



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Le stenosi indeterminate delle vie biliari:
efficacia di una nuova protesi biliare
biodegradabile

Relatore: Chiar.mo
Prof. Antonio Benedetti

Tesi di Laurea di:
Michela Pasquinelli

Correlatore: Chiar.mo
Dr. Emanuele Bendia

A.A. 2019/2020

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
2. SCOPO DELLO STUDIO	23
3. MATERIALI E METODI	24
4. RISULTATI	27
5. DISCUSSIONE	31
6. BIBLIOGRAFIA	33

1. INTRODUZIONE

La stenosi delle vie biliari extraepatiche è un termine che racchiude all'interno una serie di disordini, benigni o maligni, e per la maggior parte di origine organica. Rappresenta una sfida, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, per gastroenterologi, chirurghi, radiologi ed anatomopatologi, nonostante i continui progressi sia dal punto di vista radiologico che endoscopico (1).

Un approccio multidisciplinare è fondamentale per giungere ad un'accurata e tempestiva diagnosi in modo da pianificare un adeguato iter terapeutico.

Con il termine stenosi biliare si intende un restringimento patologico dell'albero biliare in grado di causare un'ostruzione al deflusso della bile con conseguente colestasi che in alcuni casi, e solo in condizioni di cronicità, può portare a fibrosi e cirrosi epatica (2).

La bile è una soluzione isosmotica con il plasma, composta principalmente da acidi biliari, oltre che da acqua, bilirubina, colesterolo, fosfolipidi, proteine e soluti organici. La bile svolge diverse funzioni: a livello intestinale facilita la digestione lipidica, mantiene il trofismo della mucosa e partecipa alle funzioni difensive attraverso il proprio contenuto di IgA; a livello sistemico contribuisce all'eliminazione di cataboliti endogeni (bilirubina), ed esogeni (farmaci e tossine), inoltre è fondamentale per il metabolismo del colesterolo (3). Viene secreta dagli epatociti nei canalicoli biliari; durante il tragitto nelle vie biliari, e in particolare nella colecisti, essa viene modificata attraverso processi di secrezione ed assorbimento. Fluisce attraverso i dotti epatici destro e sinistro nel dotto epatico comune. Durante i periodi intraprandiali, a causa della contrazione dello sfintere di Oddi, la bile si accumula nella colecisti tramite il dotto cistico. In risposta al pasto il contenuto viene riversato nel coledoco, punto di unione tra dotto cistico e dotto epatico comune. Nella sua parte terminale il coledoco forma assieme al dotto pancreatico di Wirsung l'ampolla

epatopancreatica di Vater, localizzata nella parte mediale della seconda porzione del duodeno (4).

Una stenosi biliare può verificarsi ovunque lungo questo percorso; può essere intraepatica, extraepatica o data da compressioni ab estrinseco da parte del pancreas, fegato, colecisti, ampolla, linfonodi regionali o invasione da neoplasie e metastasi del tratto gastrointestinale (5). Le stenosi biliari possono portare a gravi complicanze come disfunzione epatica e pancreatica, carenze nutrizionali, problemi di sanguinamento ed infezione. L'ostruzione biliare è una patologia non rara, può colpire una vasta parte della popolazione di tutto il mondo con notevole morbilità e mortalità (6).

Le stenosi delle vie biliari vengono classificate principalmente in benigne, maligne, e indeterminate.

Le benigne hanno varie origini, ognuna con una storia naturale e una risposta differente al trattamento (Tabella 1). Le stenosi iatrogene derivano più frequentemente da colecistectomia laparoscopica, da chirurgia del dotto biliare e dal trapianto epatico ortotopico (7)(8)(9).

L'incidenza delle stenosi biliari benigne correlate alla colecistectomia laparoscopica è circa dello 0,5% e generalmente sono causate da lesioni chirurgiche del dotto biliare dovute a traumi termici o meccanici, dal mal posizionamento delle clips, da infiammazione acuta e dal mancato riconoscimento di anomalie a livello delle vie biliari (8)(9).

Il 40% di tutte le complicanze biliari post trapianto è rappresentato da stenosi biliari; tali stenosi possono essere distinte in anastomotiche e non anastomotiche (7). L'incidenza della stenosi anastomotica varia a seconda del tipo di donatore: è del 5-15% nei trapianti da cadavere e del 30% circa da donatore vivente (10). Per la formazione sono chiamate in causa problematiche di tecnica chirurgica, il piccolo calibro dei monconi anastomizzati o la diversità del calibro dei due capi da anastomizzare, la tensione dell'anastomosi e l'eccessivo uso dell'elettrocauterizzatore. Altri fattori di rischio sono le infezioni, l'ischemia locale, le

reazioni fibro-cicatriziali esuberanti e la deiscenza dell'anastomosi (11). Le stenosi anastomotiche sono spesso isolate, corte e solitamente si presentano entro un anno dal trapianto come risultato di un processo fibrotico (11). Le stenosi non anastomotiche rappresentano il 10 - 25% di tutte le stenosi biliari post trapianto epatico e sono spesso associate a trombosi dell'arteria epatica. Altri fattori che entrano in gioco sono fenomeni di immunoincompatibilità legati al gruppo AB0, reazioni autoimmunitarie contro l'epitelio biliare, lesioni ischemiche secondarie a danno da dissezione delle vie biliari extraepatiche o da problemi di conservazione dell'organo pre- e post- espianto (10). Tipicamente le stenosi non anastomotiche possono interessare tutti i distretti anatomici intra ed extraepatici delle vie biliari; di solito sono lunghe e multiple e sono caratterizzate dalla presenza di abbondante sludge e materiale necrofibrinoso (10).

Pancreatiti acute e croniche possono determinare una compressione estrinseca delle vie biliari a seguito di edema, pseudocisti o fibrosi (7). La pancreatite cronica rappresenta una delle cause più frequenti di stenosi biliare benigna e interessa il 13% - 21% dei pazienti. Solitamente si ha l'interessamento del tratto distale delle via biliare e il trattamento può risultare difficoltoso a seguito della presenza di fibrosi, esiti cicatriziali e calcificazioni (8). Nei pazienti affetti da pancreatite cronica sottoposti a TC o RM, può essere dimostrata la presenza di una stenosi asintomatica del tratto intrapancreatico del coledoco, con dilatazione delle vie biliari a monte e senza alterazioni degli indici di citolisi e di colestasi epatica (10). Non esistono fattori predittivi che ci consentano di identificare i pazienti con elevato rischio di sviluppare una colestasi e quindi non è possibile identificare quale di questi pazienti potrebbe giovare di un drenaggio profilattico delle vie biliari. Per questo motivo è fortemente consigliata la gestione conservativa (10).

Tra le patologie autoimmuni si annoverano: la colangite sclerosante primitiva, responsabile di un'inflammatione e fibrosi oblitterante, focale e segmentaria dei dotti intra ed extraepatici; pancreatiti autoimmuni; colangite autoimmune e colangite IgG4-relata (7)(8)(9).

Le stenosi biliari benigne possono essere secondarie anche a infezioni da batteri (*Mycobacterium tuberculosis*), virus (HIV) e parassitati (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*).

Infine, altre forme decisamente più rare sono date dalle colangiopatie ischemiche, vasculiti e dalla sindrome di Mirizzi (12); quest'ultima può determinare una stenosi da compressione estrinseca a livello del coledoco o del dotto epatico comune, dovuta all'incuneamento di un calcolo nel dotto cistico o nell'infundibolo (9).

Le stenosi biliari maligne sono causate principalmente dall'adenocarcinoma pancreatico e dal colangiocarcinoma (13); con una frequenza minore sono determinate da neoplasie periampollari, carcinoma della colecisti, metastasi epatiche e pancreatiche infiltranti i dotti biliari o da linfadenomegalie periportalì (14)(Tabella 1). L'adenocarcinoma è la principale patologia da tenere in considerazione in caso di stenosi distale del coledoco. Si può presentare come una massa non sempre rilevabile alla TC o alla risonanza magnetica, ma solitamente identificabile tramite un'ecoendoscopia (EUS) (15).

Il colangiocarcinoma è da sospettare come causa principale nei pazienti con stenosi prossimale e mediale delle vie extraepatiche (15). La neoplasia può essere intraepatica o extraepatica: il 60% è dato da tumori peri-ilari (tumori di Katskin), localizzati nella giunzione del dotto epatico di destra e di sinistra; il 30% sono tumori distali ed originano nel tratto del coledoco posteriore al duodeno; il restante 10% sono tumori intraepatici. Indipendentemente dalla sede, la prognosi a 2 anni risulta infausta con tassi di sopravvivenza attorno al 15% (2).

Eziologia delle stenosi biliari		
Benigne		Maligne
Iatrogene:	Post-trapianto epatico	Colangiocarcinoma
	Post - colecistectomia	Adenocarcinoma duttale della testa del pancreas
	Post-sfinterotomia endoscopica	Neoplasie periampollari
Infiammatorie:	Pancreatite acuta	Carcinoma della colecisti
	Pancreatite cronica	Linfoma
Autoimmuni:	Colangite sclerosante primitiva	Metastasi linfonodi
	Pancreatite autoimmune	Metastasi
	Colangite autoimmune	
	Colangite IgG4-relata	
Infettive:	HIV	
	Mycobacterium tuberculosis	
	Clonorchis sinensis	
	Opisthorchis viverrini	
Altre:	Colangiopatie ischemiche	
	Vasculiti	
	Sindrome di Mirizzi	

Tabella 1 - Classificazione eziologia delle stenosi biliari (7)(15)

Una classificazione comunemente usata sia per le stenosi benigne che maligne, è quella proposta da Bismuth (Figura 1) basata sulla localizzazione della stenosi; la classificazione permette al chirurgo di scegliere il tipo di trattamento più appropriato in relazione alla morfologia e alle caratteristiche della lesione (7)(9)(16). Le stenosi di tipo I sono localizzate a più di 2 cm dalla confluenza del dotto epatico destro e sinistro, sono le più facili da trattare in quanto non è necessario aprire il dotto epatico sinistro o dissezionare l'ilo; le stenosi di tipo II sono riscontrabili a meno di 2 cm dalla confluenza, in questo caso è necessario aprire il dotto epatico sinistro al fine di eseguire un'adeguata anastomosi; le stenosi di tipo III raggiungono la confluenza epatica principale senza interromperla, in questo caso è necessario l'esposizione dell'ilo epatico e il confezionamento di un'anastomosi bilio-digestiva sul dotto epatico di sinistra; le stenosi di tipo IV oltre a colpire la biforcazione, la interrompono e sono necessarie per la ricostruzione almeno due anastomosi bilio-digestive; le stenosi di tipo V coinvolgono la via biliare principale con associata stenosi sul dotto epatico destro aberrante (9)(16).

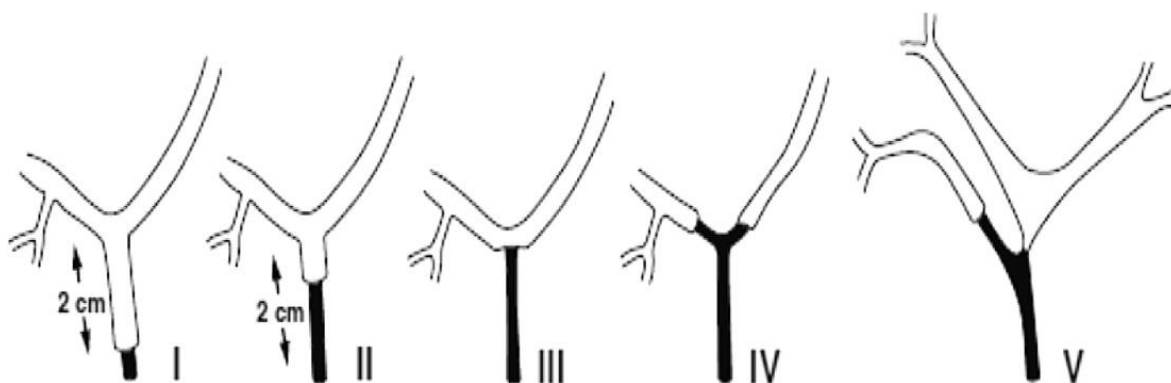


Figura 1 - Classificazione di Bismuth (9)

Tale classificazione di origine chirurgica è in realtà molto utile anche per il trattamento endoscopico. Per le lesioni di tipo I e II è possibile il posizionamento di stent nella via biliare principale al fine di ripristinare un corretto flusso di bile. In caso di lesioni di tipo III, IV o V, per la risoluzione della stenosi e il drenaggio della bile, è necessario il posizionamento di

stent nei principali dotti settoriali. Quest'ultime sono correlate ad una prognosi ed outcome peggiore, per questo è di fondamentale importanza una stretta collaborazione fra chirurgo, radiologo interventista ed endoscopista al fine di scegliere l'iter terapeutico più adatto (16).

Le stenosi vengono definite indeterminate quando non si riesce a scoprirne l'eziologia dopo un'accurata anamnesi, esame obbiettivo, indagini strumentali e colangiopancreatografia endoscopica retrograda (ERCP) associata al prelievo citologico e/o istologico (5)(15)(17).

La letteratura chirurgica suggerisce che circa il 15-24% delle stenosi biliari considerate maligne e trattate con resezione chirurgica, si sono poi rivelate di natura benigna (15)(18).

Al momento non ci sono manifestazioni cliniche, pattern istologici e radiologici accurati in grado di distinguere in modo efficace ed affidabile le stenosi benigne da quelle maligne (19).

Il dilemma clinico è come bilanciare, da un lato, il rischio di non rilevare la malignità e, dall'altro, la potenziale morbidità e mortalità causata da interventi chirurgici non necessari in pazienti con eziologie benigne (13). Ad esempio, la resezione epatica parziale utilizzata per il trattamento del tumore di Klatskin e la duodenocefalopancreasectomia (resezione di Whipple), eseguita per il trattamento chirurgico del colangiocarcinoma distale e per l'adenocarcinoma della testa del pancreas, presentano un tasso di morbidità compreso tra il 37% e il 64%, ed un tasso di mortalità compreso tra 8% e il 10% (18).

Una mancata o errata diagnosi inoltre comporta un aumento dei costi per il prolungamento della degenza, l'esecuzione di esami non necessari e trattamenti delle eventuali complicanze insorte (13).

Da un punto di vista clinico, i pazienti con stenosi delle vie biliari si presentano con diversi quadri clinici talvolta anche aspecifici (17). Possono essere del tutto asintomatiche e riscontrate incidentalmente a seguito di indagini strumentali eseguite per altre cause o insorgere con la triade di Charcot tipica della colangite acuta (15)(20). La principale manifestazione clinica è l'ittero con cute e sclere giallastre, prurito più o meno intenso, feci

acoliche ed urine ipercromiche (6)(20). Inoltre il paziente può riferire dolore all'ipocondrio destro, nausea, vomito, febbre, perdita di peso e stanchezza (13)(21). Sebbene raro, i pazienti potrebbero presentarsi con ipertensione portale da cirrosi biliare secondaria dovuta a stasi biliare cronica (2).

L'iter diagnostico delle stenosi biliari indeterminate comprende una dettagliata anamnesi e un esame obiettivo approfondito. Gli esami di laboratorio possono mostrare un innalzamento degli indici di funzionalità epatica e di colestasi (bilirubina, fosfatasi alcalina, amilasi, transaminasi, gammaGT, acidi biliari, tempo di protrombina) (13)(15).

L'ecografia addominale rappresenta l'esame di primo livello che viene eseguito per la valutazione del paziente itterico (22). Può evidenziare una possibile dilatazione dell'albero biliare e la sede dell'ostruzione (14)(23). Tuttavia, la parte distale del dotto biliare comune può non essere valutata correttamente a causa dell'interferenza del gas intestinale. Inoltre, ha una scarsa efficacia nel rilevare stenosi dovute a masse duttali (13).

Nei pazienti in cui la diagnosi è dubbia o nei casi in cui l'ecografia rilevi solo la presenza di una dilatazione della via biliare senza causa predisponente, è raccomandata l'esecuzione di una TC addome, una colangio-RM o RMI, un'ecoendoscopia (EUS) o ERCP (7)(22).

La TC ha una sensibilità maggiore per rilevare stenosi biliari rispetto all'ecografia (13)(15); inoltre, non solo fornisce un'immagine superiore per la valutazione dell'invasione locale, il coinvolgimento nodale e vascolare, ma permette l'identificazione anche di metastasi a distanza (13)(22). La TC ha una sensibilità complessiva del 77% - 79% e una specificità del 63% - 79% nel differenziare le condizioni maligne da condizioni benigne (24)(25). In particolar modo la sensibilità è molto alta nel rilevare lesioni ilari durante la fase arteriosa (24).

La colangio-RM ha un'alta sensibilità e specificità per le lesioni dell'albero biliare, in particolare per l'identificazione delle stenosi maligne sono rispettivamente del 38% - 90% e

del 70% - 85% (24). Sono indici di malignità la presenza di stenosi lunghe (>10 mm) asimmetriche ed irregolari, l'identificazione di una massa nella regione ilare e l'interruzione improvvisa del mezzo di contrasto a livello del dotto biliare comune (26).

L'ecografia endoscopica (EUS) fornisce un metodo alternativo per visualizzare e campionare l'albero biliare extraepatico (Figura 2), le masse ilari, la cistifellea, i linfonodi e i vasi perilari (12)(26). La sensibilità è significativamente più alta nei tumori distali rispetto ai tumori situati prossimalmente (26). L'identificazione di una massa della testa del pancreas, un bordo irregolare o uno spessore della parete del dotto biliare >3 mm rappresentano indici di malignità (12). Un limite nell'esecuzione dell' EUS-FNA è il potenziale rischio di seeding di cellule neoplastiche lungo la traccia dell'ago (15)(27).

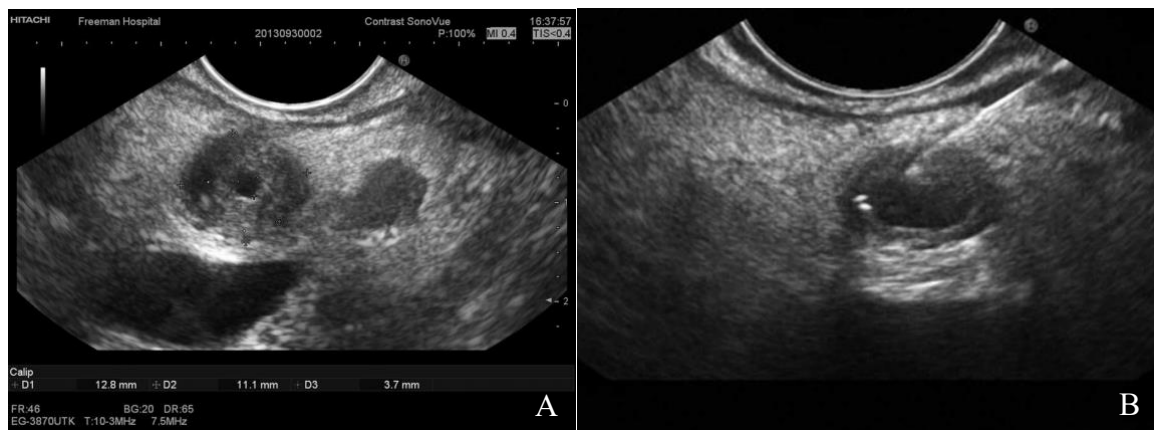


Figura 2 – A: Immagine ecografica endoscopica (EUS) che mostra un ispessimento e stenosi del dotto biliare prossimale con diametro esterno di 13 mm. B: EUS-FNA eseguita su stenosi biliare prossimale (14)

L'ERCP consente di ottenere immagini fluoroscopiche ad alta risoluzione dell'albero biliare (Figura 3). Le caratteristiche colangiografiche che suggeriscono una stenosi maligna includono lunghezza >14 mm, bordi irregolari, polipi intraduttali o aree nodulari e la presenza di una contemporanea dilatazione del dotto biliare comune e del dotto pancreatico (segno del doppio condotto) (12).

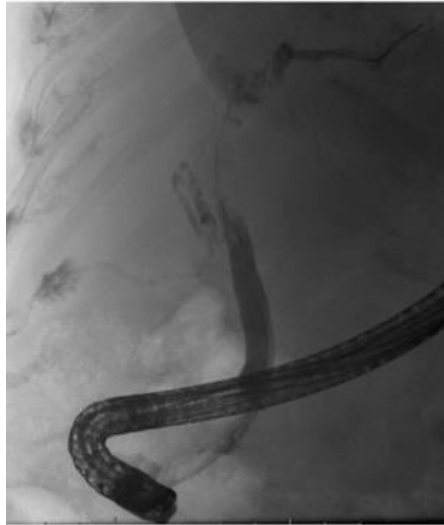


Figura 3 - L'immagine ERCP mostra una stenosi ilare e una dilatazione biliare proximale in paziente con ittero ostruttivo (15)

L'esame permette anche l'esecuzione di campionamenti citologici o istologici che tuttavia hanno una bassa sensibilità e spesso producono campioni inadeguati che portano ad una ritardata o errata diagnosi (15)(28). Una metanalisi ha riportato che la sensibilità e la specificità del brushing endoscopico per stenosi biliare maligna sono rispettivamente del 45% e 99% e per la biopsia intraduttale sono rispettivamente del 48,1% e il 99,2%. In combinazione, c'è un modesto aumento della sensibilità (fino al 54,9%) (29).

La diffusione della colangioscopia con il sistema chiamato Spy-Glass a singolo operatore (SOC) per la visualizzazione diretta dell'epitelio biliare, ha portato un cambiamento rivoluzionario in quanto ha reso tale esame più accessibile (30). In pratica l'operatore può decidere in qualsiasi momento dell'ERCP di eseguire una colangioscopia, senza che questa debba essere programmata in partenza (30). Successivamente, è stata ideata la colangioscopia digitale a singolo operatore (DSOC) che ha permesso un sensibile miglioramento della qualità e risoluzione dell'immagine e una maggiore manovrabilità degli strumenti (31)(32) (Figura 4).

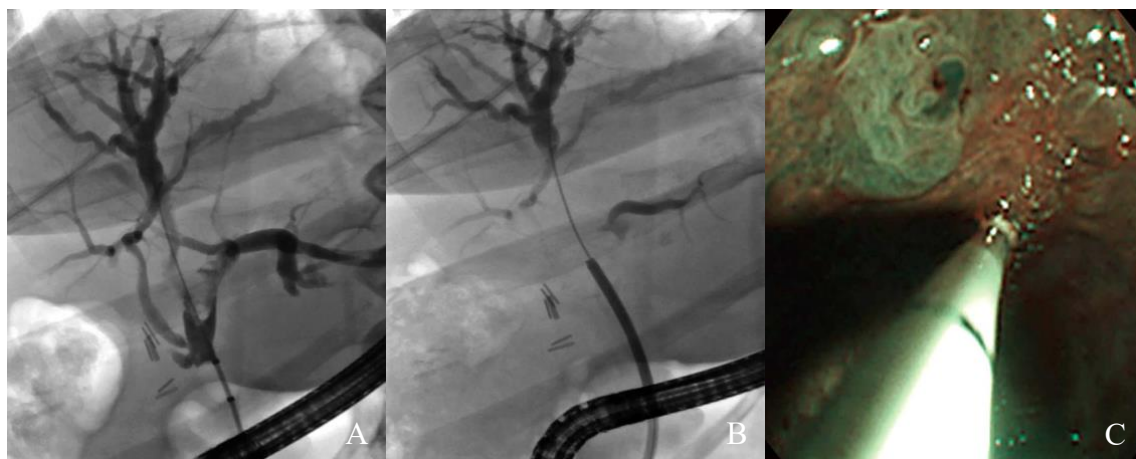


Figura 4 – A: Valutazione stenosi ilare tramite ERCP. B: Inserimento e passaggio del colangioscopio Spy-Glass attraverso il canale operatore del duodenoscopio. C: Colangioscopia Spy-Glass che rileva alterazioni della mucosa biliare villiforme (12)

Navaneethan et al. hanno riferito che la sensibilità e la specificità della DSOC per tumori maligni sono rispettivamente del 90% e 95,8% (31)(32)(33). Turowski et al. hanno riportato una sensibilità del 95,5% e una specificità del 94,5% per tumori maligni (32)(34). La DSOC si è dimostrata efficace nella diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne nelle stenosi biliare indeterminate, inoltre riduce i ritardi diagnostici, i costi ed ERCP ripetute (28).

Vista l'alta sensibilità e specificità, la DSOC dovrebbe essere considerata di routine nell'iter diagnostico delle stenosi biliari indeterminate (33); tuttavia non esistono ancora linee guida esaustive per le metodiche di campionamento e criteri endoscopici per la diagnosi di malignità (28).

Nell'iter diagnostico (Figura 5), se all'ecografia si rileva solo una dilatazione biliare intraepatica indicativa di una stenosi biliare prossimale, si preferisce l'esecuzione di RMI o colangio-RM, tramite le quali si identificano possibili cause benigne come la calcolosi, la colangite sclerosante primitiva o pancreatite cronica (13). Inoltre permettono una valutazione morfologica e delle possibili varianti anatomiche dell'albero biliare, utili per facilitare l'esecuzione di un'eventuale ERCP (15).

In presenza di lesioni ilari prossimali, emerse alla colangio-RM o RMI, si prosegue con l'ERCP con brush citologico, biopsia intraduttale o analisi FISH (13). In mancanza di una diagnosi certa di malignità e in assenza di un'indicazione per un trapianto epatico, può essere eseguita l'EUS-FNA per approfondire l'indagine (15). In caso di un referto negativo o equivoco e in presenza di un forte sospetto clinico per una lesione maligna, si può ripetere l'ERCP combinata con SOC / IDUS / pCLE, per migliorare la resa diagnostica (13).

L'ecografia intraduttale (IDUS) fornisce imaging in tempo reale in sezione trasversale dei dotti biliari e delle strutture circostanti utilizzando un trasduttore ad ultrasuoni ad alta frequenza avanzato al momento dell'ERCP (12)(14). Da uno studio retrospettivo su pazienti con stenosi biliare indeterminata sottoposti a ERCP, è emerso che l>IDUS è stata in grado di differenziare il colangiocarcinoma da stenosi benigne con una sensibilità e una specificità del 98% (22).

L'endomicroscopia confocale laser (pCLE) fornisce immagini microscopiche in tempo reale del dotto biliare, non solo aiutando la diagnosi visiva della malignità, ma anche guidando ad un miglior campionamento del tessuto bersaglio (22).

La TC addome viene eseguita nel caso in cui si osserva all'ecografia una dilatazione biliare sia intra che extraepatica, tipica di una stenosi distale (13)(15).

In caso di stenosi distale del dotto biliare comune, vi è l'indicazione ad un trattamento chirurgico quando alla TC si evidenzia una massa pancreatica sospetta, altrimenti è raccomandata l'esecuzione dell'EUS-FNA, poichè fino al 40% delle neoplasie maligne possono non essere rilevate (12). Questa metodica è utile nell'identificare sia le lesioni benigne che maligne, come i tumori metastatici del pancreas e il linfoma pancreatico primario, i quali non beneficiano dell'intervento chirurgico (15). Se la lesione rimane ancora indeterminata si dovrebbe prendere in considerazione una ERCP con possibile SOC / IDUS / pCLE se il sospetto di malignità è ancora elevato (13).

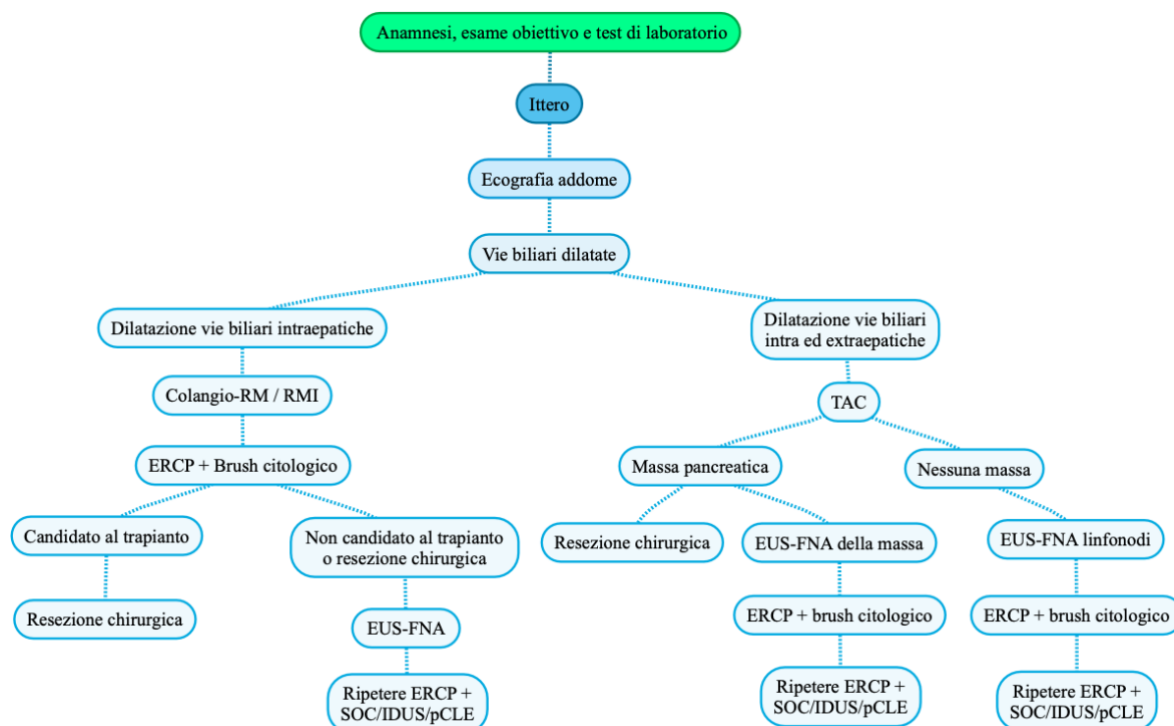


Figura 5 - Flow chart iter diagnostico (13)

La prognosi della stenosi biliare è fortemente influenzata dall'etiologia, se non appropriatamente trattata può causare infezioni gravi con compromissione dello stato generale del paziente. Se l'ostruzione è cronica e persistente solitamente è secondaria ad una epatopatia cronica o a un carcinoma con prognosi sfavorevole; al contrario la maggior parte delle cause acute può essere gestita con trattamenti medici, chirurgici e/o endoscopici con una risoluzione completa del quadro clinico.

Le stenosi benigne delle vie biliari sono difficili da gestire, l'approccio è vario e comprende trattamenti endoscopici, chirurgici e di radiologia interventistica. Le principali complicanze di tali procedure sono pancreatite, emorragia, perforazione e sepsi (8). Gli obiettivi del trattamento sono di ripristinare la funzionalità epatica, mantenere la pervietà duttale e alleviare la sintomatologia (27). Il trattamento di prima linea, in pazienti con papilla accessibile, è il drenaggio endoscopico, in quanto si è dimostrato superiore in termini di sicurezza, efficacia e minor invasività rispetto al trattamento chirurgico o percutaneo (35)(36). L'approccio endoscopico ha comunque dei limiti dati dalla possibilità di recidiva

della stenosi, rischio di occlusione e migrazione dello stent (35). Le principali stenosi biliari benigne che beneficiano di un trattamento endoscopico sono essenzialmente di tre tipi: le stenosi iatrogene post-operatorie della via biliare principale, le stenosi dell'anastomosi coledoco-coledocica dopo trapianto di fegato ortotopico e le stenosi del coledoco intrapancreatico secondarie ad una pancreatite cronica (30). Le tecniche più utilizzate comprendono la dilatazione con palloncino, il posizionamento di protesi di plastica multiple o l'utilizzo di stent in metallo auto-espandibili completamente ricoperti (FCSEMS) (8). La dilatazione con palloncino può essere necessaria in caso di grave stenosi fibrotica prima del posizionamento di uno stent (8).

Gli stent di plastica multipli e di grosso calibro vengono lasciati in sede per circa 3-5 mesi e al successivo trattamento si incrementa il numero degli stent fino ad ottenere la completa scomparsa radiologica della stenosi (27)(30). Circa il 90% delle stenosi, soprattutto iatrogene e post-trapianto epatico, hanno una completa risoluzione a lungo termine (30). Lo svantaggio di questi dispositivi è il fatto che richiedono l'esecuzione in media di 3-4 ERCP, con conseguente aumento dei costi sanitari e del rischio di complicanze come colangite ed emorragia (8)(27)(30)(35).

Le FCSEMS rappresentano un'alternativa alle protesi in plastica; il loro vantaggio è dato dall'esecuzione di un numero ridotto di ERCP (una per il posizionamento e un'altra per la rimozione), dalla maggior dilatazione ottenuta con il posizionamento di una sola protesi e quindi una risoluzione più rapida della stenosi (27)(30)(35). Una delle complicanze principali è la possibilità di migrazione prossimale o distale dello stent; la prima può essere difficile da risolvere e può determinare un danno permanente alla via biliare (37). La migrazione distale invece può causare un' inadeguata dilatazione della stenosi o un'ostruzione biliare in caso di impatto sulla parete duodenale opposta alla papilla (30)(37). Per risolvere tale complicanza sono state progettate alcune varianti, ad esempio si può

applicare una protesi in plastica doppio pig-tail all'interno della protesi metallica (37). Altre possibili complicanze sono la pancreatite acuta, colecistite acuta e reflusso duodenale (35). Le FCSEMS sono controindicate in caso di stenosi biliare ilare benigna (8).

Il trattamento endoscopico delle stenosi iatrogene secondarie a colecistectomia laparoscopica prevede principalmente l'esecuzione di una dilatazione con palloncino seguita dal posizionamento di stent plastici multipli (8)(35). Le SEMS sono meno utilizzate a causa del rischio di migrazione, tuttavia possono essere un'alternativa in caso di stenosi situata a più di 2 cm dalla confluenza del dotto epatico destro e sinistro (8)(35)(38).

L'approccio endoscopico rappresenta la prima linea di trattamento anche in caso di stenosi biliari benigna post-trapianto epatico. In caso di stenosi anastomotiche il gold standard è rappresentato dal posizionamento delle protesi in plastica multiple, che permettono alti tassi di risoluzione riducendo il rischio di un reintervento chirurgico o un nuovo trapianto (35)(38). Di recente sono stati eseguiti studi clinici sul possibile impiego delle SEMS che hanno dimostrato un'efficacia equiparabile agli stent in plastica, tuttavia si necessita di ulteriori dati (35)(38). Le stenosi non anastomotiche sono più refrattarie alla terapia endoscopica; necessitano di ripetute dilatazioni, di posizionamento di stent per periodi più lunghi e presentano maggior tassi di recidiva (8)(35).

I pazienti con stenosi biliare benigna secondarie a pancreatite cronica sono trattati principalmente con l'inserimento temporaneo di protesi plastiche multiple o SEMS (8)(27)(35). In particolar modo le FCSEMS si sono mostrate efficaci nel trattamento delle stenosi biliari distali e per questo possono essere impiegate come trattamento di prima linea in caso di pancreatite cronica (38) (Figura 6).

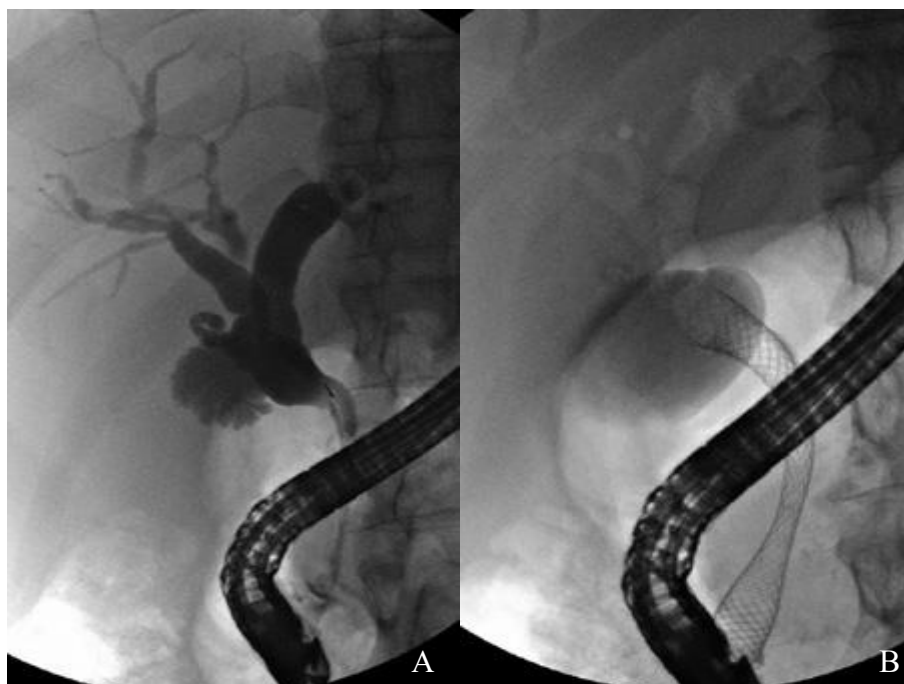


Figura 6 - A: Stenosi benigna della via biliare principale del tratto intrapancreatico secondaria a pancreatite cronica. B: Posizionamento endoprotesi metallica autoespandibile completamente ricoperta (30)

Una percentuale di stenosi è refrattaria al trattamento endoscopico per cui richiedono un intervento chirurgico. Le stenosi da pancreatite acuta infatti sono le più difficili da trattare rispetto alle altre stenosi benigne a causa della presenza di fibrosi e calcificazioni (38)(39). Il restringimento della via biliare causato dalla colangite sclerosante primitiva viene risolto tramite la dilatazione con palloncino associata o meno ad un posizionamento di uno stent (8). In presenza di una stenosi dominante si è dimostrata essere più efficace l'esecuzione della sola dilatazione senza applicazione dello stent (8)(27)

Per i pazienti con stenosi biliare correlata a IgG4 non è raccomandato lo stenting, a meno che non vi sia un grave ittero o colangite (27)(40).

Negli ultimi anni, per il trattamento delle stenosi biliari, è stato proposto l'uso di stent biodegradabili (7). Questi stent sono realizzati con un materiale, il polidioxanone, che si degrada tramite un processo di idrolisi (7)(37). I fattori che influenzano la velocità di degradazione sono rappresentati da fattori microstrutturali legati alla composizione chimica,

alla permeabilità dell'acqua e alla porosità; e a fattori macrostrutturali come ad esempio le dimensione, la geometria e il pH (37). Il vantaggio di questi stent è rappresentato dal fatto che, essendo assorbiti dal corpo, non richiedono ulteriori procedure invasive per la sostituzioni dello stent riducendo così le complicanze e i costi, inoltre permettono una prolungata pervietà della via biliare associata al rimodellamento della stenosi (7)(37). Essendo, inoltre costituiti da materiale biodegradabile presentano una maggior biocompatibilità, riducendo il rischio di insorgenza di eventuali reazioni irritative e meccaniche che possono comportare lo sviluppo di tessuto di granulazione o formazione di ulteriori stenosi (37).

Pertanto, gli stent biodegradabili possono rappresentare un'interessante opzione terapeutica per le stenosi biliari benigne offrendo, non solo migliori risultati tecnici, ma anche una migliore qualità della vita per i pazienti grazie alla ridotta invasività della procedura. Tuttavia sono pochi i dati fino ad oggi presenti in letteratura, quindi ulteriori studi clinici sono necessari al fine di valutare la reale efficacia e sicurezza di questi nuovi stent (7)(37).

Per quanto riguarda il trattamento delle stenosi biliari maligne, l'esecuzione di una decompressione biliare preoperatoria per i tumori operabili è stata per molto tempo dibattuta e oggetto di controversie. Alla base del dibattito c'è la convinzione che la presenza di colestasi si associa ad un più alto rischio di morbidità e mortalità postoperatoria (8)(14)(27).

Gli obiettivi di tale procedura sono di migliorare i sintomi, la funzione epatica, l'aumento della clearance delle endotossine e il miglioramento della funzione di barriera della mucosa gastrointestinale, prima della chemioterapia neoadiuvante o del trattamento chirurgico definitivo (27). In letteratura sono presenti vari trial clinici randomizzati eseguiti su pazienti con carcinoma della testa del pancreas e ittero ostruttivo, che hanno analizzato le differenze presenti in termini di complicanze, morbidità e mortalità tra l'esecuzione di un intervento chirurgico precoce e lo stenting biliare pre-operatorio (38). I tassi di mortalità complessivi

sono simili in entrambe le procedure, quindi è emerso che il drenaggio biliare preoperatorio non è indicato nei pazienti con bilirubina $<250 \text{ umol/l}$ (27)(38)(41). Altri studi hanno dimostrato che, in caso di ittero grave, il drenaggio biliare riduce le complicanze perioperatorie (27)(42). Per quanto riguarda il tipo di stent, studi controllati randomizzati non hanno riscontrato differenze significative tra gli stent in metallo autoespandibili completamente coperti (FCSEMS) rispetto agli stent in plastica (tuttavia l'intervallo medio dalla randomizzazione all'intervento era di soli 13 giorni) (27)(43). Nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante le FCSEMS forniscono una pervietà più duratura rispetto alle protesi in plastica, riducendo quindi la necessità di un nuovo intervento e minimizzando le interruzioni della chemioterapia (27)(38)(44).

Le Linee Guida della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE) raccomandano il posizionamento del drenaggio preoperatorio in pazienti con ostruzione maligna del dotto biliare comune potenzialmente resecabile solo per pazienti candidati a terapie neoadiuvanti, per pazienti con colangite acuta, per pazienti con prurito intenso o che verranno sottoposti a chirurgia più tardiva (Grado di raccomandazione A) (38). È raccomandato, qualora necessario, il posizionamento endoscopico di uno stent in metallo autoespandibile di diametro 10 mm (SEMS) per il drenaggio biliare preoperatorio in caso di stenosi biliare maligna extraepatica (38).

In letteratura sono riportate diverse meta-analisi e studi controllati randomizzati che hanno messo in confronto, per il trattamento delle stenosi biliari maligne inoperabili, la chirurgia e lo stenting endoscopico. È emerso che non ci sono differenze in termini di successo tra le due procedure, tuttavia lo stenting biliare è associato ad una minor mortalità e una minore insorgenza di complicanze post procedura (45).

Le linee Guida ESGE infatti raccomandano di eseguire la decompressione dell'ostruzione biliare maligna extraepatica mediante ERCP anziché mediante chirurgia o per via

percutanea (38). Inoltre raccomandano l'utilizzo di un drenaggio EUS-guidato nel caso in cui il drenaggio standard con ERCP sia fallito (38).

Per quanto riguarda il tipo di protesi da scegliere, in generale, le protesi in metallo autoespandibili (SEMS) sono da preferire in quanto si sono dimostrate superiori agli stent in plastica per il trattamento palliativo delle stenosi. Diversi studi hanno evidenziato infatti che le SEMS rimangono pervie più a lungo e hanno minor tassi di reintervento, un minor rischio di colangite e disfunzione epatica (27)(38)(46). Le linee guida ESGE raccomandano l'utilizzo di questi stent per il trattamento palliativo delle stenosi biliari maligne extraepatiche (38). In caso di stenosi biliare maligna distale può essere preso in considerazione l'utilizzo sia di SEMS scoperte o coperte (FCSEMS) (27). Nel caso in cui l'eziologia della stenosi biliare extraepatica è incerta non è raccomandato l'utilizzo di SEMS scoperte in quanto hanno una scarsa pervietà a lungo termine e sono difficilmente rimovibili (38).

L'ittero ostruttivo dovuto ad una stenosi ilare maligna può essere drenato con un approccio endoscopico, percutaneo o chirurgico; inoltre può essere preparatorio o palliativo (27)(47). Lo stenting preoperatorio nei pazienti con colangiocarcinoma ilare potenzialmente resecabile non è raccomandato in quanto vari studi randomizzati e meta-analisi hanno mostrato una morbilità e complicanze post-operatorie, come infezioni, significativamente più elevate (14)(27)(38)(48)(49). Nei casi particolari in cui è opportuno eseguire un drenaggio preparatorio è preferibile l'utilizzo di uno stent in plastica o un drenaggio endoscopico mediante sondino naso-biliare. Quest'ultimo, sebbene meno tollerato dal paziente, è consigliato da autori giapponesi in quanto associato ad un minor rischio di colangite (38). La procedura di drenaggio inoltre dovrebbe essere eseguita in centri con elevata esperienza.

La maggior parte dei pazienti con stenosi ilare maligna ha una malattia non resecabile; in quelli con una sopravvivenza prevista superiore a quattro mesi, si consiglia l'utilizzo delle SEMS scoperte in quanto sono superiori agli stent in plastica per palliazione rispetto ai risultati e al rapporto costo-efficacia (34). Un drenaggio biliare adeguato può essere generalmente ottenuto con approcci unilaterali, bilaterali side-by-side o bilaterali stent-in-stent, tuttavia ci sono scarsi dati in letteratura per indicare quale sia l'approccio più adeguato (27)(48).

Le linee guida ESGE suggeriscono che, in caso di stenosi ilare maligne di Bismuth tipo I e II, il drenaggio palliativo può essere eseguito mediante ERCP; mentre in caso di lesioni Bismuth tipo III e IV il drenaggio è preferibile eseguirlo tramite un drenaggio biliare percutaneo transepatico (PTBD) o tramite una combinazione di PTBD e ERCP per ridurre o trattare le complicanze infettive (38). La visualizzazione e la selezione dei segmenti epatici da drenare, tramite l'acquisizione di immagini con RM e/o TC, permettono una riduzione dei tassi di colangite e di drenare un volume di fegato superiore al 50%, aumentando la sopravvivenza e l'efficacia del trattamento (27)(38).

2. SCOPO DELLO STUDIO

In considerazione di quanto esposto, lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la fattibilità e l'efficacia del posizionamento di protesi biliari biologiche nelle stenosi indeterminate delle vie biliari.

3. MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio prospettico in 10 pazienti affetti da stenosi indeterminate delle vie biliari; ogni paziente è stato sottoposto a valutazione degli esami ematochimici, a profilassi antibiotica standard con piperacillina/tazobactam almeno 2 ore prima dell'ERCP con Colangioscopia Spy-Glass.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ERCP e successivamente a colangioscopia Spy-Glass DS.

Lo Spy-Glass DS (Boston Scientific) è un sistema di visualizzazione utilizzato per effettuare indagini approfondite di colangioscopia e pancreatoscopia. È costituito dal controller SpyDS e dal catetere monouso SpyScope, dotato di due luci led indipendenti. Il sensore digitale consente di individuare le aree da analizzare aumentando l'ampiezza del campo visivo del 60% rispetto ai sistemi attualmente disponibili. Le pinze SpyBite permettono un prelievo mirato del campione sotto visualizzazione diretta. Inoltre sono presenti canali di irrigazione e uno strumento di aspirazione al fine di permettere la pulizia del campo visivo. In particolar modo la colangioscopia con Spy-Glass (Boston Scientific) in corso di ERCP si è dimostrata una valida indagine strumentale che migliora la diagnosi di stenosi biliare indeterminata attraverso l'esecuzione di una biopsia mirata (target biopsy) e la visualizzazione diretta della mucosa a livello della stenosi. Avendo sensibilità e specificità elevate permette di ridurre l'esecuzione di ripetute ERCP e, di conseguenza le complicanze correlate alla procedura e i costi sanitari. Oltre ad una metodica diagnostica lo Spy-Glass può essere utilizzato come strumento terapeutico per indirizzare il filo guida a monte della stenosi, soprattutto in casi di stenosi difficili da trattare, in modo evitare il ricorso a procedure più invasive e rischiose come l'accesso transepatico o/e chirurgico.

Gli stent Archimedes sono stent polimerici biodegradabili utilizzati per drenare la bile in caso di ostruzione biliare o pancreatica. Rappresentano una possibile alternativa agli stent in

plastica tradizionali non biodegradabili, poiché potrebbero ridurre i reinterventi e i costi sanitari.

La loro struttura a doppia elica consente alla bile di fluire sulla superficie esterna del dispositivo e mantenere pervio il lume, inoltre la loro forma è progettata per adattarsi alla curvatura naturale del dotto biliari comune e del dotto pancreatico. All'estremità dello stent sono presenti dei flap per ridurre al minimo la migrazione dello stesso (Figura 7).

Gli stent sono disponibili con tre diametri esterni differenti: 2 mm (6F), 2,6 mm (8F) e 3,4 mm (10F) e hanno lunghezze che vanno da 40 mm a 125 mm.



Figura 7 - Protesi Archimedes

Per soddisfare le diverse e specifiche esigenze cliniche, gli stent Archimedes sono progettati per degradarsi completamente tramite idrolisi in circa 12 giorni (veloce), 20 giorni (medio) o 11 settimane (lento) a seconda della loro composizione. Gli stent con biodegradazione veloce sono costituiti da una miscela brevettata di polidioxanone (PDX), glicole polietilenico e solfato di bario; quelli con tempi medi sono formati da una miscela brevettata di PDX e solfato di bario, ed infine quelli con tempo di biodegradazione lento sono composti da una miscela brevettata di poli(lattide-co-caprolattone-co-trimetilene carbonato) e solfato di bario. Il solfato di bario è presente in tutte e tre le tipologie di stent in quanto permette la visualizzazione fluoroscopica.

Gli stent con biodegradazione veloce sono indicati prevalentemente per il trattamento di stenosi secondarie a pancreatite acuta, quelli con tempi medi per perdite biliari o lacerazione

del dotto pancreatico, quelli con tempo lenti per trattamento di stenosi biliari benigne e maligne o stenosi pancreatiche.

Nello studio sono stati valutati i seguenti parametri: età dei pazienti, sesso, sintomi di esordio, esami ematochimici, localizzazione e lunghezza della stenosi, aspetto colangioscopico, biopsia standard, complicanze post-procedurali, complicanze post-posizionamento della protesi e follow-up fino a 12 settimane.

Dei 10 pazienti, a 5 sono state posizionate protesi biliari in plastica e agli altri 5 protesi biologiche (diametro 10 Fr in ogni gruppo, lunghezza variabile da 6 a 10 cm). Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella Tabella 2.

Caratteristiche dei pazienti	
Età	>18
Sesso M/F	6/4
Emocromo	Gb> 10.000
PCR	>0,6
Procalcitonina	N
AST	X2
ALT	X2
Fosfatasi alcalina	X1,5
gammaGT	X2
Lipasi	N
Bilirubina tot./Dir.	>1,5/1dir

Tabella 2 - Caratteristiche dei pazienti

4. RISULTATI

Dei 10 pazienti sottoposti a ERCP e colangioscopia Spy-Glass, 4 erano affetti da colangiocarcinoma, 2 da stenosi dominante in colangite sclerosante primitiva (CSP) misconosciuta, 4 da stenosi non anastomotica post trapianto epatico ortotopico (OLT) (Tabella 3).

N° Pazienti	Diagnosi
4	Colangiocarcinoma
2	Stenosi dominante in colangite sclerosante primitiva
4	Stenosi non anastomotica post trapianto epatico ortotopico

Tabella 3 - Diagnosi

Successivamente alla prima diagnosi i pazienti sono stati sottoposti a stenting delle vie biliari mediante posizionamento di protesi biliare in plastica o biologiche.

Sono stati valutati i seguenti parametri:

- fattibilità nel posizionamento della protesi
- complicanze post-procedurali
- visibilità della protesi all’RX (Figura 8)
- esami ematochimici
- valutazione clinica del paziente
- cause di sostituzione della protesi

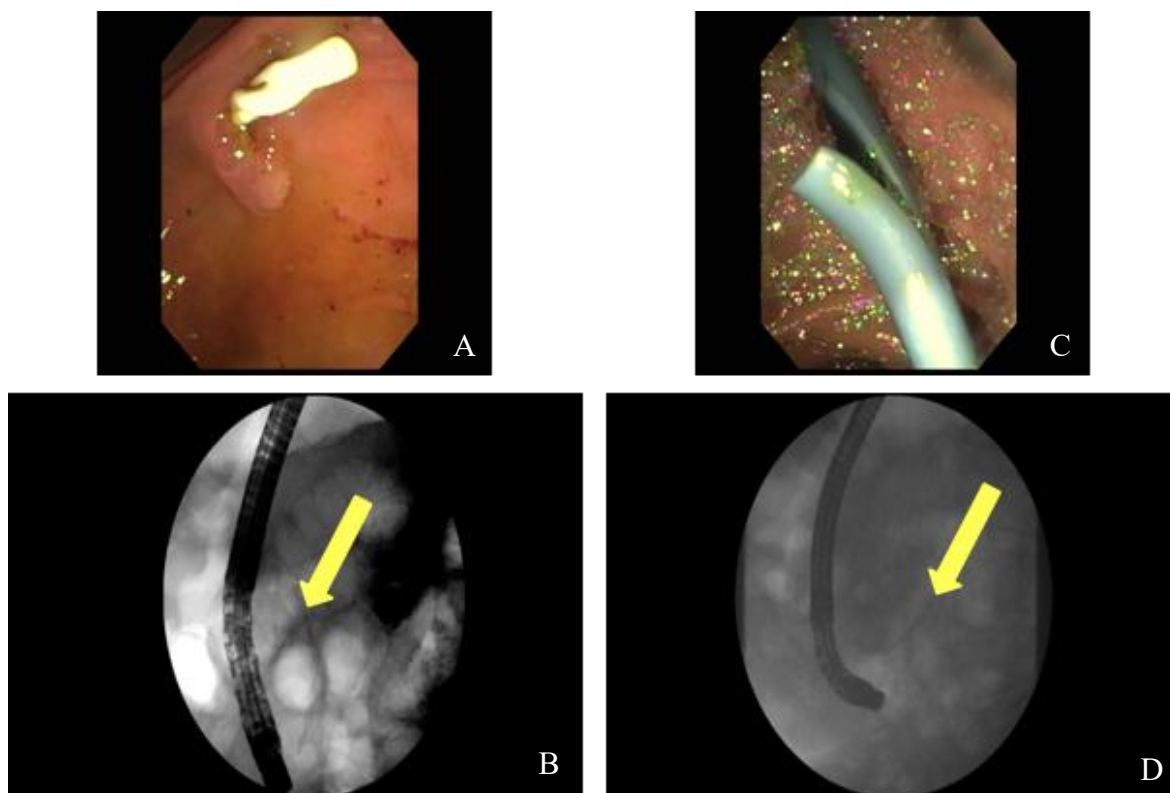


Figura 8 - A e B: Immagine endoscopica e radiologica della protesi biologica Archimedes; C e D: Immagine endoscopica e radiologica della protesi in plastica

Il controllo dei pazienti è stato eseguito a 14 giorni (Tabella 4), a 28 giorni (Tabella 5), a 42 giorni (Tabella 6), a 56 giorni (Tabella 7) e a 70 giorni (Tabella 8).

Controllo a 14 giorni		
Follow-up	Plastica	Biologica
Esami ematici: colestasi	N	N
Clinica: colangite	N	N
RX: visibilità	↑	↑

Tabella 4 - Controllo a 14 giorni

Controllo a 28 giorni		
Follow-up	Plastica	Biologica
Esami ematici: colestasi	N	N
Clinica: colangite	N	N
RX: visibilità	↑	↑

Tabella 5 - Controllo a 28 giorni

Controllo a 42 giorni		
Follow-up	Plastica	Biologica
Esami ematici: colestasi	N	↑ fosfatasi alcalina
Clinica: colangite	N	N
RX: visibilità	↑	↑

Tabella 6 - Controllo a 42 giorni

Controllo a 56 giorni		
Follow-up	Plastica	Biologica
Esami ematici: colestasi	↑f.alcalina/bilir.dir	↑ fosfatasi alcalina
Clinica: colangite	N	N
RX: visibilità	↑	↑↓

Tabella 7 - Controllo a 56 giorni

Controllo a 70 giorni		
Follow-up	Plastica	Biologica
Esami ematici: colestasi	↑f.alcalina/bilir.dir	↑ f. alcalina/ gammaGT
Clinica: colangite	↑	N
RX: visibilità	↑	↑↓

Tabella 8 - Controllo a 70 giorni

La valutazione di tutti questi parametri ha mostrato come le protesi biologiche siano efficaci come quelle in plastica nel breve termine.

L'emivita della protesi in plastica è di circa 3 mesi, le protesi biologiche dimostrano una funzionalità fino a circa 10 -11 settimane.

Per le protesi in plastica dal punto di vista clinico è la colangite che determina la sostituzione della protesi e l'ittero, mentre per le protesi biologiche non risulta evidente la colangite.

Inoltre si evidenzia una scarsa visibilità all'Rx per le protesi biologiche dopo 10 settimane (Tabella 8).

Dal punto di vista tecnico, è semplice il posizionamento sia delle protesi in plastica che di quelle biologiche, unica differenza la maggior frizione delle protesi biologiche nel canale operatore del duodenoscopio all'atto del posizionamento.

5. DISCUSSIONE

Possiamo dire che le protesi biologiche delle vie biliari sono un'opportunità in più per i pazienti sottoposti a ERCP e affetti da stenosi indeterminata delle vie biliari.

Dal nostro studio è emerso che i controlli eseguiti a 14 giorni e a 28 giorni non mostrano alcuna differenza tra il posizionamento della protesi in plastica e la protesi biologica. In entrambi i gruppi di pazienti non si è evidenziato l'aumento degli indici di colestasi, non sono comparse complicanze, come colangite, e la visibilità delle protesi alla Rx è buona.

In caso di posizionamento della protesi biologica, al controllo dopo 42 giorni, compare un aumento delle fosfatasi alcalina indice della presenza di colestasi, mentre nel gruppo di controllo il quadro rimane invariato. Al successivo controllo, eseguito a 56 giorni, gli esami ematochimici dei pazienti in cui è stato applicato lo stent tradizionale in plastica, mostrano un aumento sia della fosfatasi alcalina che della bilirubina diretta, configurando un quadro di colestasi e ittero. La bilirubina diretta invece risulta essere nella norma nei pazienti sottoposti a stenting biologico, mentre permane alta la fosfatasi alcalina. Un'altra differenza tra i due gruppi è dovuta ad una ridotta visibilità della protesi biodegradabile rispetto ai precedenti controlli, indice del fatto che sta avvenendo l'idrolisi della protesi. La visibilità della protesi in plastica, per le sue caratteristiche di composizione, rimane invariata.

L'efficacia e la sicurezza della protesi biodegradabile sono dimostrate soprattutto nell'ultimo controllo eseguito a 70 giorni, in cui è importante sottolineare come queste non determinano alcuna sintomatologia nei pazienti e soprattutto non causano la colangite.

In particolar modo, in pazienti fragili, come può essere il paziente trapiantato, la metodica quindi si è dimostrata sicura e priva di complicanze infettive sia nell'immediato che al follow-up.

Infatti uno dei dati più interessanti, non è tanto la visibilità all'RX della protesi biologica fino a quasi 12 settimane, ma l'andamento clinico dei pazienti che, in conseguenza dello

scioglimento della protesi biliare, non manifestano fenomeni colangitici a differenza dei pazienti sottoposti a posizionamento di stent biliare in plastica.

Le protesi biliari biologiche sono sicure e di agevole posizionamento, presentano solo una leggera difficoltà allo scorrimento della protesi all'atto del posizionamento per fenomeni di frizione.

I dati sono esigui e solo una maggior numerosità del campione potrà confermare i dati ottenuti sia dal punto di vista della visibilità all'RX che dal punto di vista dell'andamento clinico di questi pazienti.

6. BIBLIOGRAFIA

1. D'Souza LS, Bucobo JC. Determining the Indeterminate in Biliary Strictures. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020;18(2):300–1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.026>
2. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins e Cotran «Le basi patologiche della malattie». Le basi patologiche della malattie. 2006.
3. Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML, Cinti S, De Caro R DREA. Trattato di anatomia umana. Trattato di anatomia umana. 2012.
4. Hall JE. Guyton e Hall, Fisiologia Medica. Guyton E Hall, Fisiologia Medica. 2012.
5. Parsa N, Khashab MA. The role of peroral cholangioscopy in evaluating indeterminate biliary strictures. Clinical Endoscopy. 2019.
6. Elkin DC. Biliary obstruction. South Med J. 1924;17(9):692–6.
7. Kapoor BS, Mauri G, Lorenz JM. Management of biliary strictures: State-of-the-Art review. Radiology. 2018;289(3):590–603.
8. Ma MX, Jayasekeran V, Chong AK. Benign biliary strictures: Prevalence, impact, and management strategies. Clinical and Experimental Gastroenterology. 2019.
9. Dadhwal US, Kumar V. Benign bile duct strictures. Med J Armed Forces India. 2012;68(3):299–303.
10. Mutignani M, Salerno R. Trattamento endoscopico delle lesioni iatrogene e stenosi benigne delle vie biliari. Giornale Italiano di Endoscopia Digestiva. 2012.
11. Williams ED, Draganov P V. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. World Journal of Gastroenterology. 2009.
12. Tabibian JH. Advanced endoscopic imaging of indeterminate biliary strictures. World J Gastrointest Endosc. 2015;7(18):1268.
13. Xie C, Aloreidi K, Patel B, Ridgway T, Thambi-Pillai T, Timmerman G, et al.

- Indeterminate biliary strictures: a simplified approach. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2018.
14. Paranandi B, Oppong KW. Biliary strictures: endoscopic assessment and management. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8(2):133–7.
 15. Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Biliary strictures: Diagnostic considerations and approach. *Gastroenterol Rep*. 2015;3(1):22–31.
 16. Familiari L, Familiari P, Scaffidi M, Consolo P, Bonica M. Tecniche di trattamento delle lesioni chirurgiche delle vie biliari. *G Ital di Endosc Dig*. 2003;26(2):129–35.
 17. Bowlus CL, Olson KA, Eric Gershwin M. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016.
 18. Khashab MA, Fockens P, Al-Haddad MA. Utility of EUS in patients with indeterminate biliary strictures and suspected extrahepatic cholangiocarcinoma (with videos). *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2012;76(5):1024–33. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.04.451>
 19. Singhi AD, Slivka A. Evaluation of indeterminate biliary strictures: Is it time to FISH or cut bait? *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1236–8.
 20. Rugarli C. *Medicina interna sistematica*. Sesta edizione. *Elvisier srl*. 2010;
 21. Sleisenger MH, Fordtran JS, Brandt LJ, Friedman LS, Fiedman M. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 2010. 2300 pag.
 22. Costamagna G, Masci E, Boskoski I, Mangiavillano B. Le stenosi maligne delle vie biliari. *G Ital di Endosc Dig*. 2012;35(1):97–100.
 23. Pdt I. Linee di indirizzo per la costruzione di un percorso diagnostico terapeutico nelle urgenze-emergenze in endoscopia digestiva. :1–5.
 24. Saluja SS, Sharma R, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological

- investigations: A prospective study. *Hpb*. 2007;9(5):373–82.
25. Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002;
 26. Shah BB, Goenka MK. Approach to Management of Indeterminate Biliary Stricture. 2018;10(4):86–9.
 27. Pereira SP, Goodchild G, Webster GJM. The endoscopist and malignant and non-malignant biliary obstruction. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2018.
 28. Yan S, Tejaswi S. Clinical impact of digital cholangioscopy in management of indeterminate biliary strictures and complex biliary stones: a single-center study. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2019;
 29. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;
 30. Costamagna G. Endoscopia digestiva : vie biliari e pancreas. 2016;285–91.
 31. Navaneethan U, Hasan MK, Kommaraju K, Zhu X, Hebert-Magee S, Hawes RH, et al. Digital, single-operator cholangiopancreatography in the diagnosis and management of pancreatobiliary disorders: a multicenter clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc*. 2016;
 32. So H, Park DH. Digital single-operator cholangioscopy for indeterminate biliary stricture: Enthusiasm or still evolving for unmet need? *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2020;91(2):394–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.10.009>
 33. de Oliveira PVAG, de Moura DTH, Ribeiro IB, Bazarbashi AN, Franzini TAP, dos

- Santos MEL, et al. Efficacy of digital single-operator cholangioscopy in the visual interpretation of indeterminate biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2020.
34. Turowski F, Hügler U, Dormann A, Bechtler M, Jakobs R, Gottschalk U, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with SpyGlassDS™: results of a multicenter retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2018;
 35. Wong MYW, Saxena P, Kaffes AJ. Benign biliary strictures: A systematic review on endoscopic treatment options. *Diagnostics*. 2020;10(4):2–9.
 36. Hu B, Sun B, Cai Q, Wong Lau JY, Ma S, Itoi T, et al. Asia-Pacific consensus guidelines for endoscopic management of benign biliary strictures. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017.
 37. Del Piano M, Anderloni A. Le protesi biliari rimuovibili e riassorbibili: Stato dell'arte. *G Ital di Endosc Dig*. 2012;35(3):253–7.
 38. Dumonceau J, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Vanbiervliet G, et al. Endoscopic biliary stenting. *Tando*. 2016;30(1):43–50.
 39. Bassi M, Bellis M De, Mitri R Di, Luigiano C. Clinical Guideline Le protesi biliari : indicazioni , scelta della protesi e risultati . Linee guida cliniche della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE).
 40. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *Journal of Gastroenterology*. 2016.
 41. Van Der Gaag NA, Rauws EAJ, Van Eijck CHJ, Bruno MJ, Van Der Harst E, Kubben FJGM, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *Gastroenterological Endoscopy*. 2010.
 42. Bonin EA, Baron TH. Preoperative biliary stents in pancreatic cancer. *J*

- Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011;
43. Song TJ, Lee JH, Lee SS, Jang JW, Kim JW, Ok TJ, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc.* 2016;
 44. Van Heek NT, Busch ORC, Van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Minerva Medica.* 2014.
 45. Parsi MA. Common controversies in management of biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2017;23(7):1119–24.
 46. Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, Doi S, Iwashita T, Iwata K, et al. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: A randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;
 47. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B, et al. Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline Appendimento , tecnica e complicanze della agobiopsia in corso di eco-endoscopia (EUS): linea guida tecnica della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE).
 48. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJL, Ponnudurai R, Moon JH, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2013.
 49. Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: Whether or not? A systematic review. *Digestive Diseases and Sciences.* 2011.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il Relatore, Prof. Antonio Benedetti, per la sua disponibilità e professionalità, per avermi dato l'opportunità di svolgere questa tesi nel suo reparto.

Esprimo la mia gratitudine per il lavoro svolto, l'impegno e la cortesia che il Correlatore, Dott. Emanuele Bendia, mi ha dedicato per la realizzazione di questa tesi.

Un ringraziamento particolare va alla mia famiglia che durante questi anni è stata sempre al mio fianco, fornendomi preziosi consigli e un costante sostegno senza i quali non sarei mai arrivata fin qui.

Ringrazio di cuore Juri che durante questo percorso ha sempre creduto in me e che, con tanta pazienza e amore, mi ha incoraggiato a dare il meglio di me.

Un ringraziamento va alle mie compagne e amiche di università con cui ho condiviso lo studio, le incertezze e le soddisfazioni di questi anni universitari.

Per ultimo, ma non per importanza, un ringraziamento alla mia amica Valeria che è stata un punto di riferimento e con la quale ho condiviso ansie e gioie.