

# Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline

Pier Alberto Testoni<sup>1</sup>, Alberto Mariani<sup>1</sup>, Lars Aabakken<sup>2</sup>, Marianna Arvanitakis<sup>3</sup>, Erwan Bories<sup>4</sup>, Guido Costamagna<sup>5</sup>, Jacques Devière<sup>3</sup>, Mario Dinis-Ribeiro<sup>6</sup>, Jean-Marc Dumonceau<sup>7</sup>, Marc Giovannini<sup>4</sup>, Tibor Gyokeres<sup>8</sup>, Michael Hafner<sup>9</sup>, Jorma Halttunen<sup>10</sup>, Cesare Hassan<sup>11</sup>, Luis Lopes<sup>12</sup>, Ioannis S. Papanikolaou<sup>13</sup>, Tony C. Tham<sup>14</sup>, Andrea Tringali<sup>5</sup>, Jeanin van Hooft<sup>15</sup>, Earl J. Williams<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Division of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy, Vita-Salute San Raffaele University–San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

<sup>2</sup> Department of Medicine, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology, Hepatopancreatology and Digestive Oncology, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

<sup>4</sup> Endoscopic Unit, Paoli-Calmettes Institute, Marseilles, France

<sup>5</sup> Digestive Endoscopy Unit, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

<sup>6</sup> Department of Gastroenterology, Instituto Portugues de Oncologia, Porto, Portugal

<sup>7</sup> Gedyt Endoscopy Center, Buenos Aires, Argentina

<sup>8</sup> Department of Gastroenterology, State Health Centre, Budapest, Hungary

<sup>9</sup> Department of Internal Medicine, St. Elisabeth Hospital, Vienna, Austria

<sup>10</sup> Department of Gastrointestinal and General Surgery, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

<sup>11</sup> Department of Gastroenterology, Nuovo Regina Margherita Hospital, Rome, Italy

<sup>12</sup> Department of Gastroenterology, Hospital of Santa Luzia, Viana do Castelo, Portugal

<sup>13</sup> Hepatogastroenterology Unit, 2nd Department of Internal Medicine and Research Unit, Attikon University General Hospital, University of Athens, Greece

<sup>14</sup> Division of Gastroenterology, Ulster Hospital, Belfast, Northern Ireland

<sup>15</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

<sup>16</sup> Department of Gastroenterology, Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth,

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108641> Published online: 2016 Endoscopy

Corresponding author: Pier Alberto Testoni

---

## Tecniche di incannulazione papillare e di sfinterotomia in ERCP: linee guida cliniche della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE)

Traduzione a cura di Roberto Di Mitri\*, Carmelo Luigiano\*\* e Romano Sassatelli\*\*\*

\* Endoscopy Unit ISMETT/UPMC - Palermo, Italy

\*\* UOC di Gastroenterologia ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

\*\*\* SC di Gastroenterologia-Endoscopia Digestiva Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

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

Questa linea guida rappresenta la posizione ufficiale della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (European Society of Gastrointestinal Endoscopy: ESGE). Essa fornisce consigli pratici su come ottenere con successo l'incannulazione e la sfinterotomia con il minimo rischio per il paziente. Il grading delle raccomandazioni e delle valutazioni (GRADE system) è stato utilizzato per definire la forza delle raccomandazioni e la qualità delle evidenze.

A B B R E V I A Z I O N I	
<b>ASGE</b>	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
<b>CBD</b>	Common bile duct
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CT</b>	Computed tomography
<b>DGW</b>	Double-guidewire
<b>EPBD</b>	Endoscopic papillary balloon dilation
<b>ERCP</b>	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
<b>ESGE</b>	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
<b>EST</b>	Endoscopic sphincterotomy
<b>EUS</b>	Endoscopic ultrasound
<b>EUS-BD</b>	Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage
<b>IOES</b>	intraoperative endoscopic sphincterotomy
<b>MRCP</b>	Magnetic resonance cholangiopancreatography
<b>NSAID</b>	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
<b>PAD</b>	Periampullary diverticulum
<b>PEP</b>	Post-ERCP pancreatitis
<b>PES</b>	Preoperative endoscopic sphincterotomy
<b>PGW</b>	Pancreatic guidewire
<b>PPDS</b>	Precut over a pancreatic duct stent
<b>PTBD</b>	Percutaneous transhepatic biliary drainage
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>RCT</b>	Randomized controlled trial
<b>RR</b>	Relative risk or risk ratio
<b>SGW</b>	Single-guidewire
<b>SOD</b>	Sphincter of Oddi dysfunction

## ● RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

- 1) L'ESGE suggerisce che l'incannulazione biliare difficile venga definita dalla presenza di uno o più dei seguenti criteri:
  - più di 5 contatti con la papilla durante i tentativi di incannulazione;
  - più di 5 minuti trascorsi dopo la visualizzazione della papilla per l'incannulazione;
  - più di un'incannulazione o opacizzazione del dotto pancreatico non voluta (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

- 2) L'ESGE raccomanda per l'incannulazione biliare primaria la tecnica filo-guidata in quanto riduce il rischio di pancreatite post ERCP (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 3) L'ESGE raccomanda, nei pazienti con incannulazione biliare difficile e ripetuti accessi involontari nel dotto pancreatico principale, di utilizzare la tecnica di incannulazione biliare previa incannulazione pancreatica con filo-guida. L'ESGE raccomanda, in tali casi, di tentare il posizionamento di una protesi pancreatica profilattica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 4) L'ESGE raccomanda la fistulotomia con ago come tecnica preferibile di precut (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).  
L'ESGE suggerisce che il precut debba essere utilizzato solo da endoscopisti che raggiungono un'incannulazione biliare selettiva in più dell'80% dei casi utilizzando le normali tecniche di incannulazione (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).  
Quando l'accesso al dotto pancreatico è facile da ottenere, l'ESGE suggerisce il posizionamento di una protesi pancreatica prima del precut (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).
- 5) L'ESGE raccomanda che nei pazienti con una papilla piccola che risulta difficile da incannulare, se si verifica un inserimento accidentale del filo guida nel dotto pancreatico, dovrebbe essere presa in considerazione la sfinterotomia biliare trans-pancreatica (TPBS, transpancreatic biliary sphincterotomy) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).  
Nei pazienti in cui si effettua una TPBS, l'ESGE suggerisce il posizionamento di una protesi pancreatica profilattica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 6) L'ESGE raccomanda di utilizzare la corrente mista per la sfinterotomia piuttosto che la corrente di taglio puro da sola, in quanto vi è una diminuzione del rischio di sanguinamento lieve (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 7) L'ESGE suggerisce la dilatazione endoscopica papillare (EPBD) in alternativa alla sfinterotomia per l'estrazione di calcoli della via biliare principale di dimensioni minori di 8 mm, in pazienti senza controindicazioni anatomiche o cliniche, soprattutto in presenza di coagulopatia o anatomia alterata (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 8) L'ESGE sconsiglia la sfinterotomia biliare di routine per i pazienti che devono essere sottoposti a sfinterotomia pancreatica e suggerisce che venga riservata ai pazienti in cui vi è prova di coesistente ostruzione del dotto biliare o disfunzione dello sfintere di Oddi di pertinenza biliare (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).
- 9) Nei pazienti con diverticolo periampollare (PAD, periampullary diverticulum) e incannulazione difficile, l'ESGE suggerisce che il posizionamento di una protesi pancreatica, seguito da una sfinterotomia con precut, o la fistulotomia con ago, sono opzioni corrette per ottenere l'incannulazione con successo (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).  
L'ESGE suggerisce che la sfinterotomia è sicura nei pazienti con PAD. Nei casi in cui la sfinterotomia è tecnicamente difficile per la presenza di un PAD, la rimozione di calcoli di grandi dimensioni può essere facilitata da una piccola sfinterotomia combinata con l'EPBD o dall'EPBD solamente (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).
- 10) Per l'incannulazione della papilla minor, l'ESGE suggerisce di utilizzare l'incannulazione con filo-guida, con o senza mezzo di contrasto, e la sfinterotomia con un sfinterotomo pull-type o con ago da precut su una protesi in plastica (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**). Quando l'incannulazione della papilla minor è difficile, l'ESGE suggerisce l'iniezione di secretina, che può essere preceduta dallo spruzzo di blu di metilene nel duodeno (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).
- 11) Nei pazienti con coledocolitiasi candidati a colecistectomia in elezione, l'ESGE suggerisce l'ERCP intraoperatoria con rendez-vous laparo-endoscopico (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).  
L'ESGE suggerisce che in caso di insuccesso dell'incannulazione biliare con approccio retrogrado standard, per ottenere l'accesso biliare può essere utilizzato l'inserimento di un filo guida per via anterograda con approccio percutaneo o econdoscopico (EUS)-guidato (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

- 12) L'ESGE suggerisce che nei pazienti con gastrectomia tipo Billroth II, l'ERCP debba essere eseguita in centri di riferimento, con endoscopia a visione laterale come prima opzione; gli endoscopi a visione frontale (gastroscopi, colonscopi pediatrici ed enteroscopi) rappresentano la seconda scelta in caso di fallimento (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

In tali pazienti l'ESGE consiglia, per l'incannulazione bilio-pancreatica, un catetere standard da ERCP o uno sfinterotomo invertito con o senza filo-guida (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

La EPBD è suggerita come alternativa alla sfinterotomia per l'estrazione di calcoli (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Nei pazienti con anatomia post-chirurgica complessa, l'ESGE suggerisce l'invio del paz ad un centro dove è utilizzata la tecnica di enteroscopia device-assistita (**raccomandazione debole, evidenza di qualità scarsa**).

## ● INTRODUZIONE

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography) con sfinterotomia biliare e/o pancreatica è diventata l'opzione terapeutica preferita per molte patologie bilio-pancreatiche.

L'ERCP richiede l'incannulazione profonda attraverso la papilla major (Papilla di Vater) del dotto biliare comune e/o del dotto pancreatico principale. L'incannulazione della papilla può essere problematica: fallisce fino al 18% dei casi [2] anche se questo accade in meno del 5% in mani esperte [2]. Anche l'incannulazione del dotto pancreatico può essere difficile in alcuni casi. Un'incannulazione difficile porta ad una prolungata manipolazione papillare con ripetuti tentativi con o senza iniezione di contrasto nel sistema duttale pancreatico con aumento del rischio di pancreatite post-ERCP (PEP). Inoltre nei pazienti con fattori di rischio per la PEP (giovane età, sesso femminile) l'effetto di molteplici tentativi di incannulazione è addizionale.

L'obiettivo di queste linee guida, commissionate dall'ESGE, è quello di fornire consigli pratici su come ottenere l'incannulazione e effettuare la sfinterotomia con il minimo rischio per il paziente. Esse prendono in considerazione le strategie per l'incannulazione biliare e pancreatica, gli interventi sulla papilla major e minor e l'approccio ottimale per i pazienti con anatomia alterata.

## ● METODI

L'ESGE ha commissionato questa linea guida e ha nominato un Leader (P.A.T.) che ha invitato gli autori elencati a partecipare allo sviluppo del progetto. Le domande chiave sono state preparate dal gruppo di coordinamento (P.A.T., A.M.) e discusse ed approvate dagli altri membri invitati nel corso di una riunione preparatoria. Il processo di sviluppo della linea guida ha incluso incontri e discussioni on-line tra i membri del comitato da Ottobre 2014 a Ottobre 2015. Sono stati formati dei sottogruppi, ciascuno responsabile di una serie di domande chiave. Una ricerca della letteratura su PubMed / MEDLINE, Cochrane Library, Embase ed internet è stata eseguita dagli autori per i lavori pubblicati fino a giugno 2015 sull'argomento in questione. La ricerca si è concentrata su studi randomizzati controllati prospettici (RCT) e meta-analisi pubblicati in estenso. Le analisi retrospettive e le serie di casi sono anche state incluse se affrontavano argomenti non trattati dagli studi prospettici. Per outcomes importanti, gli articoli sono stati individualmente valutati mediante la classificazione GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) per valutare il livello di evidenza e il grado di raccomandazione [3]. Ogni sottogruppo ha sviluppato delle bozze di proposta che sono state discusse via e-mail e poi presentate ai membri della commissione per la discussione generale nel corso di una riunione tenutasi nel mese di luglio 2015 (Oslo, Norvegia). Dopo l'accordo sulla versione finale, il manoscritto è stato revisionato da due esperti selezionati dal Consiglio dell'ESGE e quindi inviato a tutte le società affiliate all'ESGE e ai membri individuali per i loro commenti.

## ● RACCOMANDAZIONI E STATEMENTS

### 1. DEFINIZIONE DI INCANNULAZIONE BILIARE DIFFICILE

L'ESGE suggerisce che l'incannulazione biliare difficile venga definita dalla presenza di uno o più dei seguenti criteri: più di 5 contatti con la papilla durante i tentativi di incannulazione; più di 5 minuti trascorsi dopo la visualizzazione della papilla per l'incannulazione; più di una involontaria incannulazione o opacizzazione del dotto pancreatico (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

L'incannulazione selettiva del dotto biliare comune è un prerequisito per eseguire con successo interventi terapeutici biliari. L'incannulazione difficile è ampiamente accettata come fattore di rischio per eventi avversi ed i paragrafi seguenti cercano di definire le peculiarità della incannulazione difficile.

#### 1.1 QUAL È LA DEFINIZIONE DI INCANNULAZIONE BILIARE DIFFICILE?

##### Riassunto delle evidenze

La definizione di incannulazione biliare difficile varia ampiamente tra gli studi e non esiste consenso sulla definizione. La maggior parte degli studi ha definito l'incannulazione difficile in base al numero minimo di tentativi (tipicamente da 5 a 15) o al tempo necessario per incannulare (da più di 5 fino a 20 minuti). In alcuni studi prospettici, è stato utilizzato il cut-off di 10 tentativi in quanto potrebbe essere un fattore di rischio indipendente della PEP [4-6]. Oltre al tempo e/o al numero di tentativi di incannulazione, deve essere anche considerato il passaggio involontario del filo guida o l'iniezione di mezzo di contrasto nel dotto pancreatico in quanto si ha un aumentato rischio di PEP quando ciò si verifica più di una volta [7]. Secondo un recente studio prospettico su 907 ERCP eseguite da endoscopisti esperti, l'incannulazione di una papilla mai sottoposta a precedenti esami dello stesso tipo o a precedenti interventi chirurgici (o nativa) può essere considerata difficile dopo 5 minuti o 5 tentativi o quando si verifica più di un'incannulazione del pancreas [8]. L'ESGE suggerisce che questa definizione venga utilizzata per l'incannulazione biliare difficile.

#### 1.2 QUALI SONO I FATTORI ASSOCIATI AD INCANNULAZIONE BILIARE DIFFICILE?

La probabilità di incannulazione è influenzata da fattori legati all'operatore (esperienza) e al paziente

(anatomia). Quando la papilla è valutata difficile da incannulare il tutor dovrebbe prendere in consegna l'endoscopio dall'operatore in formazione. Sia l'anatomia della papilla, come ad esempio le dimensioni, la morfologia o l'orientamento, sia le varianti anatomiche, come la presenza di un grande diverticolo o l'anatomia alterata chirurgicamente, potrebbero determinare un'incannulazione difficile. Questi fattori saranno analizzati in dettaglio nelle sezioni seguenti.

#### 1.3 IL NUMERO DI TENTATIVI DI INCANNULAZIONE INFLUENZA L'INCIDENZA DI PANCREATITE?

##### Riassunto delle evidenze

È stato dimostrato che i tentativi di incannulazione della papilla sono un fattore predittivo indipendente di PEP quando sono ripetuti per più di 5 volte o per più di 5 minuti [5,7,9-13]. Anche se vengono adottati numerosi cut-off nei diversi studi, è evidente che maggiore è il numero di tentativi, maggiore è l'incidenza di PEP. Uno studio prospettico multicentrico [5] ha mostrato una progressione lineare fra  $\leq 3$  tentativi e tra 4 e 10 tentativi, oppure fra 4 e 10 e  $\geq 10$  tentativi. Secondo una meta-analisi [11], i tentativi di incannulazione per un tempo  $> 10$  minuti rappresentano un fattore di rischio indipendente con un odds ratio (OR) di 1,76 (95% intervallo di confidenza [95% CI] 1,13-2,74) e l'incidenza globale di PEP aumentata dal 3,8% al 10,8% rispetto a tentativi di incannulazione con durata  $\leq 10$  minuti.

#### 1.4 QUAL È LA CURVA DI APPRENDIMENTO DI UN SINGOLO OPERATORE PER L'INCANNULAZIONE BILIARE? È INFLUENZATO DAL VOLUME DEL CENTRO?

##### Riassunto delle evidenze

Il primo quesito è stato valutato in uno studio condotto da Verma et al. [14]. Gli autori hanno valutato retrospettivamente 1097 ERCP eseguite da un singolo operatore in un unico centro e hanno dimostrato che il tasso di incannulazione aumentava dal 43% di inizio formazione ad un tasso  $\geq 80\%$  dopo 350-400 procedure supervisionate. Il tasso di successo continuava a migliorare dopo il training con un tasso di successo  $> 96\%$  per le successive 300 procedure eseguite senza supervisione. Secondo questi autori, il raggiungimento di un tasso di successo di incannulazione  $\geq 80\%$  dovrebbe diventare uno standard per i programmi di formazione di un endoscopista interventista biliare qualificato e competente. Un tasso di successo di incannulazione simile è stato confermato come obiettivo dei programmi di formazione in ERCP secondo la Società Americana di Endoscopia Gastrointestinale (ASGE) [15].

Non ci sono dati sulla relazione tra la curva di apprendimento e il volume del centro; tuttavia è stata trovata una correlazione solo tra il volume del centro e il successo terapeutico biliare e le complicanze. Infatti, la maggior parte degli studi supporta il concetto

che un endoscopista con un volume minore influenza negativamente i risultati [16]. Come riportato in due studi prospettici multicentrici, non sono state trovate differenze nel tasso di PEP fra centri ad alto volume e centri a basso volume e tra operatori esperti e non [5, 17]; comunque potrebbe anche avere un ruolo importante la maggiore complessità dei pazienti trovata nei centri più specializzati.

## 2. TECNICA DI INCANNULAZIONE CON CONTRASTO O FILO GUIDA

L'ESGE raccomanda come tecnica di incannulazione biliare primaria quella assistita da filo-guida in quanto riduce il rischio di pancreatite post-ERCP (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'ESGE suggerisce di utilizzare un filo-guida con punta idrofila in quanto può aiutare ad ottenere l'incannulazione biliare (**raccomandazione debole, evidenza di qualità molto bassa**).

L'incannulazione profonda biliare e pancreatica in corso di ERCP si può ottenere sia con la tecnica di incannulazione con iniezione di mezzo di contrasto, sia utilizzando un filo-guida inserito in un catetere da ERCP o in uno sfinterotomo (incannulazione biliare primaria). Le sezioni seguenti descrivono in dettaglio queste tecniche ed i loro relativi meriti.

### 2.1. COME VENGONO DEFINITE LE TECNICHE DI INCANNULAZIONE CON CONTRASTO E CON FILO-GUIDA?

**Tecnica di incannulazione biliare con contrasto.** Prevede l'inserimento della punta dello sfinterotomo o del catetere nell'orifizio papillare in direzione delle ore 11 [18], seguito dall'iniezione di una piccola quantità di contrasto sotto guida fluoroscopica in modo da definire l'anatomia della via biliare distale. Il catetere viene quindi avanzato oltre il bordo della mucosa seguendo il tragitto ad S del dotto biliare intrapapillare. La maggior parte degli endoscopisti preferisce lo sfinterotomo per incannulare una papilla nativa dato che l'orientamento verso la via biliare distale può essere aggiustato arcuando o rilasciando il filo di taglio [18]. I cateteri orientabili (sfinterotomi o curvabili) probabilmente hanno un tasso di incannulazione più alto rispetto ai cateteri standard [19].

**Tecnica di incannulazione biliare con filo-guida.** Prevede l'incannulazione della via biliare con filo-guida prima dell'iniezione del contrasto [20]. Il filo-guida può essere avanzato attraverso lo sfinterotomo o un catetere standard. Sono state de-

scritte due tecniche, ma mai confrontate fra loro:

1) Il catetere viene inserito nell'orifizio papillare e quindi il filo-guida viene avanzato sotto controllo fluoroscopico nella direzione biliare [4, 6, 21-23].

2) Il filo-guida viene avanzato 1-2 mm oltre la punta del catetere e delicatamente spinto nell'orifizio papillare in direzione del dotto biliare comune sotto controllo fluoroscopico [6, 24-27].

Alcuni esperti suggeriscono una tecnica mista con una piccola quantità di contrasto iniettata per opacizzare la parte intra-duodenale della via biliare che in genere ha una forma ad S, seguita dall'avanzamento di un filo-guida idrofilo con punta angolata in direzione della via biliare precedentemente identificata con l'iniezione del contrasto. Iniezioni involontarie di contrasto nel dotto pancreatico sono limitate alla parte veramente distale del dotto e se ciò avviene, dopo 3-5 iniezioni di mezzo di contrasto, l'operatore cambia tecnica adottando quella filo-guidata come descritto in precedenza [18].

### 2.2 LA TECNICA FILO-GUIDA ASSISTITA È MIGLIORE RISPETTO ALLA TECNICA CON MEZZO DI CONTRASTO PER L'INCANNULAZIONE BILIARE?

#### Riassunto delle evidenze

I risultati dell'incannulazione biliare con contrasto e con filo-guida sono stati valutati in tre meta-analisi [28-30] che includono rispettivamente 5, 7 e 12 RCT. Due di queste meta-analisi [28, 29] hanno incluso anche RCT pubblicati solo in forma di abstract. Tutte le meta-analisi sono state a favore della tecnica con filo-guida con un tasso di successo dell'incannulazione biliare significativamente più alto (**Tabella 1**). Non è chiaro se la tecnica con filo-guida si traduca anche in incannulazione più veloce in quanto questo parametro non è stato analizzato in modo sistematico negli RCT ed i risultati sono discordanti [6, 24, 27]. Il vantaggio della tecnica con filo-guida è stato dimostrato soprattutto nei trial senza crossover [28] e va anche considerata l'eterogeneità degli RCT [29]. In particolare:

- In 7 studi su 12 inclusi nelle meta-analisi più recenti [29] era consentito il crossover alla tecnica alternativa quando quella randomizzata falliva. I criteri utilizzati per definire i limiti di incannulazione prima di cambiare tecnica variavano tra gli studi, sia in relazione al numero dei tentativi sia al tempo consentito [29].
- Erano presenti diversi operatori (fino a 15) in 6 dei 12 studi e venivano coinvolti endoscopisti in formazione in 5/7 degli studi con crossover.
- In 7 studi su 12 veniva utilizzato solamente lo sfinterotomo per entrambe le tecniche di incannulazione; i rimanenti studi utilizzavano cateteri standard e/o sfinterotomi [29].
- Il precut era permesso nella maggior parte degli studi come tecnica di salvataggio nei casi di incannulazione difficile, ma i risultati delle metanalisi

sono variabili. La tecnica con filo-guida ha mostrato un trend verso una ridotta necessità di ricorrere al precut rispetto alla tecnica con contrasto [27, 28]; questa differenza è diventata statisticamente significativa nella metanalisi che includeva 5 studi pubblicati in forma di abstract [29].

Due altri studi con cross-over [6-26] sono stati pubblicati dopo la metanalisi di Tse et al [29]. Uno non è randomizzato [6] e include 4 operatori, mentre l'altro è un RCT con 34 operatori [26]. Questi trial non riportano differenze nel tasso di incannulazione primaria fra le due tecniche.

In conclusione c'è evidenza che la tecnica filo-guida assistita comparata alla tecnica con mezzo di contrasto è associata ad un tasso di incannulazione più alto. Comunque è ovvio che va considerata l'expertise dell'operatore e dell'assistente sulla decisione della tecnica di incannulazione da adottare.

### 2.3 PER L'INCANNULAZIONE BILIARE PROFONDA, LA TECNICA CON FILO-GUIDA RIDUCE IL RISCHIO DI PANCREATITE RISPETTO ALLA TECNICA CONTRASTO-ASSISTITA?

#### Riassunto delle evidenze

Secondo quattro meta-analisi, il rischio di PEP è significativamente inferiore con l'incannulazione assistita da filo-guida [27-30] (**Tabella 1**). Le analisi per il rischio di PEP hanno incluso solo studi senza crossover, perché un disegno con crossover non consente di attribuire i casi di pancreatite ad una singola

tecnica. L'uso del precut non ha aumentato il rischio di PEP quando le tecniche con filo-guida e con contrasto sono state confrontate.[29] La qualità dell'evidenza per il rischio di PEP correlata alla tecnica di incannulazione è moderata in quanto:

- Gli studi esaminati hanno un alto rischio di bias soprattutto per il cieco dei partecipanti e dell'endoscopista [29].
- La definizione di PEP e la profilassi, l'esperienza dell'operatore, e il disegno dei trial variano tra gli studi [29]. Nella maggioranza dei casi la PEP è stata definita come "insorgenza o peggioramento di dolore addominale della durata > 24 ore dopo ERCP, con elevazione delle amilasi sieriche > 3 volte il limite superiore [31]. Tuttavia, altri studi non hanno riportato la definizione, hanno utilizzato un cut-off arbitrario di iperamilasemia > 5 volte il limite superiore della norma [20] o hanno basato la diagnosi sull'evidenza di pancreatite alla TAC [4].
- La possibile profilassi per la PEP non è stata adottata nella maggior parte dei trial, con tre studi che hanno utilizzato gli stent pancreatici a discrezione dell'operatore e solo uno inibitori delle proteasi (**Tabella 1**).
- Solo studi con crossover hanno coinvolto più di 2 operatori esperti e un endoscopista in formazione per iniziare l'incannulazione.
- Il limite per l'uso del precut come tecnica di salvataggio non è stata standardizzata e variava in relazione al numero di iniezioni pancreatiche di mezzo di contrasto, in relazione al numero di incannulazione

**Tabella 1 - Risultati delle metanalisi di confronto fra l'incannulazione con contrasto e quella con filo-guida**

Primo Autore, Anno, Nazione	Studi (n)	Studi con crossover (n)	Pazienti (n)	Contrasto/filo-guida (n/n)	Profilassi PEP, N	Filo-guida			Successo Incannulazione		Incidenza PEP	
						Materiale punta	Forma punta	Diametro in inches, n	RR (95% CI)	Favore	RR (95% CI)	Favore
Shao 2009 [30] Cina	4 RCT	1	1413	711/702	Stent pancreatico,1 n.d., 2 n, 1	Idrofilica,3 Teflon, 1	n.d., 4	0.035, 3 n.d., 1	n.d.	n.d.	0.20 (0.09-0.4) (3 studi senza crossover)	Filo-guida
Cennamo 2009 [27] Italia	5 RCT	2	1762	880/882	Stent pancreatico,2 n.d., 2 n, 1	Idrofilica,4 Teflon, 1	n.d.,4 dritta,1	0.035, 4 n.d., 1	2.05 (1.27-3.31)	Filo-guida	0.23 (0.13-0.41) (3 studi senza crossover)	Filo-guida
Cheung 2009 [28] Canada/ China	7 RCT (2abstract)	2	2128	1062/1066	Stent pancreatico,2 n.d., 4 n, 1	Idrofilica,6 Teflon, 1	n.d.,6 dritta,1	0.035, 4 n.d., 3	1.19 (1.05-1.35)	Filo-guida	0.38 (0.19-0.76) (5 studi senza crossover, 2abstract)	Filo-guida
Tse 2013 [29] Canada	12 RCT (5abstract)	7	3450	1666/1784	Stent pancreatico,3 nafomastat,1 n.d., 7 n, 1	Idrofilica,10 Teflon, 2	n.d.,8 dritta,2 angolato1 loop, 1	0.035, 9 n.d., 3	1.07 (1.00-1.15)	Filo-guida	0.22 (0.12-0.42) (5 studi senza crossover, 2abstract)	Filo-guida

PEP, pancreatite post-ERCP; RR, risk ratio; CI intervallo di confidenza; RCT, studi controllati e randomizzati; n.d, non disponibile

con il filo guida del dotto pancreatico e al tempo consentito per il successo dell'incannulazione biliare. Va evidenziato che la tecnica di incannulazione con filo guida comparata a quella assistita dal contrasto potrebbe non essere un fattore di rischio indipendente di PEP quando viene valutata anche l'incannulazione/opacizzazione involontarie del dotto pancreatico ed i tentativi ripetuti di incannulazione [6,26]. Entrambe le tecniche di incannulazione biliare quindi devono essere poco traumatiche [32] e l'iniezione involontaria di contrasto o l'inserimento del filo guida dovrebbe essere limitato al dotto pancreatico della testa.

## **2.4 IL SUCCESSO DELL'INCANNULAZIONE BILIARE DIPENDE DAL TIPO DI FILO-GUIDA UTILIZZATO? Riassunto delle evidenze**

Un filo guida con diametro di 0,035 inch e punta idrofila è il tipo di filo-guida più comunemente usato anche se negli RCT pubblicati la forma della punta spesso non viene specificata (**Tabella 1**). Un RCT ha confrontato fili-guida con punta dritta ma diversi diametri (0,035 inch vs 0,025 inch). Non è stata trovata differenza nel tasso di incannulazione biliare o nel rischio di PEP. È stato osservato un tempo di radiazione significativamente più breve quando si utilizzava il filo guida più spesso, probabilmente a causa di una migliore radio-opacità. Non vi era differenza nel tasso di incannulazione biliare o di incidenza di PEP quando sono stati confrontati fili guida da 0,035 con punta diritta o angolata; il tempo di incannulazione era significativamente più breve con il filo-guida a punta angolata [34]. Un RCT [35] ha confrontato fili guida angolati e con punta a "J", con tassi di incannulazione e di incidenza di PEP simili. I fili-guida con punta idrofila sono comunemente usati per l'incannulazione biliare per il loro ridotto attrito e la buona capacità di spinta.

Il segmento intraduodenale del dotto biliare è di solito a forma di "S" e può essere meglio approcciato con un filo-guida con punta angolata. L'uso di un filo guida a punta angolata può facilitare l'incannulazione biliare, ma sono attesi ulteriori studi randomizzati con campioni più numerosi per confermare questo risultato.

## **3. L'INCANNULAZIONE BILIARE ASSISTITA DA FILO-GUIDA PANCREATICO**

L'ESGE raccomanda di utilizzare la tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida inserito nel dotto pancreatico nei pazienti che presentano un'incannulazione biliare difficile e ripetuti accessi involontari nel dotto pancreatico principale (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'ESGE raccomanda di cercare di posizionare una protesi pancreatica profilattica in tutti i pazienti in cui è stata tentata l'incannulazione biliare con tecnica assistita da filo-guida pancreatico (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Nell'eventualità di un'incannulazione biliare difficile senza accesso involontario nel dotto pancreatico principale, è suggerito il precut in base alla morfologia della papilla. Il precut o i tentativi ripetuti di incannulazione presentano tassi simili di successo e di complicanze totali, anche se la PEP è meno frequente quando il precut viene effettuato più precocemente (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico consiste nel lasciare un filo guida nel dotto pancreatico principale, mentre si effettuano dei tentativi di incannulazione biliare che possono essere effettuati utilizzando direttamente un catetere o uno sfinterotomo ed iniettando mezzo di contrasto (tecnica con singolo filo-guida) oppure utilizzando un altro filo-guida aggiuntivo (tecnica con doppio filo-guida). Un singolo studio retrospettivo ha comparato le due tecniche e non ha mostrato differenze nel tasso di incannulazione biliare e di PEP [36].

### **3.1 LA TECNICA DI INCANNULAZIONE ASSISTITA DA FILO-GUIDA PANCREATICO RENDE PIÙ FACILE L'INCANNULAZIONE BILIARE NEI CASI DI INCANNULAZIONE DIFFICILE?**

#### **Riassunto delle evidenze**

Cinque RCT hanno comparato, in termini di successo e di complicanze, la tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico con l'insistenza nella tecnica di incannulazione standard (2 studi), con il precut (2 studi) e con il posizionamento di protesi pancreatica (1 studio) (**Tabella 2**) [37-41]. Da notare che la definizione di incannulazione difficile variava fra i vari studi. Le sole differenze significative trovate sono state: un tasso più elevato di successo con la tecnica di incannulazione assistita da filo-guida pancreatico rispetto al braccio controllo in un RCT [40] ed un più alto tasso di PEP con la tecnica di incannulazione assistita da filo-guida pancreatico rispetto al braccio controllo in un altro RCT [41]. Gli altri 3 RCT non hanno evidenziato differenze sia nel tasso di successo di incannulazione sia di PEP. In totale sono stati inclusi 443 pazienti nei 5 RCT (223 nel gruppo con la tecnica di incannulazione assistita da filo-guida pancreatico e 220 nel gruppo controllo) con un tasso totale di successo di incannulazione del 58,7% (gruppo incannulazione assistita da filo-guida pancreatico) contro il 62,7% (gruppo controllo) e di un tasso di PEP del 13,7% (gruppo incannulazione assistita da filo-guida pancreatico) contro il 7,3%



**Tabella 2 - Studi randomizzati controllati sul posizionamento del filo-guida pancreatico in caso di incannulazione biliare difficile**

Autore Anno	Tecniche confrontate Num. pazienti	Opacizzazione o incannulazione dotto pancreatico richiesta per l'inclusione	Stenting pancreatico	Tasso di successo di incannulazione biliare	Tasso PEP	Note
Angsuwatcharakon 2012 [38]	DGW vs precut (fistulotomia) 44	no	no	DGW vs precut 74% vs 81% (n.s.)	DGW vs precut 17% vs 9% (n.s.)	Tempo incannulazione più breve con la tecnica DGW rispetto al precut [172s vs 394s (p<0.001)]
Cotè 2012[39]	DGW vs stent pancreatico 87	no	no	DGW vs stent pancreatico 38% vs. 52% (n.s.) PGW vs. stent pancreatico dopo successo filo-guida pancreatico o stent pancreatico 59% vs 65% (n.s.)	DGW vs stent pancreatico 2% vs 6% (n.s.)	Il successo dell'incannulazione è stato valutato dopo 6 minuti di tentativi; i pazienti del gruppo DGW sono passati allo stent dopo 6 minuti di tentativi. Precut nel gruppo DGW vs stent pancreatico: 10% vs 26% (n.s.)
Herreros de Tejada 2009 [37]	DGW vs persistenza in tecnica standard 188	no	DGW vs persistenza in tecnica standard 12% vs 10% (n.s.)	DGW vs persistenza in tecnica standard 47% vs. 56% (n.s.)	DGW vs persistenza in tecnica standard 17% vs. 8% (n.s.)	Sono stati inclusi nello studio anche pazienti con pancreatite acuta severa (15% vs 13%). Tempi di incannulazione simili fra i due gruppi. Il successo dell'incannulazione è stato valutato dopo 10 tentativi (inclusi quelli per posizionare il filo-guida pancreatico nel gruppo DGW)
Maeda 2003[40]	SGW vs. persistenza in tecnica standard 53	no	no	SGW vs. persistenza in tecnica standard 93% vs 54% (p<0.05%)	SGW vs. persistenza in tecnica standard 0 vs 0	La PEP è stata riportata solo se severa
Yoo 2013 [41]	DGW vs precut trans pancreatico 71	Si (incannulazione)	no	DGW vs precut 79.8% vs 78.4% al primo trial 91% vs 92% in totale (n.s.)	DGW vs precut 38% vs 11% (p=0.01)	Tempo di incannulazione simile fra i due gruppi

PEP, pancreatite post-ERCP; DGW, doppio filoguida; PGW, filo guida nel dotto pancreatico; SGW, singolo filo guida; SCT tecnica standard di incannulazione; n.s., non significativo

(gruppo controllo). La profilassi con FANS per via rettale non è stata utilizzata nei pazienti con incannulazione assistita da filo-guida pancreatico mentre il posizionamento di una protesi pancreatico è stato effettuato solo in 12 pazienti [37].

### 3.2 QUANDO DOVREBBE ESSERE UTILIZZATA LA TECNICA DI INCANNULAZIONE BILIARE ASSISTITA DA FILO-GUIDA PANCREATICO?

In tutti gli studi la tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico è stata utilizzata nei pazienti con incannulazione biliare difficile. Le definizioni della incannulazione biliare difficile variano. Le quattro alternative disponibili per ottenere l'incannulazione biliare nei casi difficili (insistenza con la tecnica standard, tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico, precut, posiziona-

mento di protesi pancreatico) hanno mostrato risultati simili nei vari RCT.

### 3.3 LA TECNICA DI INCANNULAZIONE BILIARE ASSISTITA DA FILO-GUIDA PANCREATICO DOVREBBE PRECEDERE IL PRECUT?

#### Riassunto delle evidenze

Tre studi descrittivi hanno valutato la sequenza delle tecniche di incannulazione biliare profonda inclusa la tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico (Tabella 3) [42-44]. Gli studi hanno incluso 7079 pazienti sottoposti ad un tentativo di incannulazione biliare. La sequenza è stata simile in tutti gli studi: nei pazienti con difficoltà di incannulazione e con facile accesso al dotto pancreatico (incannulazione non intenzionale del dotto pancreatico o inserimento del filo guida), è stata tentata la tecnica

**Tabella 3 - Incannulazione biliare con filo-guida pancreatico: sequenza delle tecniche adottate durante prima sessione ERCP**

Primo Autore Anno	Pazienti (n)	Incannulazione biliare difficile	Primo step procedura		Successo stenting pancreatico profilattico	Precut dopo fallimento incannulazione con filo-guida pancreatico
			Incannulazione assistita da filo-guida pancreatico	Precut		
Ito 2013[42]	4036	n.d.	146 (successo 120 [80%])	n.d.	126/146 (86.3%)	13 (successo 6 [46%])
Lee 2014 [43]	711	140 (19.7%)	69 (successo 33[48%])	71 (successo 63[89%])	n.d.	36 (successo 30 [83%])
Xinopoulos 2011 [44]	2332	179 (7.7%)	112 (successo 49[44%])	67 (successo 54[81%])	Non tentato	63 (successo 46 [73%])

ERCP, Colangiopancreaticografia endoscopica retrograda ; n.d. non disponibile

di incannulazione assistita da filo-guida pancreatico, mentre gli altri pazienti venivano sottoposti a precut. La tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico ha avuto successo in 202 (62%) dei 327 pazienti. Nei rimanenti pazienti, lo step successivo è stato il precut, preceduto da un tentativo di posizionamento di uno stent pancreatico in due studi [42, 43]. Il precut in seguito a fallimento della tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico ha avuto successo in 82 (73%) di 112 pazienti. Un RCT che ha comparato la tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico con la tecnica standard dopo 5 tentativi senza successo, ha mostrato che: a) l'incannulazione "involontaria" della via biliare principale avvenne nel 17% dei pazienti del gruppo con tecnica di incannulazione assistita da filo-guida pancreatico; b) un filo-guida non fu inserito nel dotto pancreatico nel 19% dei pazienti [37].

### 3.4 DOPO L'INSERIMENTO DI UN FILO GUIDA PANCREATICO, IN QUALI CASI DOVREBBE ESSERE POSIZIONATO UNO STENT PANCREATICO E QUANDO?

#### Riassunto delle evidenze

Lo stenting pancreatico profilattico è stato dimostrato efficace nel prevenire la PEP in gruppi di pazienti misti e ad alto rischio sottoposti ad incannulazione biliare utilizzando diverse tecniche; ed è inoltre costo-efficace [7]. Dato che l'inserimento del filo guida nel dotto pancreatico è un prerequisito della tecnica di incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico, il posizionamento di una protesi pancreatica profilattica aggiunge poco tempo alla procedura [45]. In uno studio condotto da Ito et al., 70 pazienti sottoposti ad incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico, sono stati randomizzati a ricevere la profilassi con stenting pancreatico oppure no [46]. La protesi pancreatica è stata posizionata con successo nel 91% dei pazienti e la protesi è migrata al termine della procedura nel 3% dei pazienti. La frequenza di PEP nel gruppo sottoposto allo

stenting è stata significativamente inferiore rispetto a quella osservata nel gruppo senza stent (3% vs. 23%,  $P < 0.05$ ). Tutti i casi di PEP sono stati di lieve gravità. Più recentemente, gli stessi autori hanno riportato uno studio retrospettivo in cui il posizionamento di protesi pancreatica profilattica è stato sempre tentato dopo incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico [42]. In 146 pazienti, la protesi pancreatica profilattica è stata posizionata con successo nell'86% dei pazienti. L'incidenza di PEP nei pazienti in cui falliva lo stenting pancreatico profilattico è stata significativamente superiore rispetto a quelli con successo dello stenting (30% vs. 5%,  $P = 0.0073$ ); il fallimento dello stenting pancreatico profilattico è stato il solo fattore predittivo indipendente di PEP. In un altro studio retrospettivo di pazienti sottoposti a incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico e sfinterotomia [47] l'incidenza di PEP è stata inferiore nei pazienti con stenting pancreatico rispetto a quelli senza (1/24 [4,2%] vs 9/31 [29,0%], rispettivamente;  $p = 0.031$ ).

Non sono disponibili dati per indicare il timing ideale per posizionare lo stent profilattico pancreatico, ma se viene utilizzato un pallone per la bonifica del dotto biliare comune, posizionare uno stent pancreatico al termine della procedura ha il potenziale vantaggio di ridurre il rischio di migrazione dello stent durante le manovre endoscopiche. In uno studio retrospettivo che includeva 142 pazienti sottoposti ad incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico, l'uso di un catetere a doppio lume (che impedisce che il mezzo di contrasto vada nel dotto pancreatico mentre il filo guida è inserito nel pancreas) è stato associato ad un'incidenza più bassa di PEP rispetto ad un catetere a singolo lume (1/38 [2,6%] vs 21/104 [20,2%]) [48]. Da notare che l'effetto dei FANS per via rettale, una procedura sempre più accettata per la profilassi della PEP [7], non è stato mai riportato nei pazienti sottoposti ad incannulazione biliare assistita da filo-guida pancreatico.

## 4. SFINTEROTOMIA BILIARE CON PRECUT

L'ESGE raccomanda la fistulotomia con ago come tecnica preferita per il precut (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'ESGE suggerisce che il precut debba essere utilizzato solo da endoscopisti che raggiungano un'incannulazione biliare selettiva in più dell'80% dei casi utilizzando le tecniche di incannulazione standard. Gli endoscopisti che non raggiungono questo successo tecnico non dovrebbero effettuare il precut da soli (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Quando l'accesso al dotto pancreatico è facile da ottenere, l'ESGE suggerisce il posizionamento di uno stent pancreatico prima del precut. È suggerita l'esecuzione di un RX di controllo dopo circa 1 settimana dal posizionamento dello stent per verificarne la migrazione spontanea (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

### 4.1. DEFINIZIONE DEL PRECUT CONVENZIONALE E DI FISTULOTOMIA

**Tecnica del precut convenzionale.** Viene solitamente definita come utilizzo di un ago per eseguire una incisione graduale della mucosa partendo dal margine superiore dell'orifizio papillare nella direzione del dotto biliare fino a quando lo sfintere biliare sottostante non viene visualizzato.

**Fistulotomia.** La tecnica della fistulotomia con ago è definita come l'utilizzo di un ago per eseguire un'incisione graduale della mucosa, iniziando direttamente sopra il tetto della papilla, seguita da un taglio in basso o in alto finché lo sfintere biliare sottostante non viene visualizzato. L'obiettivo di questa tecnica è evitare il danno termico all'orifizio papillare e quindi teoricamente ridurre il rischio di PEP.

### 4.2 L'EFFICACIA E IL TIMING DEL PRECUT DURANTE L'ERCP

La tecnica del precut è stata utilizzata per permettere l'incannulazione biliare selettiva nei casi difficili [49, 50]. Tuttavia è stata associata ad un rischio elevato di PEP ed in molti studi è stato rilevato essere un fattore predittivo indipendente di PEP. Il precut viene spesso eseguito dopo ripetuti tentativi di incannulazione e questo pone il dubbio se il vero fattore di rischio per la PEP sia l'incannulazione difficile anziché il precut. Questo pone il quesito se il precut precoce è preferibile ai prolungati tentativi di incannulazione con la tecniche standard.

#### 4.2.1 La sfinterotomia biliare con precut in termini di successo è meglio rispetto ai tentativi ripetuti di incannulazione?

##### Riassunto delle evidenze

Il successo dell'incannulazione biliare dopo un precut precoce è stato valutato in tre meta-analisi [51-53]. Il precut precoce era paragonabile ai molteplici tentativi di incannulamento standard con precut tardivo. Per esempio una meta-analisi cinese [52] ha riportato che il successo di incannulazione primaria era del 89,3% nel gruppo precut precoce e del 78,1% nel gruppo in cui si effettuavano ripetuti tentativi (OR 2.05, 95% CI 0.64-6,63), con un successo finale complessivo simile (OR 1,54; 95% CI 0,55-4,31). Da notare che gli studi inclusi nella meta-analisi differivano nel timing del precut (immediato, 5,10, o 15 minuti permessi prima della randomizzazione), nella tecnica del precut (dall'orifizio, fistulotomia, o entrambi), e nella durata dei tentativi dopo la randomizzazione (dai 10 ai 20 minuti). I risultati sono riportati nella **tabella 4**.

#### 4.2.2 La sfinterotomia biliare con precut precoce se confrontato con ripetuti tentativi di incannulazione si associa ad una minore incidenza di PEP?

##### Riassunto delle evidenze

Quattro meta-analisi hanno studiato il rischio di PEP in pazienti sottoposti a precut precoce rispetto al prolungamento della tecnica di incannulazione standard [51-54]. Due meta-analisi [51, 52] hanno valutato i dati dagli stessi sei RCT, tutti condotti in centri ad alto volume, mentre nelle ultime due metanalisi [53, 54] è stato incluso un altro RCT più recente [55] (**Tabella 4**). Un totale di 966 pazienti sono stati inclusi nei sei RCT con un tasso significativamente più basso di PEP nel gruppo precut precoce rispetto al gruppo con ripetuti tentativi (OR 0,47, 95% CI 0,24-0,91). Nessuno degli studi valutati nelle meta-analisi ha avuto sufficiente potenza per valutare una differenza significativa di PEP tra i due metodi. Le due successive meta-analisi [53,54] hanno confermato un tasso di diminuzione di PEP con il precut precoce, ma non in modo statisticamente significativo (3,9% nel gruppo precut vs 6,1% nel gruppo ripetuti tentativi; OR 0,58, 95% CI 0,32-1,05; P = 0,08). Quando l'analisi è stata limitata ai due RCT che hanno impiegato la fistulotomia, questa tecnica ha ridotto in modo significativo le probabilità di PEP (OR 0,27, IC 95% 0,09-0,82; P = 0,02).

#### 4.2.3. L'esperienza dell'endoscopista influenza il successo e la frequenza degli eventi avversi della sfinterotomia biliare con precut?

##### Riassunto delle evidenze

Il precut ha una propria curva di apprendimento. In quasi tutti gli studi pubblicati il precut viene eseguito da endoscopisti esperti. Tuttavia, la maggior parte di loro non si basa sui metodi di precut in più del 10%-

**Tabella 4 - Metanalisi che hanno comparato il precut con multipli tentativi di incannulazione convenzionale in pazienti con incannulazione biliare difficile**

Primo Autore Anno Nazione	Studi Pazienti, n	Outcome	Tasso successo incannulazione biliare	Tasso complicanze	Tasso pancreatite	Note
Cennamo 2010[51] Italia	6 RCT 966 • 442 precut • 524 standard	Successo incannulazione biliare Complicanze	Simile	Simile	Significativamente più basso nel gruppo precut	Eterogeneità nel timing del precut precoce, nella tecnica del precut e nel timing degli ulteriori tentativi dopo la randomizzazione. Nessuno studio ha usato lo stent pancreatico profilattico
Gong 2010[52] Cina	6 RCT 959 • 439 precut • 520 standard	Successo incannulazione biliare Complicanze	Simile sia il tasso di incannulazione primaria che quello finale	Simile	Significativamente più basso nel gruppo precut	Nessuno studio ha usato lo stent pancreatico profilattico
Choudhary 2014[54] Stati Uniti	7 RCT 1032 • 478 precut • 554 standard 7 non RCT 3548	Pancreatite post-ERCP	Non valutato	Non valutato	Più basso nel gruppo precut particolarmente se eseguito entro 5-10 min di tentativi di incannulazione 2/7 non RCT: significativamente più basso nel gruppo precut	La fistulotomia ha ridotto significativamente la probabilità di PEP NNT è 20 (analisi combinata di 2 studi) Escludendo il singolo studio che utilizzava lo stenting pancreatico (Swan 2013) è stata dimostrata una riduzione significativa della PEP
Navaneethan 2014[53] Stati Uniti	7 RCT 1039 • 481 precut • 558 standard	Successo incannulazione biliare Complicanze	Simile	Simile	Più basso nel gruppo precut	Analisi di sottogruppo: dopo l'esclusione di 2 RCT con precut immediato, i risultati non sono cambiati

RCT, Studi Controllati Randomizzati; ERCP, Colangiopancreatografia endoscopica retrograda; PEP, pancreatite post-ERCP; NNT, number needed to treat

15% dei casi [56, 57] e non viene indicato come sostituzione della tecnica di incannulazione standard. La necessità di ricorrere al precut diminuisce con l'aumentare dell'esperienza dell'endoscopista [56]. Non esiste una definizione standard di ciò che rende esperti nella tecnica del precut.

Quattro studi retrospettivi [56,58-60] e due prospettici [61, 62] hanno esaminato la relazione tra il precut e l'esperienza dell'endoscopista. In questi studi, l'utilizzo del precut variava dal 5% al 31,5% di tutte le ERCP (media 18,5%), con differenze riguardanti il tempo e il numero di tentativi di incannulazione prima di ricorrere al precut. Cinque dei sei studi pubblicati hanno valutato la curva di apprendimento dell'endoscopista per il precut a partire dall'inizio della sua formazione seguendone l'avanzamento per un periodo che variava da 17 mesi a 8 anni. Il metodo più frequentemente utilizzato è stato quello di dividere retrospettivamente il numero totale di procedure con precut in gruppi cronologicamente ordinati di dimensioni simili o identiche e confrontare i risultati tra questi gruppi. Sono stati presentati dati contraddittori: in tre studi [56,58, 60] la probabilità di successo di incannulazione del dotto biliare correleva con l'esperienza dell'endoscopista, mentre in tre studi no [59, 61, 62].

In relazione agli eventi avversi, cinque dei sei studi [56, 58,60-62] non sono stati in grado di dimostrare un'associazione fra l'esperienza dell'operatore ed il tasso totale o il grado di severità degli eventi avversi. In uno studio [59] il tasso di sanguinamento immediato era significativamente più alto nel corso dei primi 100 precut rispetto a quelli eseguiti successivamente. Sulla base di questi risultati, gli autori hanno suggerito che l'esperienza di almeno 100 procedure è necessaria per ottenere la competenza nella tecnica. Nell'unico studio [62] che confrontava i risultati del precut tra due endoscopisti, non sono state osservate differenze nel successo e negli eventi avversi. Uno studio [61] ha valutato in modo prospettico il successo e la sicurezza del precut eseguito da un endoscopista "mediamente" esperto in ERCP (60-70 ERCP all'anno) rispetto alla sfinterotomia standard: gli eventi avversi, anche se con un tasso raddoppiato dopo il precut (16,2%), non sono stati significativamente differenti da quelle osservati dopo sfinterotomia biliare standard (7,7%; P = 0.14). Di contro rispetto ai tassi di complicanza, il precut nei casi difficili ha aumentato il tasso globale di successo di incannulazione biliare di 25 punti percentuali. In una recente meta-analisi di cinque studi (523 partecipanti), un'analisi del sottogruppo di quei tre studi che coinvolgevano

solo endoscopisti esperti ha mostrato una riduzione significativa del rischio di pancreatite (risk ratio [RR] 0,29, 95% CI 0.10-0.86) tra pazienti trattati con precut precoce rispetto alla tecnica standard [63].

### **4.3. SFINTEROTOMIA BILIARE CON PRECUT CONVENZIONALE CONTRO FISTULOTOMIA**

#### **4.3.1. La tecnica del precut influenza la probabilità di incannulazione o di pancreatite?**

Sia il precut standard che la fistulotomia, quando eseguite da endoscopisti esperti in centri ad alto volume e specialmente se eseguite precocemente, sono altamente efficaci e sicure [51, 64].

Comunque molti studi riportano una singola tecnica e i dati di confronto disponibili sono scarsi.

È stata pubblicata una revisione sistematica con meta-analisi sul ruolo del precut precoce. Quattro RCT hanno adottato il precut convenzionale, mentre due la fistulotomia. Dall'analisi pooled si evince come la fistulotomia ha diminuito in modo significativo la probabilità di PEP (OR = 0,27, 95% CI 0,09-0,82; P = 0.02). I tassi complessivi di successo dell'incannulazione erano simili tra le due tecniche [54]. In un RCT di 153 pazienti, che confrontava le due tecniche di precut nel trattamento della coledocolitiasi, il tasso di PEP è stato significativamente inferiore dopo fistulotomia (0%) rispetto al precut convenzionale (7,59%) [65]. In uno studio retrospettivo che ha confrontato tre tecniche di precut, in cui la scelta del tipo di precut si basava sulla morfologia papillare, sono stati valutati i risultati di 274 pazienti. I tassi PEP sono stati significativamente più bassi nei pazienti assegnati alla fistulotomia anziché al precut convenzionale (2,6% vs 20,9%) [66]. In un altro studio retrospettivo che confrontava le due tecniche di precut, eseguite da tre endoscopisti esperti, è stato osservato un trend non significativo verso un tasso più basso di PEP dopo fistulotomia rispetto a due varianti del precut convenzionale (12,8% e 6,3%) [67]. Tuttavia in questo studio vi erano differenze tra gli endoscopisti in termini di corrente di taglio utilizzata e di linea di condotta sullo stenting pancreatico.

#### **4.3.2. La morfologia della papilla influenza la scelta del precut?**

##### **Riassunto delle evidenze**

La stragrande maggioranza degli endoscopisti esegue lo stesso tipo di precut nel tempo, indipendentemente dalla morfologia della papilla. Non ci sono studi randomizzati controllati o prospettici sul successo e la sicurezza delle due tecniche di precut in relazione alla morfologia della papilla. Due studi di coorte retrospettivi hanno comparato le tre tecniche di precut e la scelta della tecnica veniva determinata in base alla morfologia della papilla e alla preferenza dell'endoscopista; la fistulotomia è stata riservata per le papille in cui il segmento intraduodenale della via biliare presentava

un bulging sulla parete mediale del duodeno [66, 68]. Durante l'ERCP sarebbe utile se si potesse prevedere il diametro del dotto biliare in base all'aspetto endoscopico in quanto la fistulotomia sembra essere più sicura nei pazienti con vie biliari distali dilatate. Tuttavia non ci sono studi sul valore della morfologia della papilla come fattore predittivo del diametro della via biliare principale distale.

### **4.4. IL RUOLO DEL PRECUT DOPO IL POSIZIONAMENTO DELLO STENT PANCREATICO**

#### **Riassunto delle evidenze**

Prolungati tentativi di incannulazione sono stati associati ad un aumentato rischio di PEP [7,8,69]. Ciò suggerisce che, dopo un certo numero di tentativi falliti (che negli studi varia da 3 a 10 [7, 8, 69, 70]), devono essere prese in considerazione strategie alternative, quali la tradizionale papillotomia con ago da precut a mano libera (la tecnica utilizzata più frequentemente), la fistulotomia, la tecnica di incannulazione con doppio filo guida o la sfinterotomia transpancreatica con o senza posizionamento di una protesi pancreatica. Il razionale di eseguire il precut sullo stent pancreatico è quello di facilitare l'incannulazione utilizzando lo stent come guida per il precut riducendo l'incidenza di PEP [7, 18, 43, 69, 71]. Perciò, le linee guida ESGE per la profilassi della PEP [7] raccomandano che, quando si decide di effettuare un precut e l'incannulazione del pancreas si ottiene facilmente, dovrebbe essere posizionato un piccolo stent pancreatico (3-5 Fr) per guidare il taglio, e di lasciare lo stent in sede alla fine della procedura.

#### **4.4.1 Il precut su uno stent pancreatico migliora il tasso di successo e riduce il tasso di eventi avversi rispetto al precut convenzionale?**

##### **Riassunto delle evidenze**

Un recente studio ha testato l'efficacia, la fattibilità e la sicurezza del precut su uno stent pancreatico rispetto al precut a mano libera analizzando i dati retrospettivi di una coorte ERCP in cui il precut veniva eseguito nei casi di incannulazione biliare difficile [71]. Dei 1619 pazienti con papilla nativa, il precut è stato intrapreso nell'8,3% dei casi (totale 134: papillotomia a mano libera in 36 pazienti, papillotomia su stent pancreatico in 98 pazienti). I tassi di successo della incannulazione biliare è stato significativamente migliore con il precut su stent pancreatico rispetto alla tecnica convenzionale con ago (95/98 [96,9%] vs 31/36 [86,1%], P = 0.0189). In termini di eventi avversi complessivi, il precut su stent pancreatico ha avuto anche migliori risultati rispetto al precut convenzionale (7/98 [7,1%] vs 12/36 [33%] tra cui un caso di sanguinamento fatale; P <0.001). I principali limiti di questo studio erano il suo disegno retrospettivo e un bias cronologico a favore del precut su stent pancreatico.

In un altro studio che ha incluso 151 pazienti con-

secutivi, dopo il successo del precut su stent pancreatico, i pazienti sono stati randomizzati ad avere lo stent pancreatico per 7-10 giorni (n = 46) o alla rimozione post-procedurale (n = 47) [72]. I tassi di PEP sono stati significativamente inferiori nel gruppo in cui lo stent veniva lasciato in situ (4,3% vs 21,3%, P = 0.027).

Altri studi non hanno chiarito la problematica principale, ma hanno affrontato solamente alcuni aspetti. In uno studio di Madácsy et al. [73], 22 pazienti con incannulazione difficile, sottoposti a stenting profilattico pancreatico prima della fistulotomia, sono stati confrontati con una coorte retrospettiva di 35 pazienti con Disfunzione dello Sfintere di Oddi (SOD) sottoposti a ripetuti tentativi di incannulazione standard (con sfinterotomia pull-type). La fistulotomia con lo stent pancreatico in situ è stata

più sicura rispetto alla sfinterotomia biliare pull-type convenzionale (tassi di PEP, rispettivamente, 0% vs. 43%; P <0.001). Sono stati riportati risultati simili altrove [74] anche se i risultati per i pazienti sottoposti a sfinterotomia pancreatico o della papilla minor sono discordanti [75-78]. In termini di scelta della protesi, la maggior parte degli autori ha utilizzato protesi corte da 3-6 Fr con pigtail o alette esterne (distali). Le protesi senza alette interne (prossimali) tendono a migrare spontaneamente dopo la procedura [18, 39, 69]. Una recente meta-analisi sullo stenting pancreatico per la profilassi della PEP in una popolazione di pazienti ad alto rischio ha segnalato che gli stent da 5-Fr siano migliori rispetto agli stent da 3-Fr [79] e, dato che il precut su stent pancreatico è maggiormente utilizzato dopo incannulazione non intenzionale del dotto pancreatico con un filo guida

**Tabella 5** - Studi randomizzati controllati e studi prospettici che hanno confrontato nei pazienti con incannulazione biliare difficile la sfinterotomia biliare trans-pancreatica (TPBS, transpancreatic biliary sphincterotomy) con altre tecniche in pazienti con incannulazione biliare difficile

Primo Autore, Anno, Nazione	Tipo di studio Pazienti, n	Tecnica utilizzata nei controlli	Outcomes	Tasso di successo incannulazione biliare	Tasso complicanze	Tasso Pancreatite	Note
Zang 2014[81] Cina	RCT, singolo centro 149	NKS	Successo incannulazione biliare Tempo incannulazione Complicanze	Più alto nel gruppo TPBS (P=0.018)	simile	simile	No stent pancreatico Tempo di incannulazione più breve nel gruppo TPBS (p<0.001)
Yoo 2013[41] Corea	RCT, singolo centro 71	DGW	Successo incannulazione biliare Tempo incannulazione Complicanze	Simile	Più alto nel gruppo DGW (p<0.01)	Più alto nel gruppo DGW (p<0.011)	No stent pancreatico Iniezione pancreatica di m.d.c. in molti pazienti
Chun 2012 [82] (abstract) Corea	RCT, multicentrico 81	DGW	Successo incannulazione biliare Complicanze	simile	Non riportato	simile	Tempo di incannulazione medio: trend verso la TPBS (15 vs 19.7 min; P=0.054)
Catalano 2004 [83] USA	RCT, singolo centro 63	NKS	Successo incannulazione biliare Complicanze	Più alto nel gruppo TPBS (P=0.01)	simile	simile	Stent pancreatico a discrezione dell'endoscopista
Kahaleh 2004[84] USA	Prospettico, singolo centro 236	EST	Successo incannulazione biliare (solo nel gruppo TPBS) Complicanze	Immediato accesso biliare nel gruppo TPBS:85%	simile	simile	Un tempo di accesso <10 min dopo TPBS era associato con il successo dell'incannulazione
Lee 2015 [85] Corea	Prospettico, singolo centro 86	NKS	Successo incannulazione biliare Complicanze	simile	simile	simile	TPBS se si verificava incannulazione del dotto pancreatico, NKS se non si verificava incannulazione del dotto pancreatico Cross-over TPBS-NKS No stent pancreatico

NKS, sfinterotomia con ago; DGW, doppio filo guida; EST, sfinterotomia endoscopica biliare

standard da 0.035 pollici, questa sembra essere una scelta appropriata. Lo stent dovrebbe essere lasciato nel dotto pancreatico per almeno 12-24 ore per ridurre il rischio di PEP [7].

## 5. SFINTEROTOMIA BILIARE TRANSPANCREATICA

L'ESGE raccomanda che nei pazienti con una papilla piccola difficile da incannulare, se si verifica un'inserimento accidentale del filo guida nel dotto pancreatico, dovrebbe essere presa in considerazione la sfinterotomia biliare transpancreatica (TPBS, transpancreatic biliary sphincterotomy). Comunque questa tecnica dovrebbe essere effettuata solamente da esperti (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Nei pazienti in cui si effettua una TPBS, l'ESGE suggerisce il posizionamento di uno stent pancreatico profilattico (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La sfinterotomia biliare transpancreatica (TPBS) è una tecnica di incannulazione utilizzata quando falliscono le tecniche standard [80]. Essa prevede l'inserimento di un papillotomo standard (traction-type) su un filo guida precedentemente posizionato nel dotto pancreatico. La sfinterotomia viene eseguita nella direzione del dotto biliare verso le ore 11-12.

L'obiettivo è quello di eseguire un'incisione attraverso il setto tra il dotto pancreatico e il dotto biliare ed esporre l'orifizio del dotto biliare. Dopo questo, la sfinterotomia viene estesa per esporre il lume biliare e quindi il dotto biliare può essere incannulato. L'orifizio biliare può trovarsi o all'apice dell'incisione, immediatamente a sinistra dell'orifizio pancreatico (in pazienti con un "canale comune") oppure al punto di partenza dell'incisione lungo il bordo sinistro (in pazienti con orifizio pancreatico e biliare separati). La TPBS è una tecnica generalmente effettuata da endoscopisti esperti in ERCP.

### 5.1 SUCCESSO ED EVENTI AVVERSI DELLA SFINTEROTOMIA BILIARE TRANS PANCREATICA

Quattro RCT [41, 81-83] per un totale di 364 pazienti hanno valutato i risultati della TPBS. Solo uno studio era multicentrico e pubblicato come abstract [82]. La **tabella 5** riassume i risultati di questi studi e dei due studi prospettici non randomizzati che hanno valutato la TPBS [84, 85]. In combinazione con i tre studi retrospettivi più corposi (ciascuno > 200 pazienti) [86-88], questi studi suggeriscono che il tasso di successo di incannulazione dopo TPBS varia dal

85% al 100% (mediana 92.9%), e il tasso di eventi avversi varia dal 3.5% al 20.5% (mediana 13.1%), con la PEP che si verifica dal 3.5% al 22.4% dei casi (mediana 10.4%). Uno dei due studi prospettici [84], ha mostrato che in mani esperte il successo correla con la velocità di accesso biliare dopo TPBS.

### 5.2 QUANDO DOVREBBE ESSERE ESEGUITA UNA SFINTEROTOMIA BILIARE TRANS PANCREATICA?

La TPBS è una tecnica che dovrebbe essere riservata ai pazienti con incannulazione biliare difficile in cui i tentativi con la tecnica standard e con il doppio filo guida sono falliti. Non ci sono dati per guidare gli endoscopisti nella scelta tra la TPBS e il precut. In presenza di una papilla piccola, la TPBS ha il vantaggio teorico che la profondità e la localizzazione dell'incisione in relazione alla via biliare sono più controllate che con il precut con ago. Al contrario, in presenza di una papilla prominente con il segmento intraduodenale della via biliare visibile, il precut con ago può essere più facile da eseguire in modo sicuro. Quando si esegue prima la TPBS e non ha successo, sembrerebbe ragionevole un crossover al precut con ago. Infine va notato che nessuno studio ha confrontato la strategia di una seconda ERCP con la TPBS in termini di sicurezza ed efficacia.

### 5.3 NEI PAZIENTI SOTTOSTI A SFINTEROTOMIA BILIARE TRANS PANCREATICA DOVREBBE ESSERE POSIZIONATO UNO STENT PANCREATICO PER PREVENIRE LA PANCREATITE?

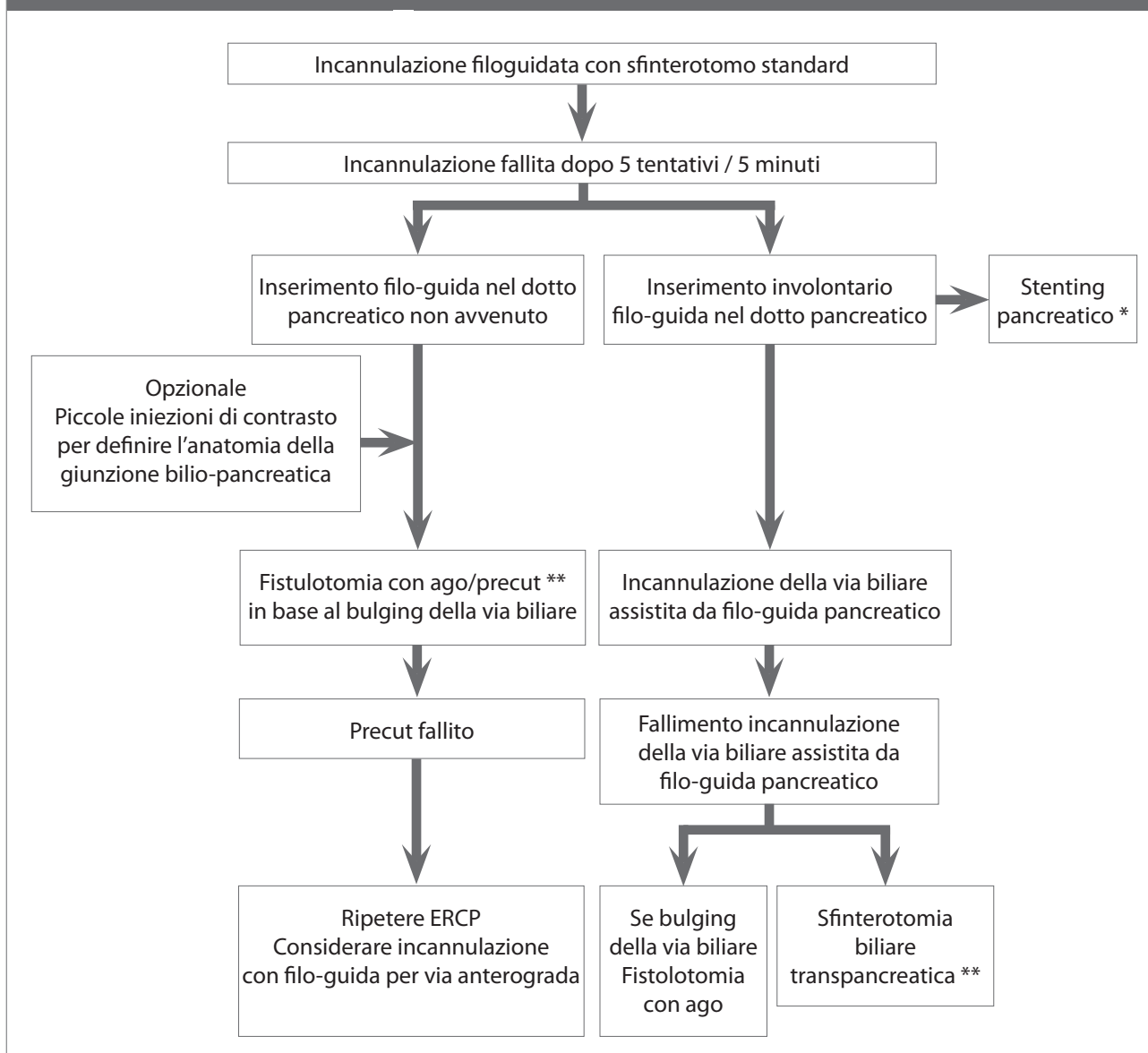
Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a precut con ago, nessuno studio è stato pubblicato al riguardo. Una linea guida ESGE [7] raccomanda vivamente il posizionamento di uno stent pancreatico dopo TPBS. Alcuni esperti suggeriscono l'uso di uno stent pancreatico con le alette per evitare la migrazione precoce a seguito dell'ablazione dello sfintere pancreatico. Un algoritmo basato sull'evidenza per l'incannulazione biliare difficile è descritto nella **figura 1**.

## 6. LA SFINTEROTOMIA BILIARE: TAGLIO PURO O CORRENTE MISTA

L'ESGE raccomanda di utilizzare la corrente mista per la sfinterotomia piuttosto che il taglio puro da solo, in quanto vi è una diminuzione del rischio di sanguinamento lieve (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'ESGE suggerisce di utilizzare una modalità di corrente che fornisca una fase alternata di taglio e coagulazione

**Figura 1 - Algoritmo basato sull'evidenza per l'incannulazione biliare in corso di ERCP**



\* Lo stent profilattico pancreatico dovrebbe essere posizionato prima o dopo la procedura ogni volta che il filo-guida è posizionato nel dotto pancreatico

\*\* Questa tecnica dovrebbe essere considerata da operatori esperti

(Endocut o Pulsecut) al posto di una corrente mista convenzionale in quanto potrebbe essere associata a minori episodi di taglio incontrollato (zipper) e ad un rischio più basso di sanguinamento al momento della sfinterotomia (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

Le caratteristiche della corrente elettrochirurgica potrebbe influenzare la frequenza e la gravità degli eventi avversi della sfinterotomia endoscopica poiché la natura del danno tissutale termico dipende dalle caratteristiche della corrente elettrochirurgica usata per effettuare la sfinterotomia. Una corrente di taglio

puro ha una capacità di taglio maggiore. Una corrente a bassa tensione di coagulazione raggiunge meglio l'emostasi ma non viene usata da sola per effettuare la sfinterotomia. Una corrente mista che comprende tipi misti sia di taglio puro che coagulazione è disponibile in due modalità: il taglio misto e la modalità di corrente che fornisce fasi di taglio e coagulazione alternati (e. g. Endocut o Pulsecut).

La modalità di taglio misto comprende la corrente di taglio e coagulazione rilasciate insieme, mentre nella modalità Endocut (Erbe) o Pulsecut (Olympus) le correnti di taglio e di coagulazione vengono applicate alternativamente in piccoli scatti con una pausa intermittente.



## 6.1. C'È DIFFERENZA NEGLI EVENTI AVVERSI DOPO SFINTEROTOMIA BILIARE USANDO UN TAGLIO PURO O LA CORRENTE MISTA?

Quando confrontate con la modalità mista convenzionale, l'Endocut o il Pulsecut possono in teoria prevenire la perforazione della parte superiore della papilla evitando una velocità di taglio incontrollata grazie al loro taglio automatico frazionato. Tuttavia quando negli studi sono state confrontate le due modalità non sono state osservate differenze statisticamente significative nel tasso di eventi avversi, inclusi PEP o sanguinamento. Pertanto le modalità Endocut o Pulsecut sono state associate ad un minor numero di "zippers", cioè di taglio non controllato, e di sanguinamento al momento della sfinterotomia [89-93]. Pertanto, queste due forme di corrente mista possono essere raggruppate per confrontarle con la corrente di taglio puro. Su cinque RCT [94-98], due hanno trovato un tasso significativamente più basso di pancreatite con il taglio puro rispetto alla corrente mista [94, 95]. La corrente di taglio puro è stata associata a più episodi di sanguinamento, principalmente lievi che non hanno determinato un aumento della morbilità o mortalità [94-98]. Questi risultati sono stati parzialmente supportati da una meta-analisi di quattro di questi studi: è stato confermato che il sanguinamento lieve è significativamente più frequente con la corrente pura rispetto alla corrente mista; la pancreatite è stata simile con le due modalità [99]. I dati sono stati insufficienti per analizzare il rischio di perforazione della corrente pura contro quella mista.

## 7. LA DILATAZIONE ENDOSCOPICA PAPILLARE CON PALLONE COME ALTERNATIVA ALLA SFINTEROTOMIA BILIARE

L'ESGE suggerisce la dilatazione endoscopica papillare con pallone (EPBD-endoscopic papillary balloon dilation) in alternativa alla sfinterotomia per l'estrazione di calcoli della via biliare principale di dimensioni minori di 8 mm, in pazienti senza controindicazioni anatomiche o cliniche (pancreatite acuta, colangite acuta o precut), soprattutto in presenza di coagulopatia o di anatomia alterata (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Per eseguire una EPBD, è raccomandato un pallone da 8 mm a prescindere dal diametro della via biliare e la dilatazione che segue alla scomparsa del restringimento a livello papillare dovrebbe durare almeno due minuti. I dati sulla durata della dilatazione sono conflittuali

ma 1 minuto di dilatazione potrebbe avere un tasso di complicanze più alto rispetto a 5 minuti (**raccomandazione debole, evidenza di qualità alta**).

Sebbene i dati che comparano l'incidenza della PEP dopo dilatazione con pallone dopo sfinterotomia sono scarsi, gli esperti raccomandano una piccola sfinterotomia biliare prima della dilatazione per ridurre il rischio di PEP (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

La coledocolitiasi è l'unica indicazione all'EPBD riportata negli studi controllati più grandi. Le controindicazioni largamente accettate includono le stenosi biliari o le neoplasie maligne ampollari/pancreatico/biliari, una precedente chirurgia biliare esclusa la colecistectomia, la pancreatite acuta, la colangite acuta, l'utilizzo del precut per l'accesso biliare e calcoli della via biliare principale di grandi dimensioni. I palloni da 8 mm venivano utilizzati nella maggior parte degli RCT a prescindere dal diametro della via biliare principale. Tre recenti meta-analisi di RCT sono state considerate al fine di valutare l'efficacia e la morbilità della EPBD rispetto alla sfinterotomia [100-102] (**Tabella 6**).

- Per quanto riguarda il successo dell'estrazione dei calcoli, la EPBD ha prodotto tassi più o meno simili di rimozione completa ma ha richiesto più spesso la litotrissia endoscopica meccanica (EML, endoscopic mechanical lithotripsy) rispetto alla sfinterotomia. In una RCT che non ha escluso i calcoli della via biliare principale di grandi dimensioni, il fallimento della rimozione dei calcoli è stato strettamente correlato alle dimensioni dei calcoli [103].
- Per quanto riguarda la morbilità a breve termine, non vi è stata alcuna differenza significativa nella morbilità globale tra la EPBD e la sfinterotomia. Una meta-analisi ha mostrato, in riferimento alla PEP, che le probabilità relative che il trattamento fosse più sicuro, erano: del 43,9% per l'EPBD di lunga durata, del 0,2% per l'EPBD di breve durata e del 55,9% per la sfinterotomia. La probabilità relative che il trattamento fosse più sicuro rispetto alle complicanze totali erano: del 90,3% per l'EPBD di lunga durata, del 1,3% per l'EPBD di breve durata e del 8,4% per la sfinterotomia [100].
- Per quanto riguarda la morbilità a lungo termine, la EPBD rispetto alla sfinterotomia è stata associata ad una minore incidenza di eventi avversi in generale, ed in particolare di colecistite acuta, e di recidiva di calcolosi biliare, con un OR vicino a 0,5 per questi tre parametri. Risultati simili venivano segnalati negli RCT non inclusi nella meta-analisi e negli studi retrospettivi più corposi.

**Tabella 6** - Recenti metanalisi di RCT che hanno comparato la dilatazione endoscopica papillare con pallone (EPBD, endoscopic papillary balloon dilation) con la sfinterotomia endoscopica (EST, endoscopic sphincterotomy) per la rimozione dei calcoli biliari

Primo Autore Anno	Studi Intervento	Pazienti, n (Date)	Outcomes (EPBD vs EST)	
			Tasso di successo	Complicanze
<b>Liao 2012 [100]</b>	4 RCT EPBD breve vs. EST	923 - 459 vs. 464	n.d.	Complicanze a breve termine Incidenza totale: -EPBD breve: OR 1.71, 95%CI 0.67 - 4.35 -EPBD lunga: OR 0.61, 95 %CI 0.36 - 1.04 PEP: -EPBD breve: OR 3.87, 95%CI 1.08 -13.84 -EPBD lunga: OR 1.14, 95%CI 0.56 - 2.35
	7 RCT EPBD lunga vs. EST	556 - 277 vs. 279		
	(Pallone ≤ 10mm)			
	Breve vs. lunga dilatazione (1 min vs. 5min)	170 - 86 vs. 84		
		(1995 - 2010)		
<b>Liu 2012 [101]</b>	10 RCT EPBD vs. EST (Pallone ≤ 10mm)	1451 - 724 vs. 727 (2001 - 2007)	Completa rimozione calcoli: - 94.6% vs. 95.9% (n.s.) Litotripsia meccanica endoscopica: - 35.0% vs. 26.2% (P = 0.0004)	Complicanze a breve termine Incidenza totale: - 14.0% vs. 11.7% (n.s.) PEP: - 9.4% vs. 3.3% (P < 0.00001) Sanguinamento: - 0.1% vs. 4.2% (P < 0.00001) Colangite, incarceramento cestello e perforazione: - n.s.
<b>Zhao 2013 [102]</b>	14 RCT EPBD vs. EST (Pallone ≤ 10mm)	1975 - 980 vs. 995 (1995 - 2010)	Completa rimozione calcoli: - 92.4% vs. 95.1% (OR 0.64 9 %CI 0.42 - 0.96) Uso cestello estrazione: - OR 1.91, 95%CI 1.41-2.59; P<0.01 Successo rimozione calcoli al primo tentativo e durata: - n.s.	Complicanze a breve termine Incidenza totale: - n.s. PEP: - 9.1% vs. 3.4% (P < 0.0001) Sanguinamento: - 0.2% vs. 3.4% (P < 0.01) Infezione, perforazione e colangite acuta - n.s. Complicanze a lungo termine Colecistite: - OR 0.41, 95%CI 0.20 - 0.84 Recidiva calcoli: - OR 0.48, 95%CI 0.26 - 0.90

n.d. non disponibile; OR, odds ratio; CI, confidence interval; n.s., non significativo; ERCP, Colangiopancreatografia endoscopica retrograda; PEP, pancreatite post-ERCP

### 7.1 QUANDO DOVREBBE ESSERE ESEGUITA LA DILATAZIONE CON PALLONE?

La coledocolitiasi è l'unica indicazione per EPBD riportata in studi controllati di grandi dimensioni [100-102]. L'EPBD potrebbe offrire vantaggi rispetto alla sfinterotomia quando:

- (I) Preserva (almeno parzialmente) la funzione dello sfintere di Oddi e quindi impedisce il reflusso duodeno-biliare e la colonizzazione batterica del dotto biliare, che può predisporre a eventi avversi a lungo termine, tra cui la ricorrenza dei calcoli e la colangite [104];
- (II) Evita il sanguinamento post-sfinterotomia, in particolare nei pazienti con coagulopatia;
- (III) Facilita l'accesso biliare profondo nei pazienti con anatomia alterata.

### 7.2 IL DIAMETRO DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE INFLUENZA IL MODO DI ESEGUIRE LA PROCEDURA?

#### Riassunto delle evidenze

Negli RCT sulla EPBD [105-118], le seguenti condizioni anatomiche sono state di solito considerate delle controindicazioni: le stenosi biliari o le neoplasie maligne ampollari/pancreatico/biliari; una precedente chirurgia biliare esclusa la colecistectomia; la pancreatite acuta; l'utilizzo del precut per l'accesso biliare; calcoli della via biliare principale di grandi dimensioni con un cut-off compreso tra 12 e 20 mm, a seconda degli studi. È stato suggerito che l'EPBD venga eseguita usando un pallone dal diametro inferiore a quello della via biliare principale per ridurre i danni allo sfintere di Oddi e all'orifizio pancreatico [119]. Anche se questo sembra logico, non vi è alcuna evidenza a sostegno di questo. Di contro l'incidenza di PEP è

stata significativamente più alta con EPBD che con sfinterotomia in due su cinque studi che hanno utilizzato questo approccio [105-109], mentre non era significativamente differente in sette dei nove studi che hanno utilizzato un pallone con diametro unico per tutti i pazienti (di solito di 8 mm, in uno studio di 10 mm [110], e in un altro di 15 millimetri [111]). Questi risultati suggeriscono che la dimensione del pallone non dovrebbe essere selezionata in base al diametro della via biliare principale o dei calcoli.

### 7.3 I TASSI DI SUCCESSO E DI EVENTI AVVERSI DELLA DILATAZIONE CON PALLONE E DELLA SFINTEROTOMIA SONO COMPARABILI?

#### 7.3.1. Tassi di successo

##### Riassunto delle evidenze

Recenti metanalisi (Tabella 6) hanno prodotto i seguenti risultati; le metanalisi più vecchie sono state trascurate:

- Liu et al. [101] hanno rilevato che, a confronto con la sfinterotomia, l'EPBD produceva tassi simili di rimozione completa dei calcoli (94,6% vs 95,9%; OR 0,99, 95% CI 0,98-1,01), ma con ricorso più frequentemente alla litotripsia meccanica endoscopica rispetto alla sfinterotomia (35,0% vs. 26,2%; OR 1.31, 95% CI 1,13-1,51).

- Zhao et al. [102] hanno dimostrato che la EPBD, a confronto con la sfinterotomia, portava ad un minor numero di rimozione completa dei calcoli (92,4% vs 95,1%; OR 0.64, 95% CI 0,42-0,96), e ad un uso più frequente di cestelli per l'estrazione calcoli (OR 1.91, 95% CI 1.41- 2.59). L'utilizzo di cestelli da estrazione calcoli con EPBD è stata particolarmente frequente quando il diametro dei calcoli era più grande di 8 millimetri [114], 10mm [113, 116], o 12 millimetri [115].

Le piccole differenze tra queste meta-analisi possono essere correlate al fatto che Liu et al. [101] hanno selezionato RCT solo dell'ultimo decennio, mentre Arnold et al [112] hanno considerato che la rimozione dei calcoli era completa in tutti i pazienti trattati con EPBD, sebbene la rimozione completa fu ottenuta in 7/30 paz (23%) del gruppo EPBD dopo sfinterotomia.

I tassi di successo complessivi hanno incluso anche le prestazioni nelle quali veniva eseguita la sfinterotomia di salvataggio nei pazienti randomizzati a EPBD, un fattore che non è stato valutato in queste due meta-analisi. Una meta-analisi meno recente ha riportato un successo iniziale di rimozione dei calcoli (senza l'uso della sfinterotomia di salvataggio) in circa il 70,0% contro il 79,8% dei pazienti con EPBD e sfinterotomia (P = 0,001) [120]. Tre recenti RCT, che confron-

**Tabella 7** - Recenti studi randomizzati controllati non inclusi nelle più recenti metanalisi, che hanno comparato la dilatazione endoscopica papillare con pallone (EPBD, endoscopic papillary balloon dilation) vs la sfinterotomia endoscopica (EST, endoscopic sphincterotomy) nella rimozione dei calcoli del dotto biliare comune

Primo Autore Anno	Popolazione	Pazienti, n	Intervento	Outcome	
				Tasso successo	Complicanze
<b>Oh 2012 [108]</b>	>45 anni Calcoli dotto biliare comune > 1 cm	83 -40 vs. 43	EPBD vs. EST (Pallone 10-18mm)	Successo complessivo - 97.5% vs. 95.3% (n.s.) Rimozione calcoli in un'unica sessione: - 82.5% vs. 81.4% (n.s.) EML: - 10% vs. 21% (n.s.)	PEP: - 5% vs. 7% (n.s.) Sanguinamento: - 10% vs. 16.3% (n.s.) Perforazione: - 2.5% vs. 0% (n.s.) Colangite: - 5% vs. 2.3% (n.s.)
<b>Minakari 2013 [111]</b>	Calcoli dotto biliare comune 10 - 20 mm	160 -80 vs. 80	EPBD vs. EST (Pallone 15mm)	Rimozione completa calcoli: - 97.5% vs. 96.2% (n.s.) EML: - 1.3% vs. 1.3% (n.s.)	PEP: - 11.2% vs. 8.7% (n.s.) Sanguinamento: - 1.2% vs. 1.2% (n.s.) Perforazione: - 2.5% vs. 0% (n.s.)
<b>Seo 2014 [107]</b>	<40 anni Calcoli dotto biliare comune e della colecisti (calcoli dotto biliare comune < 12 mm)	132 -62 vs. 70	EPBD vs. EST (Pallone 6 - 10mm)	Rimozione calcoli dotto biliare comune: - 98.4% vs. 100% (n.s.) Rimozione completa calcoli in una sessione: - 91.9% vs. 91.4% (n.s.) EML: - 8.1% vs. 8.6% (n.s.)	Complicanze precoci: - 8.1% vs. 11.4% (5 PEP vs. 5 PEP, 1 sanguinamento, 1 perforazione) (n.s.) Recidiva calcolosi del dotto biliare comune (follow-up medio, 35 mesi): - 1.6% vs. 5.7% (n.s.)

n.s., non significativo; ERCP, Colangiopancreatografia endoscopica retrograda; PEP, pancreatite post-ERCP; EML, litotripsia meccanica endoscopica

tarono EPBD con sfinterotomia in piccole serie di pazienti e che non sono stati inclusi nelle metanalisi, mostrarono una efficacia ed una sicurezza simili tra i due trattamenti [107, 108, 111] (**Tabella 7**).

### 7.3.2. Eventi avversi

#### Riassunto delle evidenze

**Morbilità a breve termine.** Le due metanalisi citate in precedenza [101,102], non hanno trovato differenze significative nel tasso totale di complicanze fra l'EPBD e la sfinterotomia (**Tabella 6**) [101,102]. Entrambe le metanalisi hanno mostrato un tasso più elevato di PEP e più basso di sanguinamento con la EPBD rispetto alla sfinterotomia. Una terza metaanalisi [100] ha analizzato separatamente gli RCT in cui veniva eseguita dilatazione con pallone di durata  $\leq 1$  minuto o  $> 1$  minuto (4 studi e 7 studi, rispettivamente). Rispetto alla sfinterotomia, l'EPBD di breve durata ha presentato una tendenza verso un tasso di eventi avversi complessivi superiore (OR 1.71, 95% CI 0,67-4,35), mentre l'EPBD di lunga durata ha presentato una tendenza verso un tasso più basso (OR 0.61, 95% CI 0,36-1,04). Rispetto alla PEP, l'EPBD di breve durata è stato associata ad un'incidenza maggiore di PEP rispetto alla sfinterotomia (OR 3,87, CI 95% 1,08-13,84) mentre non lo era l'EPBD di durata maggiore (OR 1,14, 95% CI 0,56-2,35). In questo studio è stata eseguita anche una meta-analisi che ha incluso un RCT [103] che ha confrontato l'EPBD di breve vs. di lunga durata (170 pazienti). Le probabilità di essere trattati con l'incidenza più bassa di PEP sono state: per EPBD di lunga durata 43,9%, per EPBD di breve durata 0,2% e per sfinterotomia 55,9%. Le probabilità di essere trattati con la più bassa incidenza di eventi avversi complessivi erano: per EPBD di lunga durata 90,3%, per EPBD di breve durata 1,3% e per sfinterotomia 8,4%. La superiorità dell'EPBD di lunga durata se confrontata con la sfinterotomia è derivata dal tasso minore di sanguinamento nel contesto di tassi di PEP simili. Il meccanismo ipotizzato dietro ad una maggiore incidenza di PEP dopo EPBD di breve durata è che l'emorragia, l'infiammazione ed l'edema si sviluppano a livello dell'ampolla [122] e uno sfintere non adeguatamente dilatato da una EPBD di breve durata, possono limitarne l'espansione, causando un intrappolamento del contenuto provocando una sindrome compartimentale [103].

Il singolo RCT che ha confrontato l'EPBD di 5 minuti rispetto alla EPBD di 1 minuto ha mostrato risultati migliori con l'EPBD di 5 minuti in termini sia di successo di estrazione dei calcoli con la sola EPBD (92,9% vs 80,2;  $P = 0.024$ ) che di PEP (4,8% vs 15,1%;  $p = 0,038$ ) [103]. È inoltre emersa una tendenza verso procedure più brevi con un EPBD di 5 minuti vs 1 minuto, correlato al ricorso meno frequente alla sfinterotomia di salvataggio o alla litotripsia meccanica.

**Morbilità a lungo termine.** Questa è stato valutato in un'unica meta-analisi (6 RCT) [102]. Rispetto alla

sfinterotomia, l'EPBD è stata associata a una morbilità globale a lungo termine più bassa (OR 0.53, 95% CI 0,36 - 0,77) e ad una minore incidenza di colecistite acuta (OR 0.41, 95% CI 0.20- 0.84). La meta-analisi dei tre RCT che avevano riportato la recidiva della calcolosi hanno mostrato un minor numero di recidive con l'EPBD comparata con la sfinterotomia (6.6% vs. 12.7 %; OR 0.48, 95%CI; 0.26–0.90) [102].

Un altro RCT che non è stato incluso nella meta-analisi ha riportato che, in 474 pazienti con calcoli biliari  $\leq 8$ mm, gli eventi avversi tardivi complessivi e la ricorrenza dei calcoli erano meno frequenti dopo EPBD che dopo sfinterotomia (5,3% vs 17,3%,  $p = 0,009$ ; 4,4% vs 12,7%;  $P = 0.048$ ; rispettivamente) (follow-up medio, 55 mesi). Per i calcoli più grandi non è stata osservata una differenza statisticamente significativa [123]. Uno studio di coorte retrospettivo con un follow-up mediano di 92 mesi ha anche dimostrato una minore incidenza di recidive di calcoli dopo EPBD rispetto alla sfinterotomia [124].

### 7.4 LO STENTING PANCREATICO DI ROUTINE DOPO DILATAZIONE CON PALLONE RIDUCE IL RISCHIO DI PANCREATITE?

#### Riassunto delle evidenze

La somministrazione rettale di routine di diclofenac 100 mg o di indometacina immediatamente prima o dopo l'ERCP è consigliato per la profilassi della PEP in tutti i pazienti senza controindicazioni [7]. In una meta-analisi solo i FANS mostrano essere più efficaci della profilassi con stenting pancreatico [125].

Oltre ai FANS, il posizionamento di uno stent pancreatico profilattico da 5-Fr dovrebbe essere fortemente considerato dopo l'EPBD dato che questa procedura è stato considerata a rischio elevato di PEP nelle linee guida ESGE [7]. Tuttavia, bisognerebbe considerare: (I) le nuove evidenze che mostrano un'incidenza simile di PEP con l'EPBD di lunga durata rispetto alla sfinterotomia, (II) l'uso potenziale dell'EPBD in sostituzione della sfinterotomia di routine per gli endoscopisti con limitata esperienza nella profilassi con stenting pancreatico, e (III) il più alto rischio di PEP dopo tentativi falliti di stenting pancreatico profilattico. In considerazione di questi punti, si propone che lo stenting pancreatico profilattico dovrebbe essere tentato da endoscopisti con esperienza in questa tecnica e che gli altri endoscopisti non tentino lo stenting pancreatico di routine dopo l'EPBD di lunga durata. L'unico studio che ha studiato quest'ambito non ha trovato alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti che avevano ricevuto lo stenting profilattico pancreatico e quelli senza (con una  $P$  di 0.11 riportata nei risultati ed una  $P$  calcolata di 0.18 quando gli autori di queste linee guida hanno eseguito il test di Fisher). Va sottolineato che i risultati del lavoro non riportano gli esiti di 2 pazienti (su 40) nei quali fallì l'inserimento della protesi pancreatica [126].

## 8. SFINTEROTOMIA PANCREATICA

L'ESGE sconsiglia la sfinterotomia biliare di routine per i pazienti che devono essere sottoposti alla sfinterotomia pancreatica e suggerisce che venga riservata ai pazienti in cui è provata la coesistente ostruzione del dotto biliare o una disfunzione dello sfintere di Oddi (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

La sfinterotomia pancreatica è stata proposta in casi selezionati di pancreatite cronica e disfunzione dello sfintere di Oddi (SOD) [127-130]. In genere viene posizionato un filo guida nel dotto pancreatico principale per facilitare la sfinterotomia (pull-type). Anche se la posizione del taglio differisce da quella della sfinterotomia biliare (posizione ore 1-2 vs. 11-1) sono importanti molte delle considerazioni tecniche descritte nelle precedenti sezioni. Un approccio alternativo è quello di sezionare utilizzando un ago da precut e utilizzando come guida una protesi pancreatica posizionata in precedenza [129]. Esso non deve essere confuso con la papillotomia della papilla minor (vedi capitolo 10).

### Riassunto delle evidenze

Il ruolo della sfinterotomia pancreatica è meno definito rispetto alla sfinterotomia biliare e un recente studio randomizzato ha messo in discussione l'ipotesi che la sfinterotomia riduca la disabilità dovuta al dolore nei pazienti con sospetta SOD post-colecistectomia [131]. Nel contesto della pancreatite cronica spesso precede la successiva endoterapia pancreatica e la successiva discussione è indirizzata a chiarire se la sfinterotomia pancreatica dovrebbe essere associata a quella biliare (sfinterotomia doppia).

La sfinterotomia biliare che precede la sfinterotomia pancreatica è stata suggerita come modalità per migliorare la visualizzazione dell'anatomia prima della sfinterotomia pancreatica [132]. Tuttavia non ci sono dati a sostegno dell'ipotesi che la sfinterotomia biliare renda la sfinterotomia pancreatica tecnicamente più facile da eseguire. In più è stato anche suggerito che tale duplice sfinterotomia riduca il rischio di eventi avversi, e in particolare colangite [133].

### 8.1 QUANDO LA SFINTEROTOMIA PANCREATICA HA INTENTO TERAPEUTICO, DOVREBBE ESSERE PRECEDUTA DA QUELLA BILIARE?

C'è un solo studio randomizzato, condotto nel 1990, che affronta direttamente la questione [134]. I pazienti, sottoposti a trattamento endoscopico per pancreatite cronica non-alcol-correlata, sono stati randomizzati a sfinterotomia pancreatica senza sfinterotomia biliare o alla doppia sfinterotomia. I pazienti di ogni gruppo sono stati definiti con parziale ostruzione del dotto biliare se il diametro della via biliare principale era > 12 millimetri in combinazione con una fosfatasi alcalina > 2 volte il limite superiore di normalità. La colangite

è stata osservata in 5 dei 9 pazienti con parziale ostruzione del dotto biliare non sottoposti a sfinterotomia biliare, rispetto a 1 su 51 dei pazienti che costituivano i rimanenti sottogruppi all'interno dello studio. Mentre questo studio non è stato riprodotto altrove, i risultati sono coerenti con diverse grandi casistiche di terapia endoscopica della pancreatite cronica, in cui l'incidenza di colangite è stata bassa, nonostante la maggior parte degli individui venisse sottoposta a sfinterotomia pancreatica senza sfinterotomia biliare [135]. Perciò per i pazienti in cui non vi è alcuna ostruzione biliare, la doppia sfinterotomia è improbabile che riduca il rischio di eventi avversi rispetto alla sola sfinterotomia pancreatica.

## 9. L'INCANNULAZIONE E I DIVERTICOLI PERIAMPOLLARI

Nei pazienti con diverticolo periampollare (PAD, periampullary diverticulum) e incannulazione difficile, l'ESGE suggerisce che il posizionamento di uno stent pancreatico, seguito da una sfinterotomia con precut, o da fistulotomia con ago, sono opzioni appropriate per l'incannulazione e che la tecnica più adeguata dovrebbe essere scelta in base all'anatomia del paziente e all'esperienza dell'operatore (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

L'ESGE suggerisce che la sfinterotomia è sicura nei pazienti con PAD. Nei casi in cui la sfinterotomia è tecnicamente difficile per la presenza di un PAD, la rimozione di calcoli di grandi dimensioni può essere facilitata da una piccola sfinterotomia combinata con l'EPBD o dall'EPBD solamente (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Il diverticolo periampollare (PAD) è stato segnalato per la prima volta da Chomel nel 1710. Nel 2006 Boix et al. hanno proposto una classificazione del PAD, differenziandone tre tipi: tipo I, papilla situata all'interno della diverticolo (50%); tipo II, papilla situata sul margine del diverticolo (30%); e tipo III, papilla situata vicino al diverticolo (20%) [136]. L'incidenza complessiva di PAD varia ampiamente dal 6% al 31,7% in base ai diversi approcci diagnostici [136, 137]. L'incidenza del PAD aumenta fortemente con l'età e difficilmente viene osservato nei pazienti di età inferiore ai 40 anni.

### 9.1. QUALI SONO LE TECNICHE A DISPOSIZIONE PER INCANNULARE UNA PAPPILLA IN PRESENZA DI UN PAD?

#### Riassunto delle evidenze

Una recente revisione della letteratura di Cappell et

al. mostra diverse tecniche per l'incannulazione della papilla in presenza di un PAD [138]. Non ci sono tuttavia né studi comparativi né prospettici e tutti i dati provengono da studi retrospettivi o da una serie di casi o singoli casi clinici. Le tecniche più frequentemente descritte in questa revisione sono il posizionamento di uno stent pancreatico seguito dalla sfinterotomia con precut [139], la fistulotomia con ago [140], o l'utilizzo di endoscopi a visione frontale con cappuccio [141]. Quando viene applicata la prima tecnica la papilla è tenuta fuori dal PAD posizionando uno stent pancreatico con l'esecuzione del precut seguendo lo stent; questo approccio ha permesso l'incannulazione in 7 su 8 pazienti (87,5%) [139]. L'inconveniente di questa tecnica è che bisogna incannulare il dotto pancreatico con il rischio di PEP di circa il 25% in questa serie.

Lo studio retrospettivo di Park et al. sulla fistulotomia con ago ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di questa tecnica tra i pazienti con e senza PAD [140]. La tecnica è stata applicata in casi di incannulazione difficile. Il successo dell'incannulazione è stato raggiunto in 31 dei 33 pazienti (93,9%) con PAD e in 107 su 121 pazienti (88,4%) senza PAD, con nessuna differenza in eventi avversi.

Uno studio retrospettivo ha riportato la tecnica cap-assistita con un endoscopio a visione frontale dopo il fallimento dell'incannulazione con un endoscopio a visione laterale anche dopo un tentativo di fistulotomia con ago [141]. L'incannulazione selettiva è stata ottenuta in tutti i pazienti con questa tecnica, sia senza fistulotomia (n = 4) che con fistulotomia supplementare (n = 8). Inoltre ci sono dei casi clinici che riportano l'utilizzo di clip come ausilio per l'incannulazione, l'utilizzo di due device in un unico canale, l'utilizzo di gastroscopi (ultrasottili) ed ecoendoscopi per la tecnica del rendezvous [138]. In conclusione, in letteratura sono state descritte diverse tecniche riguardanti l'incannulazione della papilla in presenza di PAD ma non vi è consenso circa la tecnica da preferire.

## **9.2 NEI PAZIENTI CON PAD QUANDO DOVREBBE ESSERE PREFERITA LA DILATAZIONE CON PALLONE RISPETTO ALLA SFINTEROTOMIA?**

### **Riassunto delle evidenze**

Non esistono dati comparativi specifici che indicano quando sia preferibile la sfinterotomia o la EPBD nei pazienti con PAD. I dati sulla sicurezza e sul tasso di successo della sfinterotomia nei pazienti con PAD sono scarsi. Una serie prospettica, con 227 pazienti con PAD e 447 senza, ha rivelato che la sfinterotomia era ugualmente sicura (morbilità 5,2% vs. 4,0%, mortalità 0,9% contro 0,7%), ma il tasso di successo complessivo della sfinterotomia era significativamente inferiore (95,2% vs 98,0%,  $p < 0.05$ ) [142]. C'è un altro studio, principalmente focalizzato sulla rimozione dei calcoli biliari, che non ha rivelato differenza tra il gruppo con PAD (n = 83) e i controlli (n = 261) sia

per gli eventi avversi (5% vs 3,3%, rispettivamente) sia per il tasso di successo (96% vs. 98%, rispettivamente) [143].

Liao et al. hanno descritto quattro condizioni che da sole o in combinazione potrebbero rendere una sfinterotomia difficile: (I) appropriata direzione per il taglio deviata dalle normale direzione delle ore 11-12; (II) dubbi sulla appropriata direzione per il taglio; (III) difficile controllo dello sfinterotomo lungo la direzione di taglio; e (IV) poco margine di taglio [144]. Nel loro studio retrospettivo hanno esaminato se, nei casi con queste condizioni, una EPBD fosse più efficace e causare meno complicanze [144]. Essi hanno confrontato due coorti di pazienti con PAD che, prima della litotrissia presso il loro centro, avevano ricevuto una sfinterotomia (pazienti fino al 2005) o una EPBD con pallone da 10 mm (pazienti dopo il 2005). Le caratteristiche di partenza dei gruppi erano uguali, ma il tasso di rimozione completa dei calcoli è stato di 35/35 nei pazienti sottoposti a EPBD contro 21/25 dei pazienti con sfinterotomia, con una differenza significativa in favore della EPBD. Gli eventi avversi si sono verificati in 2 pazienti sottoposti EPBD e in 5 sottoposti a sfinterotomia ( $P = 0.026$ ). Essi hanno concluso che l'EPBD dovrebbe essere considerata nei casi in cui la EST è giudicata difficile.

Ulteriori studi sulla EPBD in pazienti con PAD si concentrano in particolare sulla rimozione di calcoli biliari di grandi dimensioni (> 10 mm), difficili da rimuovere con i metodi convenzionali [145,146]. La prima serie retrospettiva ha indagato la sicurezza e l'efficacia della rimozione di calcoli di grandi dimensioni nei pazienti con PAD (n = 73) o senza PAD (n = 66). L'EPBD è stata eseguita con un pallone di grande dimensioni (diametro  $\geq 10$ mm) dopo una piccola sfinterotomia [145]. Le caratteristiche di partenza erano uguali con l'eccezione dell'età: i pazienti con PAD erano significativamente più anziani. Gli autori hanno riscontrato un tasso di rimozione di calcoli di 69/73 (94,5%) nel gruppo PAD contro 62/66 (93,9%) nei controlli senza differenze significative nelle complicazioni complessive, occorse in 7/73 (9,6%) contro 3/66 (4,5%), rispettivamente. L'altra serie pubblicata ha rivisto i dati di 233 pazienti con calcoli biliari di grandi dimensioni che sono stati sottoposti ad EPBD con pallone da 12-20 mm di diametro, con o senza una piccola sfinterotomia [146]. Anche in questa serie, i pazienti con PAD erano significativamente più anziani. La rimozione dei calcoli è stata ugualmente efficace (96% contro 96%) con un tasso di PEP, perforazione ed emorragia non significativamente differente tra il gruppo con e senza PAD. Gli eventi avversi all'interno del gruppo con PAD non differivano quando l'EPBD con sfinterotomia veniva paragonata alla EPBD senza sfinterotomia. I dati disponibili delle serie retrospettive suggeriscono che l'EPBD è un'alternativa nei casi di PAD in cui la sfinterotomia fallisca o non possa essere effettuata.

**Tabella 8 - Studi prospettici che hanno valutato il tasso di incannulazione in presenza ed in assenza di un diverticolo periampullare (PAD, periampullary diverticulum)**

Primo Autore Anno	Successo incannulazione		P value
	Pazienti con PAD % (n/n)	Pazienti senza PAD % (n/n)	
Katsinelos 2013 [149]	92.2% (104/107)	99.7% (320/321)	0.05
Alizadeh 2013 [152]	64.5%	88.5%	< 0.001
Tyagi 2009 [151]	97% (45/46)	n.d.	-
Panteris 2008 [150]	94.9% (111/117)	94.8% (459/484)	n.s.
Boix 2006 [136]	91.1% (118/131)	88.1% (237/269)	n.s.
Tham 2004 [143]	94% (78/93)	94% (245/261)	n.s.

*n.s., non significativo; n.d., non disponibile*

### 9.3. QUAL È L'IMPATTO DI UN PAD SUL SUCCESSO TECNICO E SULLE COMPLICANZE DELL'ERCP?

#### Riassunto delle evidenze

I dati sull'influenza del PAD sul successo tecnico rivelano una differenza tra la letteratura più vecchia e quella più recente. Il primo studio retrospettivo su questo argomento, pubblicato nel 1980 e comprendente 755 pazienti, di cui 38 con PAD, ha mostrato una netta differenza per quanto riguarda il tasso di fallimento dell'incannulazione: 40% nei pazienti con PAD vs. 20% nel resto [147]. Uno studio prospettico pubblicato 7 anni più tardi, di 1243 pazienti sottoposti ad ERCP, ha rivelato 153 pazienti con PAD ed un tasso di fallimento pari a quello dei pazienti senza PAD (8,49% vs 8,99%) [148]. Tuttavia nel 1989 una corposa serie prospettica di 2458 pazienti con 308 con PAD ha rilevato un tasso di incannulazione del 94,2% (con PAD) vs. 96,7% (senza PAD) che è risultato significativamente differente.

I dati di diversi studi prospettici recenti sono più coerenti. Quattro studi su 6 non hanno rivelato differenza in termini di successo tecnico tra i pazienti con e senza PAD [136,143,149,150]; un solo studio ha riportato un alto tasso di successo nei pazienti con PAD [151]; e un'altra serie, con 44 pazienti con PAD e 736 senza, ha rivelato una differenza significativa, a favore dell'incannulazione nei pazienti senza PAD [152]. Nessuno di questi studi era corretto per differenze di età che era significativamente più alta in cinque dei sei studi [136, 149-152]. Ciò è importante, secondo Balik et al., in quanto per ogni aumento di 1 anno di età il tasso di fallimento dell'incannulazione sembra aumentare di 1,01 (95% CI 1,004-1,016, P = 0,002). Questa analisi, su 5079 pazienti sottoposti a ERCP (660 con PAD), sui parametri che possono prevedere il fallimento, ha rivelato che il PAD non influenzava il tasso di successo di incannulazione [153]. Questi risultati sono in accordo con l'altro ed unico studio disponibile in extenso che prende in

considerazione il PAD come fattore di rischio per il fallimento dell'incannulazione [154].

Per quanto riguarda la sicurezza, nessuno dei sei studi prospettici ha rivelato differenze significative in termini di eventi avversi complessivamente o di eventi avversi specifici come la PEP, la perforazione e il sanguinamento [136, 143, 149-152] (Tabella 8). Ciò è stato confermato in un altro ampio studio multicentrico con 4561 pazienti [155], mentre un altro studio multicentrico con 2691 pazienti ha identificato all'analisi multivariata il PAD come fattore di rischio per complicazione (OR 2.02, 95%CI 1.49-2.73, P<0.001) [156].

## 10. INCANNULAZIONE E SFINTEROTOMIA DELLA PAPPILLA MINOR

Quando l'incannulazione della papilla minore è difficile, l'ESGE suggerisce l'iniezione di secretina, che può essere preceduta dallo spruzzo di blu di metilene nel duodeno (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Per la diagnosi di pancreas divisum, l'ESGE suggerisce di usare dei criteri morfologici (bulging, orifizio e secrezione di succo pancreatico) in combinazione con la MRCP, che dovrebbe essere sempre eseguita prima di un ERCP pancreatico se non controindicata (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Per l'incannulazione della papilla minor, l'ESGE suggerisce di utilizzare l'incannulazione filo-guidata, con o senza mezzo di contrasto, e la sfinterotomia con un

sfinterotomo pull-type o con ago da precut su uno stent in plastica, in relazione all'esperienza dell'operatore ed ai dispositivi disponibili (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Più comune il pancreas divisum è la variante anatomica congenita dei dotti pancreatici, in cui il sistema duttale del segmento dorsale e di quello ventrale del pancreas non si fondono durante lo sviluppo embrionario (pancreas divisum "classico") o lo fanno solo parzialmente (pancreas divisum "incompleto").

Con questa variante duttale, il drenaggio del pancreas avviene principalmente attraverso la papilla accessoria [157].

Per più di 150 anni, anatomisti e successivamente clinici hanno utilizzato diversi metodi per descrivere il pancreas divisum, tra cui l'autopsia, la chirurgia, l'ERCP, la risonanza magnetica pancreatografia (MRCP) con o senza secretina. Un recente studio, che includeva studi autoptici, MRCP ed ERCP, ha valutato la prevalenza del pancreas divisum nella popolazione generale, così come nei pazienti con pancreatite acuta idiopatica ricorrente o pancreatite cronica. Gli autori hanno rilevato una prevalenza dell'8% nella popolazione generale sulla base di autopsie e studi MRCP, mentre sulla base degli studi con ERCP, la prevalenza era del 4% nella popolazione generale rispetto all'8% dei pazienti con pancreatite. Questi dati supportano che la prevalenza del pancreas divisum nella popolazione generale è paragonabile a quella nei pazienti con pancreatite e che una sottovalutazione o un bias di selezione potrebbero spiegare la più bassa prevalenza nella popolazione generale trovata negli studi eseguiti con ERCP. Di conseguenza, gli autori hanno concluso che non vi è alcun nesso causale tra il pancreas divisum e la pancreatite [158]. Tuttavia, nei pazienti con pancreatite acuta ricorrente o pancreatite cronica e con pancreas divisum completo o incompleto, deve ancora essere raccomandata la terapia endoscopica con il drenaggio del dotto pancreatico dorsale attraverso la sfinterotomia della papilla minor.

### **10.1 QUALI TECNICHE POSSONO ESSERE UTILI NEI CASI DI DIFFICILE IDENTIFICAZIONE DELLA PAPPILLA MINOR?**

#### **Riassunto delle evidenze**

La papilla minor viene di solito identificata 15-20 mm al di sopra della papilla major nella direzione delle ore 1-2 quando si utilizza un duodenoscopia. È più piccola della papilla major e manca della plica longitudinale. In alcuni pazienti con pancreas divisum, l'incannulazione della papilla minor è difficile a causa dell'incerta identificazione e dell'assenza di un orifizio visibile. L'identificazione dell'orifizio della papilla minor può essere facilitata aumentando la produzione di succo pancreatico, che si traduce in un flusso visibile nel duodeno. Inoltre, quando il deflusso del succo pancre-

atico è aumentato l'orifizio si ingrandisce semplificando l'inserimento del catetere o del filo guida. Un studio multicentrico randomizzato controllato comparativo con 29 pazienti ha mostrato tassi di incannulazione significativamente più elevati dopo l'iniezione di secretina rispetto al placebo (81,3% vs 7,7%,  $P < 0,01$ ) [159]. Alcuni autori hanno proposto di spruzzare una soluzione con blu di metilene sulla mucosa della regione dove si sospetta sia localizzata la papilla minor prima dell'iniezione di secretina; questo spesso facilita l'identificazione della papilla o del suo orifizio [160]. Un'altra tecnica è quella dell'iniezione di una miscela di mezzo di contrasto e di blu di metilene attraverso la papilla major e il dotto ventrale [160] in caso di pancreas divisum incompleto. Una serie retrospettiva con 38/305 pazienti con pancreas divisum in cui l'incannulazione convenzionale non aveva successo, ha descritto 14 pazienti in cui l'orifizio della papilla minor non è stato identificato nonostante l'iniezione di secretina. Utilizzando la tecnica dello spray o dell'iniezione del blu di metilene l'identificazione e l'incannulazione avveniva in 12 di questi pazienti [160]. Tuttavia la secretina è costosa e non sempre disponibile. Un'alternativa descritta in un piccolo studio randomizzato con 12 pazienti ha mostrato che l'infusione di acido in duodeno (45 ml di 0.1 mol HCL) facilita l'identificazione della papilla minor rispetto al placebo (73% vs. 13%,  $P=0.02$ ) [161].

### **10.2 LA MORFOLOGIA DELLA PAPPILLA MINOR PREDICE LA PRESENZA DI UN PANCREAS DIVISUM?**

#### **Riassunto delle evidenze**

Due studi prospettici hanno valutato se la semplice ispezione della papilla minor durante l'ERCP sia in grado di predire la presenza di un pancreas divisum [162, 163]. È stata stimata la probabilità di pancreas divisum in base all'aspetto del papilla minor considerando le dimensioni, il diametro dell'orifizio e l'eventuale deflusso visibile di succo pancreatico. L'aspetto della papilla minor ha un valore predittivo positivo del 57,5% e un valore predittivo negativo del 88,9% nel rilevare un pancreas divisum [162]. Un sistema di punteggio che ha graduato il bulging e l'apertura dell'orifizio ha rivelato punteggi più alti nei pazienti con pancreas divisum [163]. In alcuni casi associati con un Santorinicele (di solito diagnosticabile con la MRCP dinamica), l'iniezione di secretina induce un rigonfiamento della mucosa duodenale sopra l'orifizio della papilla accessoria [164].

### **10.3 QUALI TECNICHE DI SFINTEROTOMIA POSSONO ESSERE UTILIZZATE SULLA PAPPILLA MINOR E SI DIFFERENZIANO IN TERMINI DI PERFORMANCE?**

#### **Riassunto delle evidenze**

L'incannulazione della papilla minor può essere impegnativa, e storicamente gli esperti hanno spesso sostenuto l'uso di accessori specializzati (cateteri con



aghi, cateteri con punta conica) e fili-guida di piccolo calibro (e. g., 0,018 inch o 0,021 inch).

Recenti revisioni riguardanti le opzioni tecniche per la sfinterotomia della papilla minor includono il taglio standard pull-type con sfinterotomo da 4.4 Fr e il taglio con ago da precut su uno stent in plastica [165, 166]. Uno studio retrospettivo comparativo (n = 184) ha concluso che entrambe le tecniche erano ugualmente sicure ed efficaci. I tassi di eventi avversi complessivi sono risultati simili sia in quelli sottoposti al taglio con l'ago da precut sia in quelli con sfinterotomo pull-type (8,3% vs 7,8%, rispettivamente). I tassi di re-intervento erano simili, con tassi di ristenosipapillare del 24% nel corso di un follow-up mediano di 6 anni dopo taglio con ago da precut e del 20% nel corso di un follow-up mediano di 5 anni dopo taglio con sfinterotomo [165]. È stata descritta un'altra tecnica, che viene eseguita incannulando profondamente con filo-guida il dotto dorsale, quindi passando sulla guida un ago da precut e con questo tagliando la papilla minor lungo il filo. Uno studio retrospettivo ha paragonato questa tecnica con quella con la sfinterotomia pull-type rivelando tassi simili di eventi avversi [166]. Infine un piccolo studio retrospettivo ha dimostrato che la sfinterotomia

stica della papilla minor con pallone da dilatazione può essere sicura ed efficace [167].

## 11. L'INCANNULAZIONE BILIARE ANTEROGRADA FILOGUIDA ASSISTITA

L'ESGE suggerisce che in caso di insuccesso dell'incannulazione biliare con approccio retrogrado standard, l'inserimento per via anterograda di un filo guida attraverso un approccio percutaneo oppure EUS-guidato può essere utilizzato per ottenere l'accesso biliare. Quale approccio utilizzare dipenderà dalle competenze e dalle attrezzature locali (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Nei pazienti con coledocolitiasi candidati a colecistectomia in elezione, l'ESGE suggerisce l'ERCP intraoperatoria con rendez-vous laparo-endoscopico dove l'esperienza e le condizioni locali lo consentono (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

**Tabella 9** - Tasso di successo e di complicanze della sfinterotomia biliare endoscopica preoperatoria ed intraoperatoria (PES, preoperative endoscopic sphincterotomy, e IOES, intraoperative endoscopic biliary sphincterotomy)

Primo Autore Anno	Tipo di studio Qualità	Intervento	Pazienti, n	Successo incannulazione %	Bonifica dotto biliare comune %	Morbidity complessiva %	Morbidity ERCP-correlata %	Pancreatite clinica %
ElGeidi 2011 [174]	RCT Evidenza di qualità alta	PES/Colecistectomia Laporoscopica	100	97	97.8	3	3	0
		Colecistectomia Laporoscopica/IOES	98	98	95.3	4.5	3	0
Morino 2006 [172]	RCT Evidenza di qualità alta	PES/Colecistectomia Laporoscopica	45	84.4	80	8.8	6.6	0
		Colecistectomia Laporoscopica/Rendez-vous laparo-endoscopico	46	97.8	95.6	6.5	2.1	0
Rábago 2006 [173]	RCT Evidenza di qualità alta	PES/Colecistectomia Laporoscopica	64	96.9	96.9	23	18.8	12.7
		Colecistectomia Laporoscopica/Rendez-vous laparo-endoscopico	59	91.5	88.1	8.5	5.1	1.7
Tzovaras 2012 [171]	RCT Evidenza di qualità alta	PES/Colecistectomia Laporoscopica	49	90	90	12	Non ripotato	0
		Colecistectomia Laporoscopica/Rendez-vous laparo-endoscopico	50	100 Fallimento della tecnica rendez-vous, 6 (12%)	94	14	Non ripotato	0
Lella 2006 [170]	RCT Evidenza di qualità alta	PES/Colecistectomia Laporoscopica	60	100	100	8	8	6
		Colecistectomia Laporoscopica/Rendez-vous laparo-endoscopico	59	100 Fallimento della tecnica rendez-vous, 1 (1.7%)	96	2	2	0

RCT, Studi Controllati Randomizzati; ERCP, Colangiopancreatografia endoscopica retrograda

do passare un filo in direzione anterograda attraverso la papilla e nel duodeno. Sono stati descritti diversi metodi: l'approccio chirurgico, la via percutanea e l'incannulazione anterograda ecoendo-guidata. La rimozione della colecisti, in combinazione con l'estrazione dei calcoli, può essere gestita in due fasi (ERCP prima o dopo colecistectomia chirurgica), o come una procedura combinata in un'unica seduta (one-step) mediante l'esplorazione del dotto per via laparoscopica o ERCP intraoperatoria e subito dopo la colecistectomia laparoscopica. L'ERCP intraoperatoria viene eseguita sia utilizzando l'approccio standard retrogrado sia con tecnica di rendezvous laparoendoscopico con il filo guida introdotto nel duodeno attraverso il dotto cistico per facilitare l'incannulazione retrograda. In caso di fallimento dell'ERCP, i pazienti vengono in genere indirizzati al trattamento percutaneo o chirurgico. Due tipi di procedure biliari percutanee possono essere eseguite in questa situazione: la tecnica rendezvous o il drenaggio biliare percutaneo anterogrado trans epatico (PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage). Più di recente, sono stati descritte tre varianti di drenaggio biliare ecoendoscopico guidato (EUS-BD, endoscopic ultrasound biliary drainage): il rendezvous, lo stenting anterogrado ecoendoscopico guidato ed una terza tecnica che prevede lo stenting transluminale diretto attraverso la parete gastrica, duodenale o digiunale. Questo approccio presenta vantaggi teorici, in quanto può essere eseguito anche quando il passaggio di un filo guida attraverso una stenosi biliare non può essere ottenuto.

### 11.1 ESISTONO DIFFERENZE IN TERMINI DI SUCCESSO E DI SICUREZZA FRA LA SFINTEROTOMIA ENDOSCOPICA BILIARE INTRAOPERATORIA E QUELLA PRE-OPERATORIA?

Il successo tecnico della sfinterotomia endoscopica intraoperatoria (IOES, intraoperative endoscopic sphincterotomy) varia dal 90% al 100% [168, 169] (Tabella 9) [170-174]). Una meta-analisi di 5 RCT e 631 pazienti ha confrontato la IOES e la sfinterotomia preoperatoria endoscopica (PES, preoperative

endoscopic sphinterotomy) seguita dalla colecistectomia laparoscopica [175]. Questa ha mostrato un tasso di fallimento di incannulazione superiore nei pazienti sottoposti a PES rispetto ai pazienti sottoposti ad IOES (RR 2,54, CI 95% 1,23-5,26; P = 0,01), senza differenze significative dei tassi totali di rimozione dei calcoli [170-175]. La durata dell'ospedalizzazione è stata significativamente ridotta nel gruppo con IOES. Complessivamente gli eventi avversi, le complicanze chirurgiche, e la conversione in aperto dell'intervento sono stati simili in entrambi i gruppi. Tuttavia, la morbilità correlata all'ERCP è stata più alta nel gruppo PSE che nel gruppo IOES (RR 2.27, 95%CI 1.18-4.40; P=0.01). In particolare, l'iperamilasemia (RR 1.90, 95%CI 1.60-6.16) e la pancreatite acuta (RR 4.8, 95% CI 1,41-16,66) si sono verificati più frequentemente dopo PES. Va notato che un RCT ha incluso nell'analisi aggregata entrambe le tecniche in pazienti con uno o più fattori di rischio per PEP ed ha osservato una riduzione del rischio di PEP nel gruppo con rendezvous laparoendoscopico. Quando questo studio (che ha incluso solo pazienti ad alto rischio) è stato escluso, non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi riguardo il rischio di PEP (RR3,24, 95% CI 0,79-13,28; P = 0.10).

Altre tre meta-analisi confermano la superiorità della IOES nei confronti dell'approccio in due fasi, in termini di successo, di eventi avversi e di durata della degenza ospedaliera [176-178]. Il tasso più basso di PEP con IOES rispetto alla PES può essere correlato all'uso del filo-guida trans-cistico che riduce drasticamente la manipolazione della papilla. Tuttavia, l'ERCP intraoperatoria di routine può essere difficile da mettere in pratica in termini di personale, materiale ed organizzazione.

### 11.2 ESISTONO DIFFERENZE DI EFFICACIA E DI SICUREZZA FRA IL DRENAGGIO BILIARE ECOENDO-GUIDATO E PERCUTANEO NEI PAZIENTI CON PAPILLA INACCESSIBILE ALL'ERCP?

Il tasso di successo tecnico del drenaggio biliare percutaneo (PTBD) varia dal 60% al 90% e il tasso di morbilità varia dal 18% al 67% [179]. L'incapacità di superare

**Tabella 10** - Tasso di successo e di complicanze del drenaggio biliare percutaneo (PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage) e del drenaggio ecoendo-guidato (EUS-BD, endoscopic ultrasound-guided biliary drainage)

Primo Autore Anno	Tipo di studio Qualità	Intervento	Pazienti, n	Successo tecnico, %	Successo clinico, %	Morbilità complessiva, %
Artifon 2012 [182]	RCT Evidenza di qualità moderata	PTBD	12	100	100	25
		EUS-BD	13	100	100	15.3
Bapaye 2013 [184]	Retrospettivo comparativo Evidenza di qualità bassa	PTBD	26	46	n.d.	46
		EUS-BD	25	92	n.d.	20
Khashab 2015 [183]	Retrospettivo comparativo Evidenza di qualità bassa	PTBD	51	100	92.2	39.2
		EUS-BD	22	86.4	86.4	18.2

RCT, randomized controlled trial; n.d., non disponibile

una stenosi biliare può richiedere un drenaggio esterno temporaneo o permanente che può compromettere la qualità della vita del paziente. I pazienti con drenaggio interno possono anche richiedere re-interventi con ulteriori accessi percutanei. Il tasso di successo tecnico del drenaggio biliare ecoendo-guidato (EUS-BD) varia dal 70% al 100% e il tasso di morbilità dal 3% al 77% [180]. Uno studio retrospettivo multicentrico non ha riportato differenze significative tra l'approccio intraepatico ed extraepatico in termini di successo tecnico (84,3% vs 90,4%;  $P = 0.15$ ) o morbilità (32,6% vs 35,6%;  $P = 0,64$ ) [181].

Sono disponibili pochissimi studi comparativi. Un RCT che ha confrontato il PTBD e per l'EUS-BD in 25 pazienti [182] ha dimostrato tassi di successo tecnico e clinico simili (100%). I tassi morbilità per il PTBD e per l'EUS-BD sono stati del 25% e del 15% rispettivamente ( $P = 0.2$ ). Due studi comparativi [183, 184] hanno riportato risultati contrastanti sia per i tassi di successo tecnico che clinico, ma una maggiore incidenza di complicazioni per il PTBD rispetto all'EUS-BD (**Tabella 10**). Il fallimento dello stenting interno (8% vs. 54%) e la necessità di multiple sessioni (0 vs 19%), ha favorito il gruppo EUS-BD in uno studio [181]. In un recente studio multicentrico retrospettivo di Dhir et al. [185] che ha incluso 208 pazienti, 104 trattati con ERCP e 104 trattati con EUS-BD, il drenaggio biliare è stato efficace nel 94.23% e nel 93.26% dei casi, rispettivamente ( $P=1.00$ ). La frequenza di eventi avversi nel gruppo ERCP ed EUS-BD è stata dell'8,65% in entrambi. I tassi di pancreatite post-procedura sono stati più alti nel gruppo ERCP (4,8% vs. 0,  $P=0.059$ ). I tempi medi della procedura nel gruppo ERCP ed EUS-BD furono simili (30.10 e 35.95 minuti,  $P=0.05$ ).

## 12 L'INCANNULAZIONE E LA SFINTEROTOMIA NEI PAZIENTI CON ANATOMIA ALTERATA

L'ESGE suggerisce che nei pazienti con gastrectomia secondo Billroth II l'ERCP debba essere eseguita in centri di riferimento, con endoscopio a visione laterale come prima opzione; gli endoscopi a visione frontale (gastroscopi, colonscopi pediatrici ed enteroscopi con pallone) rappresentano la seconda scelta in caso di fallimento (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Nei pazienti sottoposti gastrectomia secondo Billroth II l'ESGE consiglia, per l'incannulazione biliopancreatica, un catetere standard da ERCP o uno sfinterotomo invertito con o senza filo-guida (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

L'ESGE suggerisce che nei pazienti con gastrectomia secondo Billroth II la sfinterotomia debba essere eseguita con sfinterotomo invertito su filo-guida. La EPBD è suggerita come alternativa alla sfinterotomia per l'estrazione di calcoli (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Nei pazienti con anatomia post-chirurgica complessa l'ESGE suggerisce l'invio ad un centro dove è disponibili la tecnica dell'enteroscopia device-assistita (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

L'ERCP dopo gastrectomia secondo Billroth II è una procedura impegnativa con aumentato rischio di perforazione. La prima difficoltà sta nell'entrare nell'ansa afferente e raggiungere il moncone duodenale. L'incannulazione della papilla e la sfinterotomia in una posizione invertita sono i principali problemi tecnici che ne derivano.

### 12.1 QUALI SONO LE DIVERSE TECNICHE PER INCANNULAZIONE PAPPILLARE E LA SFINTEROTOMIA BILIARE NEI PAZIENTI CON GASTRECTOMIA BILLROTH II?

Un solo RCT [186] di Kim et al. ha confrontato l'utilizzo di endoscopi a visione laterale con quelli a visione frontale per l'esecuzione dell'ERCP in 45 pazienti con Billroth II. L'incannulazione e la sfinterotomia ha avuto successo con lo strumento a visione laterale e frontale rispettivamente nell'80% e nell'83% dei pazienti. L'endoscopio a visione frontale ha permesso di percorrere maggiormente l'ansa afferente senza alcuna perforazione, complicanza riportata nel 18% dei casi effettuati con il duodenoscopio a visione laterale. L'assenza di perforazioni durante l'esecuzione dell'ERCP in pazienti con Billroth II con endoscopi a visione frontale è stata confermata in un altro studio [187]. Altri studi [188-190] hanno descritto un rischio più basso di perforazione con duodenoscopio in pazienti con Billroth II rispetto a quello riportato da Kim et al. [186]. Un recente studio [191] su 713 ERCP in pazienti con Billroth II ha riportato un'incidenza del 2,7% di perforazione (**Tabella 11**).

L'incannulazione biliopancreatica e la sfinterotomia nei pazienti con Billroth II può essere facilitata utilizzando un duodenoscopio a visione laterale: si ottiene una migliore visualizzazione della papilla e l'elevatore è utile nel corretto orientamento dei cateteri. Per queste ragioni alcuni esperti [189,191] suggeriscono l'uso di routine del duodenoscopio a visione laterale nei pazienti con Billroth II, con l'uso di endoscopi a visione frontale (gastroscopio o colonscopio pediatrico) in caso di fallimento. La direzione dell'incannulazione biliare dopo gastrectomia Billroth II è orientata alle ore 5, e cateteri retti sono stati comunemente usa-

**Tabella 11 - Outcome dell'ERCP nei pazienti con Billroth II**

Primo Autore Anno Nazione	Tipo di studio	Intervento	Pazienti, n	Outcomes	Risultati	Livello di evidenza
Kim 1997 [186] Corea	RCT	Endoscopio a visione laterale vs endoscopio a visione frontale Incannulazione con un catetere dritto Sfinterotomia con ago (non su stent da 7 French)	45 • 22 visione laterale • 23 visione frontale	Successo : Intubazione ansa afferente Incannulazione bilio-pancreatica Sfinterotomia  Complicanze	Intubazione ansa afferente • visione laterale, 68% • visione frontale, 91% Incannulazione bilio-pancreatica • visione laterale, 100% • visione frontale, 95% Sfinterotomia • visione laterale, 80% • visione frontale, 83% Tasso perforazione • visione laterale, 18 % • visione frontale, 0 % Mortalità: • 0%	moderato
Hintze 1997 [189] Germania	Studio di coorte	Endoscopio a visione laterale Sfinterotomo a forma di S per incannulazione e sfinterotomia	59	Successo: Intubazione ansa afferente Incannulazione bilio-pancreatica Sfinterotomia  Complicanze	Intubazione ansa afferente • 92% Incannulazione bilio-pancreatica • 100% Sfinterotomia • 92% Tasso perforazione • 2 % Mortalità: 0%	Basso
Aabakken 1998 [188] Norvegia	Studio di coorte	Endoscopio a visione laterale Incannulazione con un catetere dritto o preformed in caso di fallimento. Sfinterotomia con papillotomo naso lungo, fistulotomia sovra papillare o sfinterotomia con ago su stent da 7 Fr	138	Successo in: Intubazione ansa afferente Incannulazione bilio-pancreatica Sfinterotomia  Complicanze	Intubazione ansa afferente • 92% Incannulazione bilio-pancreatica • 89% Sfinterotomia • 93% Tasso perforazione • 0.7 %	Basso
Lin 1999 [187] Taiwan	Studio di coorte	Endoscopio a visione frontale Incannulazione con catetere dritto Sfinterotomia con ago su stent da 7 Fr	56	Successo in: Intubazione ansa afferente Incannulazione bilio-pancreatica Sfinterotomia  Complicanze	Intubazione ansa afferente • 76% Incannulazione bilio-pancreatica • 81% Sfinterotomia • 80% Tasso perforazione • 0 % Mortalità • 0%	Basso
Çiçek 2007 [190] Turchia	Studio di coorte	Endoscopio a visione laterale Incannulazione con catetere più filo-guida ( la punta veniva piegata sottosopra) Sfinterotomia con ago su stent da 7 Fr	59	Successo: Intubazione ansa afferente Incannulazione bilio-pancreatica  Complicanze	Intubazione ansa afferente • 86% Incannulazione bilio-pancreatica • 88% Tasso perforazione • 10 % Mortalità • 1.7%	Basso
Bove 2015 [191] Italia	Studio di coorte	Endoscopio a visione laterale Incannulazione con catere dritto Sfinterotomo invertito (naso lungo) o sfinterotomia con ago su stent da 7 Fr	713	Successo: Intubazione ansa afferente Incannulazione bilio-pancreatica Sfinterotomia  Complicanze	Intubazione ansa afferente • 88% Incannulazione bilio-pancreatica • 95% Tutte le sfinterotomie sono state eseguite con successo sia biliari che pancreatiche (papilla major e minor) Tasso perforazione • 2.7 % Mortalità • 0.3%	Basso

RCT, randomized controlled trial.

ti per accedere al dotto biliare [186-188, 190, 191]. La sfinterotomia può essere eseguita con un sfinterotomo invertito dedicato [188,189] su filo guida [191], ottenendo una incisione controllata con una tecnica riproducibile. Se questo dispositivo non è disponibile, un altro metodo è la “sfinterotomia endoscopica stent-guidata,” usando un ago da precut [186-188, 190,191] dopo l’inserimento di uno stent biliare da 7-Fr; questa tecnica rende il precut “a mano libera” più controllato, utilizzando lo stent per identificare l’infundibolo in una posizione inversa. Un’alternativa alla sfinterotomia è l’EPBD (con o senza una piccola sfinterotomia), soprattutto per calcoli > 10mm [192,193].

Quando l’ERCP viene eseguita in pazienti con Billroth II il tasso di successo aumenta dopo i primi 50 casi [191]; per questo motivo è preferibile inviare questi pazienti in centri di riferimento.

L’enteroscopia con pallone può aumentare il tasso di intubazione dell’ansa afferente nei pazienti con Billroth II [194]. Tuttavia questa tecnica è limitata a causa della visione frontale, del canale operatore piccolo, della mancanza dell’elevatore e dell’assenza di cateteri dedicati [191]. L’ERCP eseguita con enteroscopia con pallone non è perciò usata routinariamente nell’anatomia della Billroth II.

## **12.2 ESISTONO DIVERSE TECNICHE DI INCANNULAZIONE PAPILLARE NEI PAZIENTI CON ANATOMIA POST-CHIRURGICA DIVERSA DALLA GASTRORESEZIONE SEC. BILLROTH II?**

I pazienti con patologie biliopancreatiche ed anatomia alterata per interventi chirurgici diversi dalla gastrectomia secondo Billroth II, rappresentano una specifica sfida endoscopica. I gruppi principali sono i pazienti con papilla intatta (resezione gastrica con ricostruzione su ansa ad Y secondo Roux, bypass gastrico ed ostruzione superiore duodenale con gastrodigiunostomia palliativa) e quelli con una ricostruzione dell’anastomosi epato-enterica (epatico-digiunostomia su ansa ad Y secondo Roux e duodeno-pancreasectomia secondo Whipple) [195].

A seconda dello specifico intervento chirurgico, alcu-

ne di queste situazioni possono essere gestite mediante un duodenoscopia standard o un colonscopia pediatrico, ma nella maggior parte dei casi, è preferibile l’enteroscopia device-assistita per semplificare l’intubazione e ridurre il rischio di perforazioni dell’ansa afferente. L’incannulazione della papilla nativa può essere una sfida particolare a causa della limitata capacità di movimento determinata dai loop formati dall’enteroscopia nonché dalla limitata disponibilità di accessori per questo strumento. Un cappuccio trasparente può essere di aiuto sia per l’intubazione che per la manipolazione papillare. L’EPBD per l’estrazione dei calcoli può essere utilizzata nei pazienti con ansa Roux en Y con buoni risultati [196]. Le epatico-digiunostomie sono di solito più facili da trattare, anche se individuare le anastomosi stenotiche può talvolta essere un’impresa difficile. Queste esperienze sono descritte in case clinici e serie di casi di centri di riferimento con disponibilità ed esperienza in tecniche di enteroscopia con pallone [197]. I tassi di successo dell’ERCP sono il 60-80%, e la necessità di strumenti adeguati ed accessori è ben documentata [196].

Le linee guida ESGE rappresentano un consenso della migliore pratica basata sulle evidenze disponibili al momento della loro preparazione. Esse non possono essere applicate in tutte le situazioni e devono essere interpretate in base alle specifiche situazioni cliniche e risorse disponibili. Ulteriori studi clinici controllati possono essere necessari per chiarire gli aspetti di queste raccomandazioni e potrebbe essere necessaria una revisione quando nuovi dati saranno disponibili. Considerazioni cliniche possono giustificare una linea di condotta in contrasto a queste raccomandazioni. Le linee guida ESGE sono destinate ad essere uno strumento educativo per fornire informazioni che possono aiutare l’endoscopista nell’assistenza ai pazienti. Essi non sono regole e non dovrebbero essere interpretate come uno standard legale di cura o come un incoraggiamento, una difesa, una richiesta o un allontanamento di un particolare trattamento.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. TSE F, YUAN Y, MOAYYEDI P ET AL. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009662.
2. 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.
3. DUMONCEAU JM, HASSAN C, RIPHAUS A ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Development Policy. *Endoscopy* 2012; 44: 626-629.
4. ARTIFON EL, SAKAI P, CUNHA JE ET AL. A Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2147-2153.
5. TESTONI PA, MARIANI A, GIUSSANI A ET AL. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753-1761.
6. MARIANI A, GIUSSANI A, DI LEO M ET AL. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 339-346.

7. DUMONCEAU JM, ANDRIULLI A, ELMUNZER BJ ET AL. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799-815.
8. HALTTUNEN J, MEISNER S, AABAKKEN L ET AL. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 752-758.
9. FREEMAN ML, DiSARIO AJ, NELSON DB ET AL. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434.
10. FRIEDLAND S, SOETIKNO RM, VANDERVOORT J ET AL. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy* 2002; 34: 483-488.
11. MASCI E, MARIANI A, CURIONI S ET AL. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003; 35: 830-834.
12. WANG P, LI ZS, LIU F ET AL. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 31-40.
13. DING X, ZHANG F, WANG Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015; 13: 218-229.
14. VERMA D, GOSTOUT CJ, PETERSEN BT ET AL. Establishing a true assessment of endoscopic competence in ERCP during training and beyond: a single-operator learning curve for deep biliary cannulation in patients with native papillary anatomy. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 394-400.
15. BARON TH, PETERSEN BT, MERGENER K ET AL. Quality indicators for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 892-897.
16. GUDA NM, FREEMAN ML. Are you safe for your patients – how many ERCPs should you be doing?. *Endoscopy* 2008; 40: 675-676.
17. WILLIAMS EJ, TAYLOR S, FAIRCLOUGH P ET AL. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39: 793-801.
18. BOURKE MJ, COSTAMAGNA G, FREEMAN ML. Biliary cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: core technique and recent innovations. *Endoscopy* 2009; 41: 612-617.
19. LAASCH HU, TRINGALI A, WILBRAHAM L ET AL. Comparison of standard and steerable catheters for bile duct cannulation in ERCP. *Endoscopy* 2003; 35: 669-674.
20. LELLA F, BAGNOLO F, COLOMBO E ET AL. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 830-834.
21. LEE TH, PARK DO H, PARK JY ET AL. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 444-449.
22. KAWAKAMI H, MAGUCHI H, MUKAI T ET AL. Japan Bile Duct Cannulation Study Group. A multicenter, prospective, randomized study of selective bile duct cannulation performed by multiple endoscopists: the BIDMEN study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 362-372.
23. KATSINELOS P, PAROUTOGLU G, KOUNTOURAS J ET AL. A comparative study of standard ERCP catheter and hydrophilic guide wire in the selective cannulation of the common bile duct. *Endoscopy* 2008; 40: 302-307.
24. BAILEY AA, BOURKE MJ, WILLIAMS SJ ET AL. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2008; 40: 296-301.
25. NAMBU T, UKITA T, SHIGOKA H ET AL. Wire-guided selective cannulation of the bile duct with a sphincterotome: a prospective randomized comparative study with the standard method. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 109-115.
26. KOBAYASHI G, FUJITA N, IMAIZUMI K ET AL. Wire-guided biliary cannulation technique does not reduce the risk of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2013; 25: 295-302.
27. CENNAME V, FUCCIO L, ZAGARI RM ET AL. Can a wire guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2343-2350.
28. CHEUNG J, TSOI KK, QUAN WL ET AL. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1211-1229.
29. TSE F, YUAN Y, MOAYYEDI P ET AL. Guidewire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2013; 45: 605-618.
30. SHAO LM, CHEN QY, CHEN MY ET AL. Can wire-guided cannulation reduce the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1710-1715.
31. COTTON PB, LEHMAN G, VENNES J ET AL. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393
32. TARNASKY PR. Guidewire cannulation: friend or foe. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 919-920.
33. HALTTUNEN J, KYLÄNPÄÄ L. A prospective randomized study of thin versus regular-sized guide wire in wire-guided cannulation. *Surg Endosc* 2013; 27: 1662-1667.

34. VIHervaara H, GRÖNROOS JM, KOIVISTO M ET AL. Angled- or straight-tipped hydrophilic guidewire in biliary cannulation: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 1281-1286.
35. TSUCHIYA T, ITOI T, MAETANI I ET AL. Effectiveness of the J-Tip guidewire for selective biliary cannulation compared to conventional guidewires (The JANGLE Study). *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2502-2508.
36. TANAKA R, ITOI T, SOFUNI A ET AL. Is the double-guidewire technique superior to the pancreatic duct guidewire technique in cases of pancreatic duct opacification?. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1787-1793.
37. HERREROS DE TEJADA A, CALLEJA JL, DIAZ G ET AL. Double-guidewire technique for difficult bile duct cannulation: a multi-center randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 700-709.
38. ANGSUWATCHARAKON P, RERKNIMITR R, RIDTITID W ET AL. Success rate and cannulation time between precut sphincterotomy and double-guidewire technique in truly difficult biliary cannulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 356-3561.
39. COTÉ GA, MULLADY DK, JONNALAGADDA SS ET AL. Use of a pancreatic duct stent or guidewire facilitates bile duct access with low rates of precut sphincterotomy: a randomized clinical trial. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3271-3278.
40. MAEDA S, HAYASHI H, HOSOKAWA O ET AL. Prospective randomized pilot trial of selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement. *Endoscopy* 2003; 35: 721-724.
41. YOO YW, CHA S-W, LEE WC ET AL. Double guidewire technique vs transpancreatic precut sphincterotomy in difficult biliary cannulation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 108-114.
42. ITO K, HORAGUCHI J, FUJITA N ET AL. Clinical usefulness of double-guidewire technique for difficult biliary cannulation in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Endosc* 2014; 26: 442-449.
43. LEE TH, HWANG SO, CHOI HJ ET AL. Sequential algorithm analysis to facilitate selective biliary access for difficult biliary cannulation in ERCP: a prospective clinical study. *BMC Gastroenterol* 2014; DOI: 10.1186/1471-230X-14-30.
44. XINOPOULOS D, BASSIOUKAS SP, KYPREOS D ET AL. Pancreatic duct guidewire placement for biliary cannulation in a single-session therapeutic ERCP. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1989-1995.
45. NGUYEN-TANG T, DUMONCEAU J-M. Double-guidewire technique for difficult bile duct cannulation: why not insert a prophylactic pancreatic stent?. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 466; author reply 466-467.
46. ITO K, FUJITA N, NODA Y ET AL. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1183-1191.
47. NAKAHARA K, OKUSE C, SUETANI K ET AL. Need for pancreatic stenting after sphincterotomy in patients with difficult cannulation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8617-8623.
48. HISA T. Impact of changing our cannulation method on the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after pancreatic guidewire placement. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5289.
49. LIM JU, JOO KR, CHA JM ET AL. Early use of needle-knife fistulotomy is safe in situations where difficult biliary cannulation is expected. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1384-1390.
50. KAFFES AJ, SRIRAM PVJ, RAO GV ET AL. Early institution of pre-cutting for difficult biliary cannulation: a prospective study comparing conventional vs. a modified technique. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 669-674.
51. CENNAME V, FUCCIO L, ZAGARI RM ET AL. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2010; 42: 381-388.
52. GONG B, HAO L, BIE L ET AL. Does precut technique improve selective bile duct cannulation or increase post-ERCP pancreatitis rate? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2010; 24: 2670-2680.
53. NAVANEETHAN U, KONJETI R, VENKATESH PG K ET AL. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography related complications: An updated meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 200-208.
54. CHOUDHARY A, WINN J, SIDDIQUE S ET AL. Effect of precut sphincterotomy on post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4093-4101.
55. SWAN MP, ALEXANDER S, MOSS A ET AL. Needle knife sphincterotomy does not increase the risk of pancreatitis in patients with difficult biliary cannulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 430-436.
56. HAREWOOD GC, BARON TH. An assessment of the learning curve for precut biliary sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1708-1712.
57. KATSINELOS P, MIMIDIS K, PAROUTOGLU G ET AL. Needle-knife papillotomy: a safe and effective technique in experienced hands. *Hepato-gastroenterology* 2004; 51: 349-352.
58. ROBISON LS, VARADARAJULU S, WILCOX CM. Safety and success of precut biliary sphincterotomy: Is it linked to experience or expertise?. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2183-2186.
59. AKARAVIPUTH T, LOHSIRIWAT V, SWANGSRI J ET AL. The learning curve for safety and success of precut sphincterotomy for therapeutic ERCP: a single endoscopist's experience. *Endoscopy* 2008; 40: 513-516.
60. FUKATSU H, KAWAMOTO H, HARADA R ET AL. Quantitative assessment of technical proficiency in performing needle-knife precut papillotomy. *Surg Endosc* 2009; 23: 2066-2072.

61. FIGUEIREDO FA, PELOSI AD, MACHADO L ET AL. Precut papillotomy: a risky technique not only for experts but also for average endoscopists skilled in ERCP. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1485-1489.
62. LEE TH, BANG BW, PARK SH ET AL. Precut fistulotomy for difficult biliary cannulation: is it a risky preference in relation to the experience of an endoscopist?. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1896-1903.
63. SUNDARALINGAM P, MASSON P, BOURKE MJ ET AL. Early precut sphincterotomy does not increase risk during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with difficult biliary access: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1722-1729.
64. LOPES L, DINIS-RIBEIRO M, ROLANDA C. Early precut fistulotomy for biliary access: time to change the paradigm of “the later, the better”?. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 634-641.
65. MAVROGIANNIS C, LIATSOS C, ROMANOS A ET AL. Needle-knife fistulotomy versus needle-knife papillotomy for the treatment of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 334-339.
66. KATSINELOS P, GKAGKALIS S, CHATZIMAVROUDIS G ET AL. Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: a retrospective analysis of 274 cases. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3286-3292.
67. ABU-HAMDA EM, BARON TH, SIMMONS DT ET AL. A retrospective comparison of outcomes using three different precut needle knife techniques for biliary cannulation. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 717-721.
68. HORIUCHI A, NAKAYAMA Y, KAJIYAMA M ET AL. Effect of precut sphincterotomy on biliary cannulation based on the characteristics of the major duodenal papilla. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 9: 1113-1118.
69. TESTONI PA, TESTONI S, GIUSSANI A. Difficult biliary cannulation during ERCP: how to facilitate biliary access and minimize the risk of post-ERCP pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 596-603.
70. TESTONI PA, MARIANI A, GIUSSANI A ET AL. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753-1761.
71. KUBOTA K, SATO T, KATO S ET AL. Needle-knife precut papillotomy with a small incision over a pancreatic stent improves the success rate and reduces the complication rate in difficult biliary cannulations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 382-388.
72. CHA SW, LEUNG WD, LEHMAN GA ET AL. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy-associated pancreatitis? A randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 209-216.
73. MADÁCSY L, KURUCSAI G, FEJES R ET AL. Prophylactic pancreas stenting followed by needle-knife fistulotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction and difficult cannulation: new method to prevent post-ERCP pancreatitis. *Dig Endosc* 2009; 21: 8-13.
74. FOGEL EL, EVERSMA D, SHERMAN S ET AL. Sphincter of Oddi dysfunction : pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy* 2002; 34: 280-285.
75. VARADARAJULU S, WILCOX CM. Randomized trial comparing needle-knife and pull-sphincterotome techniques for pancreatic sphincterotomy in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 716-722.
76. LAWRENCE C, ROMAGNUOLO J, COTTON PB ET AL. Post-ERCP pancreatitis rates do not differ between needle-knife and pull-type pancreatic sphincterotomy techniques: a multiendoscopist 13-year experience. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1271-1275.
77. ATTWELL A, BORAK G, HAWES R ET AL. Endoscopic pancreatic sphincterotomy for pancreas divisum by using a needle-knife or standard pull-type technique: safety and reintervention rates. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 705-711.
78. COTÉ GA, ANSTAS M, PAWA R ET AL. Difficult biliary cannulation: use of physician-controlled wire-guided cannulation over a pancreatic duct stent to reduce the rate of precut sphincterotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 275-279.
79. AFGHANI E, AKSHINTALA VS, KHASHAB MA ET AL. 5-Fr vs. 3-Fr pancreatic stents for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46: 573-580.
80. GOFF JS. Common bile duct pre-cut sphincterotomy: transpancreatic sphincter approach. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 502-506.
81. ZANG J, ZHANG C, GAO J. Guidewire-assisted transpancreatic sphincterotomy for difficult biliary cannulation: a prospective randomized controlled trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 429-433.
82. CHUN CG, CHA S-W, KIM SH ET AL. DGT vs. TPS in patients with initial PD cannulation by chance: prospective randomized multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: AB141.
83. CATALANO MF, LINDER JD, GEENEN JE. Endoscopic transpancreatic papillary septotomy for inaccessible obstructed bile ducts: comparison with standard pre-cut papillotomy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 557-561.
84. KAHALEH M, TOKAR J, MULLICK T ET AL. Prospective evaluation of pancreatic sphincterotomy as a precut technique for biliary cannulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 971-977.
85. LEE YJ, PARK YK, LEE MJ ET AL. Different strategies for transpancreatic septotomy and needle knife infundibulotomy due to the presence of unintended pancreatic cannulation in difficult biliary cannulation. *Gut Liver* 2015; 9: 534-539.
86. HALTTUNEN J, KERANEN I, UDD M ET AL. Pancreatic sphincterotomy versus needle knife precut in difficult biliary cannulation. *Surg Endosc* 2009; 23: 745-749.
87. KATSINELOS P, GKAGKALIS S, CHATZIMAVROUDIS G ET AL. Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: a retrospective analysis of 274 cases. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3286-3292.



88. WANG P, ZHANG W, LIU F ET AL. Success and complication rates of two precut techniques, transpancreatic sphincterotomy and needle-knife sphincterotomy for bile duct cannulation. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 697-704.
89. KOHLER A, MAIER M, BENZ C ET AL. A new HF current generator with automatically controlled system (Endocut mode) for endoscopic sphincterotomy – preliminary experience. *Endoscopy* 1998; 30: 351-355.
90. AKIHO H, SUMIDA Y, AKAHOSHI K ET AL. Safety advantage of endocut mode over endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2086-2018.
91. PERINI RF, SADURSKI R, COTTON PB ET AL. Post-sphincterotomy bleeding after the introduction of microprocessor controlled electrosurgery: does the new technology make the difference?. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 53-57.
92. TANAKA Y, SATO K, TSUCHIDA H ET AL. A prospective randomized controlled study of endoscopic sphincterotomy with the endocut mode or conventional blended cut mode. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 127-131.
93. PARLAK E, KOKSAL AS, OZLAS E ET AL. Is there a safer electrosurgical current for endoscopic sphincterotomy in patients with liver cirrhosis?. *Wien Klin Wochenschr* 2015; DOI: 10.1007/s00508-014-0677-3.
94. STEFANIDIS G, KARAMANOLIS G, VIAZIS N ET AL. A comparative study of postendoscopic sphincterotomy complications with various types of electrosurgical current in patients with choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 192-197.
95. ELTA GH, BARNETT JL, WILLE RT ET AL. Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 149-153.
96. MACINTOSH DG, LOVE J, ABRAHAM NS. Endoscopic sphincterotomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 551-556.
97. NORTON ID, PETERSEN BT, BOSCO J ET AL. A randomized trial of endoscopic biliary sphincterotomy using pure-cut versus combined cut and coagulation waveforms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1029-1033.
98. GORELICK A, CANNON M, BARNETT J ET AL. First cut, then blend: an electrocautery technique affecting bleeding at sphincterotomy. *Endoscopy* 2001; 33: 976-980.
99. VERMA D, KAPADIA A, ADLER DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 283-290.
100. LIAO W-C, TU Y-K, WU M-S ET AL. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1101-1109.
101. LIU Y, SU P, LIN S ET AL. Endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy in the treatment for choledocholithiasis: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 464-461.
102. ZHAO H-C. Meta-analysis comparison of endoscopic papillary balloon dilatation and endoscopic sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3883-3891.
103. LIAO W-C, LEE C-T, CHANG C-Y ET AL. Randomized trial of 1-minute versus 5-minute endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1154-1162.
104. ISAYAMA H, KOMATSU Y, INOUE Y ET AL. Preserved function of the Oddi sphincter after endoscopic papillary balloon dilation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1787-1791.
105. DISARIO JA, FREEMAN ML, BJORKMAN DJ ET AL. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004; 127: 1291-1299.
106. FUJITA N, MAGUCHI H, KOMATSU Y ET AL. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic papillary balloon dilatation for bile duct stones: A prospective randomized controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 151-155.
107. SEO YR, MOON JH, CHOI HJ ET AL. Comparison of endoscopic papillary balloon dilation and sphincterotomy in young patients with CBD stones and gallstones. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1042-1047.
108. OH MJ, KIM TN. Prospective comparative study of endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of large bile duct stones in patients above 45 years of age. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1071-1077.
109. LIN CK, LAI KH, CHAN HH ET AL. Endoscopic balloon dilatation is a safe method in the management of common bile duct stones. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 68-72.
110. VLAVIANOS P, CHOPRA K, MANDALIA S ET AL. Endoscopic balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy for the removal of bile duct stones: a prospective randomised trial. *Gut* 2003; 52: 1165-1169.
111. MINAKARI M, SAMANI RR, SHAVAKHI A ET AL. Endoscopic papillary balloon dilatation in comparison with endoscopic sphincterotomy for the treatment of large common bile duct stone. *Adv Biomed Res* 2013; 2: 46 DOI: 10.4103/2277-9175.114186.
112. ARNOLD JC, BENZ C, MARTIN WR ET AL. Endoscopic papillary balloon dilation vs. sphincterotomy for removal of common bile duct stones: a prospective randomized pilot study. *Endoscopy* 2001; 33: 563-567
113. BERGMAN JJ, RAUWS EA, FOCKENS P ET AL. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Lancet* 1997; 349: 1124-9
114. MINAMI A, NAKATSU T, UCHIDA N ET AL. Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2550-2554.
115. NATSUI M, NARISAWA R, MOTUYAMA H ET AL. What is an appropriate indication for endoscopic papillary balloon dilation?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 635-640.

116. OCHI Y, MUKAWA K, KIYOSAWA K ET AL. Comparing the treatment outcomes of endoscopic papillary dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 90-96.
117. TANAKA S, SAWAYAMA T, YOSHIOKA T. Endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 614-618.
118. YASUDA I, TOMITA E, ENYA M ET AL. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function?. *Gut* 2001; 49: 686-691.
119. AIURA K, KITAGAWA Y. Current status of endoscopic papillary balloon dilation for the treatment of bile duct stones. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 339-345.
120. BARON TH, HAREWOOD GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1455-1460.
121. WEINBERG BM, SHINDY W, LO S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Oct 18; (4) CD004890.
122. MAC MATHUNA P, SIEGENBERG D, GIBBONS D ET AL. The acute and long-term effect of balloon sphincteroplasty on papillary structure in pigs. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 650-655.
123. NATSUI M, SAITO Y, ABE S ET AL. Long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Dig Endosc* 2013; 25: 313-321.
124. DOI S, YASUDA I, MUKAI T ET AL. Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis. *J Gastroenterol* 2012; 48: 1090-1096.
125. AKBAR A, ABU DAYYEH BK, BARON TH ET AL. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 778-783.
126. AIZAWA T, UENO N. Stent placement in the pancreatic duct prevents pancreatitis after endoscopic sphincter dilation for removal of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 209-213.
127. DELHAYE M, MATOS C, DEVIÈRE J. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13: 717-742.
128. BAKMAN Y, FREEMAN ML. Update on biliary and pancreatic sphincterotomy. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 420-426.
129. BUSCAGLIA JM, KALLOO AN. Pancreatic sphincterotomy: technique, indications, and complications. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4064-4071.
130. BRUGGE WR. Endoscopic approach to the diagnosis and treatment of pancreatic disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 559-565.
131. COTTON PB, DURKALSKI V, ROMAGNUOLO J ET AL. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2101-2109.
132. KOZAREK RA, BALL TJ, PATTERSON DJ ET AL. Endoscopic pancreatic duct sphincterotomy: indications, technique, and analysis of results. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 592-598.
133. CREMER M, DEVIÈRE J, DELHAYE M ET AL. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 1991; 23: 171-176.
134. KIM MH, MYUNG SJ, KIM YS ET AL. Routine biliary sphincterotomy may not be indispensable for endoscopic pancreatic sphincterotomy. *Endoscopy* 1998; 30: 697-701.
135. JAKOBS R, REIMANN JF. Is there a need for dual sphincterotomy in patients with chronic pancreatitis?. *Endoscopy* 2003; 35: 250-251.
136. BOIX J, LORENZO-ZUNIGA V, ANANOS F ET AL. Impact of periampullary duodenal diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a proposed classification of periampullary duodenal diverticula. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 208-211.
137. EGAWA N, ANJIKI H, TAKUMA K ET AL. Juxtapapillary duodenal diverticula and pancreatobiliary disease. *Dig Surg* 2010; 27: 105-109.
138. CAPPELL MS, MOGROVEJO E, MANICKAM P ET AL. Endoclips to facilitate cannulation and sphincterotomy during ERCP in a patient with an ampulla within a large duodenal diverticulum: case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 168-173.
139. FOGEL EL, SHERMAN S, LEHMAN GA. Increased selective biliary cannulation rates in the setting of periampullary diverticula: main pancreatic duct stent placement followed by pre-cut biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 396-400.
140. PARK CS, PARK CH, KOH HR ET AL. Needle-knife fistulotomy in patients with periampullary diverticula and difficult bile duct cannulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1480-1483.
141. MYUNG DS, PARK CH, KOH HR ET AL. Cap-assisted ERCP in patients with difficult cannulation due to periampullary diverticulum. *Endoscopy* 2014; 46: 352-355.
142. VAIRA D, DOWSETT JF, HATFIELD AR ET AL. Is duodenal diverticulum a risk factor for sphincterotomy?. *Gut* 1989; 30: 39-42.
143. THAM TC, KELLY M. Association of periampullary duodenal diverticula with bile duct stones and with technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2004; 36: 1050-1053.

144. LIAO WC, HUANG SP, WU MS ET AL. Comparison of endoscopic papillary balloon dilatation and sphincterotomy for lithotripsy in difficult sphincterotomy. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 295-299.
145. KIM HW, KANG DH, CHOI CW ET AL. Limited endoscopic sphincterotomy plus large balloon dilation for choledocholithiasis with periampullary diverticula. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4335-4340.
146. KIM KY, HAN J, KIM HG ET AL. Late complications and stone recurrence rates after bile duct stone removal by endoscopic sphincterotomy and large balloon dilation are similar to those after endoscopic sphincterotomy alone. *Clin Endosc* 2013; 46: 637-642.
147. KIRK AP, SUMMERFIELD JA. Incidence and significance of juxtampillary diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion* 1980; 20: 31-35.
148. CHANG-CHIEN CS. Do juxtampillary diverticula of the duodenum interfere with cannulation at endoscopic retrograde cholangiopancreatography? A prospective study. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 298-300.
149. KATSINELOS P, CHATZIMAVROUDIS G, TZIOMALOS K ET AL. Impact of periampullary diverticula on the outcome and fluoroscopy time in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 408-414.
150. PANTERIS V, VEZAKIS A, FILIPPOU G ET AL. Influence of juxtampillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 903-910.
151. TYAGI P, SHARMA P, SHARMA BC ET AL. Periampullary diverticula and technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2009; 23: 1342-1345.
152. MOHAMMAD ALIZADEH AH, AFZALI ES, SHAHNAZI A ET AL. ERCP features and outcome in patients with periampullary duodenal diverticulum. *ISRN Gastroenterol* 2013; DOI: 10.1155/2013/217261.
153. BALIK E, EREN T, KESKIN M ET AL. Parameters that may be used for predicting failure during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Oncol* 2013; DOI: 10.1155/2013/201681.
154. WILLIAMS EJ, OGOLLAH R, THOMAS P ET AL. What predicts failed cannulation and therapy at ERCP? Results of a large-scale multicenter analysis. *Endoscopy* 2012; 44: 674-683.
155. WILLIAMS EJ, TAYLOR S, FAIRCLOUGH P ET AL. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39: 793-801.
156. WANG P, LI ZS, LIU F ET AL. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 31-40.
157. DIMAGNO MJ, WAMSTEKER EJ. Pancreas divisum. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 150-156.
158. FOGEL EL, TOTH TG, LEHMAN GA ET AL. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum?. *Pancreas* 2007; 34: 21-45.
159. DEVEREAUX BM, FEIN S, PURICH E ET AL. A new synthetic porcine secretin for facilitation of cannulation of the dorsal pancreatic duct at ERCP in patients with pancreas divisum: a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 643-647.
160. PARK SH, DE BELLIS M, MCHENRY L ET AL. Use of methylene blue to identify the minor papilla or its orifice in patients with pancreas divisum. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 358-363.
161. CAI Q, KEILIN S, OBIDEEN K ET AL. Intraduodenal hydrochloric acid infusion for facilitation of cannulation of the dorsal pancreatic duct at ERCP in patients with pancreas divisum: a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1450-1451.
162. ALAZMI WM, MOSLER P, WATKINS JL ET AL. Predicting pancreas divisum by inspection of the minor papilla: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 422-426.
163. LAWRENCE C, STEFAN AM, HOWELL DA. Endoscopic appearance of the minor papilla predicts findings at pancreatography. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2412-2416.
164. MATOS C, METENS T, DEVIÈRE J ET AL. Pancreas divisum: evaluation with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 728-733.
165. ATTWELL A, BORAK G, HAWES R ET AL. Endoscopic pancreatic sphincterotomy for pancreas divisum by using a needle-knife or standard pull-type technique: safety and reintervention rates. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 705-711.
166. MAPLE JT, KESWANI RN, EDMUNDOWICZ SA ET AL. Wire-assisted access sphincterotomy of the minor papilla. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 47-54.
167. YAMAMOTO N, ISAYAMA H, SASAHIRA N ET AL. Endoscopic minor papilla balloon dilation for the treatment of symptomatic pancreas divisum. *Pancreas* 2014; 43: 927-930.
168. BASSO N, PIZZUTO G, SURGO D ET AL. Laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholecysto-choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 532-535.
169. NAKAJIMA H, OKUBO H, MASUKO Y ET AL. Intraoperative endoscopic sphincterotomy during laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy* 1996; 28: 264.
170. LELLA F, BAGNOLO F, REBUFFAT C ET AL. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc* 2006; 20: 419-423.

171. TZOVARAS G, BALOYIANNIS I, ZACHARI E ET AL. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. *Ann Surg* 2012; 255: 435-439.
172. MORINO M, BARACCHI F, MIGLIETTA C ET AL. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann Surg* 2006; 244: 889-896.
173. RÁBAGO LR, VICENTE C, SOLER F ET AL. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy* 2006; 38: 779-786.
174. EL GEIDIE AA, EL EBIDY GK, NAEEM YM. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones. *Surg Endosc* 2011; 25: 1230-1237.
175. WANG B, GUO Z, LIU Z ET AL. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2454-2465.
176. AREZZO A, VETTORETTO N, FAMIGLIETTI F ET AL. Laparoendoscopic rendezvous reduces perioperative morbidity and risk of pancreatitis. *Surg Endosc* 2013; 27: 1055-1060.
177. GURUSAMY K, SAHAY SJ, BURROUGHS AK ET AL. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg* 2011; 98: 908-916.
178. NAGARAJA V, ESLICK GD, COX MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 896-901.
179. LENG J-J, ZHANG N, DONG J-H. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 272.
180. FABBRI C, LUIGIANO C, LISOTTI A ET AL. Endoscopic ultrasound-guided treatments: Are we getting evidence based – a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8424-8448.
181. GUPTA K, PEREZ-MIRANDA M, KAHALEH M ET AL. Endoscopic ultrasound-assisted bile duct access and drainage: multicenter, long-term analysis of approach, outcomes, and complications of a technique in evolution. *J. Clin Gastroenterol* 2014; 48: 80-87.
182. ARTIFON ELA, APARICIO D, PAIONE JB ET AL. Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 768-774.
183. KHASHAB MA, VALESHABAD AK, AFGHANI E ET AL. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 557-565.
184. BAPAYE A, DUBALE N, AHER A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 285-293.
185. DHIR V, ITOI T, KHASHAB MA ET AL. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 913-923.
186. KIM MH, LEE SK, LEE MH ET AL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and needle-knife sphincterotomy in patients with Billroth II gastrectomy: a comparative study of the forward-viewing endoscope and the side-viewing duodenoscope. *Endoscopy* 1997; 29: 82-85.
187. LIN LF, SIAUW CP, HO KS ET AL. ERCP in post-Billroth II gastrectomy patients: emphasis on technique. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 144-148.
188. AABAKKEN L, HOLTHE B, SANDSTAD O ET AL. Endoscopic pancreaticobiliary procedures in patients with a Billroth II resection: a 10-year follow-up study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 301-305.
189. HINTZE RE, VELTZKE W, ADLER A ET AL. Endoscopic sphincterotomy using an S-shaped sphincterotome in patients with a Billroth II or Roux-en-Y gastrojejunostomy. *Endoscopy* 1997; 29: 74-78.
190. CIÇEK B, PARLAK E, DIŞİBEYAZ S ET AL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Billroth II gastroenterostomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1210-1213.
191. BOVE V, TRINGALI A, FAMILIARI P ET AL. ERCP in patients with prior Billroth II gastrectomy: report of 30 years' experience. *Endoscopy* 2015; 47: 611-616.
192. JANG HW, LEE KJ, JUNG MJ ET AL. Endoscopic papillary large balloon dilatation alone is safe and effective for the treatment of difficult choledocholithiasis in cases of Billroth II gastrectomy: a single center experience. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1737-43.
193. CHENG CL, LIU NJ, TANG JH ET AL. Double-balloon enteroscopy for ERCP in patients with Billroth II anatomy: results of a large series of papillary large-balloon dilation for biliary stone removal. *Endosc Int Open* 2015; 3: E216-E222.
194. SHIMATANI M, MATSUSHITA M, TAKAOKA M ET AL. Effective "short" double-balloon enteroscope for diagnostic and therapeutic ERCP in patients with altered gastrointestinal anatomy: a large case series. *Endoscopy* 2009; 41: 849-854.
195. ITOI T, ISHII K, SOFUNI A ET AL. Large balloon dilatation following endoscopic sphincterotomy using a balloon enteroscope for the bile duct stone extractions in patients with Roux-en-Y anastomosis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 237-241.
196. MOREELS TG. Altered anatomy: enteroscopy and ERCP procedures. *Best Pract Clin Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 347-357.
197. SKINNER M, POPA D, NEUMANN H ET AL. ERCP with the overtube-assisted enteroscopy technique: a systematic review. *Endoscopy* 2014; 46: 560-572.