



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**RUOLO DELL'ECOGRAFIA ENDOSCOPICA NEL
DRENAGGIO BILIARE. STUDIO RETROSPETTIVO DI
COMPARAZIONE CON LA COLANGIOPANCREATOLOGRAFIA
RETROGRADA ENDOSCOPICA.**

Relatore:

Prof. Cristina RIGAMONTI

Correlatore:

Dott. Nico PAGANO

Candidato:

Islam ABDEL MAGID

Matricola 20027031

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. Ostruzione biliare maligna - Introduzione	5
1.1. Anatomia	5
1.2. Eziologia	7
1.3. Epidemiologia	8
1.4. Caratteristiche cliniche	9
1.5. Fisiopatologia	10
1.5.1. Malnutrizione	10
1.5.2. Traslocazione batterica	11
1.5.3. Fisiopatologia renale	12
1.6. Trattamento	13
1.6.1. ERCP	14
1.6.2. PTBD	16
1.6.3. Drenaggio biliare endoscopico eco-guidato (EUS-BD) e drenaggio colecistico endoscopico eco-guidato (EUS-GBD)	17
1.6.4. Successo tecnico e clinico	19
1.6.5. Eventi avversi	20
2. Scopo	22
3. Metodi	22
3.1. Disegno	22
3.2. Criteri di inclusione e di esclusione	23

3.3. Pazienti	24
3.4. Indagini bioumorali	25
3.5. Analisi statistica	26
4. Risultati	27
4.1. Giorni di ospedalizzazione e di ospedalizzazione post-procedura	27
4.2. Bilirubina totale pre-procedura e alla dimissione	28
4.3. Complicanze procedurali e post-procedurali	29
4.4. Successo tecnico e clinico	31
5. Discussione	32
5.1. Giorni di ospedalizzazione e di ospedalizzazione post-procedura	32
5.2. Bilirubina totale pre-procedura e alla dimissione	33
5.3. Complicanze procedurali, post-procedurali e successo tecnico e clinico	34
5.4. Limiti dello studio e prospettive di sviluppo futuro	36
6. Conclusioni	38
7. Bibliografia	39

1. Ostruzione biliare maligna - Introduzione

La ragione più ampiamente riconosciuta per l'ostruzione maligna del dotto biliare distale è la neoplasia della testa del pancreas ¹. L'incidenza di tale neoplasia nel 2023 è stata di circa 14800 nuove diagnosi (6800 uomini e 8000 donne), con una sopravvivenza del 11% negli uomini e 12% nelle donne a 5 anni ². Il drenaggio biliare palliativo riduce i sintomi e migliora la qualità della vita per i pazienti affetti da cancro avanzato che non sono candidati all'intervento chirurgico ³. La terapia d'elezione è un drenaggio biliare mediante la colangiopancreatografia endoscopica retrograda (ERCP) ¹. Se dovesse fallire tale procedura, per importanti stenosi maligne o per difficoltà all'incannulamento della papilla del Vater in presenza di una neoplasia inoperabile, si può optare per un trattamento eco-endoscopico di posizionamento di uno stent LAMS (Lumen Apposing Metal Stent) ⁴ o tramite il drenaggio biliare percutaneo transepatico (PTDB) a scopo palliativo ⁵.

1.1. Anatomia

Le vie biliari (VB) costituiscono un intricato sistema di dotti formati da colangiociti, cellule epiteliali che agevolano il trasporto della bile dal fegato alla colecisti e all'intestino, dove la bile svolge il proprio ruolo. La colecisti, un organo cavo a forma di pera situato sulla faccia inferiore del fegato, è collegata al coledoco tramite un canale noto come dotto cistico. Insieme, la colecisti e il dotto cistico sono comunemente indicati come via biliare accessoria. La principale funzione della colecisti è quella di immagazzinare e concentrare la bile, un liquido biologico prodotto dal fegato, composto principalmente da acqua, sali biliari, colesterolo, bilirubina e fosfolipidi che contribuisce alla digestione dei grassi con

un'azione emulsionante. Nonostante la calcolosi biliare sia la patologia più comune associata alla colecisti, questo organo può essere coinvolto anche in affezioni tumorali.

Le vie biliari possono essere distinte in vie biliari intraepatiche (VBI) e vie biliari extraepatiche (VBE). Le vie biliari intraepatiche comprendono il sistema di canalicoli e dotti presenti all'interno del parenchima epatico, che trasportano la bile dai lobuli epatici ai dotti epatici destro e sinistro, responsabili del drenaggio delle due metà funzionali del fegato, destro e sinistro. Le vie biliari extraepatiche, d'altra parte, includono i dotti che si estendono dall'ilo epatico al duodeno. Questi dotti comprendono i dotti epatici destro e sinistro, che si congiungono nell'ilo del fegato per formare il dotto epatico comune. Dopo l'ingresso del dotto cistico proveniente dalla colecisti, il dotto epatico comune assume il nome di coledoco. La VBE è ulteriormente suddivisa in due porzioni, peri-ilare e distale, attraverso una linea immaginaria che divide equamente la VBP in due metà superiore e inferiore, approssimativamente al punto di confluenza del dotto cistico con la via biliare

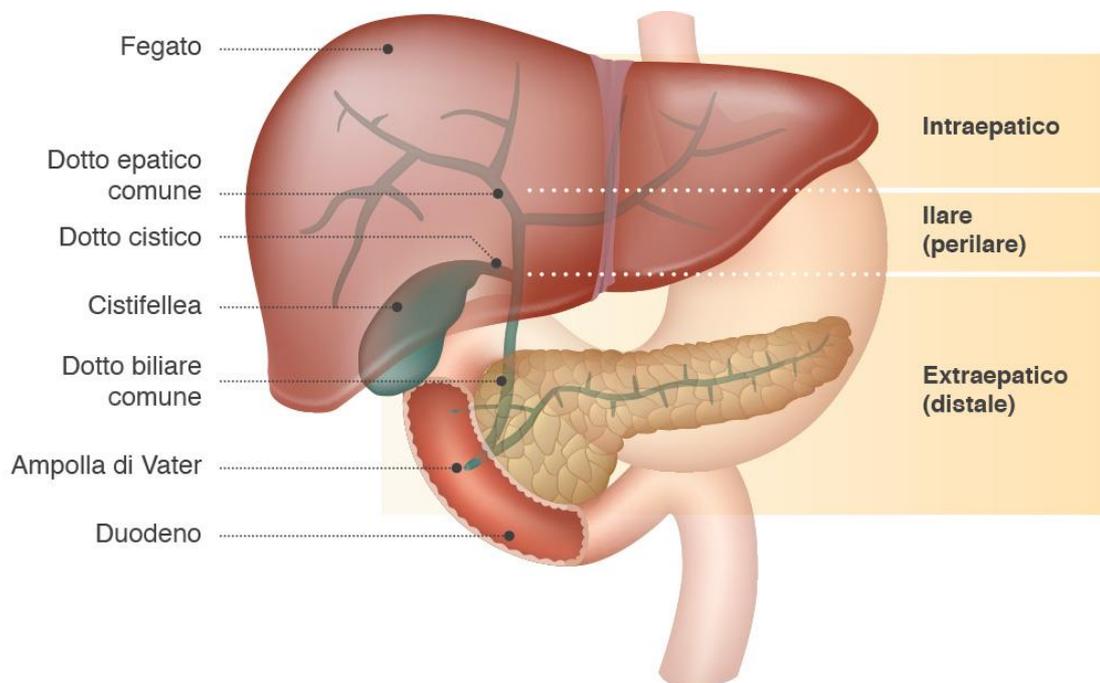


Figura 1 – Anatomia delle vie biliari

1.2. Eziologia

L'eziologia è da ricercare nelle patologie in grado di dare un quadro di colestasi. La colestasi è una condizione caratterizzata da una riduzione del deflusso del secreto biliare in un qualsiasi punto delle vie biliari, dalle vie intraepatiche fino alla papilla di Vater. Le cause possono essere suddivise in intraepatiche ed extraepatiche, presentate nella **Tabella 1** ⁶. Le patologie maligne che richiedono con maggior frequenza un intervento di drenaggio biliare palliativo sono extraepatiche e sono: a livello delle vie biliari esterne i colangiocarcinomi perilari intramurali o intraluminali ⁷; a livello extramurale le neoplasie della testa del pancreas, che esercitano una pressione ostruttiva sulle vie coledociche ¹; va infine considerato il gruppo di neoplasie che interessano la papilla del Vater, che presentano origini diverse: dal tessuto epiteliale dei dotti pancreatici in prossimità della papilla può svilupparsi un adenocarcinoma duttale del pancreas, dal tessuto epiteliale della via biliare principale intra-pancreatica può svilupparsi un colangiocarcinoma, dal tessuto epiteliale del duodeno può svilupparsi un adenocarcinoma duodenale e dal tessuto epiteliale proprio della papilla e dell'ultimo tratto del dotto pancreatico e biliare possono svilupparsi gli adenocarcinomi della papilla di Vater. ⁸.

CAUSE DI COLESTASI INTRAEPATICHE	CAUSE DI COLESTASI EXTRAEPATICA
<p>Intrinseche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epatite Farmaco-Indotta • Epatite Autoimmune • Epatite Acuta Virale • Colangite Primaria Sclerosante • Epatite Alcolica • Anemia Falciforme 	<p>Intraluminali o Intramurali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colangiocarcinoma • Coledoco Litiasi • Colangite Sclerosante Primaria o Secondaria • Stenosi Biliare Benigna • Cisti Coledocica • Parassitosi • Emobilia
<p>Infiltrative</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosi • Linfoma • Tubercolosi 	<p>Ostruzione dei dotti biliari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atresia del Dotto Biliare • Malattia di Caroli
<p>Sistemiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsi • Nutrizione Parentale Totale • Colestasi Gravidica • Colestasi Intraepatica Benigna Ricorrente 	<p>Extramurale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma Pancreatico • Pseudocisti Pancreatica • Carcinoma della Colecisti • Pancreatite Cronica Pseudotumorale
<p>Lesione occupante spazio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ascesso • Cisti Parassitaria • Maligne Primarie o Secondarie 	<p>Ostruzione dell'Ampolla di Vater</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diverticolo Duodenale • Carcinoma Ampullare • Cicatrice Ampullare • Mucosa Gastrica Eterotropica

Tabella 1 – Cause di colestasi intraepatiche ed extraepatiche

1.3. Epidemiologia

L'ostruzione biliare maligna ha un'epidemiologia che varia in base alla popolazione studiata e alle cause specifiche coinvolte. Non si hanno dei dati numerici su questa particolare condizione patologica, per l'ampio numero di fattori eziologici, ma si hanno

dati concreti sulle neoplasie alla base dell'ostruzione. Ad esempio, I tassi di incidenza di colangiocarcinoma sono bassi in Europa, negli Stati Uniti e in Australia, ove si registra un tasso annuo di soli 0,3–3,5 casi per 100.000 persone ⁹, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni tra il 25-30% nei pazienti in cui la resezione chirurgica è stata effettuata con successo ¹⁰. Tuttavia, i tassi di incidenza di colangiocarcinoma sono molto più alti nei paesi in cui le parassitosi epatiche (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) sono più diffuse, per esempio, in Thailandia Nord-orientale si registra un tasso annuo di 85 casi per 100.000 persone ^{9,11}.

1.4. Caratteristiche cliniche

L'identificazione di quadro di colestasi avviene grazie allo studio degli esami biochimici epatici, nello specifico si ha un'alterazione della bilirubina totale, in particolare quella diretta/coniugata, della fosfatasi alcalina, della gamma-glutamyl transpeptidasi e degli acidi biliari ⁶. La colestasi clinicamente comprende una sintomatologia legata al rialzo sistemico dei livelli di bilirubina e alla riduzione dell'escrezione di essa a livello fecale, si presenteranno quindi pazienti con: prurito cutaneo, astenia, colore giallognolo della cute e/o delle sclere oculari (ittero), feci ipo/acoliche (da un colore argilla fino al bianco), un colore delle urine "marsala", nausea, vomito, e dolore in ipocondrio destro ^{12,13}.

1.5. Fisiopatologia

1.5.1. Malnutrizione

L'ostruzione della bile a lungo termine può indurre cambiamenti fisiopatologici che coinvolgono la nutrizione, le traslocazioni batteriche, l'insufficienza renale acuta e altre condizioni che possono essere fatali. L'ostruzione prolungata della bile può portare a un quadro di malnutrizione, nello specifico: malassorbimento dei grassi e steatorrea; carenza di vitamine liposolubili scarsamente assorbite a causa di un'alterata circolazione enteroepatica; suscettibilità alla cecità notturna a causa della carenza di vitamina A; carenza di vitamina D e colestasi cronica, che contribuiscono all'osteopatia epatica; carenza di vitamina K che richiede particolare attenzione, specialmente quando vengono effettuate procedure invasive, poiché la vitamina K svolge un ruolo importante nella coagulazione. Il prolungamento del tempo di protrombina è attribuibile alla mancanza di fattori di coagulazione vitamina K-dipendenti. In questi casi si può correggere questa coagulopatia somministrando vitamina K intramuscolare (da 1 a 10 mg). I pazienti con ittero ostruttivo hanno bisogno di reintegrare i nutrienti preferibilmente attraverso la via enterale. Se la nutrizione enterale non fosse consentita a causa della dilatazione gastrica, i clinici dovrebbero considerare un'alimentazione mediante tubo naso-giunzionale. Se la nutrizione enterale non è disponibile e nel frattempo esiste una grave malnutrizione, definita come una perdita di peso recente del 10-15% o un peso corporeo effettivo inferiore al 90% del peso corporeo ideale, può essere adottata la nutrizione parenterale da 5 a 7 giorni prima dell'operazione e continuata dopo l'operazione ¹⁴.

1.5.2. Traslocazione batterica

La tendenza dei batteri accumulati nella bile a svilupparsi in complicazioni infettive è una conseguenza importante dell'ittero ostruttivo. Lo sfintere di Oddi rappresenta una barriera al passaggio dei batteri dall'intestino in condizioni fisiologiche. Si ritiene che i batteri risalcano frequentemente nel tratto biliare dall'intestino. Tuttavia, i sali biliari possono limitarne la proliferazione, venendo eliminati efficientemente dalla bile dal sistema reticoloendoteliale. Inoltre, l'escrezione della bile nell'intestino porta l'eliminazione dei batteri contenuti in essa. In alternativa, i batteri possono contaminare la bile attraverso l'arteria epatica, il sistema venoso portale o anche i vasi linfatici biliari. L'incidenza di contaminazione batterica aumenta nei pazienti con sfinterotomia o colangio-enterostomia e in quelli trattati con drenaggi biliari interni e stent biliari. Circa due terzi dei pazienti con ittero ostruttivo maligno hanno culture batteriche positive della bile dopo la ERCP iniziale. I pazienti sottoposti a un intervento biliare hanno un tasso di colonizzazione di quasi il 100%, e queste infezioni tendono a essere polimicrobiche. I batteri isolati dalla bile dei pazienti con colangite includono principalmente organismi Gram-negativi: solitamente *Escherichia coli* e *Klebsiella*, *Proteus*, specie di *Pseudomonas*; e organismi Gram-positivi: principalmente specie di *Streptococcus* ed *Enterobacter*. Un inibitore della beta-lattamasi associato a un aminoglicoside può essere utilizzato in via empirica. I chinoloni e i carbapenemi escreti nella bile sono generalmente efficaci come monoterapia nel trattamento della colangite. Tuttavia, gli antibiotici da soli sono improbabili che siano efficaci finché non sia stata effettuata un efficace drenaggio biliare ¹⁴.

1.5.3. Fisiopatologia renale

I pazienti con ittero ostruttivo sono considerati a particolare rischio di insufficienza renale acuta, che può essere una complicazione potenzialmente letale. Uno studio precedente attesta che l'insufficienza renale è non oligurica nell'80% dei casi ed è correlata a ittero grave, infezione da batteri Gram-negativi (42%), ipotensione (31%), ipoproteinemia (30%), iponatriemia (56%) e ipokaliemia (63%) ¹⁴.

I meccanismi dell'insufficienza renale non sono stati completamente chiariti e necessitano ulteriori approfondimenti. Tra le possibili spiegazioni sono state individuate: l'insufficienza renale nel paziente con ittero, che è associata alla presenza di endotossine enteriche nel sangue periferico e l'assenza di bile, che porta a una maggiore crescita della flora intestinale con conseguente assorbimento di endotossine. Le endotossine assorbite dall'intestino e che entrano nella circolazione sistemica possono quindi causare vasocostrizione renale. La perdita di sangue, le variazioni nei fluidi, specialmente quando è presente la sepsi, possono causare gravi disturbi dei compartimenti dei fluidi corporei, che potrebbero essere il meccanismo di base alla base della disfunzione renale nell'ittero ostruttivo. Il rischio di insufficienza renale aumenta nei pazienti con ittero ostruttivo che presentano un volume intravascolare ridotto, specialmente quando vengono sottoposti a vari procedimenti invasivi ¹⁴.

La correzione dei deficit di volume nei pazienti con ostruzione del dotto biliare può aumentare il flusso sanguigno renale e la produzione di urina per l'escrezione dei metaboliti epatici, e ridurre le concentrazioni circolanti di sostanze tossiche. Ciò indica che il deterioramento renale è attribuibile principalmente a una mancanza di flusso sanguigno renale. La precauzione più efficace per ridurre il rischio di disfunzione renale post-operatoria è la terapia con liquidi endovenosi preoperatoria per mantenere un volume

intravascolare adeguato. La funzione cardiovascolare nei pazienti con ittero ostruttivo è depressa, e la risposta alle sostanze vasocostrittrici è ridotta ¹⁴.

1.6. **Trattamento**

Storicamente, l'anastomosi bilio-digestiva chirurgica è stata il primo metodo usato per il drenaggio biliare nelle malattie inoperabili, ma era associata a tassi elevati di mortalità post-procedura (circa 15-30%) e fino al 65% di morbidità ¹⁵. Attualmente, la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) è la modalità principale per il drenaggio biliare, ma fallisce fino al 35% dei casi, ad esempio, in pazienti con un'anatomia alterata chirurgicamente (ricostruzione esofago-digiunale su ansa a Y secondo Roux), ostruzioni luminali tali da non permettere l'accesso alle papille maggiore e minore oppure un'impossibilità nell'incannulazione del dotto biliare. In questi pazienti in cui l'ERCP non è possibile, si può procedere con il drenaggio biliare percutaneo (PTBD), una procedura efficace che rappresenta un'alternativa all'ERCP in caso di fallimento. Tuttavia, è associato ad un tasso di eventi avversi che va fino al 33% dei pazienti e anche a un aumento della morbidità e a un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente ¹⁵. Il drenaggio biliare guidato dall'ecografia endoscopica, descritto per la prima volta da Giovannini e colleghi nel 2001, è un'alternativa sempre più conosciuta di decompressione biliare, con elevati tassi di efficacia tecnica e clinica e meno eventi avversi rispetto al PTBD. Tra le tecniche endoscopiche eco-guidate, studi recenti hanno suggerito che sia la coledoco-duodenostomia endoscopica eco-guidata (EUS-CDS) che l'epato-gastrostomia endoscopica eco-guidata (EUS-HGS) presentano elevati tassi di successo tecnico e clinico, ma l'EUS-CDS sembra essere associata a tempi di procedura

più brevi e a meno eventi avversi precoci, diventando possibilmente un metodo preferibile nel drenaggio di ostruzioni distali del dotto biliare comune (CBD) ¹⁵.

1.6.1. ERCP

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography) è il Gold standard terapeutico per molte patologie bilio-pancreatiche, tra cui il drenaggio biliare in quadri di ostruzione maligna. L'ERCP richiede l'incannulazione profonda attraverso la papilla major (Papilla di Vater) del dotto biliare comune e/o del dotto pancreatico principale ¹⁶. L'incannulazione della papilla può essere problematica: fallisce fino al 18% dei casi anche se questo accade in meno del 5% in mani esperte. Questo tipo di intervento può portare ad una prolungata manipolazione della papilla con ripetuti tentativi, con o senza iniezione di contrasto nel sistema duttale pancreatico che aumenta il rischio di pancreatite post-ERCP (PEP) e di altre complicanze quali emorragie, perforazioni, colangiti, colecistiti e complicazioni cardiopolmonari. Nei pazienti con fattori di rischio per la PEP (giovane età, sesso femminile) l'effetto di molteplici tentativi di incannulazione è addizionale. Il tasso complessivo di mortalità dopo una ERCP diagnostica è approssimativamente dello 0,2%, nel caso di una ERCP terapeutica questo raddoppia (0,4%-0,49%). La morte può verificarsi a seguito ad una qualsiasi delle complicazioni descritte precedentemente ^{17,18}.

La procedura di ERCP coinvolge diverse figure sanitarie, tra cui l'endoscopista, gli infermieri, i tecnici di radiologia e gli anestesisti. La collaborazione è fondamentale per una valutazione del rischio adeguata e per adattare il piano di sedazione e anestesia in base al grado di rischio individuale. È importante fare una buona anamnesi del paziente, poiché precedenti interventi chirurgici possono aver alterato l'anatomia gastro-intestinale, come

nel caso degli interventi di Billroth II, di duodenocefalopancreasectomia e delle ricostruzioni di anse a Y secondo Roux, che rendono la procedura più difficoltosa per diversi motivi tra cui il riconoscimento e l'incannulazione della papilla in una posizione diversa e l'uso di strumenti che performano in posizioni non ottimali a causa della anatomia alterata. La prima fase della procedura consiste nel passaggio del duodenoscopio attraverso il tratto gastrointestinale superiore, un'operazione che può causare disagio o dolore al paziente. La fase successiva, l'intubazione esofagea, è delicata a causa della possibile presenza di falsi lumi come il diverticolo di Zenker, che devono essere identificati tempestivamente. Durante la discesa dello strumento, l'endoscopista deve osservare attentamente la mucosa, per il riconoscimento di eventuali anomalie. Il passaggio attraverso lo stomaco e l'intubazione del piloro conducono infine alla papilla di Vater, un punto cruciale da identificare sia in condizioni normali che in presenza di alterazioni anatomiche anche in vista di eventuali prelievi biotici, può essere coinvolto infatti da processi infiammatori che ne deforma la struttura e da stenosi di vario tipo che non permettono l'accesso. Il passaggio più importante della procedura è l'incannulazione della papilla, che richiede un preciso posizionamento del duodenoscopio. Lo sfinterotomo è utilizzato per questo scopo, uno strumento con una punta atraumatica millimetrica, attraverso cui può essere fatto avanzare un filo-guida e un filo metallico per la conduzione di una corrente ad alta frequenza (filo di taglio). Per aumentare le probabilità di successo, vengono applicate una delle seguenti due tecniche: la prima prevede l'utilizzo di un filo guida avanzato sotto controllo fluoroscopico, seguito dal passaggio dello sfinterotomo o del catetere. La seconda consiste nell'avanzamento diretto dello sfinterotomo o di un catetere sotto controllo fluoroscopico. La sfinterotomia, ovvero il taglio delle fibre muscolari attorno alla papilla utilizzato per agevolare lo scarico delle secrezioni in caso di ostruzione, è parte integrante della procedura e può essere eseguita tramite il filo di taglio. In caso di difficoltà alla incannulazione l'endoscopista può tentare altre manovre,

tra cui il pre-Cut, o papillotomia ad ago, che è una manovra che permette una incannulazione profonda tramite una incisione con ago a livello papillare ¹⁹.

I SEMS (Self expandible metal stent), sono stent intraluminali posizionati durante l'ERCP che dilatano il dotto biliare e ne consentono il drenaggio, e sono tra le protesi più comunemente usate, in particolare in caso di ostruzione biliare maligna ²⁰.

1.6.2. PTBD

Il drenaggio biliare percutaneo transepatico (PTBD) è una procedura medica efficace nel drenare le vie biliari sia in patologie benigne che maligne. Può essere utilizzata come alternativa alla ERCP o quando l'ERCP non è disponibile o non è praticabile a causa di variazioni anatomiche o difficoltà tecniche.

La PTBD una tecnica invasiva che comporta complicanze riconosciute, tra cui sanguinamento, infezione e perdita di bile, viene riportato un tasso complessivo di complicanze compreso tra l'8% e il 42%, con complicanze precoci che vanno dal 9,7% al 17%. La mortalità correlata alla procedura è riportata tra lo 0,6% e il 5,6% ^{21,22}.

La procedura si svolge con i pazienti che vengono sottoposti a sedazione cosciente e costantemente monitorati. L'accesso all'albero biliare avviene sotto guida fluoroscopica o ecografica con un set d'accesso specifico, che permette la puntura transepatica e il posizionamento di una guaina nell'albero biliare, che permette l'accesso a pinze per biopsia. Successivamente si può posizionare uno stent metallico scoperto a livello dell'ostruzione. L'estremità distale dello stent è posizionata attraverso l'ampolla, ciò garantisce il massimo drenaggio biliare e riduce il rischio di colangite post-procedura. Un drenaggio coprente da 8F viene lasciato a livello dell'accesso per le successive 48 ore e poi rimosso. Questo drenaggio è chiuso ma può essere aperto per un drenaggio libero in

caso di sepsi biliare post-procedura e può anche tamponare eventuali sanguinamenti dal fegato. Viene prescritta la profilassi antibiotica prima della procedura, così come per 48 ore dopo il posizionamento dello stent biliare ²²⁻²⁴.

1.6.3. Drenaggio biliare endoscopico eco-guidato (EUS-BD) e drenaggio colecistico endoscopico eco-guidato (EUS-GBD)

Gli interventi "EUS-guidati" rappresentano procedure eseguite esclusivamente sotto la guida dell'ecografia endoscopica (EUS). Queste procedure possono essere suddivise in diverse fasi, avendo accesso all'organo bersaglio mediante un ago di aspirazione per agoaspirato (FNA) e un filo guida che consente l'inserimento di vari strumenti e il posizionamento di uno stent. In alternativa, è possibile impiegare una strumentazione completa, potenziata con elettrobisturi, per il posizionamento di un lumen-apposing metal stent (LAMS). L'introduzione del dispositivo avviene "a mano libera", senza il preposizionamento di un filo guida nell'organo bersaglio ²⁴.

Il drenaggio biliare endoscopico eco-guidato (EUS-BD) può essere realizzato attraverso tre metodi distinti. Nella procedura di rendez-vous assistito dall'ecografia endoscopica (EUS-RV), il dotto biliare è perforato dall'intestino sotto la guida dell'ecografia endoscopica (EUS) mediante un ago di aspirazione per FNA. Successivamente, un filo guida è posizionato nel duodeno attraverso l'ago, il dotto biliare e l'ampolla. Dopo il posizionamento del filo guida, si tenta nuovamente l'incannulazione biliare (ERCP) utilizzando il filo guida posizionato con l'EUS. Tuttavia, anche con l'applicazione dell'EUS-RV, ottenere una profonda incannulazione biliare rimane problematico in alcuni casi.

In alternativa, è possibile effettuare il posizionamento diretto di stent mediante tecniche endoscopiche eco-guidate, utilizzando un approccio transgastrico (epaticogastrostomia endoscopica eco-guidata, HGS) o transduodenale (coledocoduodenostomia endoscopica eco-guidata, CDS), senza l'accesso diretto dalla papilla. Con entrambe queste tecniche, l'intera procedura è eseguita utilizzando l'ecosondoscopio, con il dotto biliare comune o i dotti biliari intraepatici collegati rispettivamente al duodeno o allo stomaco mediante uno stent. Un ulteriore approccio da prendere in considerazione è il posizionamento di stent transpapillari anterogradi (o transanastomotici). In questa tecnica, un filo guida è fatto avanzare e manipolare attraverso la stenosi, sia per via transpapillare che transanastomotica, prima del posizionamento dello stent (16).

Secondo le raccomandazioni della società europea di endoscopia gastrointestinale (ESGE) in caso di insuccesso di una ERCP in una ostruzione biliare distale maligna è preferibile il drenaggio endoscopico biliare eco-guidato rispetto al drenaggio biliare percutaneo transepatico (PTBD). La maggior parte degli studi disponibili che confrontano il drenaggio biliare eco-guidato e il drenaggio biliare percutaneo ha coinvolto pazienti con ostruzione biliare maligna distale. Piccoli studi prospettici o retrospettivi hanno mostrato un tasso di successo tecnico comparabile (86%–100%), con successo clinico simile o superiore e meno eventi avversi utilizzando l'EUS-BD ²⁵⁻²⁹. Questi risultati sono stati ulteriormente confermati in una metanalisi di nove studi con 483 pazienti, che ha dimostrato un successo tecnico comparabile tra EUS-BD e PTBD, sebbene l'EUS-BD fosse associato a un successo clinico superiore e a meno eventi avversi ³⁰.

Infine, un'ulteriore tecnica che può essere considerata di salvataggio nel caso di fallimento del drenaggio con le precedenti tecniche è il drenaggio colecistico endoscopico eco-guidato (EUS-GBD). È una procedura riconosciuta per la sicurezza, praticità ed efficacia nel contesto delle malattie benigne come le colecistiti, in particolare se comparata al

drenaggio percutaneo della colecisti (PTGBD), ma che può offrire un'importante alternativa nei casi di fallimento di ERCP e EUS-BD ²⁴.

1.6.4. Successo tecnico e clinico

Nelle tecniche di EUS-RV, il passaggio del filo guida dal sistema biliare nell'intestino tenue che consente l'esecuzione dell'ERCP convenzionale definisce il successo tecnico, mentre il successo clinico è attribuibile agli esiti dell'ERCP successivamente eseguito. Per tutte le altre procedure di EUS-BD in pazienti con ostruzione biliare maligna, il corretto posizionamento transmurale o transpapillare dello stent con conseguente deflusso di bile nel tratto gastrointestinale identifica il successo tecnico, mentre una riduzione post-procedurale (entro 2-4 settimane) della bilirubina del 50%–75% rispetto ai valori pre-procedurali indica il successo clinico. Per i pazienti con patologia benigna, il successo tecnico è definito da un accesso biliare riuscito, mentre la risoluzione dell'indicazione clinica per cui è stata eseguita l'intervento biliare eco-guidato indica il successo clinico ²⁴. I dati disponibili da studi retrospettivi, trial controllati randomizzati (RCT) e metanalisi hanno riportato tassi di successo tecnico e clinico comparabili per EUS-CDS ed EUS-HGS. I dati aggregati da studi che confrontano direttamente queste due tecniche in 303 e 329 pazienti rispettivamente stimano tassi di successo tecnico e clinico del 94% e dell'88% per EUS-CDS, e del 96% e dell'87% per EUS-HGS. Nel complesso, i tassi di successo tecnico delle procedure di EUS-RV sono variati tra il 72% e il 98%, con una media dell'84%, simile a quanto riportato nelle metanalisi. Per ciò che concerne il drenaggio della colecisti guidato da EUS (EUS-GBD) per decomprimere l'ostruzione biliare distale

maligna ha mostrato risultati eccellenti, con un successo tecnico del 100% e un successo clinico compreso tra il 91,7% e il 92,7%, sebbene in un numero limitato di pazienti ²⁴.

1.6.5. Eventi avversi

Le complicazioni a seguito del drenaggio biliare eco-guidato (EUS-BD) vengono generalmente riportate come eventi correlati alla procedura, avvenuti precocemente (<14 giorni) o in ritardo (>14 giorni). Gli eventi avversi più comuni in seguito ad EUS-BD sono dovuti alla puntura transmurale che può provocare traumi ai vasi sanguigni, reazioni infiammatorie con colangiti, la fuoriuscita di contenuti gastrointestinale e/o biliare. Inoltre, il posizionamento scorretto dello stent durante la procedura o il suo spostamento successivo possono essere associati a fuoriuscita di bile e secrezioni gastrointestinali nella cavità peritoneale o nello spazio retroperitoneale. Questo rischio è stato mitigato in parte dai nuovi design degli stent. Va notato che un'elevata quantità di liquido ascitico o la ricorrenza dell'ascite aumenta il rischio di eventi avversi.

Il tasso complessivo di eventi avversi per il drenaggio biliare eco-guidato è del 16% secondo una metanalisi su 756 pazienti ³¹.

Il dolore addominale è un evento comune (fino al 18%), ma di solito di lieve entità. Tra gli eventi avversi raramente segnalati vi sono pneumoperitoneo, emobilia, colecistite, fistola arteriobiliare, pseudoaneurisma e puntura accidentale della vena porta. La mortalità è variata dal 0% al 3%. L'evento avverso a lungo termine più comune è l'occlusione dello stent, con il tempo mediano di insorgenza che varia da 5 a 12 mesi. Questo può spesso essere risolto durante una seconda procedura, sia mediante il posizionamento di uno stent nello stent o il drenaggio di segmenti alternativi ²⁴.

In due metanalisi, i tassi aggregati di eventi avversi per EUS-CDS sono risultati inferiori rispetto a EUS-HGS, ma ciò ha raggiunto un significato clinico solo in uno studio. Due metanalisi più datate hanno riportato o l'assenza di differenze nei tassi di eventi avversi tra EUS-CDS ed EUS-HGS o un tasso ridotto di eventi avversi in EUS-CDS ²⁴.

Per le procedure EUS-RV, i tassi segnalati di eventi avversi variano dal 13% al 34%, con tassi più elevati dopo la puntura intraepatica. Il dolore post-procedurale è l'evento più comunemente osservato, con altri eventi avversi che includono pneumoperitoneo o pneumomediastino. La colangite, la peritonite e l'emorragia sono eventi avversi segnalati raramente. La pancreatite è occorsa nel 2%–5% dei casi. La mortalità è stata raramente segnalata e varia dal 0% al 10% ²⁴.

Uno studio prospettico multicentrico per gli eventi avversi dell'EUS-GBD ha riportato la colecistite dovuta all'occlusione dello stent LAMS nel 7% dei pazienti. Un altro studio retrospettivo ha mostrato che gli eventi avversi, come la perforazione duodenale (1,6%) e il piccolo pneumoperitoneo (3,2%), si sono verificati raramente e si sono risolti con trattamenti conservativi. Una metanalisi, che includeva 233 pazienti da 13 studi che utilizzavano gli stent LAMS in pazienti chirurgici ad alto rischio con colecistite acuta o ostruzione biliare, ha mostrato occlusione o dislocazione dello stent, perforazioni e recidiva di colangite/colecistite nel 8%, 7% e 4% dei pazienti, rispettivamente. Una analisi combinata di 166 pazienti ha riportato un tasso complessivo di eventi avversi del 12% ²⁴.

2. Scopo

L'obiettivo dello studio è confrontare le procedure di drenaggio biliare nella diagnosi di ittero ostruttivo maligno, attenendosi alle linee guida europee di gastroenterologia. Le procedure in questione, considerate rispettivamente come prima linea e seconda linea di intervento, sono il drenaggio biliare EUS-guidato e il drenaggio biliare mediante ERCP. A tal fine, sono stati comparati due gruppi di pazienti con caratteristiche simili (uniformità di età, sesso, diagnosi e comorbidità, in base al punteggio ASA). Lo studio, strutturato come caso-controllo, analizzerà e comparerà vari parametri, tra cui i giorni di ospedalizzazione, giorni di ospedalizzazione post-procedura, la risoluzione dell'ittero durante il periodo di ricovero, il successo tecnico e clinico della procedura, e le complicanze complessive, intra-procedurali e fino a quattro settimane dalla procedura.

3. Metodi

3.1. Disegno

In questa tesi è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo caso-controllo, nel quale sono stati analizzati e confrontati parametri clinici e laboratoristici principalmente raccolti durante il periodo di ricovero presso la S.C.D.O. Gastroenterologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara nel quadriennio 2020-2023. I due gruppi selezionati e confrontati sono pazienti che hanno effettuato le procedure di drenaggio biliare EUS-guidato e di drenaggio biliare mediante ERCP. I parametri considerati comprendono i giorni di ospedalizzazione, i giorni di ospedalizzazione post-procedura, la risoluzione dell'ittero attraverso l'analisi dei livelli di bilirubina pre-procedurali (ultimo esame

ematochimico prima della procedura e, al limite, la mattina successiva) e alla dimissione (ultimo esame ematochimico prima della dimissione), con raccolta anche dei livelli di bilirubina a tre giorni e post-dimissione se effettuati. Altri parametri inclusi sono il successo tecnico e clinico, e le complicanze durante la procedura e fino a quattro settimane dopo. Questi dati sono stati estratti da un dataset interno alla S.C.D.O. Gastroenterologia di procedure endoscopiche eseguite, dagli archivi delle cartelle cliniche dei pazienti ospedalizzati e dal programma LabWeb Siemens per la consultazione dei dati laboratoristici interni all'azienda ospedaliera.

3.2. Criteri di inclusione e di esclusione

I pazienti inclusi nel primo gruppo, sottoposti al drenaggio biliare EUS-guidato, sono stati selezionati principalmente in base alla diagnosi di ittero ostruttivo maligno. Questi pazienti hanno eseguito la procedura di drenaggio biliare EUS-guidato a seguito di uno o più tentativi infruttuosi di incannulamento della papilla di Vater mediante ERCP o per decisione dell'endoscopista, determinata dalle condizioni del paziente (questa situazione è stata riscontrata in quattro pazienti). Sono stati esclusi dalla selezione i pazienti provenienti da altri ospedali, per i quali non erano disponibili informazioni riguardanti i giorni di degenza e i valori di bilirubina. Ciò è dovuto al fatto che, dopo la procedura, tali pazienti sono ritornati alle strutture di origine.

Per il gruppo di controllo, ossia i pazienti sottoposti al drenaggio biliare mediante ERCP, è stata presa la decisione di selezionare il doppio dei pazienti rispetto al gruppo di caso (25 pazienti contro 50 pazienti). La selezione è avvenuta con l'obiettivo di garantire uniformità con il gruppo di caso, cercando di mantenere le stesse caratteristiche, come la diagnosi di ittero ostruttivo maligno, l'età alla procedura (età media statisticamente

uniforme tra i due gruppi, con un p-value di 1.0), il sesso (uniformità statistica tra i gruppi, con un p-value di 0.969) e le comorbilità valutate tramite la scala anestesiológica ASA, classificazione che valuta in cinque classi lo stato fisico e la salute generale del paziente in vista dell'anestesia pre-intervento (uniformità statistica, con un p-value di 0.803).

3.3. Pazienti

Parametri	Procedure in ittero ostruttivo maligno			
	EUS	ERCP	TOTALE	P-value*
Numero procedure	25	50		
Numero pazienti	23	50	75	
Età alla procedura – media (deviazione standard)	74,24 (10,89)	73,86 (9,98)	73,99 (10,22)	0.969
Sesso	14 M (56%) 11 F (44%)	27 M (54%) 23 F (46%)	41 M (54,67%) 34 F (45,33%)	1.0
Punteggio ASA – da 1 a 5	ASA 2: 15 (60%) ASA 3: 9 (36%) ASA 3E 1 (4%)	ASA 2: 32 (64%) ASA 3: 17 (34%) ASA 3E: 1 (2%)	ASA 2: 47 (62,67%) ASA 3: 26 (34,67%) ASA 3E: 2 (2,67%)	0,803
	*P-value ottenuti mediante il test di Mann-Whitney per l'età durante la procedura, con il test esatto di Fisher per lo score di ASA e per il sesso.			

Tabella 2 – Caratteristiche della popolazione in studio

La popolazione complessiva dei pazienti selezionati nello studio, con diagnosi di ittero ostruttivo, è descritta nella **Tabella 2**. Due pazienti appartenenti al gruppo che ha subito il drenaggio biliare EUS-guidato hanno ripetuto la procedura a distanza di otto mesi e un

anno e otto mesi, principalmente a causa dell'ostruzione dello stent biliare. Quest'ultimi sono stati inclusi come due procedure separate ciascuno, considerando la distanza temporale significativa tra il primo e il secondo intervento.

Il successo tecnico delle procedure di drenaggio biliare EUS-guidato e di drenaggio biliare mediante ERCP è definito come il corretto posizionamento delle rispettive protesi, con conseguente deflusso di bile nel tratto gastrointestinale.

Il successo clinico in entrambe le procedure è definito come una riduzione dei livelli di bilirubina post-procedurali del 50-75% rispetto ai livelli pre-procedurali nell'arco delle 2-4 settimane successive.

Le complicanze post-procedurali dei pazienti sono state registrate fino a un mese dalla procedura. Questa tempistica è stata scelta a causa dell'assenza di dati clinici successivi a tale periodo e della difficoltà nel collegare eventuali ricadute dello stato di salute dei pazienti alle complicanze post-procedurali. Questa difficoltà deriva principalmente dalla già compromessa situazione clinica causata dalla diagnosi di neoplasia maligna.

Sono state confrontate infine i tassi di complicanze complessive nelle due procedure.

3.4. Indagini bioumorali

La principale indagine bioumorale, ovvero l'analisi della bilirubina totale, diretta e indiretta, è stata condotta presso il laboratorio di Patologia clinica dell'AOU Maggiore della Carità di Novara. Questa analisi è stata eseguita esclusivamente su campioni ematici, raccogliendo i valori nei seguenti momenti: prima della procedura (fino a tre giorni prima, e, se non disponibili in questo periodo, al massimo la mattina successiva alla procedura) e alla dimissione (ultimo esame disponibile, coincidente con la raccolta a tre giorni in 3 pazienti del gruppo EUS e in 8 pazienti del gruppo ERCP). Nei casi di re-intervento, è

stata raccolta anche la bilirubina pre-procedurale per la seconda procedura. Si è cercato di raccogliere inoltre i valori post-dimissione fino a quattro settimane, ma si è riscontrato un numero limitato di esami ematochimici fino a tale distanza temporale.

L'analisi della bilirubina è stata eseguita dal laboratorio mediante test enzimatico con l'analizzatore "Cobas® 8000 analyzer series cobas® c 702 module". Questa analisi presenta una deviazione standard di 0,08, un coefficiente di variabilità inter-operatore dell'8,09%, e un errore sistematico di -0,01.

3.5. Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media e deviazione standard. L'analisi statistica di comparazione di omogeneità dei due gruppi è stata eseguita mediante il test di Mann-Whitney per l'età alla procedura, per le altre variabili quali sesso e punteggio ASA è stato usato il test esatto di Fisher. I risultati ottenuti nella comparazione statistica sono stati calcolati mediante il test esatto di Fisher per le variabili nominali dicotomiche come la presenza di complicanze intra-operatorie e post-procedurali e il successo tecnico e clinico. È stato usato invece il test non parametrico di Mann-Whitney per le variabili quantitative quali i giorni di ospedalizzazione, i giorni di ospedalizzazione post-procedura e la bilirubina totale pre-intervento e alla dimissione. È stato considerato come significativo un p-value < 0,05. L'analisi statistica è stata effettuata su dispositivo Windows, con software Python versione 3.9.

4. Risultati

4.1. Giorni di ospedalizzazione e di ospedalizzazione post-procedura

	ERCP		EUS	
	Giorni degenza	Giorni degenza post-procedure	Giorni degenza	Giorni degenza post-procedura
Media	7,22	4,34	7,36	4,76
Deviazione standard	5,78	4,22	3,69	2,93

Tabella 3 – Risultati delle analisi dei dati di ospedalizzazione

La durata media dell'ospedalizzazione per l'ERCP è stata di 7,22 giorni (Deviazione standard= 5,78) rispetto a 7,36 giorni (Deviazione standard= 3,69) per l'EUS-BD, senza differenze significative ($p= 0,1682$). L'ospedalizzazione media post-procedura è stata di 4,34 giorni (Deviazione standard= 4,22) per l'ERCP e 4,76 giorni (Deviazione standard= 2,93) per l'EUS-BD, senza una differenza significativa ($p= 0,1546$) tra le due procedure. Le visualizzazioni dei box-plot (**Figura 2**) hanno confermato questi risultati, mostrando intervalli interquartili sovrapposti tra le due procedure sia per la durata totale che post-procedura dell'ospedalizzazione.

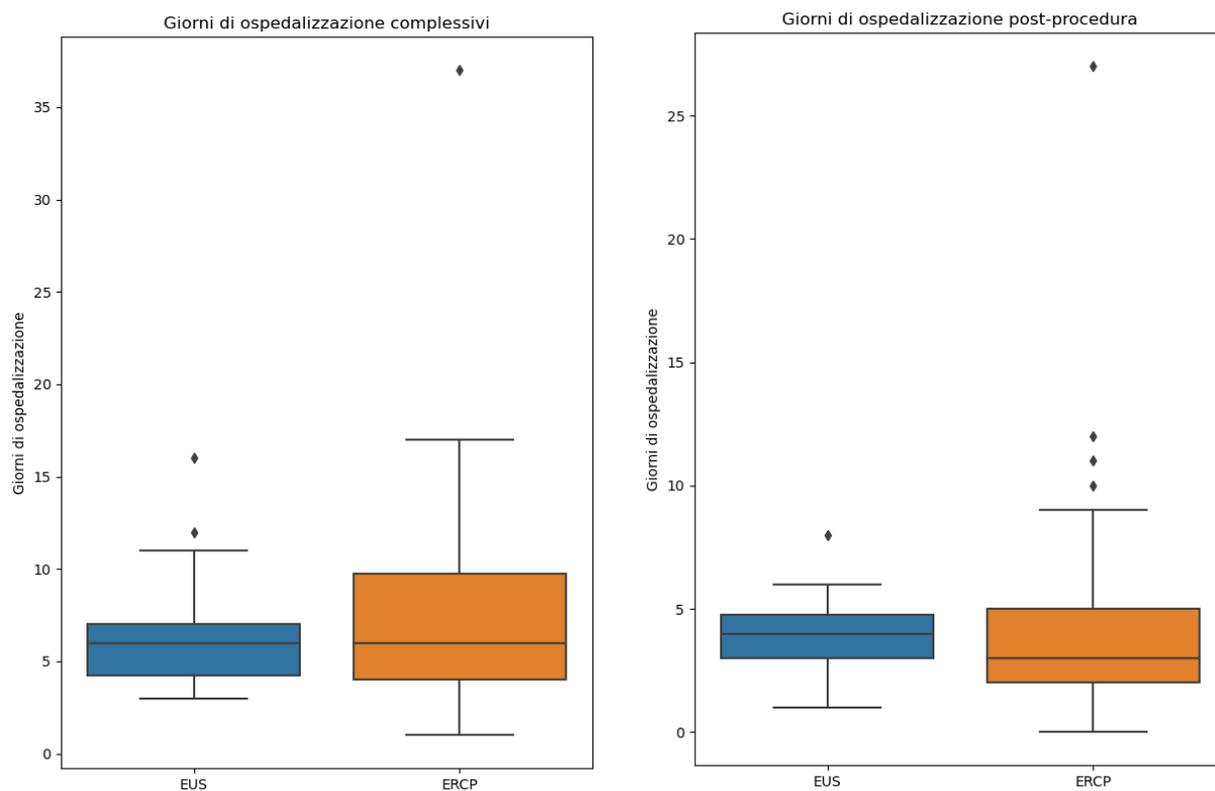


Figura 2 – Box-plot con dati di ospedalizzazione per i gruppi EUS ed ERCP

4.2. Bilirubina totale pre-procedura e alla dimissione

Il livello medio di bilirubina pre-intervento per l'ERCP è stato di 17,09 mg/dL (Deviazione standard= 8,74), e per l'EUS-BD è stata di 15,24 mg/dL (Deviazione standard= 7,52). Alla dimissione, il livello medio di bilirubina per l'ERCP è stato di 9,19 mg/dL (Deviazione standard= 5,99), e per l'EUS-BD è stato di 10,05 mg/dL (Deviazione standard= 6,82). Sono stati rappresentati i pazienti con un grafico a dispersione (**Figura 3**) di cui è stata studiata la funzione di regressione. L'analisi di regressione ha mostrato una relazione significativa tra i livelli di bilirubina pre-intervento e alla dimissione sia per l'ERCP (Intercetta= 6,930, Pendenza= 1,105) che per l'EUS-BD (Intercetta= 8,053, Pendenza= 0,716). Il test di Mann-Whitney non ha rivelato differenze significative nei livelli di bilirubina pre-intervento ($p = 0,428$) o alla dimissione ($p = 0,822$) tra le due procedure.

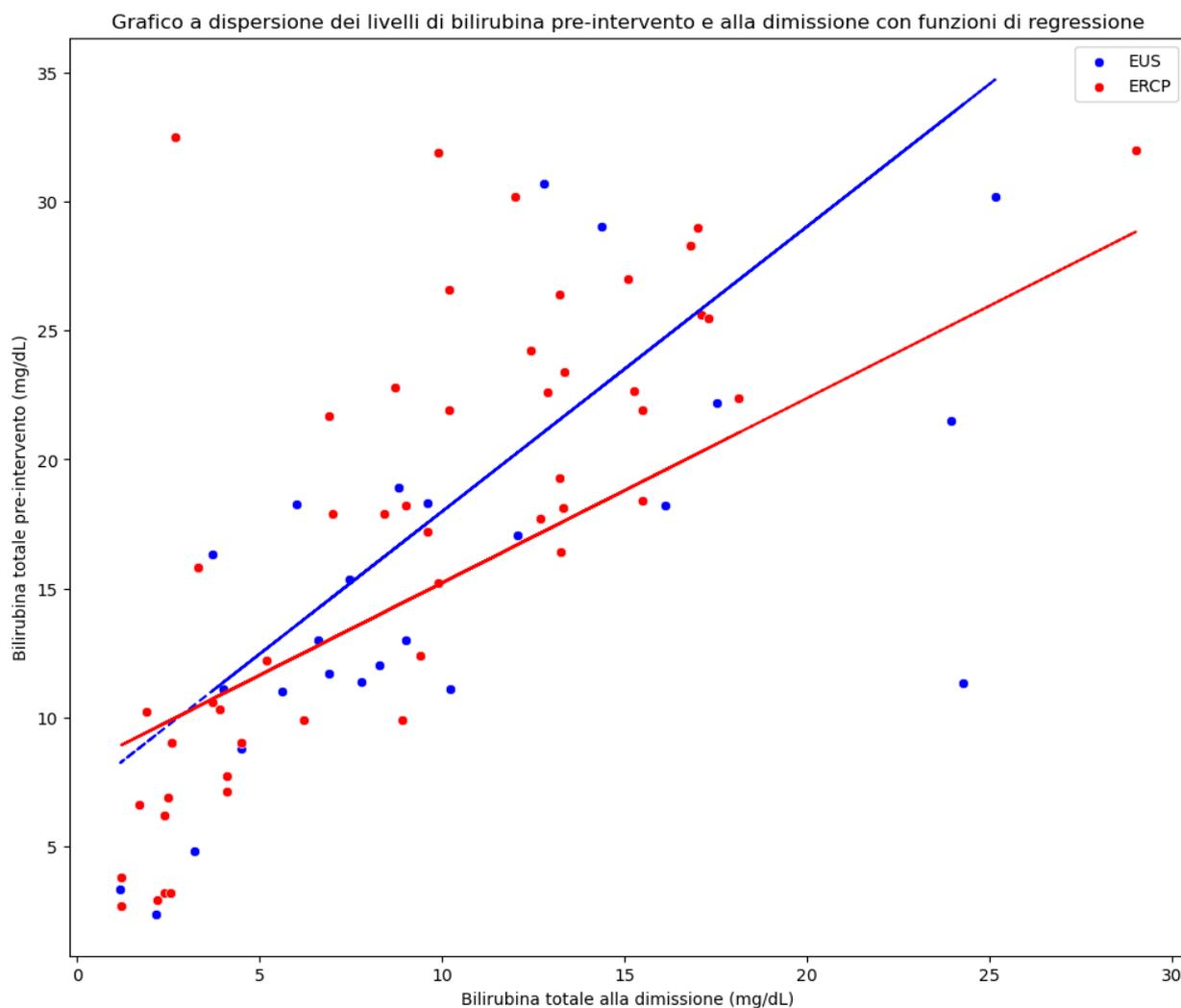


Figura 3 – Grafico a dispersione dei livelli di bilirubina totale

4.3. Complicanze procedurali e post-procedurali

Le complicanze intraoperatorie (**Figura 4**) sono avvenute in 3 casi (12%) nel gruppo EUS e in nessun caso (0%) nel gruppo ERCP, con una differenza statisticamente significativa ($p= 0.034$). Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie sono avvenute in 4 casi (16%) nel gruppo EUS e in 21 casi (42%) nel gruppo ERCP, anch'esse con una differenza statisticamente significativa ($p= 0.0367$). Il confronto tra le complicanze complessive nelle due procedure non ha prodotto un risultato statisticamente significativo ($p= 0.3134$).

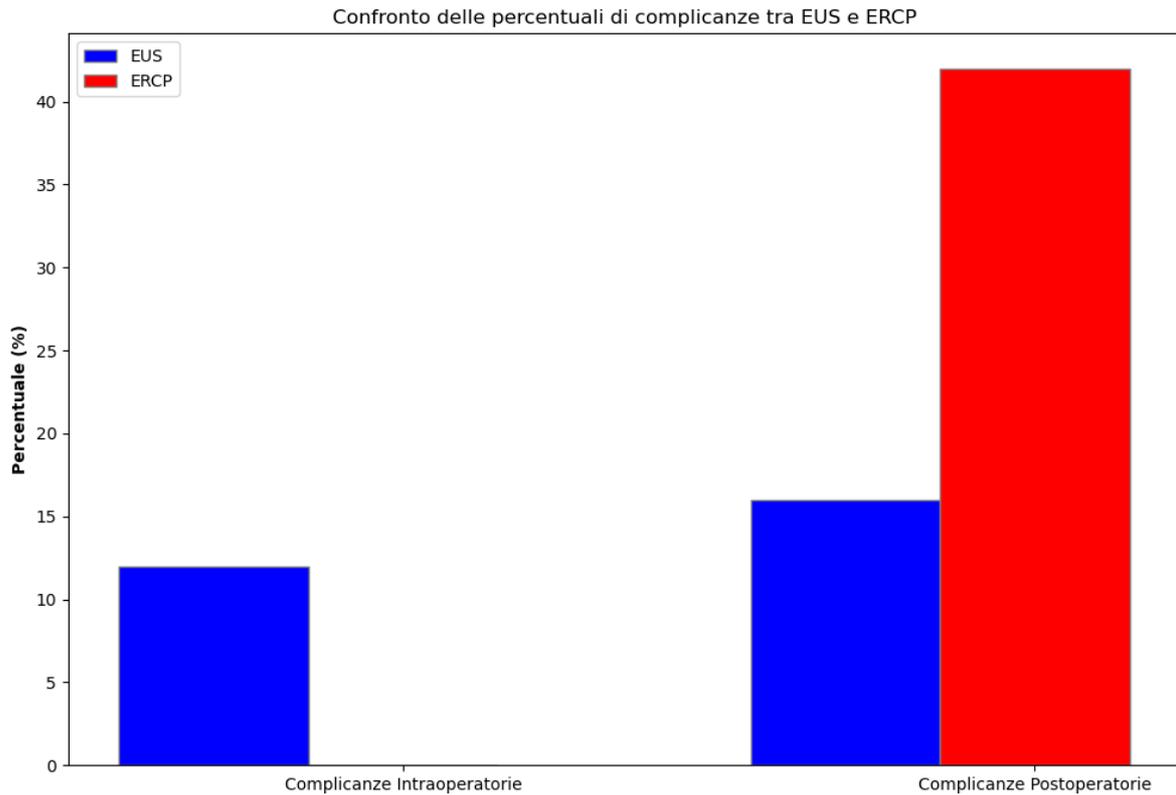


Figura 4 – Istogrammi con percentuali delle complicanze procedurali.

Le complicanze specifiche intraoperatorie per il gruppo EUS hanno incluso 1 caso di emorragia e 2 casi di dislocazione della protesi corretti durante la procedura. Nel gruppo ERCP, non sono state riscontrate complicanze intraoperatorie. Per le complicanze postoperatorie, il gruppo EUS ha avuto 4 decessi, dovuti principalmente alla condizione clinica già compromessa al momento dell'esecuzione della procedura a causa della diagnosi di neoplasia maligna, mentre il gruppo ERCP ha avuto una varietà di complicanze, principalmente rappresentate dalle pancreatiti post-ERCP nel 27% dei casi, cioè 9 casi. Si sono registrati poi 7 casi di ripetizione della procedura, e 1 un caso di emorragia da ulcera di tipo Forrest Ib in sede di sfinterotomia.

4.4. Successo tecnico e clinico

Nell'analisi del successo tecnico (**Figura 5**), abbiamo osservato un tasso di successo del 100% per l'EUS (25 su 25) e dell'89% per l'ERCP (50 su 56, poiché 6 procedure sono state ripetute a causa di un insuccesso della procedura nel miglioramento dei valori di bilirubina e della sintomatologia), con un valore $p=0.1698$, che non indica differenze statisticamente significative tra le due procedure.

Per il successo clinico, abbiamo registrato un tasso di successo del 76% per l'EUS (19 su 25) e dell'84% per l'ERCP (38 su 45), escludendo i casi non noti per insufficienza di esami ematici nelle settimane successive all'intervento. Il valore $p=0.5226$, che non dimostra una differenza statisticamente significativa tra le due procedure.

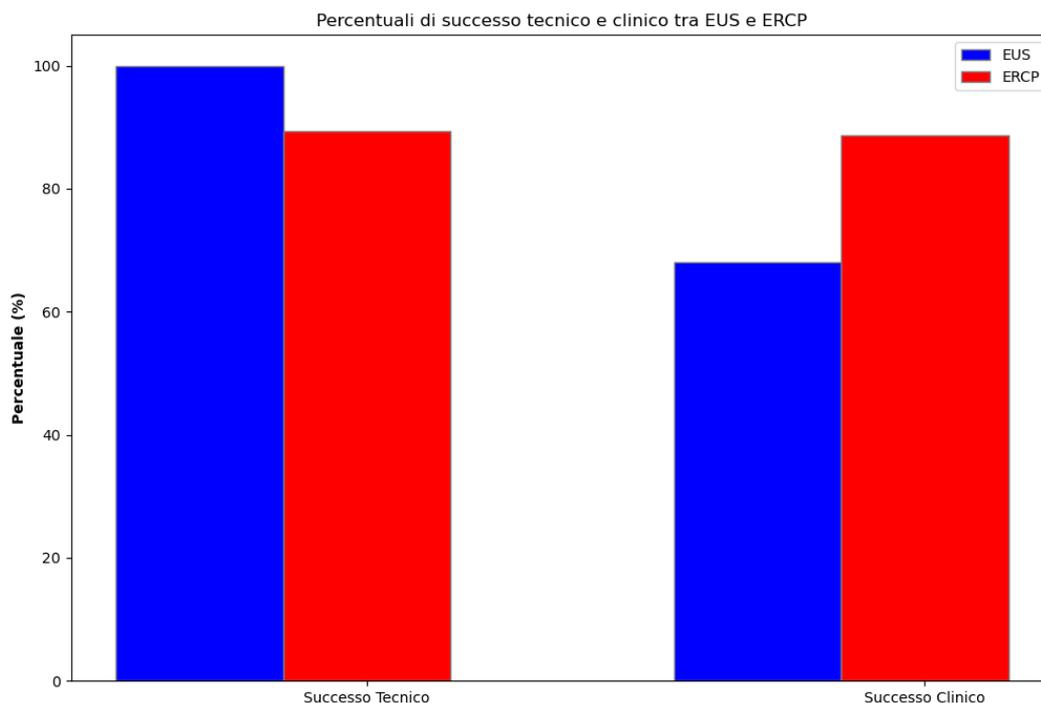


Figura 5 – Istogrammi con percentuali di successo tecnico e clinico delle procedure.

5. Discussione

In questo studio abbiamo osservato che, in termini di giorni di ospedalizzazione, risoluzione dell'ittero, successo tecnico e clinico, non ci sono state differenze significative tra i due metodi, in accordo con le linee guida di gastroenterologia europee che evidenziano la validità del drenaggio biliare EUS-guidato come alternativa nel caso di insuccesso nella procedura di drenaggio mediante ERCP. Il nostro studio ha inoltre evidenziato una minore incidenza di complicanze intraoperatorie con l'ERCP e una minore incidenza di complicanze post-procedurali con l'EUS-BD.

5.1. Giorni di ospedalizzazione e di ospedalizzazione post-procedura

Per l'analisi dei giorni di ospedalizzazione e di ospedalizzazione post-procedura è stata trovata una metanalisi ³² che ci ha permesso un confronto con i nostri risultati. Abbiamo deciso di valutare questi due parametri per evidenziare se il recupero post-procedurale è più breve in una delle due procedure e se ciò potrebbe influire nella decisione di quale procedura usare. All'interno del gruppo di procedure EUS-BD si sono registrate 6 ospedalizzazioni della durata maggiore a 10 giorni: in 3 casi sono stati ricoveri conclusi con l'exitus del paziente per complicanze legate alla patologia neoplastica alla base dell'ittero ostruttivo, 2 casi per una situazione clinica complessa in una neoplasia in stadio avanzato in diagnosi e 1 caso di procedura effettuata in un trasferimento dal reparto di Chirurgia 2 presso il nostro ospedale AOU "Maggiore della Carità" di Novara, dove la paziente era in ricovero per la valutazione di una operazione chirurgica maggiore. Per

quanto concerne il gruppo che ha effettuato il drenaggio biliare mediante ERCP le procedure che hanno superato i 10 giorni di degenza sono state 10, 4 per procedure complicate da pancreatite post-ERCP, in particolare un paziente ha necessitato di 37 giorni di ricovero (27 post-procedurali) ha avuto una pancreatite acuta severa con evidenza di un'insufficienza renale acuta e di uno stato settico. Le altre ospedalizzazioni prolungate sono state in 3 casi per una prima diagnosi di patologia neoplastica che ha necessitato di un approfondito inquadramento clinico e radiologico, in 2 casi causate da un'iniziale insuccesso della procedura e quindi ripetizione della stessa e 1 caso nel quale si è assistito ad una progressiva anemizzazione data da un'emorragia in sede di sfinterotomia, gestita mediante emostasi endoscopica.

Nel confronto statistico non sono state riscontrate differenze significative nella durata media dell'ospedalizzazione e nella durata dell'ospedalizzazione post-procedura tra i pazienti sottoposti a ERCP e quelli sottoposti a EUS-BD come anche ottenuto dalla metanalisi di confronto ³². Questi dati suggeriscono che non sono parametri statisticamente validi da tenere in considerazione nella scelta della procedura.

5.2. Bilirubina totale pre-procedura e alla dimissione

Anche per questa analisi non sono stati trovati articoli specifici in letteratura riguardanti i valori della bilirubina totale pre e post-procedura. Questo perché l'andamento della bilirubina è generalmente valutato tramite il successo clinico della procedura, definito come diminuzione dei livelli di bilirubina totale del 50-75% nelle 2-4 settimane successive alla procedura. Abbiamo ritenuto utile valutare più nello specifico i valori di bilirubina totale pre-procedura e alla dimissione per verificare eventuali differenze numeriche apprezzabili tra le due procedure.

La discesa media all'interno del gruppo ERCP è stata del 46,22%, mentre per il gruppo EUS-BD è stata del 34,05%. Questi valori però non hanno raggiunto una significatività statistica nella comparazione effettuata mediante il test di Mann-Whitney, con cui si sono valutate le differenze pre-procedurali e alla dimissione. L'interpretazione che può essere data a questi valori è che non vi è una differenza tale da giustificare l'uso di una o l'altra tecnica al fine di avere una risoluzione dell'ittero più ottimale.

5.3. Complicanze procedurali, post-procedurali e successo tecnico e clinico

È stata trovata in letteratura una revisione sistematica (Kakked, G. *et al.* Primary EUS-guided biliary drainage versus ERCP drainage for the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. 2020)³³ che ha confrontato 5 studi (3 in cui gli esiti primari valutati sono stati il successo tecnico, il successo clinico e gli eventi avversi tra le procedure di drenaggio biliare ERCP ed EUS-guidato. In questo studio le complicanze non sono state distinte in intra-procedurali e post-procedurali, a differenza di come abbiamo approcciato noi le suddette. I nostri risultati hanno dimostrato una percentuale complessiva di complicanze all'interno del gruppo EUS-BD pari al 28% contro il 15.2% ottenuto dalla revisione sistematica. Le complicanze intra-procedurali che abbiamo riscontrato in questo gruppo sono state subito gestite e stabilizzate nell'immediato e sono state due dislocazioni di protesi e un'emorragia in sede di protesi gestita con iniezioni di adrenalina ed Hemospray® in endoscopia. Le complicanze post-procedurali in questo gruppo sono state quattro decessi, di cui è difficile indicare quanto la procedura abbia influito poiché le situazioni cliniche pre-procedurali erano già compromesse e lo scopo principale nell'attuazione di questa procedura era palliativo.

Le complicanze complessive registrate da noi nel gruppo ERCP sono state del 42% contro il 22.3% della revisione sistematica, in cui è stata fatta una valutazione più specifica della percentuale di complicanze legate alla pancreatite post-ERCP, ed è emerso una percentuale pari al 9%. Abbiamo effettuato la stessa analisi scoprendo una percentuale più alta rispetto a quella valutata dalla revisione sistematica, pari al 27 %, ma con 5 casi su 9 in cui la pancreatite è stata di grado lieve asintomatica/paucisintomatica.

Le altre complicanze registrate sono state principalmente dovute al fallimento della prima procedura, per una mancata discesa dei valori di bilirubina e per un mancato miglioramento dei sintomi nei giorni successivi all'intervento, che necessitato quindi il re-intervento. Si è osservato quindi un tasso di re-intervento pari al 12% nel gruppo ERCP che confrontato al valore registrato nella revisione sistematica, pari al 22.6% risulta inferiore.

Il confronto delle complicanze complessive nei due gruppi, in linea con quanto valutato nella revisione sistematica, non ha rilevato significatività statistica, a differenza di quanto dei confronti singoli delle complicanze intra-procedurali e post-procedurali. Infatti, si è raggiunto una significatività statistica a favore dell'ERCP nelle complicanze intraoperatorie, ciò è dovuto al fatto che nella procedura ERCP non si sono registrate complicanze a differenza delle 3 registrate durante l'EUS-BD, immediatamente gestite e non di entità grave. Anche per le complicanze post-procedurali si è raggiunta una significatività data sicuramente dal numero considerevole (nove) di pancreatiti post-ERCP, complicanza non registrabile nell'EUS-BD. Questo dato ci permette di apprezzare la solidità come scelta alternativa dell'EUS-BD all'ERCP soprattutto nei pazienti in condizione cliniche delicate che potrebbero subire più duramente gli effetti di un'eventuale pancreatite post-ERCP.

Sono stati confrontati le percentuali di successo tecnico e clinico con la revisione sistematica. Nel nostro studio il successo tecnico per l'EUS-BD è stato del 100% mentre

per l'ERCP è stato del'89% e sono risultati non lontani da quanto rilevato dalla review (94,73% per l'EUS-BD e 93,67% per l'ERCP). Non sono state inoltre riscontrate differenze statisticamente significative nel confronto del successo tecnico tra i due gruppi, similmente ai risultati ottenuti dalla revisione.

Le percentuali di successo clinico nel nostro studio sono state 76% per l'EUS-BD e 84% per l'ERCP, che confrontate a quelle ottenute nella revisione sistematica risultano più basse, pari rispettivamente al 91,23% e al 94,21%. Anche in questo caso il confronto statistico tra i successi clinici nelle due procedure non ha prodotto differenze significative in linea con quanto atteso dalla letteratura.

5.4. Limiti dello studio e prospettive di sviluppo futuro

Lo studio presenta diversi limiti che ne influenzano l'interpretazione e la generalizzazione dei risultati. In primo luogo, il campione di pazienti analizzato è relativamente ridotto, con soli 25 pazienti sottoposti a EUS-BD e 50 a ERCP. Questo limita la capacità di trarre conclusioni definitive e richiederebbe un numero maggiore di casi per confermare in modo robusto i risultati ottenuti. Inoltre, la raccolta dei dati clinici è avvenuta retrospettivamente, il che potrebbe aver introdotto dei bias di selezione dei pazienti. Un approccio prospettico avrebbe consentito di standardizzare meglio i criteri di inclusione e ridurre il rischio di distorsioni nei dati.

Un altro limite importante è rappresentato dalla mancanza di follow-up a lungo termine sui pazienti, il che non ha permesso di valutare gli esiti a distanza delle procedure e la loro efficacia nel tempo. Inoltre, alcuni parametri clinici, come i livelli di bilirubina post-dimissione, non sono stati costantemente rilevati per tutti i pazienti a causa della limitata disponibilità di dati, compromettendo così la completezza delle analisi.

Per superare questi limiti e fornire una migliore comprensione dell'efficacia e dell'applicabilità clinica dell'EUS-BD, sarebbe necessario condurre uno studio prospettico multicentrico su un campione più ampio di pazienti. È fondamentale standardizzare i criteri di valutazione clinica e laboratoristica al fine di consentire un confronto più rigoroso tra le diverse procedure. Inoltre, un follow-up prolungato consentirebbe di valutare gli esiti a lungo termine in termini di sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti sottoposti a tali interventi.

Ulteriori prospettive future includono l'analisi di parametri aggiuntivi, come i costi delle procedure e il loro impatto sull'organizzazione ospedaliera, al fine di valutare l'efficienza e la sostenibilità delle diverse opzioni terapeutiche.

Sarebbe di interesse anche lo studio della durata della procedura stessa poiché per ora non si hanno dati certi, ma dalla nostra esperienza pare ci sia una durata procedurale minore dell'EUS-BD. La conferma di questo dato consentirebbe una gestione più ottimale del flusso di lavoro nelle sale endoscopiche.

In fine, saranno necessari ulteriori studi su ampia scala e di natura prospettica per confermare il ruolo dell'EUS-BD nel trattamento dell'ittero ostruttivo e per ottimizzarne l'impiego clinico, al fine di garantire una gestione ottimale e personalizzata dei pazienti affetti da questa condizione.

6. Conclusioni

In conclusione, lo studio ha evidenziato come le procedure di drenaggio biliare EUS-guidato ed ERCP presentino risultati sovrapponibili in termini di giorni di ospedalizzazione, risoluzione dell'ittero, successo tecnico e clinico. Tuttavia, l'EUS-BD si è dimostrata associata ad un minor tasso di complicanze post-procedurali rispetto all'ERCP, in particolare per l'assenza di rischio di pancreatite post-ERCP. I risultati ottenuti confermano la validità dell'EUS-BD come alternativa di seconda linea nel caso di insuccesso dell'ERCP.

7. Bibliografia

1. Jain D, Shah M, Patel U, Sharma A, Singhal S. Endoscopic Ultrasound Guided Choledochoduodenostomy by Using Lumen Apposing Metal Stent in Patients with Failed Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Literature Review. *Digestion*. 2018;98(1):1-10. doi:10.1159/000487185
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica, Associazione Italiana Registri Tumori, AIOM Fondazione, Osservatorio Nazionale Screening, Passi e Passi D'argento, Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. *I Numeri Del Cancro in Italia 2023.*; 2023.
3. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: A prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(6):835-841. doi:10.1067/mge.2002.129868
4. Kunda R, Pérez-Miranda M, Will U, et al. EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant distal biliary obstruction using a lumen-apposing fully covered metal stent after failed ERCP. *Surg Endosc*. 2016;30(11):5002-5008. doi:10.1007/s00464-016-4845-6
5. Hanssens M, DHondt E, Degroote H, Hindryckx P. EUS-guided versus PTC-guided rendezvous in case of failed ERCP: a case-control study. *Surg Endosc*. 2023;37(5):3492-3497. doi:10.1007/s00464-022-09827-1
6. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015;18(4):197-200. doi:10.1053/j.tvir.2015.07.002
7. 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(2):557-565. doi:10.1007/s10620-014-3300-6
8. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary Cancer: An Overview. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2014;(34):112-115. doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.112
 9. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*. 2023;34(2):127-140. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.506
 10. Friman S, Friman S. *CholangioCarCinoma-Current Treatment Options*. Vol 100.; 2011.
 11. Consiglia Bragazzi M, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Transl Gastrointest Cancer*. 2012;1:21-32. doi:10.3978/j.issn.2224-4778.2011.11.04
 12. Roche P S, Kobos R. *Jaundice in the Adult Patient - American Family Physician*.; 2004. www.aafp.org/afp.
 13. Fargo M V, Saguil A. *Evaluation of Jaundice in Adults*. Vol 95.; 2017. www.aafp.org/afp.
 14. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014;52(1):22-29. doi:10.1016/j.aat.2014.03.002
 15. Tarrío I, Moreira M, Araújo T, Lopes L. EUS-Guided Choledochoduodenostomy after Failed Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Distal Malignant Biliary Obstruction. *GE Port J Gastroenterol*. 2023;30:65-73. doi:10.1159/000528808
 16. Testoni P, Mariani A, Aabakken L, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(07):657-683. doi:10.1055/s-0042-108641

17. Aronson N, Flamm CR, Bohn RL, Mark DH, Speroff T. Evidence-based assessment: Patient, procedure, or operator factors associated with ERCP complications. In: *Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 56. ; 2002. doi:10.1067/mge.2002.129021
18. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(6):633-638. doi:10.1053/ge.2003.v57.amge030576633
19. ASGE Training Committee, Jorgensen J, Kubiliun N, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): core curriculum. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(2):279-289. doi:10.1016/j.gie.2015.11.006
20. Mukai T, Iwata K, Iwashita T, et al. Comparison of covered self-expandable metallic stents with 12-mm and 10-mm diameters for unresectable malignant distal biliary obstructions: A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. Published online November 2023. doi:10.1016/j.gie.2023.11.033
21. Indar AA, Lobo DN, Gilliam AD, et al. Percutaneous biliary metal wall stenting in malignant obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):915-919. doi:10.1097/00042737-200308000-00013
22. Tapping CR, Byass OR, Cast JEI. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score. *Eur Radiol*. 2011;21(9):1948-1955. doi:10.1007/s00330-011-2121-7
23. Facciorusso A, Mangiavillano B, Paduano D, et al. Methods for Drainage of Distal Malignant Biliary Obstruction after ERCP Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13). doi:10.3390/cancers14133291
24. van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(02):185-205. doi:10.1055/a-1717-1391

25. Sportes A, Camus M, Greget M, et al. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy versus percutaneous transhepatic drainage for malignant biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective expertise-based study from two centers. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(6):483-493.
doi:10.1177/1756283X17702096
26. Artifon ELA, Aparicio D, Paione JB, et al. Biliary Drainage in Patients With Unresectable, Malignant Obstruction Where ERCP Fails. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(9):768-774.
doi:10.1097/MCG.0b013e31825f264c
27. 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(4):285-293. doi:10.1177/2050640613490928
28. 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(2):557-565. doi:10.1007/s10620-014-3300-6
29. Sharaiha RZ, Kumta NA, Desai AP, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage: predictors of successful outcome in patients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc*. 2016;30(12):5500-5505. doi:10.1007/s00464-016-4913-y
30. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):904-914. doi:10.1016/j.gie.2016.12.023

31. Han SY, Kim SO, So H, Shin E, Kim DU, Park DH. EUS-guided biliary drainage versus ERCP for first-line palliation of malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-52993-x
32. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):904-914. doi:10.1016/j.gie.2016.12.023
33. Kakked G, Salameh H, Cheesman AR, Kumta NA, Nagula S, DiMaio CJ. Primary EUS-guided biliary drainage versus ERCP drainage for the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound*. 2020;9(5):298-307. doi:10.4103/eus.eus_10_20