

Revisione della letteratura biliare

Novembre 2005-Novembre 2006

■ Nonostante la colangiopancreatografia retrograda endoscopica sia stata introdotta nella pratica clinica da oltre trenta anni, da un lato i progressi tecnologici (introduzione dei videoendoscopi e dell'ecoendoscopia interventistica, l'applicazione di nuovi materiali allo strumentario endoscopico, l'ideazione di nuovi e più efficienti accessori), dall'altro il sempreverde interesse di giovani ricercatori verso la metodica, hanno garantito un costante e crescente sviluppo dell'endoscopia biliare. Questo è testimoniato dalla mole di letteratura scientifica sull'argomento pubblicata negli ultimi 12 mesi (circa 500 articoli). Piuttosto che fornire una analisi globale e generale della letteratura, in questa revisione abbiamo ritenuto più interessante fornirne una critica sistematica, dettagliata e quanto più possibile precisa ed accurata, di alcuni fra i più interessanti e notabili articoli pubblicati dal Novembre 2005 al Novembre 2006 nell'ambito dei diversi aspetti, diagnostici e terapeutici dell'endoscopia biliare.

**Massimiliano Mutignani
Pietro Familiari**

*U.O. di Endoscopia
Digestiva Chirurgica
Università Cattolica
del Sacro Cuore
Polliclinico Universitario
"A. Gemelli" di Roma*

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica diagnostica e l'incannulamento delle vie biliari

Nella diagnosi e stadiazione della colangite sclerosante primitiva (CSP), la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) ha ormai ceduto il posto alla colangiografia in risonanza magnetica (CRM). In molte linee guida di società scientifiche, quali ad esempio quelle dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), la risonanza magnetica viene preferita alla CPRE per la non invasività, l'assenza di complicanze infettive e la sua sensibilità diagnostica nel rilevare la presenza di stenosi e/o dilatazioni dei dotti biliari sia intra che extraepatici.

Alcuni autori però non sono ancora convinti dell'equivalenza diagnostica delle due metodiche. Si continuano pertanto ad eseguire studi comparativi per valutare quale sia la metodica migliore per la valutazione morfologica dell'albero biliare nei pazienti affetti da CSP. *Moff e collaboratori* (1) hanno pubblicato uno studio caso-controllo sulle capacità diagnostiche della CPRE e della CRM nei pazienti affetti da CSP. Nello studio sono stati arruolati 36 pazienti affetti da CSP e 51 controlli (normali o affetti da altre patologie biliari). I radio-

Revisione della Letteratura
rassegna biennale

grammi sono stati analizzati in ordine casuale, indipendentemente ed in cieco, da due radiologi esperti di risonanza magnetica e da due endoscopisti, senza nessuna possibilità di visionare la storia clinica e gli esami di laboratorio dei pazienti.

CRM e CPRE hanno dimostrato la possibilità di evidenziare in maniera eccellente la morfologia delle vie biliari extra- ed intraepatiche rispettivamente nel 64% e 66% per la prima metodica ed 86% e 74% per la tecnica endoscopica. Per quanto riguarda la diagnosi di CSP e la capacità di identificare le stenosi dei dotti intraepatici, la concordanza statistica interosservatore tra le due metodiche è stata più che soddisfacente. Per la diagnosi di CSP il valore del k è stato di 0.83 per la CRM e di 0.73 per la CPRE, mentre per la diagnosi morfologica delle stenosi dei dotti intraepatici il k è stato rispettivamente di 0.64 e 0.86. Per quanto concerne invece la possibilità di identificare la presenza di stenosi dei dotti extraepatici, solo la CPRE ha evidenziato una concordanza statistica interosservatore soddisfacente (k 0.55 vs 0.36 della CRM). Quando l'analisi dei casi clinici è stata limitata ai soli 36 pazienti affetti da CSP, al fine di valutarne la gravità morfologica delle stenosi, non è stata evidenziata alcuna concordanza diagnostica interosservatore sia per la CRM (k 0.23 e 0.07 rispettivamente per le stenosi biliari extra- ed intraepatiche) che la CPRE (k 0.24 e 0.34 rispettivamente per le stenosi extra- ed intraepatiche). Questo studio ha confermato le ottime capacità della CRM per la diagnosi e la stadiazione della CSP con un'ottima riproducibilità interosservatore; tuttavia, laddove è necessaria una stadiazione morfologica della malattia, il ruolo della risonanza è ancora limitato, non consentendo un'affidabile diagnosi per quanto riguarda la presenza o meno di stenosi dominanti dei dotti biliari extraepatici. L'identificazione di stenosi dominanti dei dotti biliari extraepatici è particolarmente importante ai fini della gestione clinica dei pazienti, poiché in questi casi è possibile risolvere temporaneamente con l'ausilio della CPRE quadri severi di colestasi che caratterizzano la storia naturale di questa malattia.

Uno dei più dibattuti aspetti della CPRE è rappresentato dall'identificazione del corretto "timing" per l'esecuzione del precut, nei casi in cui l'accesso alle vie biliari con le tecniche convenzionali sia particolarmente difficile. Diversi studi hanno dimostrato come il ricorso precoce al precut, contrariamente a quanto supposto in passato, riduca in realtà l'incidenza di pancreatiti acute post-CPRE, per il limitato trauma causato dalle manipolazioni reiterate della papilla. Un recente studio cinese (2) ha valutato in maniera prospettica se l'esecuzione precoce del precut sia più efficace e sicura delle reiterate manovre d'incannulamento, nei pazienti con accesso alla via biliare diffi-

le. L'incannulamento è stato definito "difficile" qualora fosse stato impossibile accedere al coledoco dopo 10 minuti di tentativi, oppure nel caso in cui il dotto pancreatico principale fosse stato opacizzato/incannulato per più di tre volte. I pazienti arruolati ($n=91$) sono stati assegnati casualmente a due gruppi. Nel primo gruppo, nonostante le difficoltà, gli operatori hanno proseguito con le tecniche convenzionali d'incannulamento profondo della via biliare principale (filo guida o iniezione di mezzo di contrasto); nel secondo gruppo di pazienti è stato eseguito immediatamente il precut per accedere al coledoco. Il successo dell'incannulamento è stato del 75% nel primo gruppo, contro il 90.7% nel secondo gruppo. Il tempo necessario all'incannulamento della via biliare è stato 10.2 minuti e 5.6 minuti rispettivamente nel primo e nel secondo gruppo. Questi due parametri sono risultati essere statisticamente significativi a favore del ricorso precoce al precut nei casi di incannulamento difficile della via biliare. Un terzo parametro valutato nello studio è stata la morbilità associata alle procedure. L'incidenza di complicanze è stata rispettivamente del 14.6% nel primo gruppo, e del 9.3% nel secondo, senza differenze statisticamente significative. Analizzando inoltre le complicanze più direttamente correlate alle manovre di incannulamento, e cioè la pancreatite acuta, le differenze fra i due gruppi sono state ancor meno significative (2 casi nel primo gruppo, 1 caso nel secondo).

Nonostante questo ed altri studi precedenti abbiano dimostrato l'efficacia e la sicurezza del precut per il rapido accesso alle vie biliari, nella mente di chi fa CPRE da molti anni in centri di riferimento di terzo livello, c'è comunque la sensazione che a lungo termine, gli accessi ottenuti con il precut, siano "meno sicuri" della sfinterotomia biliare completa, perché probabilmente più soggetti a stenosi. Questo ovviamente è un problema che non riguarda i pazienti neoplastici, dove l'inserimento di protesi biliari garantisce a lungo il drenaggio transpapillare. Tuttavia tale considerazione deriva solo dall'esperienza personale e non è supportata da studi controllati.

Nei casi di mancato incannulamento delle vie biliari, per impossibilità di raggiungere la papilla o per incapacità di incannulare il coledoco nonostante l'esecuzione di un precut, una tecnica alternativa per ottenere l'incannulamento è rappresentata dalla puntura diretta delle vie biliari sotto guida eco-endoscopica.

Kahaleh e collaboratori (3) hanno recentemente riportato la loro esperienza su 26 pazienti nei quali dopo il fallimento delle tecniche convenzionali di incannulamento si è proceduto alla puntura diretta delle vie biliari sotto guida endosonografica. In questo lavoro è stato considerato sia l'accesso trans-gastrico alle vie

biliari intraepatiche, che la puntura trans-duodenale per l'accesso diretto al coledoco. Tuttavia, nonostante le apparenze, tale metodica è difficile, come testimoniato dalla percentuale di successo dell'88% (23/26); le problematiche e le limitanti maggiori sono risultate essere la presenza di tumori sanguinanti e di voluminose masse che possono limitare significativamente i movimenti dell'endoscopio.

Nei casi in cui venga ottenuto l'accesso alle vie biliari, generalmente è possibile proseguire con la fase terapeutica della CPRE, e cioè con il successivo posizionamento di protesi (nella patologia neoplastica) e/o con il passaggio di fili guida transpapillari per eseguire la sfinterotomia con la tecnica del rendez-vous. La morbilità riportata nello studio è stata contenuta e rappresentata da tre complicanze minori (due pneumoperitonei risoltisi spontaneamente, ed un lieve sanguinamento) ed una maggiore (un paziente con coleperitoneo, trattato mediante il posizionamento di un drenaggio biliare percutaneo). In un solo paziente, a causa di un calcolo incuneato, non è stato possibile eseguire il rendez-vous biliare: solo grazie ad un drenaggio percutaneo è stato possibile successivamente "forzare" il calcolo ed ottenere l'accesso transpapillare per l'estrazione della litiasi. Sebbene sia una tecnica che richieda particolare abilità e conoscenze di CPRE ed ecoendoscopia, è evidente che, almeno nei centri di riferimento di terzo livello, questa metodica debba essere disponibile, per il trattamento di tutti quei pazienti nei quali l'accesso alle vie biliari è impossibile con le tecniche convenzionali, e che sarebbero altrimenti destinati alla colangiografia percutanea.

Brushing endoscopico delle stenosi biliari

L'utilizzo dell'ecoendoscopia per il prelievo cito-istologico anche a livello delle vie biliari è sempre più diffuso. Tuttavia, la continua pubblicazione nella letteratura internazionale di articoli sul "brushing" delle vie biliari in corso di CPRE, testimonia da una parte le difficoltà dell'ecoendoscopia nel prelevare cellule a livello delle vie biliari e, dall'altra, la sempre maggiore esigenza di tipizzare istologicamente le stenosi biliari, per il più diffuso ricorso alla chirurgia o al trattamento chemio- e radio-terapico dei colangiocarcinomi e dei tumori del pancreas. È noto che uno dei limiti maggiori del "brushing" è rappresentato dalla sua bassa sensibilità diagnostica (di gran lunga inferiore al 60%). Fogel e coll (4) hanno comparato, in uno studio prospettico randomizzato, uno spazzolino standard per citologia (diametro 3mm, lunghezza 1.5cm, setole angolate a 90°, catetere introduttore da 6F) con un prototipo di spazzolino disegnato per migliorare la sensi-

bilità diagnostica del brushing (diametro 3mm, lunghezza 5cm, setole inclinate in avanti di 45°, catetere introduttore da 7F). Entrambi gli spazzolini utilizzati nello studio non sono "filo-guidati": il catetere di introduzione viene fatto avanzare a monte della stenosi con l'ausilio di un filo guida, che però viene successivamente rimosso per inserire lo spazzolino. Allo scopo di permettere maggiore stabilità all'interno della stenosi durante le procedure di spazzolamento, entrambi i dispositivi sono muniti di un corto segmento di filo-guida applicato nella parte più distale. Sebbene il prototipo di spazzolino abbia ridotto il numero di prelievi insufficienti per cellularità dal 17% all'11%, non sono state registrate differenze significative nella sensibilità diagnostica totale fra lo spazzolino standard e il prototipo. La sensibilità diagnostica totale in questo studio non ha superato il 30%.

Sempre allo scopo di incrementare la sensibilità diagnostica del "brushing", si è discusso se possa essere di qualche utilità eseguire il campionamento citologico dopo la dilatazione meccanica o pneumatica delle stenosi. In uno studio prospettico Ornellas e coll (5) hanno comparato i risultati del "brushing" eseguito prima e dopo dilatazione meccanica delle stenosi biliari con un catetere rastremato da 10F di diametro. Lo studio è stato condotto su 50 pazienti. La sensibilità diagnostica della procedura è stata del 40% e 27.5%, rispettivamente eseguita prima e dopo la dilatazione. Le differenze non hanno comunque raggiunto il livello di significatività statistica. L'associazione delle due tecniche ha comunque permesso di incrementare la sensibilità diagnostica totale del "brushing" fino al 45%. Rimane il dubbio se tale miglioramento sia legato direttamente alla dilatazione, o piuttosto al fatto che il "brushing" sia stato eseguito più volte sugli stessi pazienti durante la stessa CPRE.

La CSP è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di colangiocarcinomi. Nella lunga storia naturale di questa malattia, l'insorgenza del colangiocarcinoma è spesso difficilmente diagnosticabile in fase precoce, per la sua tipica crescita subdola, a sviluppo prevalentemente intraduttale, senza grossolane masse identificabili con le normali tecniche di diagnostica per immagini. Nei pazienti sottoposti a CPRE per eseguire il drenaggio biliare, il "brushing" delle stenosi dominanti (sia intra- che extraepatiche), se eseguito ad ogni esame, potrebbe rappresentare un valido ausilio per la diagnosi precoce delle neoplasie.

Boberg e coll (6) hanno appunto valutato in maniera prospettica l'efficacia dei "brushing" biliari multipli, in uno studio condotto su 61 pazienti consecutivi affetti da CSP e giunti alla loro osservazione per eseguire una CPRE. I risultati della citologia biliare sono stati successivamente comparati con l'esame istologico del fe-

gato espianato (nei pazienti sottoposti a trapianto epatico), o con il decorso clinico della malattia. Complessivamente, nel 36% dei pazienti il "brushing" è risultato positivo per malattia neoplastica (displasia o carcinoma). In 9 pazienti è stata identificata displasia di basso grado, in 13 displasia di alto grado o adenocarcinoma. Dei 22 pazienti con "brushing" positivo, 17 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (13 trapianti epatici, 2 laparotomie esplorative, 2 derivazioni bilio-digestive) e l'istologia ha evidenziato la presenza di colangiocarcinoma invasivo in 6 pazienti, displasia di alto grado o carcinoma in situ in 8, e in 3 casi non è stata riscontrata la neoplasia all'esame istologico definitivo.

Considerando anche i dati sul decorso clinico dei pazienti, ed i pazienti con esame citologico negativo, la sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, e accuratezza diagnostica del "brushing" biliare nelle stenosi dominanti in CSP sono risultati rispettivamente del 100%, 84%, 68%, 100%, 88%.

Concludendo questo breve paragrafo sulla citologia biliare, rimangono le riserve su quella che è la sensibilità della metodica nelle stenosi isolate delle vie biliari, mentre si aprono prospettive interessanti nella diagnostica precoce delle neoplasie nei pazienti affetti da CSP.

■ Litiasi biliare

La litiasi della via biliare principale è spesso associata alla colelitiasi. Il trattamento più spesso eseguito consiste nell'estrazione endoscopica della litiasi del coledoco seguita dalla colecistectomia. L'età spesso avanzata dei pazienti affetti da litiasi colecisto-coledocica, ed i dati pubblicati in letteratura non sempre concordanti sull'assoluta indicazione alla colecistectomia in questi pazienti, hanno spinto *Drake e coll (7)* ad analizzare, mediante un modello statistico, i costi delle due strategie possibili di gestione della colelitiasi (colecistectomia o osservazione clinica) dopo bonifica endoscopica del coledoco, in pazienti di età superiore ai 60 anni. Nel modello decisionale utilizzato nello studio sono stati considerati i sintomi biliari e le complicanze correlate all'osservazione clinica da un lato, e la morbilità e mortalità della colecistectomia dall'altro, con un orizzonte temporale di 2 anni. Per quanto riguarda la sola analisi dei costi, l'approccio chirurgico alla colelitiasi presenta un costo complessivo di 5,259\$ e una sopravvivenza del gruppo a 2 anni del 94.3%. L'osservazione clinica ha invece un costo complessivo di 1,173\$ e la sopravvivenza a 2 anni è stata calcolata del 94.7%. Se confrontato con la colecistectomia, l'approccio "attendistico" diviene meno efficace e più costoso se la probabilità di recidiva dei sintomi biliari è maggiore del 40% e del 90% rispettivamente. Poiché comunque nella maggior parte dei pazienti non colecistectomizzati, dopo sfinterotomia biliare

le percentuali annue di recidiva dei sintomi biliari sono ben al di sotto del 10-15%, si deduce che la colecistectomia nei pazienti anziani non sia sempre assolutamente necessaria ma che piuttosto debba essere spesso considerata solo nei pazienti con recidiva dei sintomi.

Al di là della realtà statistica descritta da questo studio, nella pratica clinica quotidiana, la maggior parte dei pazienti affetti da litiasi colecisti-coledocica, viene oggi destinata alla colecistectomia. Nei casi però in cui il paziente rifiuta l'intervento, o siano presenti fattori di rischio associati, l'atteggiamento "attendistico" non dovrebbe più essere considerato negligente o temerario.

L'ecoendoscopia ha, in letteratura, sensibilità e specificità diagnostiche maggiori delle altre metodiche (incluso ecografia, CRM, TC) nell'identificazione della litiasi del coledoco. Nei pazienti in cui la presenza di calcoli del coledoco viene confermata, il passo successivo è generalmente rappresentato dall'esecuzione di una CPRE, e quindi di una seconda procedura endoscopica. La disponibilità di ecoendoscopi lineari, muniti di elevatore e di canale operatore di grosso calibro, ha fatto venire l'idea a *Rocca e coll (8)* di eseguire in un solo tempo e con un solo endoscopio, sia l'ecoendoscopia diagnostica che la CPRE. Nel loro lavoro, pubblicato su *Gastrointestinal Endoscopy*, gli autori riportano la prima serie di 16 pazienti con diagnosi ecoendoscopica di coledocolitiasi (fango biliare in 12 casi), in cui hanno tentato la CPRE con questa nuova metodica. L'incannulamento biliare è stato possibile, utilizzando l'ecoendoscopio, in 15 su 16 pazienti. Successivamente è stata eseguita la sfinterotomia biliare e l'estrazione dei calcoli. La durata media delle procedure è stata di 27 minuti. Non è stata riportata morbilità specifica. Nonostante sia stato eseguito su un piccolo campione, questo lavoro apre senza dubbio alla prospettiva di poter utilizzare l'ecoendoscopio lineare quale strumento sia diagnostico che terapeutico per la litiasi del coledoco. Le uniche due critiche che potrebbero essere mosse sono, la prima in relazione alle caratteristiche tecniche delle sonde lineari che, secondo alcuni autori, hanno una minore resa diagnostica rispetto agli ecoendoscopi radiali; la seconda, è invece in relazione ai rischi aggiuntivi di usura e rottura meccanica dell'ecoendoscopio, sia per le manovre di incannulamento che per l'estrazione dei calcoli, che graverebbero maggiormente da un punto di vista economico rispetto alle spese di riparazione dei comuni duodenoscopi. Queste sono solo due ipotetiche critiche, non supportate da dati della letteratura; vale comunque l'originalità dell'idea che ha portato a questo lavoro.

Una delle complicanze tardive più frequenti della CPRE è la colecistite acuta. *Lee e coll (9)* hanno ana-

lizzato, in una serie consecutiva di 100 pazienti con colecisti in situ, i fattori di rischio per la colecistite acuta post CPRE. Durante il periodo di follow up medio di 18 mesi sono stati osservati 17 casi di colecistite acuta e 13 casi di calcolosi del coledoco recidiva. La latenza media fra la CPRE e l'insorgenza della colecistite è stata di 10.2 mesi (range 1-37 mesi). Dall'analisi uni- e multi-variata dei fattori di rischio la pervietà del dotto cistico, la presenza di calcoli nella colecisti, l'opacizzazione della colecisti in corso di CPRE e la concomitanza di una colangite acuta non sono risultati correlati all'insorgenza della colecistite. Gli unici dati prognostici correlati al rischio di colecistite sono risultati diametro della via biliare inferiore a 11.5mm e bilirubina inferiore a 1.3mg/dl. Questo studio distrugge le convinzioni empiriche di noi endoscopisti, che spesso, temendo la colecistite proprio in chi lo studio ha dimostrato non essere a rischio, insistiamo con una profilassi antibiotica prolungata, forse in maniera inopportuna. Va comunque sottolineato che la latenza fra la CPRE e l'insorgenza della colecistite acuta in questo studio è ben diversa da quanto riportato generalmente in letteratura, dove entro i primi 6 mesi si registrano quasi tutti gli episodi di colecistite, con tempi medi di insorgenza ben al di sotto dei 3 mesi. Non riuscendo a trovare delle spiegazioni logiche ai meccanismi che legano i fattori di rischio evidenziati alla complicanza studiata, sospettiamo che tali risultati siano in realtà da imputare a coincidenze statistiche. Solo studi più ampi potranno confermare o meno gli strani risultati di questo lavoro.

Il drenaggio per via endoscopica della colecisti viene generalmente preferito ad altri trattamenti operativi nei casi di colecistiti acute alitiasiche, con gradi di evidenza scientifica che non superano il grado B. Motivo di questa preferenza sono le condizioni scadute di questi pazienti, spesso immunodepressi e con grave diatesi emorragica. In questo gruppo di pazienti, la mortalità associata all'intervento chirurgico supera il 50% nella fase acuta, e la possibilità di eseguire una colecistostomia transepatica è limitata dall'elevato rischio di emoperitoneo. Il drenaggio endoscopico della colecisti litiasica è invece stato occasionalmente descritto come trattamento "a latere" di pazienti sottoposti a CPRE per coledocolitiasi, con concomitanti sintomi di colecistite. In questo gruppo di pazienti, l'associazione del drenaggio endoscopico della colecisti ha dimostrato buona efficacia clinica, limitata solo dalle percentuali di insuccesso dell'incannulamento del dotto cistico che sono in media del 20%. Per tale motivo, nessuno aveva mai proposto il drenaggio della colecisti per via endoscopica come trattamento di prima linea, al di fuori delle colecistiti acute alitiasiche. *Schlenker e coll* (10) hanno riportato una serie retrospettiva di 23 pazienti cirrotici,

con aumentato rischio operatorio, affetti da malattie della colecisti sintomatiche (colecistite acuta, coliche biliari recidivanti) sottoposti a CPRE con la sola indicazione al drenaggio della colecisti mediante posizionamento di un'endoprotesi. In tutti i pazienti trattati è stata ottenuta la risoluzione dei sintomi con un follow up variabile da 5 giorni a 3 anni. Nove pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato da 5 a 34 mesi dopo il posizionamento della protesi in colecisti. Due pazienti sono successivamente deceduti per cause correlate all'evoluzione della cirrosi epatica. Un paziente (Child A) è stato sottoposto a colecistectomia in elezione 4 anni dopo il posizionamento della protesi. Dei restanti 11 pazienti, solo tre hanno avuto durante il follow up episodi febbrili che comunque sono prontamente regrediti dopo terapia con antibiotici ad ampio spettro. Questo studio è particolarmente interessante, poiché apre la strada al drenaggio endoscopico della colecisti come trattamento di prima scelta dei pazienti con colecistite e ad elevato rischio operatorio. L'unico dato in realtà non riportato nel lavoro è il successo tecnico della procedura: non risulta cioè se vi siano stati o meno casi in cui il drenaggio sia stato tentato senza successo.

■ Fistole biliari esterne

La sezione completa della via biliare dopo colecistectomia è in genere considerata non trattabile endoscopicamente. Ciò non è vero ad Allahabad, in India. Infatti *Misra e Dwivedi* (11) hanno tentato il trattamento endoscopico di 10 pazienti con sezione completa del coledoco nei quali precedentemente era stato posizionato un drenaggio percutaneo nel biloma formatosi dopo l'intervento chirurgico. Dopo la sfinterotomia biliare, in tutti i pazienti è stata inserita una protesi transpapillare con estremità prossimale nel biloma, con il fine principale di far chiudere la fistola biliare esterna e rimuovere il drenaggio percutaneo. In questa fase, un solo paziente, per la migrazione precoce della protesi, è stato inviato alla chirurgia e sottoposto ad epaticodigiunostomia. Nei restanti 9 casi la protesi è stata lasciata in sede per 3-4 mesi, previa rimozione del drenaggio percutaneo. In un solo paziente, alla rimozione dello stent, è stata osservata la continuità dell'albero biliare; residuava solo una stenosi cicatriziale che è stata dilatata con pallone senza successivo ricorso al posizionamento di endoprotesi. Nei restanti 8 pazienti, dopo la rimozione della protesi, il flusso bilio-duodenale è stato garantito dalla nuova "via" costituita da moncone prossimale della via biliare, il cavo del biloma e il moncone distale del coledoco. Non sono state osservate complicanze specifiche. Dopo un follow up medio di 22.3 ± 5.5 mesi, 3 pazienti hanno continuato a presentare normali indici di

colestasi, mentre lievi alterazioni della colestasi sono state osservate nei rimanenti 6 pazienti. Gli autori hanno riferito di non avere osservato nel campione oggetto dello studio casi di cirrosi biliare secondaria.

Il lavoro è interessante ed originale per la metodologia seguita e i risultati proposti. A nostro avviso, ad ogni modo, questa tecnica potrebbe essere suggerita solo in pazienti selezionati, ad elevato rischio operatorio per un re-intervento di derivazione bilio-digestiva. Di fatto, in pazienti candidabili a chirurgia riparativa, è improponibile considerare questo trattamento come definitivo, per l'elevato rischio di cirrosi biliare secondaria (6 su 9 hanno mantenuto livelli alterati degli indici di colestasi).

Nonostante la significativa riduzione dell'incidenza generale dell'echinococcosi epatica, in alcune nazioni dell'area mediterranea, per l'elevata diffusione della pastorizia, la malattia è ancora endemica. Una delle complicanze più frequenti della chirurgia epatica delle cisti idatidiche è rappresentata dalla fistola biliare esterna, che presenta caratteristiche peculiari rispetto alle fistole biliari esterne dopo colecistectomia o altra chirurgia epatica. Queste diversità sono spesso legate al tipo di drenaggio chirurgico utilizzato. Infatti, sia che si tratti di cisto-pericistectomie, che di semplici marsupializzazioni della cisti, nei cavi residui scavati nel parenchima epatico generalmente vengono posizionati dei grossolani drenaggi (Petzer) di diametro superiore a 8-10mm. A causa di questi drenaggi, la pressione nel cavo residuo equivale sostanzialmente a quella atmosferica, inferiore cioè a quella intra-addominale. Ciò favorisce il deflusso all'esterno della bile. Ne risulta che in alcuni casi, eseguendo la sola sfinterotomia non si riesce ad azzerare il gradiente pressorio che determina la persistenza della fistola. *Akçakaya e coll* (12) hanno riportato una serie di 84 pazienti affetti da fistola biliare esterna secondaria a chirurgia per idatidiosi epatica. In 70 pazienti il drenaggio biliare è stato ottenuto con la sola esecuzione della sfinterotomia biliare, che in 7 casi è stato seguito dal posizionamento di una protesi per il mancato miglioramento clinico. In 14 pazienti la protesi è stato il trattamento di prima scelta. Il tempo medio di chiusura della fistola nel primo gruppo è stato di 14 ± 10 giorni, contro i 7 ± 3 giorni del gruppo trattato con la protesi. A prescindere dalle differenze nei tempi di guarigione delle fistole nei due gruppi di trattamento, è evidente che la chiusura della fistola per via endoscopica presenta problematiche diverse rispetto alle altre fistole biliari esterne legate ad altro tipo di chirurgia epato-biliare. Infatti, nelle fistole biliari esterne più frequenti (post-colecistectomia o resezione epatica) il tempo medio di chiusura è ben al di sotto dei 2 giorni. Nella nostra esperienza per ridurre i tempi di chiusura di queste fistole, dopo aver drenato endoscopica-

mente la cavità residua della cisti, abbiamo spesso rimosso il tubo chirurgico di drenaggio, sostituendolo con uno di calibro minore, e con l'estremità posta al di fuori del cavo residuo, in modo da aumentare la pressione barometrica all'interno dello stesso, favorendo così l'inversione del flusso biliare.

Stenosi delle vie biliari post-trapianto epatico

Dopo trapianto epatico, lo sviluppo di una stenosi dei dotti biliari, sia essa a livello dell'anastomosi biliare (stenosi anastomotica) o in sedi diverse (stenosi non-anastomotica) rappresenta una delle complicanze più frequenti. Il trattamento endoscopico mediante posizionamento di endoprotesi è considerato unanimemente il trattamento di scelta, per dilatare permanentemente tali lesioni. *Graziadei e coll.* hanno riportato la loro esperienza nel trattamento delle stenosi biliari post-trapianto di fegato in 84 pazienti (13). In 65 pazienti si trattava di una stenosi dell'anastomosi biliare, nei restanti 19 di una stenosi non anastomotica. Per il trattamento della stenosi si è ricorso sia alla dilatazione pneumatica che al posizionamento di protesi, ma dall'analisi dei metodi e dei risultati pubblicati nel lavoro, non è stato possibile evincere con precisione il numero dei pazienti sottoposti alla sola dilatazione o al trattamento con protesi. Non c'è stato altresì alcun riferimento al numero massimo di protesi posizionate per dilatare le stenosi. Per quanto riguarda le stenosi anastomotiche il successo nella risoluzione della stenosi è stato raggiunto nel 76.9%, mentre nei 19 pazienti con stenosi non-anastomotiche non si è mai raggiunta la risoluzione morfologica della stenosi. Solo in 4 di questi pazienti si è avuta la normalizzazione degli indici di colestasi, nonostante la persistenza morfologica della stenosi.

Sebbene questo lavoro risulti carente in molti dettagli è importante enfatizzare la differenza nelle percentuali di successo registrate nei due gruppi di pazienti trattati. Infatti, anche nella nostra esperienza, i risultati ottenibili dal posizionamento anche di più protesi di plastica nelle stenosi non anastomotiche sono veramente scoraggianti, considerando anche il continuo rischio di colangiti spesso associate alle stenosi ischemiche complesse che interessano le diramazioni biliari intraepatiche.

Per quanto riguarda le stenosi anastomotiche, una nostra convinzione è quella che la sola dilatazione pneumatica non dia risultati soddisfacenti a lungo termine, se paragonati alla possibilità di ottenere stabilmente una dilatazione anastomotica mediante posizionamento di endoprotesi.

A tale riguardo, *Zoepf e coll* (14) hanno confrontato retrospettivamente le due possibilità terapeutiche in un piccolo gruppo di 22 pazienti. Nei 9 pazienti sottoposti

alla sola dilatazione pneumatica, il successo nella risoluzione della stenosi è stato ottenuto in 8 casi, con una recidiva nel corso del follow up in 2/3 dei pazienti, dopo una mediana di 2 mesi (2-18). La dilatazione pneumatica associata al posizionamento di protesi restanti 15 pazienti, ha fatto registrare il successo nella risoluzione della stenosi nel 87% dei pazienti; recidiva dei sintomi si è avuta nel 31% dei pazienti dopo una mediana di 7.5 mesi (2-10). Anche in questo caso il lavoro è povero di dettagli, ma conferma che la sola dilatazione pneumatica non può garantire gli stessi risultati a lungo termine del posizionamento di endoprotesi.

Alazmi e coll (15) hanno tentato di identificare quali possano essere i fattori prognostici predittivi di recidiva di stenosi anastomotica post-trapianto epatico, in quei pazienti che sono già stati trattati con successo per via endoscopica. In un gruppo di 141 pazienti affetti da stenosi dell'anastomosi biliare trattati endoscopicamente, il successo nella risoluzione della stenosi è stato ottenuto nell'82% dei casi. Ventiquattro dei 131 (18%) pazienti inizialmente trattati con successo hanno manifestato recidiva della stenosi anastomotica, in media 161 giorni dopo la rimozione delle protesi (range 10-1080 giorni). Dall'analisi statistica non sono stati identificati fattori di rischio clinici o endoscopici correlati significativamente alla recidiva anche se è stato evidenziato un trend negativo nei pazienti che avevano associata una fistola biliare esterna o in quelli in cui la latenza fra il trapianto e la presentazione clinica della prima stenosi era stata di lunga durata (110 giorni del gruppo della recidiva contro 52 giorni del gruppo senza recidiva).

Anche in questo caso lo studio, pur non dimostrando in maniera incontrovertibile alcuna evidenza, supporta due fattori prognostici negativi da sempre sospettati: lo spandimento di bile dall'anastomosi e la latenza fra il trapianto e l'insorgenza dei sintomi.

Drenaggio endoscopico delle stenosi maligne delle vie biliari

Nella diatriba fra chirurghi ed endoscopisti sulla palliazione degli itteri neoplastici, non ci sono studi prospettici randomizzati che comparino le derivazioni bilio-digestive chirurgiche alle protesi metalliche endoscopiche. *Artifon e coll* (16) hanno valutato gli aspetti economici e clinici delle due strategie di palliazione. Lo studio è stato condotto su un gruppo di 30 pazienti con neoplasia della testa del pancreas, metastasi a distanza, e stenosi della via biliare principale (in assenza di stenosi duodenale). Non sono state registrate differenze statisticamente significative fra i

due tipi trattamenti per quanto riguarda morbilità e sopravvivenza. Non c'è stata mortalità legata alla procedura in entrambi i gruppi. Il costo totale del trattamento endoscopico è stato, comunque, nettamente inferiore a quello del trattamento chirurgico, sia per quanto concerne i costi operatori (2,832\$ vs 3,821\$), sia per i costi del post-operatorio (3,122\$ vs 6,591\$) e le spese mediche sino al decesso (4,271\$ vs 8,321\$). Anche la qualità di vita dei pazienti trattati endoscopicamente a 30 e 60 giorni è stata migliore, con risultati statisticamente significativi. Ad ogni modo, considerata la mancanza di studi comparativi tra il trattamento endoscopico con protesi metalliche e la derivazione chirurgica per la palliazione degli itteri neoplastici, questo lavoro avrebbe avuto ben altra importanza, con maggiori risvolti pratici, se fosse stato condotto su pazienti con maggiore aspettativa di vita (senza malattia metastatica). Infatti tutta la letteratura supporta da tempo il ricorso all'endoscopia nei pazienti con ridotta aspettativa di vita, poiché in questi casi già l'uso delle protesi in plastica ha dimostrato significativi vantaggi rispetto alla chirurgia derivativa. L'argomento inesplorato, rimane quindi l'uso delle protesi metalliche autoespandibili in confronto alla chirurgia derivativa (laparoscopica o laparotomica) nei pazienti con lunga aspettativa di vita (assenza di carcinosi peritoneale, dimensioni della neoplasie < 3cm, assenza di metastasi).

È noto che anche le protesi metalliche autoespandibili possono occludersi o non funzionare adeguatamente. Le ragioni del loro malfunzionamento possono essere molteplici, incluso l'ingrowth, l'overgrowth, l'occlusione da parte di fango biliare, calcoli o cibo che refluisce dal duodeno. Le protesi, e in special modo quelle ricoperte (dotate cioè di una copertura in materiale plastico per evitare l'ingrowth), possono migrare distalmente o prossimamente. Infine endoprotesi metalliche di lunghezza eccessiva possono non funzionare correttamente perché determinano l'occlusione di alcuni dotti biliari intraepatici o perché decubitano sulla parete duodenale controlaterale rispetto alla papilla. Alcune cause di malfunzionamento possono essere facilmente trattate mediante l'inserimento di nuove endoprotesi dentro quelle occluse o con l'estrazione di fango biliare. Tuttavia, nel caso di protesi che occludono la confluenza biliare principale e le diramazioni intraepatiche, o che sono eccessivamente lunghe o migrate prossimamente, la soluzione migliore per ristabilire un adeguato drenaggio biliare è rappresentata dalla loro rimozione e sostituzione.

Le protesi metalliche autoespandibili sono generalmente considerate non rimovibili, a causa del progressivo inglobamento della loro maglia metallica nella mucosa biliare, sia essa normale che neoplastica.

Nonostante questa considerazione, il *nostro gruppo* (17) ha recentemente pubblicato uno studio retrospettivo su 29 pazienti nei quali è stata tentata la rimozione di 39 protesi metalliche non funzionanti. Si trattava di 13 protesi non ricoperte e 26 ricoperte. Il tempo medio trascorso fra il loro posizionamento e la tentata rimozione è stato di 7.5 mesi. È stata ottenuta con successo la rimozione di 29 protesi (74.3%) in 20 pazienti (68.9%). La percentuale di successo è stata maggiore per le protesi ricoperte (24/26; 92.3%) che per le protesi non-ricoperte (5/13; 38.4%) con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$). Non si sono verificate complicanze di rilievo durante le procedure di rimozione delle protesi. All'analisi multivariata l'intervallo fra l'inserimento e la tentata rimozione, la lunghezza della protesi, il disegno della maglia e l'indicazione alla rimozione non sono stati identificati come fattori predittivi di successo all'estrazione. Nonostante le indicazioni alla rimozione delle protesi metalliche non siano moltissime, e la procedura sia realmente necessaria solo in casi selezionati, lo studio ha dimostrato la possibilità di rimuovere protesi metalliche autoespandibili, con manovre di estrazione semplici e del tutto comparabili alle manovre di estrazione della litiasi biliare. Ciò può quindi aprire nuovi orizzonti sull'utilizzo delle protesi metalliche autoespandibili biliari e sulla gestione delle complicanze legate alla loro occlusione e malfunzionamento.

Corrispondenza

Massimiliano Mutignani
U. O. di Endoscopia Digestiva Chirurgica
Università Cattolica del Sacro Cuore
Policlinico Universitario "A. Gemelli"
Largo Gemelli 8 - 00168 Roma
Tel. +39 06 30156647
Fax +39 06 30156581
e-mail: massimiliano.mutignani@rm.unicatt.it

Bibliografia

- Moff SL, Kamel IR, Eustace J, Lawler LP, Kantsevov S, Kalloo AN, Thuluvath PJ. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006;64:219-23.
- Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Zhong YS, Gao WD, He GJ, Zhang YQ, Chen WF, Qin XY. Application of needle-knife in difficult biliary cannulation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:590-4.
- Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, Adams RB, Shami VM, Yeaton P. Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution. *Gastrointest Endosc* 2006;64:52-9.
- Fogel EL, deBellis M, McHenry L, Watkins JL, Chappo J, Cramer H, Schmidt S, Lazzell-Pannell L, Sherman S, Lehman GA. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2006;63:71-7.
- Ornellas LC, Santos Gda C, Nakao FS, Ferrari AP. Comparison between endoscopic brush cytology performed before and after biliary stricture dilation for cancer detection. *Arq Gastroenterol* 2006;43:20-3.
- Boberg KM, Jepsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrupf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568-74.
- Drake BB, Arguedas MR, Kilgore ML, Hawn MT, Wilcox CM. Economical and clinical outcomes of alternative treatment strategies in the management of common bile duct stones in the elderly: wait and see or surgery? *Am J Gastroenterol* 2006;101:746-52.
- Rocca R, De Angelis C, Castellino F, Masoero G, Daperno M, Sostegni R, Rigazio C, Crocella L, Lavagna A, Ercole E, Pera A. EUS diagnosis and simultaneous endoscopic retrograde cholangiography treatment of common bile duct stones by using an oblique-viewing echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 2006;63:479-84.
- Lee JK, Ryu JK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Lee KH, Kim YT, Yoon YB. Risk factors of acute cholecystitis after endoscopic common bile duct stone removal. *World J Gastroenterol* 2006;12:956-60.
- Schlenker C, Trotter JF, Shah RJ, Everson G, Chen YK, Antillon D, Antillon MR. Endoscopic gallbladder stent placement for treatment of symptomatic cholelithiasis in patients with end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:278-83.
- Misra SP, Dwivedi M. Endoscopic management of persistent biliary leakage resulting from complete transection of the bile duct at cholecystectomy. *Endoscopy* 2006;38:598-603.
- Akcakaya A, Sahin M, Karakelleoglu A, Okan I. Endoscopic stenting for selected cases of biliary fistula after hepatic hydatid surgery. *Surg Endosc* 2006;20:1415-8.
- Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, Vogel W. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:718-25.
- Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Malago M, Broelsch CE, Treichel U, Gerken G. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprosthesis for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:88-94.
- Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL, McHenry L, Tector JA, Fridell J, Mosler P, Sherman S, Lehman GA. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 2006;38:571-4.
- Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raju GS. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2031-7.
- Familiari P, Bulajic M, Mutignani M, Lee LS, Spera G, Spada C, Tringali A, Costamagna G. Endoscopic removal of malfunctioning biliary self-expandable metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2005;62:903-10.