggi della procedura prima di eseguire la ERCP (ad esempio, circa la necessità di ripetere l'ERCP in caso di posizionamento di protesi biliare). Particolare attenzione va data alla sede della fistola ed alla presenza di eventuali lesioni od ostacoli (calcoli) associati, che richiedono trattamento specifico. In assenza di tali lesioni, si consiglia il posizionamento di una protesi biliare di plastica senza sfinterotomia e successiva rimozione della protesi 4-8 settimane dopo la protesizzazione biliare.*

*La sola sfinterotomia biliare è un'opzione alternativa, in particolare nei pazienti anziani (Raccomandazione di grado B). Durante l'ERCP eseguita per la rimozione della protesi, una colangiografia e la toilette biliare dovrebbero essere eseguite (Grado di raccomandazione D).*

### 3.6.4 Protesizzazione biliare temporanea in caso di coledocolitiasi

*Nella coledocolitiasi intrattabile, il posizionamento di una protesi biliare di plastica è efficace nel breve termine a scopo di drenaggio ed è frequentemente associata a dissoluzione parziale (o addirittura completa) dei calcoli, facilitandone la successiva rimozione in molti casi (Livello di evidenza 1-). L'aggiunta di acido ursodesossicolico orale non aumenta il tasso di dissoluzione dei calcoli (Livello di evidenza 1-), mentre una combinazione di acido ursodesossicolico orale e terpene potrebbe essere più efficace (Livello di evidenza 2-). La morbilità/mortalità è alta nel caso di una protesi biliare lasciata in situ a lungo termine (Livello di evidenza 1+). Se l'ERCP fallisce nel bonificare il CBD da calcoli difficili, o se è controindicata, allora deve essere considerato il posizionamento temporaneo (ad esempio 3 mesi) di una protesi biliare di plastica; dopo il posizionamento della protesi biliare, il paziente ed il suo medico curante dovrebbe essere avvertito che, se usata come misura a lungo termine, la protesizzazione biliare della coledocolitiasi è associata ad un elevato rischio di colangite (Raccomandazione di grado B). L'aggiunta di acido ursodesossicolico e terpene alla protesizzazione bi-*

*liare dovrebbe essere presa in considerazione (Grado di raccomandazione D).*

## 4. POSIZIONAMENTO DELLA PROTESI BILIARE

*La sfinterotomia biliare non è necessaria per il posizionamento di una singola protesi biliare plastica o di una SEMS (Livello di evidenza 1+), ma può facilitare procedure di protesizzazione biliare più complesse (Livello di evidenza 4).*

*I risultati di trials randomizzati e controllati (RCT) che confrontano la protesizzazione biliare con o senza sfinterotomia biliare sono contraddittori. Il previsto vantaggio della sfinterotomia biliare prima del posizionamento della protesi deve essere soppesato rispetto ai rischi e valutato caso per caso (Grado di raccomandazione B). Se viene eseguita la sfinterotomia biliare, l'elettrocoagulatore dovrebbe essere regolato in modo da erogare una corrente mista (taglio + coagulo) (Grado di raccomandazione A).*

*La sfinterotomia biliare non è necessaria per l'inserimento di una protesi biliare plastica singola od una metallica [5-9]. Tre RCT hanno confrontato il posizionamento di protesi preceduto o meno dalla sfinterotomia biliare. In due RCT riguardanti le protesi biliari di plastica, che hanno incluso un totale di 244 pazienti con stenosi maligne o fistole biliari post-colecistectomia, non ci sono state differenze significative in termini di complicanze precoci o tardive, compresa la migrazione delle protesi, tra paz che avevano ricevuto o meno la sfinterotomia [6, 8]. Il terzo RCT, comprendente 72 pazienti trattati con SEMS rivestite, ha evidenziato un tasso di complicanze più elevato nei pazienti sottoposti a sfinterotomia (rispettivamente il 49% vs l'11%, P = 0,006) [5]. Complicanze relative alla sfinterotomia sono state riportate nel 24% dei pazienti (sanguinamento 13%, perforazione 11%) con un'incidenza molto più elevata rispetto a quella riportata con il solo posizionamento di SEMS, secondo una meta-analisi (5,7%) [10]; questa discrepanza non è stata discussa nell'articolo.*

*Prima del posizionamento di protesi biliare, la sfinterotomia viene eseguita regolarmente da alcuni endoscopisti perché viene ritenuto che questa faciliterà la sostituzione della protesi durante il follow-up o il posizionamento di multiple protesi biliari (ad esempio, in caso di MHS o in caso di stenosi biliari benigne). Se viene eseguita la sfinterotomia biliare, l'uso della corrente mista riduce il rischio di sanguinamento [11]. La protesizzazione biliare endoscopica ha un successo tecnico superiore al 90%. In caso di fallimento iniziale, diverse sono le opzioni di trattamento, compreso un secondo tentativo endoscopico, raggiungendo il successo tecnico in oltre l'80% dei casi (Livello di evidenza 1++).*

*Nel caso di iniziale fallimento della protesizzazione biliare, l'indicazione al posizionamento di protesi biliare dovrebbe essere rivalutata e, se mantenuta, il miglior trattamento possibile dovrebbe essere scelto in base alle cause dell'iniziale fallimento, quali l'anatomia biliare, il grado di urgenza e le risorse disponibili (Raccomandazione di grado A).* La protesizzazione biliare potrebbe non riuscire a causa delle difficoltà nel raggiungere la papilla (ad esempio, per la presenza di una stenosi duodenale, o per alterazioni dell'anatomia da pregresso intervento chirurgico), per le difficoltà ad incannulare la via biliare o le difficoltà a superare una stenosi per via retrograda [10]. I fattori che contribuiscono al fallimento includono l'esperienza dell'endoscopista [12, 13], il volume delle procedure per centro [14] e l'inadeguata sedazione del paziente [15, 16]. Il tipo di protesi utilizzato non influenza il successo della protesizzazione biliare [10]. In uno studio retrospettivo su 47 ERCP inizialmente fallite, l'indicazione all'ERCP è stata mantenuta solo nel 51% dei casi (le attuali percentuali possono essere più elevate con il miglioramento delle tecniche di immagine) [17]. Nel caso di protesizzazione biliare endoscopica fallita, opzioni non chirurgiche che hanno fornito tassi di successo tecnici di >80% includono la ripetizione della ERCP da parte dello stesso endoscopista (o da un altro endoscopista della stessa istituzione) [17, 18], il drenaggio percutaneo (eventualmente seguito da rendez-vous) e la colangiografia guidata ecoendoscopicamente (EUS-guidata) [19]. Quest'ultima tecnica dovrebbe essere riservata ad endoscopisti di ospedali di terzo livello con formazione avanzata in entrambe le metodiche, ecoendoscopia (EUS) ed ERCP.

## **5. EFFICACIA A BREVE TERMINE (1 MESE) DELLE PROTESI POSIZIONATE PER DRENAGGIO BILIARE**

Le protesi biliari plastiche e le SEMS forniscono risultati analoghi a breve termine riguardo: successo clinico, morbilità, mortalità e miglioramento della qualità della vita del paziente.

*Tra gli stent biliari plastici, i modelli in polietilene consentono una pervietà più duratura del CBD rispetto ai modelli in Teflon del tipo Amsterdam o Tannenbaum. Tra i modelli attualmente disponibili di SEMS, non sono state riportate differenze significative a 30 giorni (Livello di evidenza 1++). Fattori correlati ai pazienti, associati a mancata risoluzione dell'ittero dopo la protesizzazione biliare includono: un elevato livello di bilirubinemia basale, metastasi epatiche diffuse ed un INR superiore a 1.5 (Livello di evidenza 2+).*

*Considerazioni a breve termine non devono pregiudicare*

*la scelta tra protesi biliari plastiche e SEMS; tra le protesi di plastica, i modelli in Teflon non dovrebbero essere posizionati se sono disponibili analoghi modelli in polietilene (Grado di raccomandazione A). Nel caso di colangite o diminuzione del livello totale di bilirubinemia inferiore al 20%, rispetto a quello basale, 7 giorni dopo il posizionamento della protesi, bisognerebbe prendere in considerazione una revisione radiologica o endoscopica (grado D della raccomandazione).*

Gli RCT che hanno confrontato vari modelli di stent per il trattamento dell'ostruzione biliare, hanno per lo più incluso pazienti con stenosi distali maligne. Una meta-analisi di questi RCT ha evidenziato che:

1. Le protesi biliari di plastica e le SEMS forniscono un simile successo a breve termine, definito dalla diminuzione dei valori di colestasi o dei livelli di bilirubina del siero o del prurito (tre RCT, 288 pazienti) e simili tassi di mortalità a 30 giorni (cinque RCT, 498 pazienti).
2. Rispetto alle protesi in polietilene, le protesi in teflon garantiscono significativamente un minore successo a breve termine (tre RCT, 278 Pazienti), ma morbilità e mortalità a 30 giorni non differenziate (cinque RCT, 441 pazienti) [10].

Nelle RCT, le protesi in teflon (con o senza fori laterali) si sono dimostrate meno efficaci rispetto a quelle in polietilene (la migrazione della protesi è risultata più frequente con quelle di Teflon in uno studio; le ragioni del fallimento non furono indagate nella maggior parte dei pazienti in un altro studio)[20-22]. Quattro RCT hanno confrontato vari modelli di SEMS, comprese Wallstent rivestite e non, protesi Ultraflex Diamond, Luminex, Hanaro, Zilver e protesi Z a spirale [23-26]; nessuno di questi RCT ha riportato una significativa differenza nell'efficacia a breve termine delle SEMS. I sintomi che possono migliorare dopo la protesizzazione biliare includono prurito, ittero, anoressia, astenia, qualità del sonno e diarrea [27].

In due studi prospettici, solo una minoranza dei parametri di qualità di vita sono stati indagati utilizzando questionari validati dimostrando un significativo miglioramento 4 settimane dopo il posizionamento dello stent (i tassi di abbandono erano alti, tra 19% e 48%) [28, 29]. Uno di questi studi ha evidenziato che: (i) i miglioramenti erano meno evidenti nei pazienti con una bilirubina basale > 13mg / dL, e (ii) la iperbilirubinemia diminuiva dopo il posizionamento della protesi biliare di almeno il 20% a 7 giorni nel 78% dei pazienti [28]. Un altro studio ha rilevato che il 76% dei pazienti ha raggiunto livelli della bilirubina di ≤2mg / dL dopo protesizzazione biliare [30].

Le cause della mancata riduzione della bilirubinemia sono state associate ad un elevato livello basale di bilirubina, a caratteristiche peculiari delle stenosi (multifocali o per cause extra-biliari), alla presenza di metastasi epatiche diffuse e ad un valore di INR ≥1,5. Si raccomanda la revisione endoscopica nei pa-

zienti che non raggiungono un livello di bilirubina inferiore a 2mg/dL, dopo 3 settimane se il livello di bilirubina prima della protesizzazione biliare era inferiore a 10mg/dL, o dopo 6 settimane se il livello di bilirubina prima della protesizzazione biliare era superiore a 10mg/dL.

## **6. EFFICACIA A LUNGO TERMINE DELLA PROTESIZZAZIONE BILIARE NELLA PALLIAZIONE DELLE STENOSI MALIGNI DEL CBD**

*Nella palliazione delle stenosi maligne del CBD, il drenaggio endoscopico è efficace in più dell'80% dei casi (Livello di evidenza 1++), con morbilità inferiore rispetto alla chirurgia (Livello di evidenza 1+). Le SEMS presentano un minore rischio di ostruzione biliare recidiva rispetto alla singola protesi in plastica, senza differenze nella sopravvivenza del paziente, almeno in quelli sottoposti a regolare follow-up (Livello di evidenza 1+). Il posizionamento di una protesi biliare plastica ha un migliore rapporto costo/efficacia se l'aspettativa di vita del paziente è inferiore a 4 mesi; se essa è maggiore di 4 mesi il posizionamento in prima battuta di una SEMS ha un migliore rapporto costo/efficacia (Livello di evidenza 2+). Tra i modelli di SEMS da 10 mm di diametro, non è stata chiaramente dimostrata alcuna differenza, anche tra i modelli rivestiti e quelli non rivestiti. Tra le protesi plastiche, quelle che misurano 10 Fr in diametro e che sono fornite di alcune caratteristiche (doppio strato o valvola antireflusso), garantiscono pervietà biliare più duratura. La somministrazione di farmaci non prolunga la pervietà della protesi (Livello di evidenza 1+). Il primo approccio al drenaggio palliativo delle stenosi biliari dovrebbe essere di tipo endoscopico (Raccomandazione di grado A). Il posizionamento iniziale di una protesi biliare plastica da 10 Fr è raccomandato se la diagnosi di malignità non è stabilita, o se la sopravvivenza prevista del paziente è inferiore a 4 mesi (Raccomandazione di grado C). Non è raccomandata alcuna terapia medica per prolungare la pervietà della protesi (Raccomandazione di grado A). Nei pazienti con diagnosi accertata di malignità, il posizionamento iniziale di una SEMS è raccomandato se la sopravvivenza prevista del paziente è maggiore di 4 mesi (o se il costo della SEMS è inferiore del 50% rispetto a quello di un'ERCP). Tra le SEMS, si raccomanda di utilizzare un modello economico e/o quello con il quale l'endoscopista ha maggiore esperienza. (Raccomandazione di grado C).*

Una meta-analisi di tre RCT, che ha incluso 308 pazienti, ha confrontato il drenaggio endoscopico con quello chirurgico nei pazienti affetti da cancro del pancreas [31]; nessuna differenza in termini di successo tecnico, sopravvivenza o qualità della vita era

stata evidenziata. Tuttavia, il rischio relativo di tutte le complicanze è stato ridotto del 40% ( $P < 0,001$ ) nel gruppo endoscopico, in cui si era anche registrata una tendenza ad una minore mortalità a 30 giorni ( $P < 0,007$ ). L'ostruzione biliare recidiva si manifestò più frequentemente nel braccio endoscopico, rispetto quello chirurgico ( $P < 0,001$ ), ma si deve considerare che erano stati utilizzate protesi biliari di plastica. Un singolo RCT ha confrontato la chirurgia con il posizionamento di SEMS per il drenaggio biliare in 30 pazienti con cancro del pancreas, senza rilevare differenze tra i gruppi ad eccezione di una migliore qualità di vita a 30 giorni e un costo totale inferiore del trattamento nel gruppo di pazienti sottoposto ad endoscopia [32].

Nel confronto tra protesi biliari plastiche e SEMS, una meta-analisi (sette RCT per un totale di 724 pazienti con stenosi biliare maligna) ha mostrato che il rischio di ostruzione biliare recidiva è stato dimezzato con SEMS, sia a 4 mesi che fino alla morte del paziente o alla fine del follow-up [33]. Un'altra meta-analisi comprendente RCT leggermente diversi ha raggiunto conclusioni simili [10]. La pervietà media delle protesi biliari plastiche da 10-Fr è stimata intorno a 4-5 mesi e non sono state riportate significative differenze nella sopravvivenza dei pazienti [10, 33]. Tuttavia, alcuni dati, basati su uno studio retrospettivo, suggeriscono che al di fuori di RCT con stretto follow-up, la sopravvivenza dei pazienti potrebbe essere migliorata dall'uso di protesi che garantiscono una più lunga pervietà biliare [34]. Per quanto riguarda il rapporto costo/efficacia, l'analisi di un modello decisionale ha evidenziato che per il drenaggio endoscopico di stenosi biliari maligne non ilari, il posizionamento iniziale di una SEMS è più conveniente se l'aspettativa di vita del paziente è superiore a 4 mesi, o se il costo della SEMS è inferiore al 50% rispetto a quello dell'ERCP; altrimenti, il posizionamento in prima battuta di una protesi biliare di plastica è più economico [35]. Tuttavia, uno studio retrospettivo, nel quale il costo della SEMS era quattro volte maggiore di quello dell'ERCP, ha dimostrato che il costo del drenaggio biliare utilizzando SEMS o protesi di plastica era simile e che i pazienti trattati con SEMS avevano ricoveri più brevi [36].

Nel confronto tra i modelli di protesi di plastica, il diametro della protesi è fondamentale: i modelli da 10-Fr forniscono una pervietà prolungata rispetto a quelli più sottili (i modelli da 11,5-Fr non forniscono pervietà più significative) [37-40]. Il disegno della protesi Tannenbaum (senza fori laterali) aveva fornito, in uno studio non randomizzato, risultati migliori in termini di pervietà [41]; questo risultato non è stato poi confermato da un altro RCT [20,42]. Ulteriori modifiche della protesi Tannenbaum (uso di un materiale specifico per la protesi Double Layer [Olympus, Tokyo, Giappone] o l'aggiunta di una valvola antireflusso [Wilson-Cook, Winston-Salem,



NC, USA]) hanno dimostrato di migliorare la pervietà biliare rispetto alla protesi Tannembaum standard in uno RCT, ma sono necessarie ulteriori conferme [43, 44].

Un'altra possibilità per prolungare la pervietà biliare, potrebbe essere il posizionamento di multiple protesi biliari plastiche (solo uno dei 22 pazienti [4,5%] aveva ostruzione biliare recidiva 242 giorni dopo protesizzazione biliare multipla in una studio retrospettivo) [45]. Per le protesi biliari in polietilene, l'acido ursodesossicolico e gli antibiotici sono inefficaci nel prevenire il suo malfunzionamento; la durata della pervietà diminuisce con l'incremento del numero di protesi sostituite [46, 47].

Nel confronto tra SEMS rivestite e non rivestite, tre RCT hanno mostrato risultati contraddittori: maggiore pervietà con modelli rivestiti non ancora in commercio (112 pz in un RCT) e nessuna differenza, considerando modelli commercialmente disponibili, in 529 pazienti (due RCT) [23, 48, 49]. Per il confronto di diversi modelli di SEMS non rivestite, tre RCT hanno confrontato sei modelli di SEMS in 465 pazienti [24-26]; il singolo fattore associato alla più breve pervietà biliare fu il minor diametro (6 mm) della SEMS [25].

## **7. INDICAZIONI ALLA PROTESIZZAZIONE BILIARE E SCELTA DELLA PROTESI NEI PAZIENTI CON OSTRUZIONE NEOPLASTICA DEL CBD POTENZIALMENTE SUSCETTIBILE DI RESEZIONE CHIRURGICA CURATIVA**

*Nei pazienti con stenosi biliare maligna resecabile, il posizionamento di una protesi biliare plastica seguito da chirurgia ritardata è associato ad una maggiore morbilità rispetto alla chirurgia eseguita ad 1 settimana dalla diagnosi (Livello di evidenza 1++). Alcuni modelli di SEMS biliari (corte intrapancreatiche o rivestite) non impediscono la resezione pancreatica e possono essere utilizzate per il drenaggio biliare preoperatorio nei pazienti con ostruzione biliare neoplastica il cui iter chirurgico è ancora incerto (Livello di evidenza 2+). Si raccomanda il drenaggio biliare preoperatorio solo nei pazienti candidati a terapie neoadiuvanti, nei pazienti con colangite acuta, nei pazienti con prurito intenso ed in quelli che verranno sottoposti a chirurgia ritardata (Raccomandazione di grado A).*

*Una protesi biliare plastica, così come una SEMS corta intrapancreatica o rivestita, possono essere utilizzate, con la raccomandazione di preferire le SEMS nei pazienti che sono candidati per terapie neoadiuvanti (Grado di raccomandazione C).*

Nei pazienti con ostruzione maligna del CBD, candidati a chirurgia resettiva, due RCT hanno dimostrato che la morbilità complessiva aumentava se erano posizionate preoperatoriamente protesi biliari di plastica per il drenaggio biliare rispetto alla chirurgia in prima istanza senza drenaggio biliare [50, 51]. Questi risultati sono in linea con una meta-analisi di quattro RCT che hanno confrontato il drenaggio preoperatorio percutaneo con intervento chirurgico diretto per indicazioni simili [52]. Tuttavia, se per qualsiasi motivo viene eseguita una ERCP per scopi diagnostici, deve essere sempre eseguito il drenaggio biliare per prevenire la colangite [53].

Se lo stato chirurgico del paziente è incerto, quando il drenaggio biliare viene effettuato, le SEMS corte o rivestite sono economicamente vantaggiose, così come le protesi biliari di plastica utilizzate per drenare una ostruzione biliare dovuta a cancro del pancreas (la differenza di costo è di circa l'1%) [54,55]. Ciò è legato al fatto che: (i) solo una minoranza di pazienti con cancro del pancreas, in realtà, sono sottoposti a resezione chirurgica con intento curativo (pertanto, la più lunga pervietà delle SEMS rispetto alle protesi biliari di plastica è vantaggiosa nella maggioranza dei pazienti), e (ii) se la resezione viene eseguita, non è ostacolata da una SEMS corta intrapancreatica o da una SEMS rivestita. Il vantaggio potenziale delle SEMS sulle protesi plastiche in queste condizioni è rappresentato dalla minore incidenza di complicanze legate alla protesi biliare, come suggerito da studi retrospettivi controllati [56, 57].

Nei pazienti con diagnosi incerta al momento del drenaggio biliare, è preferibile posizionare una protesi biliare di plastica per evitare le complicanze a lungo termine che le SEMS causano nelle stenosi benigne [58]. Idealmente, la stadiazione del tumore con EUS dovrebbe essere eseguita prima del drenaggio biliare, dal momento che la presenza della protesi nel CBD potrebbe inficiare la valutazione ecoendoscopica del parametro T della classificazione TNM [59, 60].

## **8. COMPLICANZE DELLA PROTESIZZAZIONE BILIARE**

### **8.1 COMPLICANZE PRECOCI**

*Complicanze precoci si manifestano, approssimativamente, nel 5% dei pazienti dopo un tentativo di protesizzazione biliare e non sono correlate col tipo di protesi utilizzata (Livello di evidenza 1++). Si consiglia al lettore la consultazione di altre linee guida per le raccomandazioni relative alla prevenzione di infezione, pancreatite e sanguinamento.*

Complicanze precoci sono state riportate nel 4.9% di 638 pazienti arruolati in RCT che hanno comparato diversi modelli di protesi per il drenaggio di ostruzione neoplastica della via biliare principale [20-22, 42,

61-64]. Erano state riportate le seguenti complicanze: infezione biliare (35%), pancreatite (29%), sanguinamento (23%), perforazione (6%), migrazione precoce della protesi (3%), insufficienza renale (3%). Il tasso di complicanze non era differente tra protesi di modello diverso, come riportato in una meta-analisi degli RCT [33].

La infezione biliare post-ERCP è una seria complicanza che può essere fatale nell'8-20% dei casi e la migliore prevenzione di quest'ultima è un drenaggio biliare completo [53, 65]. Recenti linee guida raccomandano antibiotico profilassi di routine in pazienti selezionati (trapiantati di fegato, con severa neutropenia, affetti da neoplasia ematologica avanzata, o con un precoce insufficiente drenaggio biliare) e un ciclo completo di antibiotico è necessario nel post-ERCP se un adeguato drenaggio biliare non viene ottenuto [65].

La pancreatite post ERCP è solitamente lieve, ma raramente può essere fatale. Le recenti linee guida dell'ESGE raccomandano la somministrazione endoretale di antinfiammatori non steroidei per le procedure a basso rischio di pancreatite post ERCP e il posizionamento profilattico di una protesi pancreatica in procedure ad alto rischio, come la sfinterotomia biliare con tecnica precut, la cannulazione biliare con tecnica assistita da filo guida pancreatico e la contemporanea presenza di diversi fattori di rischio per la pancreatite post ERCP [66, 67]. Queste misure preventive, tuttavia, non sono state largamente adottate dalla comunità endoscopica [68].

Il sanguinamento è associato con la sfinterotomia biliare, non con la protesizzazione biliare [69]; esso è più frequente in presenza di disturbi della coagulazione, ma non è associato all'assunzione di aspirina o di antiinfiammatori non steroidei [70]. Se è prevista la sfinterotomia biliare, i pazienti con una storia clinica suggestiva per disturbi della coagulazione (come è frequente in pazienti che necessitano di protesizzazione biliare) dovrebbero essere sottoposti ad esami di laboratorio per valutare la conta piastrinica e il tempo di protrombina [71]; questi parametri dovrebbero essere eventualmente corretti in modo da ottenere valori adeguati alla sfinterotomia biliare e l'elettrocoagulatore dovrebbe essere regolato in modo da erogare corrente mista (taglio + coagulo) per eseguire la sfinterotomia [11, 70, 72].

## 8.2 COMPLICANZE TARDIVE

*Le complicanze tardive della protesizzazione biliare consistono principalmente nel cattivo funzionamento della protesi, che è molto più frequente (2 volte) per le protesi plastiche rispetto alle protesi metalliche (SEMS); più raramente, in colecistite, perforazione duodenale e ulcere sanguinanti (Livello di evidenza 1+).*

La **Tabella 2** riassume l'incidenza delle più frequenti complicanze tardive della protesizzazione biliare. Complicanze rare (ad esempio perforazione duo-

denale, ulcere sanguinanti) sono principalmente descritte in casi clinici pubblicati. Le cause del malfunzionamento delle protesi biliari variano in base al tipo di protesi: per le SEMS completamente rivestite, studi prospettici sono pochi e sono allo studio modifiche della struttura della SEMS per prevenire la sua migrazione (estremità svasate, alette di ancoraggio).

### 8.2.1 Malfunzionamento della protesi

#### 8.2.1.1 Migrazione della protesi

*All'incirca il 5% delle protesi di plastica e delle SEMS parzialmente rivestite si disloca, a fronte di un tasso di dislocazione dell'1% per le SEMS non rivestite e del 20% per le SEMS completamente rivestite. Dopo una dislocazione distale, la maggior parte delle protesi plastiche è spontaneamente eliminata dal paziente (Livello di evidenza 1+). La dislocazione delle protesi biliari plastiche è più frequente nelle stenosi biliari benigne rispetto alle stenosi biliari neoplastiche e nel caso di una sola protesi posizionata, rispetto a più protesi posizionate nella stenosi. La terapia endoscopica della dislocazione di una protesi biliare è possibile in più del 90% dei casi, con una bassa morbilità (Livello di evidenza 2+). In pazienti con protesi biliari dislocate, si raccomanda la rimozione della protesi che non è stata spontaneamente eliminata dal paziente e la ri-protesizzazione di stenosi biliari persistenti. In quest'ultimo caso, si raccomanda di inserire multiple protesi biliari plastiche, o, se è indicato il posizionamento di una SEMS, è preferibile posizionare una SEMS non rivestita (Raccomandazione di grado C).*

In base ad uno studio retrospettivo, i fattori di rischio per la dislocazione di una protesi biliare plastica comprendono la protesizzazione di una stenosi biliare benigna e il posizionamento di una singola protesi nella stenosi [73]. Dopo dislocazione distale, la maggior parte delle protesi biliari plastiche è spontaneamente eliminata dal paziente, sebbene una perforazione intestinale (principalmente nel duodeno) possa, raramente, verificarsi. Al contrario, le SEMS completamente rivestite sono raramente eliminate spontaneamente dal paziente (2 su 36 pazienti in uno studio recentemente pubblicato) [74].

Per quanto riguarda il trattamento, protesi biliari plastiche dislocate prossimalmente possono essere recuperate con un tasso di successo superiore al 90%, utilizzando le tecniche descritte nella associata revisione tecnologica dell'ESGE [1]; nessuna complicanza è stata riportata nei pochi studi clinici che hanno descritto questa procedura [75-77]. Se una SEMS non può essere rimossa dopo la sua dislocazione, la sua estremità distale può essere tagliata in caso di dislocazione distale, mentre nel caso di una dislocazione prossimale al di sopra di una stenosi persistente, una seconda SEMS può essere posizionata all'interno della prima [1].

**Tabella 2 - Complicanze causate dalle protesi biliari, riportate in studi clinici randomizzati controllati e studi clinici prospettici a braccio singolo**

Complicanza	Protesi biliari plastiche (n. = 825)	SEMS non rivestite (n. = 724)	SEMS parzialmente rivestite (n. = 1107)	SEMS completamente rivestite (n. = 81)
Malfunzionamento della protesi (1)	41%	27%	20%	20%
- Migrazione	6%	1%	7%	17%
- Ostruzione	33%	4%	6%	7%
- Crescita tissutale all'interno della protesi	Non applicabile	18%	7%	Non riportata
- Crescita tissutale alle estremità della protesi	Non applicabile	7%	5%	Non riportata
Colecistite	<0,5%	1%	4%	Non applicabile (2)

SEMS = protesi metalliche auto espandibili

(1) A alcuni pazienti hanno presentato contemporaneamente più cause di malfunzionamento della protesi biliare

(2) La maggior parte dei pazienti aveva stenosi biliari da trapianto epatico e non aveva la colecisti in situ, oppure una protesi di plastica inserita nella colecisti quando il cistico è chiuso dalla SEMS

### 8.2.1.2 Ostruzione della protesi

L'ostruzione della protesi è provocata da fango biliare (nelle protesi plastiche) o da proliferazione tissutale, interna o alle estremità, con o senza accumulo al suo interno di fango biliare (nelle SEMS) (Livello di evidenza 1-). Il ripristino della pervietà della via biliare si ottiene in più del 95% dei pazienti con ostruzione della protesi biliare ed eccezionalmente è gravato da complicanze (Livello di evidenza 2+). Nel caso di SEMS ostruite, la pulizia meccanica del lume della SEMS è raramente efficace nel ristabilire il drenaggio biliare; il posizionamento di una seconda SEMS all'interno della SEMS ostruita consente di ottenere pervietà biliare per un tempo maggiore rispetto all'inserimento di una protesi biliare plastica nella SEMS ostruita, specie se una delle due SEMS (quella posizionata inizialmente o quella posizionata per trattare la occlusione della prima) è un modello rivestito (Livello di evidenza 2-).

Si raccomanda di eseguire l'ERCP nei pazienti con ostruzione della protesi biliare, a meno che questa procedura sia considerata inutile in relazione alla prognosi del paziente con malattia neoplastica avanzata. Protesi biliari plastiche dovrebbero essere sostituite con protesi biliari plastiche o con SEMS sulla base dei criteri su riportati. L'ostruzione di una SEMS dovrebbe essere trat-

tata posizionando una seconda SEMS all'interno della prima (un modello rivestito dovrebbe essere scelto se la SEMS ostruita è un modello non rivestito) o, nel caso di prognosi del paziente inferiore a 3 mesi, posizionando una protesi biliare plastica all'interno della SEMS ostruita (Raccomandazione di grado C).

In pazienti con ostruzione della protesi, l'ERCP ristabilisce il drenaggio biliare in più del 95% dei pazienti e, rispetto alla prima ERCP con posizionamento di protesi biliare, raramente è gravata da complicanze [78-81]. Le protesi biliari plastiche hanno una pervietà mediana di 62-165 giorni; queste protesi possono essere sostituite profilatticamente ad intervalli stabiliti, o quando si manifesta il suo malfunzionamento [10]. L'ostruzione di una SEMS biliare è dovuta alla deposizione di fango biliare al suo interno o alla crescita tissutale, agli estremi o all'interno, della SEMS. Cinque studi retrospettivi hanno riportato i risultati del trattamento endoscopico dell'ostruzione delle SEMS biliari in 216 pazienti [78-82]. Tre di questi studi (comprendenti 99 pazienti) hanno verificato l'efficacia della pulizia della SEMS, come solo trattamento per ottenere la disostruzione della SEMS: è stato dimostrato che questa metodica è poco efficace (pervietà biliare mediana dopo pulizia

della SEMS ostruita pari a 24-43 giorni) [78-80]. I cinque studi hanno anche comparato l'inserimento di una protesi biliare plastica all'interno della SEMS ostruita vs l'inserimento di una seconda SEMS all'interno della SEMS ostruita, con risultati leggermente differenti: tre studi hanno riportato una pervietà biliare più lunga con il posizionamento di una seconda SEMS rispetto al posizionamento della protesi biliare plastica (la differenza era statisticamente significativa in due studi [79-81]), ed uno studio ha riportato una pervietà biliare più lunga dopo inserimento di una protesi biliare plastica all'interno di una SEMS ostruita [80]. I due studi più recenti (ed anche i più ampi) hanno esaminato i risultati della disostruzione della SEMS ostruita in 117 pazienti, di cui 99 erano stati trattati con il posizionamento di una seconda SEMS per ristabilire la pervietà della prima SEMS [81-82]. Entrambi gli studi hanno dimostrato che la pervietà biliare cumulativa era più breve nei pazienti in cui una SEMS non rivestita era stata posizionata sia alla prima, sia alla seconda ERCP, rispetto a quelli in cui era stato posizionato almeno una SEMS rivestita (nello studio più ampio, anche la sopravvivenza di questi ultimi pazienti era stata significativamente maggiore).

### 8.2.2 Colecistite dovuta alla protesi biliare

*L'infiltrazione neoplastica del dotto cistico e la colelitiasi sono i principali fattori di rischio per l'insorgenza di una colecistite dopo posizionamento di una SEMS nella via biliare (Livello di evidenza 2+).*

Il rischio di colecistite acuta correlata alle SEMS biliari è stato recentemente esaminato perché questa complicanza è stata riportata sino al 10% dei pazienti [83-86]. Due ampi studi retrospettivi hanno mostrato che l'infiltrazione neoplastica dell'ostio del dotto cistico e la contestuale presenza di colelitiasi (in uno studio), ma non la presenza o assenza di rivestimento della SEMS, sono i principali fattori di rischio per la colecistite acuta dopo ERCP [85-87]. Inoltre, due RCT che hanno comparato SEMS rivestite con SEMS non rivestite in 529 pazienti, non hanno riscontrato differenti tassi di insorgenza di colecistite acuta dopo posizionamento di SEMS biliare, indipendentemente dal modello [48-49]. Tuttavia, alcuni autori raccomandano il posizionamento di SEMS rivestite solo in pazienti con colecisti ablata o, se la colecisti è in situ, raccomandano il posizionamento della SEMS rivestita con estremità prossimale al di sotto dell'ostio del dotto cistico. Il posizionamento profilattico di una protesi biliare plastica all'interno della colecisti è stato sperimentato, ma questa procedura può provocare perforazione della colecisti o alti tassi di colecistite, se non si riesce a posizionare la protesi biliare plastica nella colecisti [88]. La colecistite dovrebbe essere trattata caso per caso, mediante colecistectomia o drenaggio percutaneo della colecisti in pazienti fragili.

## 9. CASI PARTICOLARI

### 9.1. STENOSI ILARI MALIGNI (MHS)

*Nel caso di MHS, la valutazione della reseccabilità del tumore con TAC o RM può essere condizionata dalla presenza della protesi biliare (Livello di evidenza 2+). La reseccabilità delle MHS dovrebbe essere valutata mediante tecniche di immagini in assenza di protesi biliari (Raccomandazione di grado C).*

Sia la TAC multistrato sia la RM sono relativamente accurate (75-90%) nel valutare la reseccabilità dei tumori ilari, sebbene entrambe possano sottostimare l'infiltrazione neoplastica dei dotti biliari [89-90]. Le protesi biliari determinano artefatti, riducono la dilatazione dei dotti biliari e, probabilmente, provocano infiammazione periduttale che può portare ad incorretta interpretazione delle immagini TAC e RM [91-92]. In letteratura, l'uso dell'EUS per la stadiazione delle neoplasie ilari è riportato raramente a causa della difficoltà interpretativa della metodica con gli attuali ecoendoscopi [93]: tuttavia un ecoendoscopio frontale, recentemente introdotto nell'uso clinico, potrebbe facilitare la procedura di stadiazione ecoendoscopica [94].

*Nelle MHS di tipo  $\geq 2$  sec. Bismuth-Corlette, il drenaggio biliare ottimale potrebbe essere ottenuto mediante drenaggio biliare percutaneo, associato ad un minore tasso di complicanze infettive rispetto al drenaggio biliare endoscopico (Livello di evidenza 1-). Un drenaggio biliare combinato sia per via percutanea, sia per via endoscopica, può essere necessario per il trattamento delle complicanze infettive delle MHS, specialmente nel caso di dotti biliari intraepatici opacizzati con il mezzo di contrasto ma non drenati. Il drenaggio biliare di MHS complesse si ottiene più frequentemente nei centri di endoscopia ad alto volume, rispetto ai centri a basso volume (Livello di evidenza 2-). Specifica esperienza sia nel drenaggio biliare percutaneo, sia nel drenaggio biliare endoscopico può non essere disponibile in diversi centri di endoscopia (Livello di evidenza 1-). La scelta fra drenaggio biliare endoscopico o percutaneo delle MHS dovrebbe essere basata sull'esperienza locale degli operatori (Raccomandazione di grado D); il drenaggio biliare endoscopico dovrebbe essere effettuato in centri di endoscopia ad alto volume da endoscopisti esperti facenti parte di un gruppo multidisciplinare (Raccomandazione di grado C).*

Un opinabile RCT e due studi retrospettivi hanno comparato il drenaggio biliare endoscopico delle MHS con quello percutaneo usando protesi plastiche o metalliche [95-97]. Questi studi includevano pazienti con stenosi di Bismuth tipo 2-3 [96], 3-4 [97], 2-3-4 [95]. I risultati di questi studi hanno dimostrato che il drenaggio biliare percutaneo delle MHS ha un maggiore tasso di successo e un minore tasso di complicanze infettive rispetto al drenaggio biliare endoscopico. Il metodo di drenaggio utilizzato non era ben descritto in nessuno degli studi, ma in tutti i pa-

zienti i dotti biliari intraepatici erano opacizzati con mezzo di contrasto e non venivano drenati. Questo modo di procedere non è più considerato accettabile come standard di cura [98-99]. Complicanze non infettive, come pancreatite e sanguinamento, erano più frequenti nel gruppo di pazienti sottoposti a drenaggio biliare percutaneo [95, 97].

Ospedali ad alto volume hanno un maggior tasso di successo dell'ERCP rispetto agli ospedali a basso volume [14]. La protesizzazione endoscopica di una MHS è considerata una procedura avanzata in base al punteggio modificato di Schutz' [100]. L'insuccesso tecnico del drenaggio biliare endoscopico delle MHS è riportato sino al 20% dei casi [95, 96], e diversi studi hanno sottolineato come il drenaggio biliare delle MHS complesse deve essere eseguito da endoscopisti esperti [14, 95, 96]. La tempestiva disponibilità di operatori che eseguano il drenaggio biliare percutaneo è fondamentale se si decide di eseguire un drenaggio biliare endoscopico di una MHS per l'alta incidenza di complicanze infettive che gravano il drenaggio biliare endoscopico e la ridotta sopravvivenza correlata al fallimento dell'iniziale drenaggio biliare, qualsiasi sia l'approccio selezionato [97].

*La RM sembra essere leggermente più accurata della TAC nel valutare il livello di ostruzione biliare nelle MHS; entrambi i metodi permettono di misurare il volume dei lobi epatici. Questa informazione sullo stato dei dotti biliari e del parenchima epatico è utile per guidare il drenaggio palliativo delle MHS (Livello di evidenza 2+). Si raccomanda di eseguire sempre una RM per esaminare l'anatomia epato-biliare prima di tentare di eseguire il drenaggio di una MHS (Raccomandazione di grado C).*

In base a studi con piccoli campioni di pazienti, la RM permette la corretta identificazione del livello e dell'estensione longitudinale della stenosi ilare maligna con un'accuratezza del 90% [90, 101], rispetto all'accuratezza del 75% ottenuta con una TAC multistrato [102]. Le misurazioni dei volumi epatici sono sovrapponibili quando eseguiti con TAC o MR [103]. Le informazioni ottenute con la RM colangiografia possono guidare il drenaggio endoscopico delle MHS, limitando le complicanze infettive [99, 104]. *Dopo opacizzazione bilaterale dei dotti biliari intraepatici prossimali a una MHS, i tassi di mortalità e morbilità sono superiori con il drenaggio biliare unilaterale rispetto al drenaggio biliare bilaterale (Livello di evidenza 2-). Un ridotto tasso di colangiti è stato costantemente ottenuto quando tecniche endoscopiche specifiche sono state utilizzate per eseguire il drenaggio selettivo dei dotti intraepatici, sulla base delle informazioni fornite da RM o TAC (Livello di evidenza 2+). Drenare più del 50% del volume del fegato è associato con una più duratura efficacia del drenaggio e una più lunga sopravvivenza del paziente rispetto a quelle che si ottengono drenando meno del 50% del volume del fegato (Livello di evidenza 2-).*

*Nelle MHS, i settori epatici da drenare dovrebbero essere selezionati prima di cominciare l'ERCP, in base alle informazioni di RM e TAC, con l'obiettivo di drenare più del 50% del volume del fegato. I dotti biliari intraepatici al di sopra della stenosi opacizzati involontariamente dovrebbero sempre essere drenati durante l'ERCP. Antibiotici dovrebbero essere somministrati profilatticamente prima dell'ERCP nel caso si ipotizzi un drenaggio biliare incompleto ed essi dovrebbero essere continuati, se il drenaggio biliare risulta essere incompleto, sino a quando non si riesce a drenare completamente il sistema biliare intraepatico (Raccomandazione di grado C).*

In un recente studio retrospettivo, il drenaggio biliare endoscopico di più del 50% del volume del fegato di pazienti con MHS era indipendentemente associato ad una maggiore riduzione dei valori di bilirubina, un minore tasso di colangiti precoci ed una più lunga sopravvivenza dei pazienti, rispetto al drenaggio biliare endoscopico di meno del 50% del volume del fegato [105]. Se il mezzo di contrasto è iniettato nei dotti biliari intraepatici periferici prossimali a una MHS ed i dotti non sono successivamente drenati, la colangite è estremamente frequente [96, 106]. Per ridurre il rischio di colangite, il posizionamento endoscopico di una sola protesi nell'emistema biliare più accessibile è stato proposto per la palliazione delle MHS [107]. Un basso tasso (0-6%) di colangite post-procedura è stato riportato in tre studi prospettici, ad un solo braccio, che usavano RM o TAC per ottenere una mappa delle vie biliari intraepatiche, al fine di rendere possibile l'iniezione selettiva ed il drenaggio del mezzo di contrasto solo nei dotti intraepatici segmentari maggiormente dilatati e fra loro comunicanti, al di sopra della MHS, utilizzando la tecnica dell'incannulazione senza mezzo di contrasto, o quella dell'opacizzazione duttale anterograda [104, 108, 109].

Quattro studi che utilizzavano l'accesso endoscopico (in 3 studi) o quello percutaneo (in 1 studio) per il drenaggio biliare, hanno comparato il drenaggio unilaterale delle MHS verso quello bilaterale. Una tendenza verso una sopravvivenza più lunga e un minore tasso di colangiti è stato riportato dopo drenaggio biliare bilaterale rispetto a quello unilaterale [98, 106, 110, 111]. Tutti questi studi presentano due pregiudiziali, precisamente l'inclusione di pazienti con MHS di Bismuth – Corlette tipo I (in questi casi una sola protesi è sufficiente per drenare entrambi i lobi del fegato) e l'uso di un inadeguato numero di protesi per drenare i dotti biliari intraepatici opacizzati dal mezzo di contrasto (il drenaggio bilaterale delle MHS tipo III e IV di Bismuth – Corlette non consente di drenare tutti i dotti biliari intraepatici opacizzati dal mezzo di contrasto).

Si raccomanda di eseguire antibiotico profilassi nei pazienti in cui si prevede che il drenaggio biliare possa essere incompleto e questa terapia dovrebbe essere continuata nel caso di un drenaggio biliare incompleto all'ERCP [112].

*Le protesi biliari plastiche e le SEMS non rivestite danno risultati simili a breve termine nei pazienti con MHS, ma le SEMS forniscono una pervietà biliare di maggior durata rispetto alle protesi biliari plastiche (in questi casi si utilizzano solo SEMS non rivestite per prevenire l'occlusione dei dotti intraepatici laterali) (Livello di evidenza 1-).*

*Si raccomanda il posizionamento di protesi biliari plastiche sino a quando non è stata presa una decisione definitiva sulla terapia indicata per il paziente, ovvero la resezione chirurgica curativa piuttosto che la palliazione. Se per il paziente è indicata la sola terapia palliativa, allora c'è indicazione al posizionamento di una SEMS, se l'aspettativa di vita del paziente è superiore ai 3 mesi o se è presente colangite (Raccomandazione di grado B).*

Solo un RCT (utilizzando l'accesso percutaneo) e uno studio prospettico osservazionale (usando primariamente l'approccio endoscopico) hanno comparato protesi biliari plastiche con SEMS per il drenaggio biliare delle MHS; essi hanno riportato una pervietà più lunga e minore necessità di reintervenire con le SEMS, rispetto alle protesi biliari plastiche [113, 114]. Il posizionamento endoscopico di multiple SEMS nelle MHS è tecnicamente difficile, ma può essere facilitato dall'uso di nuove SEMS con sottili cateteri di introduzione e di duodenoscopi con canale operativo di maggiori dimensioni [1, 115, 116]. Si raccomanda il posizionamento di protesi biliari plastiche nelle MHS per le quali non è stata ancora decisa la strategia terapeutica, perché la rimozione di una SEMS non rivestita usualmente non è possibile. *La presenza di una SEMS non rivestita nei dotti biliari non impedisce il trattamento fotodinamico, ma sono necessari aggiustamenti nella dose da somministrare. (Livello di evidenza 2++). La terapia fotodinamica attraverso SEMS per la palliazione delle MHS dovrebbe essere eseguita in centri di riferimento, con personale ben addestrato (Raccomandazione grado D).*

La terapia fotodinamica per il trattamento di colangiocarcinoma ilare non resecabile ha prolungato la sopravvivenza dei pazienti in due RCT, che includevano pazienti trattati con protesi biliari plastiche, e in uno studio controllato, ma non randomizzato, che includeva pazienti trattati con SEMS [117-119]. Durante la terapia fotodinamica, l'irradiazione endoscopica della luce laser richiede la rimozione temporanea delle protesi biliari in plastica, o se una SEMS è in situ, è necessario rimodulare l'intensità di luce per compensare la ridotta trasmissione della luce laser [120].

*Il malfunzionamento delle protesi biliari in pazienti con MHS è trattato nel modo seguente: le protesi biliari plastiche sono rimosse, i dotti biliari sono ripuliti e nuove protesi biliari sono posizionate; SEMS non rivestite sono ripulite e, nel caso di stenosi persistente, altre SEMS sono posizionate. La scelta tra protesi biliari plastiche o SEMS per la riprotesizzazione delle MHS,*

*dipende dal grado di infezione biliare e dall'aspettativa di vita del paziente (Raccomandazione di grado D).*

Il malfunzionamento della protesi biliare plastica nei pazienti con MHS è trattato con la rimozione della protesi, seguito dalla eliminazione del fango biliare dai dotti intraepatici, al di sopra della MHS, ed il posizionamento di un'altra protesi. Il riposizionamento di una protesi biliare plastica nello stesso dotto in cui era stato posizionata la protesi rimossa può essere facilitato dalla rimozione di quest'ultima su filo guida (inserito al suo interno). In presenza di pus o di bile densa può essere utile posizionare una SEMS (o un drenaggio naso-biliare che consente continui lavaggi dei dotti biliari), per evitare l'ostruzione precoce che potrebbe verificarsi con una protesi biliare plastica. SEMS non rivestite non possono più essere rimosse già dopo alcuni giorni dal loro posizionamento nei dotti biliari. In base alla causa del malfunzionamento della SEMS, il trattamento consiste nella rimozione del fango e detriti biliari dall'interno del lume della SEMS e/o nel posizionamento di un'altra SEMS all'interno della prima. Per facilitare l'incannulamento della SEMS in pazienti con multiple SEMS nella via biliare, queste SEMSs devono essere posizionate con la loro estremità distale nel duodeno o, se posizionate fianco a fianco, devono avere le estremità distali allo stesso livello nel CBD [121].

## **9.2 STENOSI BILIARI BENIGNE**

*Nel caso di stenosi benigne del CBD, il posizionamento temporaneo, simultaneo di multiple protesi biliari plastiche è tecnicamente fattibile in più del 90% dei pazienti. Questa è la tecnica endoscopica che fornisce la pervietà biliare di maggior durata (90% nel caso di stenosi biliari post-operatorie e 65% nel caso di stenosi biliari da pancreatite cronica); essa richiede una media di circa 4 ERCP in un periodo di circa 12 mesi. Possibili stenosi recidive a questo trattamento sono solitamente trattate endoscopicamente con successo mediante un'altra ERCP. Il posizionamento temporaneo di una sola protesi biliare plastica fornisce tassi di pervietà minori; il trattamento mediante posizionamento di una SEMS non ricoperta è gravato da un'elevata morbilità; il posizionamento temporaneo di una SEMS completamente rivestita è un'opzione sperimentale che necessita di essere valutata con attenzione, mediante studi di follow-up a lungo termine. (Livello di evidenza 1+).*

*In pazienti con stenosi benigne del CBD, si raccomanda il posizionamento temporaneo di protesi plastiche multiple, a patto che il paziente acconsenta al trattamento e accetti di sottoporsi a ripetute ERCP per la sostituzione delle protesi. Il posizionamento di una SEMS non rivestita è fortemente sconsigliato (Raccomandazione di grado A). SEMS rivestite sono una promettente alternativa alle protesi biliari plastiche nel caso di stenosi biliari benigne selezionate. A causa di possibili fatali complicanze settiche, deve essere organizzato un programma di stretto follow-up dei pazienti, con un sistema che con-*

senza di richiamare i pazienti che non si presentano agli appuntamenti programmati per il cambio delle protesi mediante ERCP (Raccomandazione di grado D).

Le stenosi biliari benigne per le quali è indicato il trattamento endoscopico, sono principalmente dovute a trapianto epatico o a pancreatite cronica (1/3 dei casi per ciascuna eziologia) e, meno frequentemente, ad altre cause (ad esempio: colecistectomia, sfinterotomia); all'incirca l'85% di queste stenosi sono localizzate a livello della via biliare principale [122]. Le stenosi dovute alla pancreatite cronica sono le più difficili da trattare, in particolare se sono presenti calcificazioni nella testa del pancreas, esse recidivano in circa un terzo dei pazienti dopo il posizionamento temporaneo e simultaneo di protesi biliari plastiche multiple o di SEMs rivestite, e nei 2/3 dei

casi dopo il posizionamento temporaneo di una sola protesi biliare plastica [123-126].

Revisioni sistematiche dei dati pubblicati sulla protesizzazione delle stenosi biliari benigne hanno dimostrato che: (i) il successo clinico era più frequentemente ottenuto con il posizionamento temporaneo di multiple protesi biliari plastiche (94%), seguito dal posizionamento di SEMs non rivestite (80%) e dal posizionamento di una sola protesi biliare plastica (60%); (ii) le complicanze erano più frequenti con le SEMs non rivestite (40%), rispetto alla singola protesi biliare plastica (36%) e alle multiple protesi biliari plastiche (20%); (iii) la pervietà delle SEMs non rivestite diminuiva nettamente dopo 1 anno dal suo posizionamento; (iv) la terapia dell'occlusione tardiva delle SEMs non rivestite frequentemente richiedeva

**Tabella 3 - Casistiche selezionate che riportano i risultati del trattamento endoscopico delle stenosi biliari benigne mediante il posizionamento di multiple protesi biliari di plastica**

Primo autore anno	Eziologia	Numero totale pazienti (terapia completa)	Modalità di protesizzazione Biliare <sup>11</sup>	Nro ERCP (media)	Dilatazione pneumatica (palloncino)	Numero massimo (media) di protesi posizionate	Criteri usati per valutare l'efficacia e terminare il trattamento	Durata (in mesi) della protesizzazione biliare	Durata (in mesi) del follow-up dopo rimozione definitiva delle protesi	Successo a fine follow-up
Bourke 2000 [138]	Sfinterotomia	6 (6)	Sostituzione	5,2	No	2,2	Colangio-grafia e passaggio di un catetere a palloncino nel CBD	13	27	100%
Costamagna 2001, 2010 [129, 139]	Diverse procedure chirurgiche (OLT, n=3)	45 (42) <sup>[2]</sup>	Sostituzione	4,1	40% dei pazienti	3,2	Colangio-grafia eseguita 24-48 ore dopo la rimozione delle protesi	12	164	89%
Draganov 2002 [124]	Chirurgia (n=19) Pancreatite cronica (n=9) Idiopatica (n=1)	29 (27)	Cumulativo	4	No	2,7	Colangio-grafia e passaggio di un catetere a palloncino nel CBD	14	48	68% (post-chirurgia) 44% (pancreatite cronica)
Pozsar 2004 [125]	Pancreatite cronica	29 (24) <sup>[3]</sup>	Misto (sostituzione + cumulativo)	4,2	No	2,4	Colangio-grafia e test funzionalità epatica	21	12	62%
Catalano 2004 [123]	Pancreatite cronica	12 (12)	Cumulativo	4,7	No	4,3	Ulteriore posizionamento di protesi non possibile	14	47	92%
Kuzela 2005 [127]	Colecistectomia	43 (43)	Sostituzione	6	In alcuni pazienti	3,4	1 anno di trattamento	12	16	100%
Morelli 2008 [128]	OLT	38 (38)	Sostituzione	3,5	Sì	2,5	Colangio-grafia	3,6	12	87%
Tabibian 2010 [130]	OLT	83 (69)	Sostituzione	4,1	Sì	Non disponibile	Colangio-grafia ad 1 anno	15	11	91%

ERCP = colangiopancreatografia retrograda endoscopica; OLT = trapianto di fegato ortotopico (stenosi biliare localizzata all'altezza dell'anastomosi)

[1] La modalità di protesizzazione era cumulativa (ovvero aggiunta di un'altra protesi ad ogni ERCP senza rimuovere quelle in sede) o consisteva nella sostituzione delle protesi in sede con un numero maggiore di protesi rispetto a quelle rimosse

[2] Quattro pazienti hanno ricevuto una sola protesi biliare di plastica

[3] Otto pazienti hanno ricevuto una sola protesi biliare di plastica

chirurgia, drenaggio biliare percutaneo o procedure endoscopiche non convenzionali (ad esempio brachiterapia) [58, 122].

La **tabella 3** riassume il trattamento delle stenosi biliari benigne mediante temporaneo, simultaneo, posizionamento di multiple protesi biliari plastiche in otto casistiche, delle quali tre erano prospettiche [123, 127, 128]. Il successo a lungo termine era maggiore dell'85%, eccetto in due casistiche che comprendevano pazienti con stenosi biliari dovute a pancreatite cronica. Possibili stenosi biliari recidive dopo trattamento con posizionamento di multiple protesi biliari sono state, solitamente, trattate di nuovo, e con successo, mediante ERCP [129, 130]. La sostituzione delle protesi era programmata ogni 3 mesi nella maggior parte delle casistiche, ma uno studio retrospettivo comparativo dimostrò che episodi di colangite erano similmente rari, sia nei pazienti in cui la sostituzione delle protesi era programmata entro 6 mesi (n=52), sia nei pazienti in cui la sostituzione delle protesi avveniva dopo 6 mesi o ancora più tardi (n=22) [45]. Altri autori hanno provato a ridurre la durata della protesizzazione biliare, sostituendo le protesi ogni due settimane e posizionando ad ogni cambio un numero maggiore di protesi, con un successo dell'87% ad 1 anno dalla rimozione definitiva delle protesi [128]. Dal momento che alcuni modelli di SEMS rivestite posso essere rimossi dalla via biliare, il temporaneo posizionamento di SEMS completamente rivestite è una alternativa attraente,

dal momento che con una singola ERCP si può ottenere una dilatazione significativa della stenosi biliare benigna [131-133]. Tuttavia, alcune limitazioni di questa ultima tecnica sono state recentemente evidenziate [134].

Nei pazienti con pancreatite cronica dovuta ad abuso di alcol, l' accettazione del protocollo di sostituzione delle protesi biliari è problematica: in due casistiche che includono 43 pazienti, il 70% dei pazienti hanno avuto complicanze dovute alle protesi biliari (fatali nel 5% dei casi), perché essi non si erano presentati agli appuntamenti programmati per la sostituzione delle protesi [125, 135]. L'epatico-digiunostomia resta una valida alternativa per i pazienti che non si adattano al protocollo e che hanno una pancreatite cronica dovuta ad abuso di alcol, o se la stenosi biliare non risponde alla terapia con posizionamento di multiple protesi biliari plastiche.

La **tabella 4** riassume il trattamento delle protesi biliari benigne mediante temporaneo posizionamento di una SEMS rivestita. Due studi hanno arruolato pazienti con stenosi biliari benigne di diversa eziologia e non hanno riportato una dettagliata analisi di sottogruppo [133, 136]. Tassi di successo simili nella rimozione della SEMS sono stati riportati sia per i modelli parzialmente rivestiti, sia per le SEMS completamente rivestite, eccetto che in un piccolo studio in cui è stato riportato un ridotto tasso di successo nella rimozione delle SEMS completamente rivestite [137]. Il tasso di risoluzione immediata della ste-

**Tabella 4 - Casistiche selezionate di studi prospettici che riportano i risultati del trattamento endoscopico delle stenosi biliari benigne mediante il posizionamento di SEMS rivestite**

Primo autore Anno	Eziologia	Nr totale pazienti	Modalità di rivestimento del SEMS	Durata (mediana, in mesi) della protesizzazione	Percentuale di migrazione del SEMS	Percentuale di successo nella rimozione del SEMS	Percentuale di risoluzione della stenosi biliare dopo rimozione del SEMS	Durata (in mesi) del follow-up dopo rimozione del SEMS	Percentuale di successo a fine follow-up
Kahaleh, 2008 [133]	Pancreatite cronica, calcoli, OLT, postoperatoria, pancreatite autoimmune, PSC	65	Parziale	4	14%	90%	90%	12	88%
Mahajan, 2009 [136]	Pancreatite cronica, calcoli, OLT, pancreatite autoimmune, PSC	41	Completa	3,3	5%	100%	83%	3,8	Non riportata
Cahen, 2008 [137]	Pancreatite cronica	6	Completa	4	33%	66%	66%	20	50%
Behm, 2009 [131]	Pancreatite cronica	20	Parziale	5	5%	100%	95%	22	80%
Traina, 2009 [75]	OLT	16	Completa	2	37%	100%	87%	10	77%
Chaput, 2010 [132]	OLT	22	Parziale	2	27%	100%	86%	12	53%

SEMS = protesi metalliche auto espandibili

OLT = trapianto di fegato ortotopico

PSC = colangite sclerosante primitiva



nosi biliare benigna dopo posizionamento di SEMs rivestita sembra essere promettente (80%). Ciononostante, ad un follow-up a breve termine (meno di due anni), la persistente risoluzione della stenosi era riportato sino al 50-80% dei pazienti con stenosi biliari benigne dovute a pancreatite cronica o trapianto di fegato [75, 131, 132, 137]. Davvero pochi dati sono disponibili sul trattamento delle stenosi biliari post-operatorie mediante SEMs rivestite. Pertanto, l'uso di SEMs rivestite per il trattamento delle stenosi biliari benigne dovrebbe essere riservato a RCT, con l'obiettivo di identificare sia il tipo di protesi metallica, sia il tipo di stenosi che meglio risponde a questo trattamento con il maggiore beneficio a lungo termine.

### 9.3 FISTOLE BILIARI

*In assenza di una transezione del CBD, il trattamento endoscopico (sfinterotomia biliare o drenaggio biliare temporaneo, associato con la rimozione di una qualsiasi potenziale causa di ostruzione biliare) permette la guarigione di più del 90% delle fistole biliari. La protesizzazione biliare consente di ottenere una più rapida risoluzione della fistola biliare rispetto alla sola sfinterotomia biliare; è ugualmente efficace in assenza o presenza di sfinterotomia biliare. La sfinterotomia biliare è gravata da un rischio di complicanze a breve e lungo termine, particolarmente nei pazienti giovani (Livello di evidenza 1+). Nel caso di protesizzazione biliare temporanea, anomalie biliari (prevalentemente fango biliare, calcoli o persistenza della fistola), possono essere riscontrati al momento della rimozione della protesi in un significativo numero di pazienti (Livello di evidenza 2-). Si raccomanda di discutere i vantaggi e gli svantaggi delle diverse opzioni di trattamento disponibili con il paziente prima dell'ERCP (ad esempio la necessità di ripetere l'ERCP nel caso di protesizzazione biliare). Durante l'ERCP bisognerebbe porre particolare attenzione alla corretta localizzazione della fistola e all'identificazione di eventuali lesioni biliari associate o ostruzioni (ad esempio calcoli ritenuti in via biliare) che richiedono uno specifico trattamento. In assenza di tali lesioni, si raccomanda il posizionamento di una protesi biliare plastica, senza effettuare sfinterotomia biliare, e conseguente rimozione della protesi biliare entro 4-8 settimane dal suo posizionamento. La sola sfinterotomia biliare è una strategia alternativa, specialmente nei pazienti anziani (Raccomandazione di grado B). Al momento della rimozione della protesi, una colangiografia e la pulizia dei dotti dovrebbero essere sempre eseguiti (Raccomandazione di grado D).*

Le fistole biliari sono, nella maggior parte dei casi, conseguenza di interventi chirurgici (colecistectomia, trapianto epatico, chirurgia epatica maggiore) o altri traumi. Il trattamento endoscopico è quasi sempre efficace, tranne che in presenza di una transezione del CBD; esso ha come obiettivo l'eliminazione del gradiente pressorio esistente tra l'albero biliare ed

il duodeno al fine di indurre il flusso della bile preferenzialmente attraverso la papilla nel duodeno, determinando così la chiusura della fistola biliare. Tutto ciò può essere ottenuto mediante protesizzazione biliare, sfinterotomia biliare o posizionamento di un sondino naso-biliare; queste due ultime opzioni non richiedono la ripetizione dell'ERCP dopo risoluzione della fistola biliare. La sfinterotomia biliare è associata con complicanze a breve e lungo termine nel 15% dei casi [140].

Sandha e collaboratori hanno proposto un algoritmo nel quale la sfinterotomia biliare era effettuata per trattare fistole biliari a bassa portata (ovvero fistole che richiedevano iniezione del mezzo di contrasto nei dotti biliari intraepatici per consentirne l'identificazione), mentre la protesizzazione temporanea (4-6 settimane) della via biliare principale era prevista per fistole biliari ad alta portata, o in presenza di concomitante stenosi biliare, quando c'era controindicazione alla sfinterotomia biliare o si registrava un inadeguato svuotamento del CBD dopo sfinterotomia biliare [141]. Questa strategia si rivelò efficace in più del 90% di 207 pazienti con fistola biliare sottoposti a terapia endoscopica. Due studi prospettici che includevano 56 pazienti hanno dimostrato che in assenza di stenosi biliare, la sfinterotomia (associata all'estrazione di calcoli biliari, se presenti) era seguita dalla chiusura della fistola biliare in circa il 90% dei pazienti; in uno studio, la guarigione era ritardata, con una media di 11 giorni [142, 143]. Un RCT, condotto su cani da esperimento, ha dimostrato che la protesizzazione biliare consentiva la chiusura di una fistola dal cistico post-colecistectomia in tempi più rapidi rispetto alla sfinterotomia biliare [144].

Diverse strategie nella protesizzazione biliare hanno portato a simili risultati in 2 RCT in cui globalmente, 112 su 115 (97%) pazienti furono trattati con successo: uno dei due studi valutò l'efficacia di una protesizzazione biliare di 4 settimane, utilizzando protesi biliari plastiche, rispettivamente, da 10 Fr o 7 Fr (dopo sfinterotomia biliare) [145]. L'altro studio mise a paragone l'efficacia del drenaggio biliare utilizzando, rispettivamente, protesi biliare plastica da 7 Fr, posizionata senza eseguire sfinterotomia biliare, e protesi biliare plastica da 10 Fr, posizionata dopo sfinterotomia biliare [8]. Un ampio studio retrospettivo ha trovato anomalie biliari in circa ¼ dei pazienti sottoposti a colangiografia durante l'ERCP eseguita per la rimozione della protesi biliare che era stata posizionata per la terapia di fistola biliare post-colecistectomia [146]. Queste consistevano in fango, o calcoli biliari, o fistola biliare persistente. Pertanto, è consigliabile eseguire sempre la colangiografia, con una bonifica del CBD mediante palloncino al momento della rimozione della protesi biliare durante ERCP, piuttosto che limitarsi alla sola rimozione della protesi.

#### **9.4 PROTESIZZAZIONE BILIARE TEMPORANEA PER COLEDOCO-LITIASI**

*In pazienti con calcoli biliari non rimovibili, il posizionamento di una protesi biliare in plastica è efficace nel breve termine per drenare la CBD; la protesizzazione biliare è frequentemente associata con la dissoluzione parziale (o anche completa) dei calcoli che facilita, poi, la successiva estrazione dei calcoli biliari nella maggior parte dei casi (Livello di evidenza 1-). L'aggiunta alla protesizzazione biliare di acido ursodesossicolico non fa aumentare il tasso di successo nella dissoluzione dei calcoli biliari (Livello di evidenza 1-), ma l'associazione di acido ursodesossicolico e terpene potrebbe essere efficace nell'aumentare il tasso di dissoluzione dei calcoli biliari dopo posizionamento di protesi biliare (Livello di evidenza 2-). Morbilità e mortalità sono elevate nel caso di protesizzazione biliare a lungo termine.*

*Se l'ERCP fallisce nella rimozione di calcoli biliari difficili o è controindicata, il posizionamento temporaneo (ad esempio 3 mesi) di una protesi biliare plastica dovrebbe essere preso in considerazione. Dopo il posizionamento di una protesi biliare plastica, il paziente e il suo medico curante dovrebbero essere avvertiti che, se usata a lungo termine, la protesizzazione biliare è associata ad un alto rischio di colangite (Raccomandazione di grado B). L'aggiunta alla protesizzazione biliare di acido ursodesossicolico e terpene andrebbe presa in considerazione in questi casi (Raccomandazione di grado D).*

L'estrazione dei calcoli biliari utilizzando le tecniche standard fallisce nel 5-10% dei casi, richiedendo litotrixxia, o dilatazione biliare pneumatica con dilatatori a palloncino di grosse dimensioni. Se queste tecniche falliscono, o non possono essere utilizzate (ad esempio per doppia terapia antiaggregante con farmaci che non possono essere sospesi) [70], la protesizzazione biliare è un'opzione alternativa efficace e rapida. Essa è efficace per drenare l'albero biliare ed è associata con parziale o totale dissoluzione dei calcoli biliari in più del 50% dei casi, facilitandone la successiva estrazione dal CBD [147-149]. La protesizzazione biliare dovrebbe essere solo temporanea, poiché le complicanze (incluse morte nel 6,7% - 16

dei casi) sono frequenti (34-40%) durante un lungo follow-up [150]. In uno studio prospettico, che includeva 20 pazienti, è stato proposto che la protesi a doppio "pigtail", da 7Fr, con il pigtail prossimale attorcigliato intorno al calcolo nel CBD, assicurava una più efficace litotrixxia (completa o parziale dissoluzione dei calcoli era stata riportata nel 70% dei pazienti al momento della seconda ERCP eseguita a 6 mesi di distanza dalla prima) [151]. Simili risultati sono stati riportati in uno studio retrospettivo più recente [152].

L'aggiunta dell'acido ursodesossicolico alla protesizzazione biliare si è dimostrata poco utile per aumentare la dissoluzione dei calcoli biliari in un RCT [153]. Due studi non controllati hanno ipotizzato che l'associazione di una soluzione di terpene ed acido ursodesossicolico alla protesizzazione biliare possa far aumentare la dissoluzione dei calcoli biliari [149, 154].

## **10. USO DELLE LINEE GUIDA**

Le linee guida dell'ESGE rappresentano un'opinione condivisa sulla miglior pratica medica che si basa sull'evidenza disponibile al momento della loro preparazione. Esse possono non essere applicabili in tutte le situazioni e dovrebbero essere interpretate alla luce delle condizioni cliniche in cui si opera e delle risorse disponibili. Ulteriori studi clinici controllati potrebbero essere necessari per chiarire le affermazioni contenute in questa linea guida, ed una revisione può essere necessaria se nuovi dati appariranno. Valutazioni cliniche possono giustificare una condotta procedurale differente da quella proposta da queste raccomandazioni. Le linee guida dell'ESGE intendono essere uno strumento educativo utile per fornire informazioni che possano assistere gli endoscopisti nel prendersi cura dei loro pazienti. Esse non sono regole e non sono state elaborate per stabilire standard legali di cura o per incoraggiare, scoraggiare sostenere o richiedere un particolare trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. DUMONCEAU JM, HERESBACH D, DEVIERE J ET AL. Biliary stents: models and methods for endoscopic stenting. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. Endoscopy* 2011; 43: 617-626.
2. DUMONCEAU JM, RIPHAUS A, APARICIO JR ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy* 2010; 42: 960-974.
3. DUMONCEAU J-M, POLKOWSKI M, LARGHI A ET AL. Indications, results and clinical impact of EUS-guided sampling in Gastroenterology: ESGE Clinical Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 1-16.
4. HARBOUR R, MILLER J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-336.
5. ARTIFON ELA, SAKAI P, ISHIOKA S ET AL. Endoscopic sphincterotomy before deployment of covered metal stent is associated with greater complication rate: a prospective randomized control trial. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 815-819.
6. GIORGIO PD, LUCA LD. Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1212-1214.
7. HUI C-K, LAI K-C, YUEN M-F ET AL. Does the addition of endoscopic sphincterotomy to stent insertion improve drainage of the bile duct in acute suppurative cholangitis?. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 500-504.
8. MAVROGIANNIS C, LIATSOS C, PAPANIKOLAOU IS ET AL. Biliary stenting alone versus biliary stenting plus sphincterotomy for the treatment of post-laparoscopic cholecystectomy biliary leaks: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 405-409.
9. BANERJEE N, HILDEN K, BARON TH ET AL. Endoscopic biliary sphincterotomy is not required for transpapillary SEMS placement for biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 591-595.
10. MOSS AC, MORRIS E, MAC MATHUNA P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Reviews* 2006; (02) CD004200. Updated March 2009.
11. REY JF, BEILENHOF U, NEUMANN CS ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electro-surgical units. *Endoscopy* 2010; 42: 764-772.
12. TRINGALI A, MUTIGNANI M, MILANO A ET AL. No difference between supine and prone position for ERCP in conscious sedated patients: a prospective randomized study. *Endoscopy* 2008; 40: 93-97.
13. WILLIAMS EJ, TAYLOR S, FAIRCLOUGH P ET AL. Are we meeting the standards set for endoscopy? Results of a large-scale prospective survey of endoscopic retrograde cholangio-pancreatograph practice. *Gut* 2007; 56: 821-829.
14. VARADARAJULU S, KILGORE ML, WILCOX CM ET AL. Relationship among hospital ERCP volume, length of stay, and technical outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 338-347.
15. RAYMONDOS K, PANNING B, BACHEM I ET AL. Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation and general anesthesia. *Endoscopy* 2002; 34: 721-726.
16. ETZKORN KP, DIAB F, BROWN RD ET AL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography under general anesthesia: indications and results. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 363-367.
17. RAMIREZ FC, DENNERT B, SANOWSKI RA. Success of repeat ERCP by the same endoscopist. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 58-61.
18. CHOUDARI CP, SHERMAN S, FOGEL EL ET AL. Success of ERCP at a referral center after a previously unsuccessful attempt. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 478-483.
19. MARANKI J, HERNANDEZ AJ, ARSLAN B ET AL. Interventional endoscopic ultrasound-guided cholangiography: long-term experience of an emerging alternative to percutaneous transhepatic cholangiography. *Endoscopy* 2009; 41: 532-538.
20. ENGLAND RE, MARTIN DF, MORRIS J ET AL. A prospective randomised multicentre trial comparing 10 Fr Teflon Tannenbaum stents with 10 Fr polyethylene Cotton-Leung stents in patients with malignant common duct strictures. *Gut* 2000; 46: 395-400.
21. VAN BERKEL A-M, HUIBREGTSE IL, BERGMAN JJGHM ET AL. A prospective randomized trial of Tannenbaum-type Teflon-coated stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 213-217.
22. VAN BERKEL AM, BOLAND C, REDEKOP WK ET AL. A prospective randomized trial of Teflon versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Endoscopy* 1998; 30: 681-686.
23. ISAYAMA H, KOMATSU Y, TSUJINO T ET AL. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" Diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53: 729-734.
24. KATSINELOS P, KOUNTOURAS J, PAROUTOGLU G ET AL. Uncovered Hanaro versus Luminex metal stents for palliation of malignant biliary strictures. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 539-545.
25. LOEW BJ, HOWELL DA, SANDERS MK ET AL. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 445-453.

26. SHAH RJ, HOWELL DA, DESILETS DJ ET AL. Multicenter randomized trial of the spiral Z-stent compared with the Wallstent for malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 830-836.
27. BALLINGER AB, MCHUGH M, CATNACH SM ET AL. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-470.
28. ABRAHAM NS, BARKUN JS, BARKUN AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 835-841.
29. LUMAN W, CULL A, PALMER KR. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 481-484.
30. WESTON BR, ROSS WA, WOLFF RA ET AL. Rate of bilirubin regression after stenting in malignant biliary obstruction for the initiation of chemotherapy: how soon should we repeat endoscopic retrograde cholangiopancreatography?. *Cancer* 2008; 112: 2417-2423.
31. MOSS AC, MORRIS E, LEYDEN J ET AL. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 213-221.
32. ARTIFON ELA, SAKAI P, CUNHA JEM ET AL. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2031-2037.
33. MOSS AC, MORRIS E, LEYDEN J ET AL. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1119-1124.
34. SCHMASSMANN A, VON GUNTEN E, KNUCHEL J ET AL. Wallstents versus plastic stents in malignant biliary obstruction: effects of stent patency of the first and second stent on patient compliance and survival. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 654-659.
35. YEOH KG, ZIMMERMAN MJ, CUNNINGHAM JT ET AL. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 466-471.
36. YOON W, RYU J, YANG K ET AL. A comparison of metal and plastic stents for the relief of jaundice in unresectable malignant biliary obstruction in Korea: an emphasis on cost-effectiveness in a country with a low ERCP cost. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 284-289.
37. SPEER AG, COTTON PB, MACRAE KD. Endoscopic management of malignant biliary obstruction: stents of 10 French gauge are preferable to stents of 8 French gauge. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 412-417.
38. SHERMAN S, LEHMAN G, EARLE E ET AL. Multicenter randomized trial of 10 French versus 11.5 French plastic stents for malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 396.
39. KADAKIA SC, STARNES E. Comparison of 10 French gauge stent with 11.5 French gauge stent in patients with biliary tract diseases. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 454-459.
40. PEREIRA-LIMA JC, JAKOBS R, MAIER M ET AL. Endoscopic biliary stenting for the palliation of pancreatic cancer: results, survival predictive factors, and comparison of 10-French with 11.5-French gauge stents. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2179-2184.
41. SEITZ U, VADEYAR H, SOEHENDRA N. Prolonged patency with a new-design Teflon biliary prosthesis. *Endoscopy* 1994; 26: 478-482.
42. TERRUZZI V, COMIN U, DE GRAZIA F ET AL. Prospective randomized trial comparing Tannenbaum Teflon and standard polyethylene stents in distal malignant biliary stenosis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 23-27.
43. TRINGALI A, MUTIGNANI M, PERRI V ET AL. A prospective, randomized multicenter trial comparing DoubleLayer and polyethylene stents for malignant distal common bile duct strictures. *Endoscopy* 2003; 35: 992-997.
44. DUA K, REDDY N, RAO V ET AL. Impact of reducing duodenobiliary reflux on biliary stent patency: an in vitro evaluation and a prospective randomized clinical trial that used a biliary stent with an antireflux valve. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 819-828.
45. LAWRENCE C, ROMAGNUOLO J, PAYNE KM ET AL. Low symptomatic premature stent occlusion of multiple plastic stents for benign biliary strictures: comparing standard and prolonged stent change intervals. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 558-563.
46. GALANDI D, SCHWARZER G, BASSLER D ET AL. Ursodeoxycholic acid and/or antibiotics for prevention of biliary stent occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (03) CD003043.
47. MATSUDA Y, SHIMAKURA K, AKAMATSU T. Factors affecting the patency of stents in malignant biliary obstructive disease: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 843-849.
48. KULLMAN E, FROZANPOR F, SÖDERLUND C ET AL. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 915-923.
49. TELFORD JJ, CARR-LOCKE DL, BARON TH ET AL. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 907-914.
50. LAI EC, MOK FP, FAN ST ET AL. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994; 81: 1195-1198.

51. VAN DER GAAG NA, RAUWS EAJ, VAN EIJCK CHJ ET AL. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-137.
52. WANG Q, GURUSAMY KS, LIN H ET AL. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (03) CD005444.
53. MOTTE S, DEVIERE J, DUMONCEAU JM ET AL. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101: 1374-1381.
54. CHEN VK, ARGUEDAS MR, BARON TH. Expandable metal biliary stents before pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a Monte-Carlo decision analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1229-1237.
55. KAHALEH M, BROCK A, CONAWAY MR ET AL. Covered self-expandable metal stents in pancreatic malignancy regardless of resectability: a new concept validated by a decision analysis. *Endoscopy* 2007; 39: 319-324.
56. MULLEN JT, LEE JH, GOMEZ HF ET AL. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1094-1104 ; discussion 1104-1105.
57. WASAN SM, ROSS WA, STAERKEL GA ET AL. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2056-2061.
58. SIRIWARDANA HPP, SIRIWARDANA AK. Systematic appraisal of the role of metallic endobiliary stents in the treatment of benign bile duct stricture. *Ann Surg* 2005; 242: 10-19.
59. CANNON ME, CARPENTER SL, ELTA GH ET AL. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 27-33.
60. FUSAROLI P, MANTA R, FEDELI P ET AL. The influence of endoscopic biliary stents on the accuracy of endoscopic ultrasound for pancreatic head cancer staging. *Endoscopy* 2007; 39: 813-817.
61. KAASSIS M, BOYER J, DUMAS R ET AL. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 178-182.
62. CATALANO MF, GEENEN JE, LEHMAN GA ET AL. "Tannenbaum" Teflon stents versus traditional polyethylene stents for treatment of malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 354-358.
63. PRAT F, CHAPAT O, DUCOT B ET AL. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 1-7.
64. KNYRIM K, WAGNER HJ, PAUSCH J ET AL. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 1993; 25: 207-212.
65. ALLISON MC, SANDOE JAT, TIGHE R ET AL. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009; 58: 869-880.
66. DUMONCEAU J-M, DEVIERE J, CREMER M. A new method of achieving deep cannulation of the common bile duct during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1998; 30: S80.
67. DUMONCEAU J-M, ANDRIULLI A, DEVIERE J ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515.
68. DUMONCEAU J-M, RIGAUX J, KAHALEH M ET AL. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a practice survey. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 934-939.
69. COTTON P, GARROW D, GALLAGHER J ET AL. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 80-88.
70. BOUSTIÈRE C, VEITCH AM, VANBIERVELIET G ET AL. Endoscopy and antiplatelet agents. ESGE Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445-61.
71. VAN OS EC, KAMATH PS, GOSTOUT CJ ET AL. Gastroenterological procedures among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 536-543.
72. VEITCH AM, BAGLIN TP, GERSHLICK AH ET AL. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57: 1322-1329.
73. ARHAN M, ODEMIŞ B, PARLAK E ET AL. Migration of biliary plastic stents: experience of a tertiary center. *Surg Endosc* 2009; 23: 769-775.
74. HO H, MAHAJAN A, GOSAIN S ET AL. Management of complications associated with partially covered biliary metal stents. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 516-522.
75. TRAINA M, TARANTINO I, BARRESI L ET AL. Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: A preliminary study. *Liver Transpl* 2009; 15: 1493-1498.
76. FAMILIARI P, BULAJIC M, MUTIGNANI M ET AL. Endoscopic removal of malfunctioning biliary self-expandable metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 903-910.
77. JOHANSON JF, SCHMALZ MJ, GEENEN JE. Incidence and risk factors for biliary and pancreatic stent migration. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 341-346.

78. BUENO JT, GERDES H, KURTZ RC. Endoscopic management of occluded biliary Wallstents: a cancer center experience. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 879-884.
79. ROGART JN, BOGHOS A, ROSSI F ET AL. Analysis of endoscopic management of occluded metal biliary stents at a single tertiary care center. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 676-682.
80. THAM TC, CARR-LOCKE DL, VANDERVOORT J ET AL. Management of occluded biliary Wallstents. *Gut* 1998; 42: 703-707.
81. CHO JH, JEON TJ, PARK JY ET AL. Comparison of outcomes among secondary covered metallic, uncovered metallic, and plastic biliary stents in treating occluded primary metallic stents in malignant distal biliary obstruction. *Surg Endosc* 2011; 25: 475-482.
82. TOGAWA O, KAWABE T, ISAYAMA H ET AL. Management of occluded uncovered metallic stents in patients with malignant distal biliary obstructions using covered metallic stents. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 546-549.
83. FUMEX F, COUMAROS D, NAPOLEON B ET AL. Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from a prospective multicenter evaluation. *Endoscopy* 2006; 38: 787-792.
84. ORNELLAS LC, STEFANIDIS G, CHUTTANI R ET AL. Covered Wallstents for palliation of malignant biliary obstruction: primary stent placement versus reintervention. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 676-683.
85. SUK KT, KIM HS, KIM JW ET AL. Risk factors for cholecystitis after metal stent placement in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 522-529.
86. YOON WJ, LEE JK, LEE KH ET AL. A comparison of covered and uncovered Wallstents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 996-1000.
87. ISAYAMA H, KAWABE T, NAKAI Y ET AL. Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1148-1153.
88. GOSAIN S, BONATTI H, SMITH L ET AL. Gallbladder stent placement for prevention of cholecystitis in patients receiving covered metal stent for malignant obstructive jaundice: a feasibility study. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2406-2411.
89. AKAMATSU N, SUGAWARA Y, OSADA H ET AL. Diagnostic accuracy of multidetector-row computed tomography for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 731-737.
90. PARK HS, LEE JM, CHOI J-Y ET AL. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 396-405.
91. CHOI J-Y, KIM M-J, LEE JM ET AL. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1448-1457.
92. MASSELLI G, MANFREDI R, VECCHIOLI A ET AL. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Eur Radiol* 2008; 18: 2213-2221.
93. FRITSCHER-RAVENS A, BROERING DC, KNOEFEL WT ET AL. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 45-51.
94. LARGHI A, LECCA PG, ARDITO F ET AL. Evaluation of hilar biliary strictures by using a newly developed forward-viewing therapeutic echoendoscope: preliminary results of an ongoing experience. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 356-360.
95. LEE SH, PARK JK, YOON WJ ET AL. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3948-3955.
96. SALUJA SS, GULATI M, GARG PK ET AL. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 944-950 e943.
97. PAIK WH, PARK YS, HWANG J-H ET AL. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 55-62.
98. CHANG WH, KORTAN P, HABER GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354-362.
99. GELLER A. Klatskin tumor – palliative therapy: the jury is still out or may be not yet in. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 63-65.
100. COTTON PB. Income and outcome metrics for the objective evaluation of ERCP and alternative methods. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 283-290.
101. VOGL TJ, SCHWARZ WO, HELLER M ET AL. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol* 2006; 16: 2317-2325.
102. CHA JH, HAN JK, KIM TK ET AL. Preoperative evaluation of Klatskin tumor: accuracy of spiral CT in determining vascular invasion as a sign of unresectability. *Abdom Imaging* 2000; 25: 500-507.
103. MUGGLI D, MÜLLER MA, KARLO C ET AL. A simple method to approximate liver size on cross-sectional images using living liver models. *Clin Radiol* 2009; 64: 682-689.
104. HINTZE RE, ABOU-REBYEH H, ADLER A ET AL. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 40-46.

105. VIENNE A, HOBEIKA E, GOUYA H ET AL. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 728-735.
106. DEVIÈRE J, BAIZE M, DE TOEUF J ET AL. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 95-101.
107. POLYDOROU AA, CHISHOLM EM, ROMANOS AA ET AL. A comparison of right versus left hepatic duct endoprosthesis insertion in malignant hilar biliary obstruction. *Endoscopy* 1989; 21: 266-271.
108. FREEMAN ML, OVERBY C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 41-49.
109. SINGH V, SINGH G, VERMA GR ET AL. Contrast-free unilateral endoscopic palliation in malignant hilar biliary obstruction: new method. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 589-592.
110. İNAL M, AKGÜL E, AKSUNGUR E ET AL. Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction: unilobar versus bilobar drainage. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1409-1416.
111. NAITOH I, OHARA H, NAKAZAWA T ET AL. Unilateral versus bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 552-557.
112. BANERJEE S, SHEN B, BARON TH ET AL. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 791-798.
113. WAGNER HJ, KNYRIM K, VAKIL N ET AL. Plastic endoprosthesis versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993; 25: 213-218.
114. PERDUE DG, FREEMAN ML, DISARIO JA ET AL. Plastic versus self-expanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: a prospective multicenter observational cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1040-1046.
115. NGUYEN-TANG T, DUMONCEAU J-M. A new method to facilitate bilateral hepatic duct drainage: simultaneous insertion of two thin 6-Fr self-expandable metal stents. *Endoscopy* 2011; 43 (Suppl. 02) E24-E25.
116. SALEEM A, BARON TH, GOSTOUT CJ. Large-diameter therapeutic channel duodenoscope to facilitate simultaneous deployment of side-by-side self-expandable metal stents in hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 628-631.
117. ORTNER MEJ, CACA K, BERR F ET AL. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355-1363.
118. ZOEPF T, JAKOBS R, ARNOLD JC ET AL. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426-2430.
119. GERHARDT T, RINGS D, HÖBLINGER A ET AL. Combination of bilateral metal stenting and trans-stent photodynamic therapy for palliative treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 28-32.
120. WANG L-W, LI L-B, LI Z-S ET AL. Self-expandable metal stents and trans-stent light delivery: are metal stents and photodynamic therapy compatible?. *Lasers Surg Med* 2008; 40: 651-659.
121. DUMONCEAU JM, DEVIÈRE J. Self-expandable metal stents. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 109-130.
122. VAN BOECKEL PGA, VLEGGAR FP, SIERSEMA PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2009; 9: 96.
123. CATALANO MF, LINDER JD, GEORGE S ET AL. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 945-952.
124. DRAGANOV P, HOFFMAN B, MARSH W ET AL. Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 680-686.
125. POZSÁR J, SAHIN P, LÁSZLÓ F ET AL. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 118-123.
126. NGUYEN-TANG T, DUMONCEAU J-M. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 281-298.
127. KUZELA L, OLTMAN M, SUTKA J ET AL. Prospective follow-up of patients with bile duct strictures secondary to laparoscopic cholecystectomy, treated endoscopically with multiple stents. *Hepato-Gastroenterology* 2005; 52: 1357-1361.
128. MORELLI G, FAZEL A, JUDAH J ET AL. Rapid-sequence endoscopic management of posttransplant anastomotic biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 879-885.
129. COSTAMAGNA G, TRINGALI A, MUTIGNANI M ET AL. Endotherapy of postoperative biliary strictures with multiple stents: results after more than 10 years of follow-up. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 551-557.
130. TABIBIAN JH, ASHAM EH, HAN S ET AL. Endoscopic treatment of postorthotopic liver transplantation anastomotic biliary strictures with maximal stent therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 505-512.
131. BEHM B, BROCK A, CLARKE BW ET AL. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2009; 41: 547-551.

132. CHAPUT U, SCATTON O, BICHARD P ET AL. Temporary placement of partially covered self-expandable metal stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1167-1174.
133. KAHALEH M, BEHM B, CLARKE BW ET AL. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? (with video). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 446-454.
134. SAUER B, REGAN K, SRINIVASAN I ET AL. Placement of covered self-expandable metal stents (CSEMS) in benign biliary strictures (BBS): eight years of experience. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB110-AB111.
135. KIEHNE K, FÖLSCH UR, NITSCHKE R. High complication rate of bile duct stents in patients with chronic alcoholic pancreatitis due to noncompliance. *Endoscopy* 2000; 32: 377-380.
136. MAHAJAN A, HO H, SAUER B ET AL. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 303-309.
137. CAHEN DL, RAUWS EA, GOUMA DJ ET AL. Removable fully covered self-expandable metal stents in the treatment of common bile duct strictures due to chronic pancreatitis: a case series. *Endoscopy* 2008; 40: 697-700.
138. BOURKE MJ, ELFANT AB, ALHALEL R ET AL. Sphincterotomy-associated biliary strictures: features and endoscopic management. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 494-499.
139. COSTAMAGNA G, PANDOLFI M, MUTIGNANI M ET AL. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 162-168.
140. SUGIYAMA M, ATOMI Y. Risk factors predictive of late complications after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term (more than 10 years) follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2763-2767.
141. SANDHA GS, BOURKE MJ, HABER GB ET AL. Endoscopic therapy for bile leak based on a new classification: results in 207 patients. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 567-574.
142. AKSOZ K, UNSAL B, YORUK G ET AL. Endoscopic sphincterotomy alone in the management of low-grade biliary leaks due to cholecystectomy. *Dig Endosc* 2009; 21: 158-161.
143. LLACH J, BORDAS JM, ELIZALDE JI ET AL. Sphincterotomy in the treatment of biliary leakage. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1496-1498.
144. MARKS JM, PONSKY JL, SHILLINGSTAD RB ET AL. Biliary stenting is more effective than sphincterotomy in the resolution of biliary leaks. *Surg Endosc* 1998; 12: 327-330.
145. KATSINELOS P, KOUNTOURAS J, PAROUTOGLOU G ET AL. A comparative study of 10-Fr vs. 7-Fr straight plastic stents in the treatment of postcholecystectomy bile leak. *Surg Endosc* 2008; 22: 101-106.
146. COTÉ GA, ANSTAS M, SHAH S ET AL. Findings at endoscopic retrograde cholangiopancreatography after endoscopic treatment of postcholecystectomy bile leaks. *Surg Endosc* 2010; 24: 1752-1756.
147. BERGMAN JJ, RAUWS EA, TIJSSEN JG ET AL. Biliary endoprotheses in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: report on 117 patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 195-201.
148. CHAN AC, NG EK, CHUNG SC ET AL. Common bile duct stones become smaller after endoscopic biliary stenting. *Endoscopy* 1998; 30: 356-359.
149. HAN J, MOON JH, KOO HC ET AL. Effect of biliary stenting combined with ursodeoxycholic acid and terpene treatment on retained common bile duct stones in elderly patients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2418-2421.
150. PISELLO F, GERACI G, LI VOLSI F ET AL. Permanent stenting in "unextractable" common bile duct stones in high risk patients. A prospective randomized study comparing two different stents. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 857-863.
151. JAIN SK, STEIN R, BHUVA M ET AL. Pigtail stents: an alternative in the treatment of difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 490-493.
152. HORIUCHI A, NAKAYAMA Y, KAJIYAMA M ET AL. Biliary stenting in the management of large or multiple common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1200-1203 e1202.
153. KATSINELOS P, KOUNTOURAS J, PAROUTOGLOU G ET AL. Combination of endoprotheses and oral ursodeoxycholic acid or placebo in the treatment of difficult to extract common bile duct stones. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 453-459.
154. SOMERVILLE KW, ELLIS WR, WHITTEN BH ET AL. Stones in the common bile duct: experience with medical dissolution therapy. *Postgrad Med J* 1985; 61: 313-316.