

DIAGNOSI E GESTIONE DELL'ITTERO NEL PAZIENTE CON TUMORE DEL PANCREAS

Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas Anno 2024

Coordinatori: Donata Campra, Serena Langella, Paolo Pochettino, Tiziana Viora

A cura del sottogruppo: Giovanni Valentini, Alessandro Borello, Antonietta Garripoli

Documento approvato dal Gruppo di Studio

Introduzione

Circa il 75% dei carcinomi pancreatici si sviluppa nella testa del pancreas e l'ittero ne rappresenta spesso la prima manifestazione.

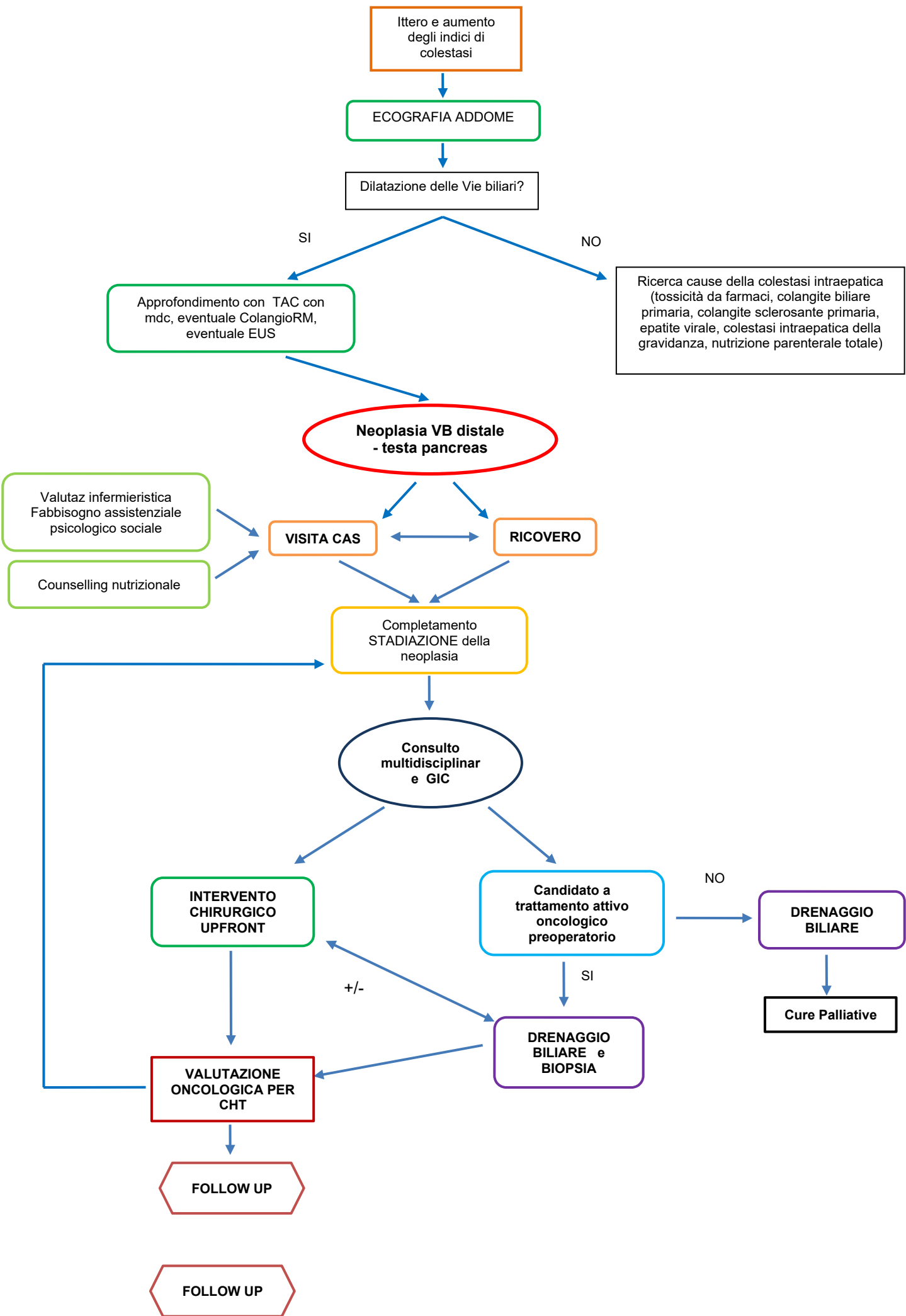
La corretta valutazione del paziente itterico che giunge all'attenzione medica (ambulatorio di medicina generale, ambulatorio specialistico o Pronto Soccorso) è di fondamentale importanza al fine di identificarne la causa nel più breve tempo possibile.

La flow-chart riportata nel presente documento rappresenta una proposta schematica per la valutazione del paziente con ittero franco o alterazioni degli indici di colestasi (Bilirubina Totale e Frazionata, Alanina aminotransferasi, Aspartato aminotransferasi, Gamma-glutamiltanspeptidasi, Fosfatasi Alcalina) dovuti ad una neoplasia della testa del pancreas.

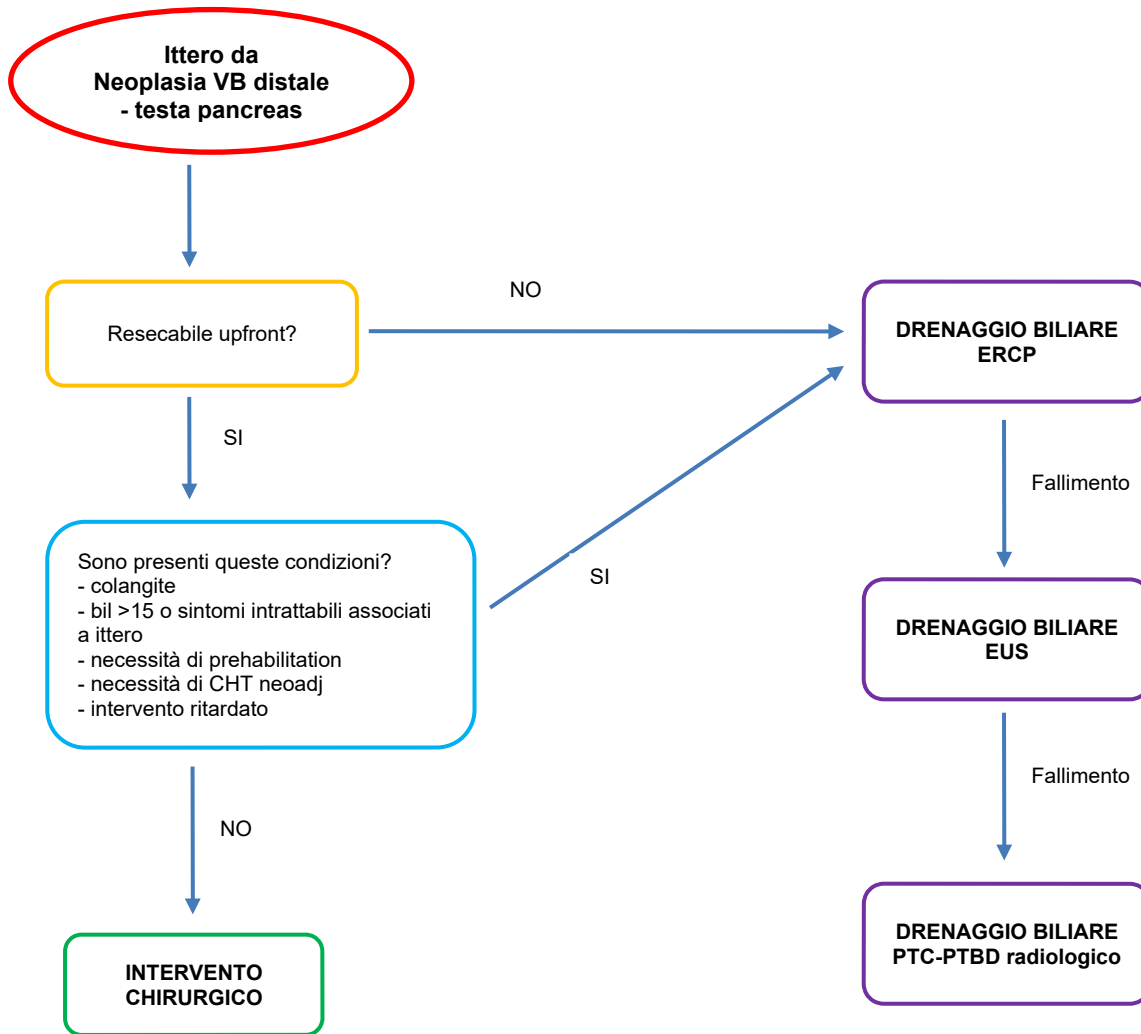
L'ittero, come manifestazione di un tumore della testa del pancreas, rientra tra le forme di ittero ostruttivo dovuto a compressione e/o infiltrazione del tratto distale del coledoco da parte del tumore, con dilatazione di tutto l'albero biliare a monte.

L'Ecografia dell'addome rappresenta l'imaging di primo livello, per documentare la dilatazione delle Vie Biliari (intraepatiche, Extraepatiche, entrambe) e, qualora presente, identificare la sede e la causa dell'ostruzione. Nel caso in cui l'Ecografia non documentasse la dilatazione delle Vie Biliari, l'ipotesi di una colestasi parenchimale (cioè, dovuta ad una patologia del parenchima epatico) va presa in considerazione. In caso di dilatazione biliare all'Ecografia, il paziente va indirizzato ad un esame di II livello, ovvero la Tomografia Computerizzata con mdc dell'addome ed eventualmente la Colangio-RMN (meglio se associata alla Risonanza Magnetica dell'addome superiore con mdc), al fine di identificare e caratterizzare la causa dell'ittero e provvedere alla sua corretta stadiazione. Una volta identificata una patologia neoplastica della testa del pancreas come causa dell'ittero, il passo successivo è verificare se sussiste o meno l'indicazione al drenaggio biliare e, nel caso sussista, pianificare, dopo attenta valutazione, il tipo di drenaggio più idoneo al paziente (che tenga conto della resecabilità o meno della lesione al momento della diagnosi e della sintomatologia associata all'ittero).

FLOW CHART Iter diagnostico dell'ittero nel paziente con neoplasia della testa del pancreas



FLOW CHART Drenaggio Biliare



Gestione dell'ittero: il drenaggio biliare

Il drenaggio biliare può essere realizzato per via endoscopica (Colangio-Pancreatografia Retrograda Endoscopica, ERCP ed Ecoendoscopia, EUS-BD), oppure per via radiologica (Colangiografia Percutanea Transepatica con posizionamento di drenaggio, PTBD) nel caso di fallimento di quello endoscopico.

In commercio esistono numerosi tipi di stent utilizzabili in corso di ERCP, che vengono suddivisi in due grandi gruppi: stent di plastica (plasticstent, PS) e stent metallici autoespandibili (self-expanding metal stent, SEMS). Questi ultimi possono essere a loro volta scoperti (uncovered U-SEMS) o coperti (totalmente o parzialmente, FC-SEMS e PC-SEMS).

Il drenaggio biliare per via ecoendoscopica (EUS-BD) può essere realizzato con approccio extraepatico o intraepatico, la cui trattazione specialistica esula dagli scopi di questo allegato. Il drenaggio con approccio extraepatico può essere realizzato dal duodeno (coledocoduodenostomia ecoendoguidata, EUS-CDS; oppure epaticoduodenostomia ecoendoguidata), mentre quello intraepatico dallo stomaco (epatico gastrostomia ecoendoguidata, EUS-HGS). Si può inoltre ricorrere al drenaggio biliare ecoendoassistito, con tecnica rendez-vous (EUS-RV) con approccio sia extraepatico che intraepatico, per garantire l'accesso alla papilla in caso di fallimento dell'ERCP. Il drenaggio ecoendoguidato della colecisti (EUS-GBD) è stato, recentemente, proposto come terapia rescue in caso di fallimento dei drenaggi biliari ecoendoguidati tradizionali.

Nelle stenosi biliari maligne distali (Colangiocarcinoma distale, tumore solido della testa del pancreas, tumori periampollari) la PTC con PTBD può essere utilizzata in caso di fallimento dell'approccio endoscopico. La Colangiografia Percutanea con posizionamento di drenaggio (PTBD) viene eseguita sotto guida imagingradiologica e prevede, dopo puntura percutanea, l'incannulamento di una diramazione biliare periferica in condizioni di sterilità, seguita dall'inserimento di un filo-guida e la manipolazione del catetere sotto guida fluoroscopica. Il posizionamento finale di uno stent e/o di un drenaggio biliare interno e/o esterno completa la procedura. Il trattamento percutaneo delle lesioni biliari è spesso effettuato in più fasi e può richiedere diverse sessioni per raggiungere gli obiettivi terapeutici. Risultano attualmente in commercio stent metallici autoespandibili coperti o scoperti. Gli stent plastici non sono più utilizzati. La PTC con PTBD trova oggi indicazione certa e confermata, anche come prima istanza, nelle stenosi biliari maligne perilari (Colangiocarcinoma periilare).

Raccomandazioni generali.

Per la gestione dell'ittero e le indicazioni al drenaggio biliare nel paziente con tumore solido della testa del pancreas si fa riferimento alle linee guida più generiche sulla gestione delle stenosi biliari distali (maligne) condividendone gli aspetti pratici con altri tipi di neoplasia, come il colangiocarcinoma distale (vedi PSDTA tumori delle Vie Biliari) e i tumori periampollari.

Tutte le linee guida sono concordi nel raccomandare che il drenaggio biliare, qualora indicato, sia da realizzarsi solamente dopo completa stadiazione della malattia. Soprattutto nei casi candidati all'intervento chirurgico up front, il drenaggio biliare va eseguito in presenza di indicazioni certe e dopo discussione multidisciplinare volta ad identificare la strategia migliore per la realizzazione dello stesso.

Nei pazienti itterici e paucisintomatici con indicazione sia al drenaggio biliare che alla tipizzazione della lesione solida della testa del pancreas, si suggerisce (qualora possibile) l'esecuzione dell'Ecoendoscopia con biopsia (FNA/FNB) e posizionamento di stent biliare con ERCP nella stessa seduta, piuttosto che la ERCP prima e l'Ecoendoscopia dopo. Nei pazienti con colangite acuta e/o significativa sintomatologia associata all'ittero, per i quali diventa prioritario il drenaggio biliare, il ricorso alla ERCP prima e all'Ecoendoscopia dopo è giustificato. I pazienti itterici con tumore solido della testa del pancreas sono spesso paucisintomatici (sintomi comuni sono anoressia, dispepsia, malessere generale, calo ponderale, prurito, piuttosto che dolore intenso o colangite acuta) anche in presenza di valori elevati di Bilirubina. Nei centri in cui non è disponibile l'Ecoendoscopia, tali pazienti vengono solitamente sottoposti a ERCP con brushing biliare e posizionamento di stent biliare di plastica. Poiché l'attendibilità diagnostica del brushing biliare è molto bassa e per iniziare un'eventuale chemioterapia neoadiuvante o palliativa è richiesta la conferma istologica della malignità della lesione, tali pazienti vengono sottoposti successivamente ad una Ecoendoscopia con biopsia. Quando positiva, poi, ripetono l'ERCP per sostituire lo stent di plastica con uno metallico. Quindi, qualora non ci sia urgenza nel realizzare il drenaggio biliare, si raccomanda l'invio del paziente presso un centro di riferimento dove sia possibile eseguire, nella stessa seduta, l'Ecoendoscopia con biopsie e l'ERCP con posizionamento dello stent biliare più idoneo. Poiché la colangite acuta secondaria ad una stenosi biliare maligna non sottoposta precedentemente a drenaggio biliare è un'eventualità non comune, il ritardo nella diagnosi e nel drenaggio biliare in un paziente paucisintomatico è compensato dal fatto che viene evitata una seconda procedura (Ecoendoscopia con biopsia, sostituzione dello stent o entrambi). Nei pazienti con colangite acuta o sintomatologia significativa in cui è prioritario il drenaggio biliare, il ricorso alla ERCP prima dell'Ecoendoscopia è invece giustificato.

Raccomandazioni specifiche.

In caso di carcinoma della testa del pancreas resecabile, le attuali linee guida NON raccomandano il drenaggio biliare preoperatorio di routine (anche al fine di evitare le complicanze e i rischi legati alle metodiche, che potrebbero ritardare l'intervento chirurgico, o rendere il paziente non più candidabile allo stesso).

Il drenaggio biliare viene raccomandato in caso di:

- 1) colangite o sepsi a partenza dalle Vie Biliari;
- 2) sintomi intrattabili legati alla colestasi, come il prurito;
- 3) ittero grave o di lunga durata (Bilirubina > 15 mg/dl);
- 4) pazienti candidati a CT neoadiuvante o per i quali si ipotizza un ritardo di oltre 2 settimane all'intervento chirurgico (per l'ottimizzazione terapeutica di eventuali comorbidità o il miglioramento dello stato nutrizionale).

Qualora indicato, viene raccomandato in prima istanza il drenaggio endoscopico con ERCP. Da sottolineare però, che sono in corso numerosi trials clinici di comparazione tra il drenaggio con EUS in prima istanza rispetto a quello con ERCP, con risultati incoraggianti a favore del primo, con un possibile cambiamento delle attuali raccomandazioni in futuro.

Per quanto riguarda il tipo di stent da utilizzare, si è assistito negli anni ad un cambiamento nelle raccomandazioni da parte delle più autorevoli società di endoscopia digestiva. Storicamente gli stent di plastica (PS) sono stati quelli più utilizzati, sia per ragioni economiche (minore costo) sia per la convinzione che gli stent metallici (SEMS) potessero rendere più difficoltoso l'intervento chirurgico. I PS però hanno solitamente un diametro minore dei SEMS e un rischio di occlusione maggiore (restano pervi, in media, non più di otto settimane rispetto ai 6 mesi dei SEMS, che diventano 9 in caso di U-SEMS), con necessità di sostituzione più frequente e di eventuale interruzione della CT neoadiuvante in corso. Non sussistono, inoltre, evidenze fondate sul fatto che i SEMS aggiungano difficoltà tecniche all'intervento chirurgico (si raccomanda di posizionare l'estremità prossimale dello stent ad almeno 15-20 mm al di sotto della confluenza biliare). E' per questo motivo che le attuali linee guida raccomandano, in prima istanza, l'utilizzo dei SEMS per il drenaggio biliare preoperatorio nel paziente con tumore solido della testa del pancreas, soprattutto nel caso in cui l'intervento chirurgico sia pianificato oltre le due settimane dal drenaggio stesso, o il paziente sia candidato ad una Chemioterapia Neoadiuvante. Riguardo al tipo di stent metallico (SEMS) da utilizzare, i dati attualmente disponibili mostrano un profilo di efficacia, sicurezza e tasso di complicanze sostanzialmente sovrapponibile per gli stent scoperti e coperti, con un profilo di effetti avversi lievemente diverso. Generalmente gli stent coperti (C-SEMS) vengono raccomandati rispetto a quelli scoperti perché facilmente rimuovibili durante l'intervento chirurgico, tenendo conto del rischio potenzialmente aumentato di colecistite associato qualora non si riesca a preservare l'imbocco del dotto cistico. Se si decide di utilizzare stent scoperti (U-SEMS), le linee guida suggeriscono di posizionare l'estremo prossimale dello stent ad almeno 15 mm-20 mm al di sotto della confluenza biliare, al fine di preservare un tratto di dotto biliare integro sufficientemente lungo da consentire il confezionamento dell'anastomosi bilio-enterica. Infine, nonostante l'utilizzo degli stent metallici sia associato ad un rischio potenzialmente maggiore di pancreatite acuta post-ERCP (per l'ostruzione, da parte dello stent, dell'estremità distale del dotto di Wirsung), le attuali linee guida non raccomandano la sfinterotomia di routine prima dell'inserzione dello stent stesso.

In caso di insuccesso con il drenaggio in corso di ERCP, le linee guida raccomandano il ricorso al drenaggio biliare percutaneo (PTBD) o al drenaggio con EUS (EUS-BD), sebbene dati recenti dimostrino una maggiore efficacia di quest'ultimo rispetto al primo.

In caso di carcinoma del pancreas non resecabile (locally advanced e/o metastatic) o borderline resectable si raccomanda, in prima istanza, il drenaggio endoscopico con ERCP (anche a tale riguardo sono in corso numerosi trials clinici di comparazione tra il drenaggio biliare con Ecoendoscopia in prima istanza rispetto a quello con ERCP, con risultati incoraggianti a favore del primo, per cui a breve ci attendiamo un cambiamento delle raccomandazioni attuali).

Per quanto riguarda il tipo di stent, le raccomandazioni sono a favore di quelli metallici autoespandibili (SEMS) rispetto a quelli in plastica (PS). I SEMS mostrano un minore tasso di occlusione (con relativo rischio di colangite) e sostituzione rispetto ai plastici, con minore necessità di ospedalizzazione e di interruzione della CT neoadiuvante o palliativa. Per i pazienti con aspettativa di vita inferiore a tre mesi alcuni endoscopisti preferiscono ancora utilizzare gli stent di plastica per ragioni puramente economiche. Trial clinici randomizzati non hanno però dimostrato alcun vantaggio sul costo totale dei trattamenti (incluso il costo dell'ospedalizzazione) tra gli stent di plastica e quelli metallici anche in questo sottogruppo di pazienti.

In riferimento agli stent metallici (SEMS), allo stato attuale, non ci sono sufficienti evidenze a favore di quelli scoperti (U-SEMS) rispetto a quelli coperti (totalmente o parzialmente FC-SEMS o PC-SEMS). Gli stent scoperti hanno maggiore rischio di occlusione da parte del tessuto (non solo neoplastico) restando peraltro ancorati in modo definitivo nel dotto biliare. Gli stent coperti hanno un maggiore rischio di migrazione, di colecistite e pancreatite legato all'occlusione del dotto cistico e/o del dotto pancreatico da parte delle maglie coperte dello stent stesso.

In caso di insuccesso con il drenaggio in corso di ERCP, anche nel caso di tumore non resecabile o borderline resectable, le linee guida raccomandano il ricorso al drenaggio biliare percutaneo (PTBD) o al drenaggio con EUS (EUS-BD), sebbene dati recenti dimostrino una maggiore efficacia di quest'ultimo rispetto al primo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Elmunzer BJ, Maranki JL, Gomez V, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of biliary strictures. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 405-426.
- 2) Nehme F and Lee J H. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Digestive Endoscopy* 2022; 34: 428-438
- 3) Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidance for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023; 34(11): 987-1002
- 4) Binda C, Trebbi M, Coluccio C, et al. Endoscopic management of malignant biliary obstructions. *Annals of Gastroenterology* 2024; 37: 291-302
- 5) Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy* 2018;50:910-930.