

# La palliazione endoscopica dell'ittero ostruttivo da carcinoma inoperabile del pancreas.



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 473-476

## Nostra esperienza

Girolamo Geraci, Carmelo Sciumè, Franco Pisello, Francesco Li Volsi, Tiziana Facella, Giuseppe Modica

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Dipartimento di Chirurgia d'Urgenza dei Trapianti d'Organo, Sezione di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico (Direttore: prof. G. Modica)

### Endoscopic palliation of obstructive jaundice by inoperable pancreatic cancer: Personal experience

**AIM OF THE STUDY:** *Few patients with pancreatic cancer are eligible for resection. In the remainder, estimation of prognosis is important to optimise various aspects of care, including palliation of biliary obstruction and trial of chemotherapy. The aim is to refer our personal experience about the palliation with endoscopic stenting in patients with unresectable pancreatic cancer.*

**METHODS:** *The Authors reviewed retrospectively 132 patients affected by unresectable pancreatic cancer who underwent palliative interventions with endoscopic stenting from 2000 to 2004.*

**RESULTS:** *Jaundice dramatically decreased in 86% of patients within 36 hours, in 12% within 48 hours and in 2% after two days.*

*As complication were registered 3% of bleeding after endoscopic sphincterotomy, 2% mild acute pancreatitis after-ERCP and in 7% of patients transitory hyperamylasemia.*

*The most frequent late complication was relapse of jaundice or cholangitis for stent clogging (51%) in a variable range from 72.3 to 120.7 days, treated with stent substitution.*

*No mortality ERCP-related was registered.*

**CONCLUSION:** *Resection offers the only potentially curative approach to pancreatic cancer. The majority of patients are either too old, too ill with coexistent disease, or have a tumour that is undoubtedly inappropriate to resect. Thus for the vast majority an endoprosthesis to relieve the jaundice, is the preferred management, after a multidisciplinary approach.*

**KEY WORDS:** Cancer, Endoscopic stenting, Jaundice, Palliation, Pancreatic carcinoma.

## Introduzione

Il carcinoma del pancreas (CP) è la quinta neoplasia per frequenza nel mondo, con 74000 nuovi casi diagnosticati in Europa nel 2000, circa 28000 nuovi casi stimati ogni anno negli USA, ed una mortalità globale di 60000 soggetti / anno. Di questi, la percentuale di soggetti operabili è dell'11-20% nei paesi occidentali e fino al 70% in Giappone<sup>1-3</sup>. Nonostante questi dati, la sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 mesi dalla diagnosi è

del 16, 5 e 4% rispettivamente<sup>4,5</sup>. Sulla base di questi dati, il trattamento palliativo è a tutt'oggi un punto fermo della gestione dei pazienti con neoplasia pancreaticca. Scopo del nostro lavoro è riportare la nostra esperienza nel trattamento endoscopico dell'ittero ostruttivo da CP inoperabile.

## Materiali e metodi

Da Gennaio 2000 a Giugno 2004 sono state eseguite presso la U.O. di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico dell'A.O.U.P. di Palermo, 686 ERCP, e, di queste, 151 (22%) per neoplasie inoperabili della testa del pancreas in 56 uomini e 76 donne (rapporto M:F=0.7) di età compresa tra i 45 ed i 78 anni (media 67.5).

Pervenuto in Redazione Dicembre 2004. Accettato per la pubblicazione Aprile 2005.

Per la corrispondenza: Dott. Girolamo Geraci, Via Francesco Vermiglio 5, 90129 Palermo (e-mail: girgera@tin.it).

I sintomo che più spesso hanno portato i pazienti presso il nostro reparto sono stati l'ittero ingravescente e silente (95%), la perdita di peso (92%), il prurito (87%) ed il dolore sordo a localizzazione epi-mesogastrica (73%).

Sono stati utilizzati duodenoscopi Olympus a visione laterale (TJF-145), sottoposti a routinaria disinfezione mediante lava-disinfetta strumenti mini-EDT (Olympus, Europe). Tutti i pazienti sono stati sottoposti, prima della ERCP, a dosaggio degli indici di colestasi e di funzionalità epatica e pancreatica, ad esame ecotomografico e/o a TC, per confermare la diagnosi.

Dopo avere ottenuto il consenso informato, tutti i pazienti sono stati trattati con sfinterotomia biliare pre- via colangiografia e posizionamento di endoprotesi biliare in sedazione (petidina cloridrato 1 mg/kg e.v. + midazolam 0.05-0.1 mg/kg e.v.) e sotto monitoraggio elettrocardiografico, pulsossimetrico e capnografico.

Abbiamo posizionato protesi tipo tipo Amsterdam o Huibregtse (diametro 10 Fr, lunghezza 7 o 9 cm).

In 3 casi, a causa della mancata incannulazione della via biliare, siamo ricorsi alla tecnica del rendez-vous endoscopico-transparietoepatico<sup>6</sup> ed in 2 casi, a causa della reiterata incannulazione del dotto pancreatico principale di Wirsung, abbiamo eseguito un pre-cut dopo aver temporaneamente posizionato una endoprotesi nel Wirsung stesso<sup>7</sup>.

Al follow-up precoce (entro 30 giorni) abbiamo perso 19 pazienti, deceduti per cachessia neoplastica, che sono stati quindi esclusi dallo studio.

## Risultati

Il posizionamento endoscopico di una endoprotesi biliare ha permesso il decremento della bilirubina diretta e degli indici di colestasi in 114 (86%) dei 132 pazienti a 36 ore, in 15 (12%) a 48 ore ed in 3 pazienti (2%) dopo la quarantottesima ora.

Tra le complicanze precoci, abbiamo riscontrato 5 casi di sanguinamento dalla breccia sfinterotomica (3%), 3 casi di pancreatite acuta post-ERCP di grado lieve (2%), trattate con terapia medica, antiproteasi e digiuno, 10 casi di iperamilasemia transitoria post-ERCP (7%).

I pazienti sono stati dimessi alla stabilizzazione delle loro condizioni cliniche e, alla dimissione, è stato prescritto un trattamento giornaliero con Levofloxacina 500 mg per os e Acido Ursodesossicolico 450 mg per os per 60 giorni.

Non si è registrata alcuna mortalità precoce o tardiva ERCP-correlata.

Il follow-up è proseguito in regime ambulatoriale con la valutazione clinica, degli indici di colestasi ed ecografia, ogni mese per i primi 6 mesi, poi ogni 3 mesi per i mesi successivi, o nel sospetto di segni di occlusione protesica (ittero, dolore, colangite, febbre).

La complicanza tardiva osservata con maggiore frequen-

za è stata la ostruzione protesica o la sua dislocazione, avvenute in 68 pazienti (51%) in un range di tempo variabile da 72.3 a 120.7 giorni, trattata con sostituzione della endoprotesi in regime di Day Surgery.

Va ricordato anche che in 12 soggetti (9%) non è stato possibile sostituire la protesi per l'insorgenza di una stenosi duodenale (successiva alla prima ERCP) invalicabile da compressione ab estrinseco da parte della neoplasia cefalopancreatica: in questi pazienti è stato necessario l'intervento chirurgico di gastro-entero-anastomosi e derivazione bilio-digestiva dopo avere temporaneamente decompresso la via biliare per via trans-parietoepatica.

## Discussione

Il CP localmente avanzato non metastatico ha una sopravvivenza mediana di 6-10 mesi, a fronte di una mediana di sopravvivenza di 3-6 mesi per la malattia metastatica. Solo l'11-20% dei pazienti affetti da CP si presenta con malattia localizzata e resecabile<sup>16</sup>.

I fattori più importanti nella scelta dell'approccio terapeutico al CP sono lo stadio del tumore e le condizioni cliniche generali del paziente<sup>8</sup>: in soggetti giovani, con neoplasie in stadio iniziale e con buona performance status (soltanto il 20% dei pazienti), il trattamento chirurgico rimane sempre il "golden standard" ma la chirurgia radicale in pazienti affetti da CP è attuabile solo in pazienti in stadio I (T1-T2 N0 M0) ed, in parte, in stadio II (T1 N1 M0), sempre con indici di sopravvivenza a 5 anni dal 15-20%; in tutti gli altri casi, lo scopo del trattamento è solo quello di ridurre la sintomatologia e fornire una buona qualità di vita<sup>2,9</sup>, cioè quello di eseguire una palliazione.

All'inizio degli anni '80 (Sohendra e Reynders-Frederix) fu proposto il posizionamento di protesi endoscopiche in caso di neoplasia inoperabile della testa del pancreas, sulla base di un trial randomizzato che mostrò una minore incidenza di complicanze, statisticamente significativa, rispetto alla inserzione percutanea dello stent<sup>10</sup>.

I risultati del trattamento dell'ittero ostruttivo per via endoscopica, confrontati successivamente con la derivazione chirurgica, sono sovrapponibili<sup>2</sup>, ma l'atto endoscopico, come si può evincere dai dati della letteratura, oltre che dalla nostra esperienza, è gravato da minore morbilità e mortalità, presenta tempi di degenza e costi inferiori e non è condizionato da fattori di rischio quali la iperbilirubinemia e la malnutrizione<sup>16</sup>.

Il posizionamento endoscopico di uno stent in materiale plastico ha successo nel 90-95% dei casi, è associato a complicanze ERCP-correlate (pancreatite acuta, emorragia, colangite, perforazione duodenale) nel 7-20% dei casi, ha una mortalità ERCP-correlata dell'1.3%, una mortalità a 30 giorni del 12% ed una mediana di sopravvivenza di 4.9 mesi<sup>8,11-13</sup>.

L'insorgenza successiva di una stenosi duodenale non è stata, nella nostra esperienza, fattore limitante l'accesso

TABELLA I - Trial clinici randomizzati che comparano lo stenting endoscopico vs bypass chirurgico <sup>8</sup>

	Sheperd, 1988		Andersen, 1989		Dowsett, 1990		Smith, 2004	
	Stent	Chirurgia	Stent	Chirurgia	Stent	Chirurgia	Stent	Chirurgia
Pazienti	23	25	25	25	65	62	101	103
Successo	82%	92%	96%	88%	94%	94%	92%	92%
Complicanze	30%	56%	36%	20%	23%	50%	11%	29%
Mortalità 30 gg	9%	20%	20%	24%	6%	15%	8%	15%
Degenza (gg)	5	13	26	27	11	15	19	26
Recidiva ittero/colangite	30%	0	0	0	17%	3%	36%	2%
Sopravvivenza (gg)	22	18	12	14	22	16	21	26

TABELLA II - Criteri di reseccabilità delle neoplasie cefalopancreatiche <sup>16</sup>

Stadio	TNM	Criteri clinici e radiologici
<i>Reseccabile</i>	T1 N0 M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumore limitato al pancreas</li> <li>• Assenza di metastasi linfonodali</li> <li>• Assenza di malattia a distanza</li> </ul>
<i>Localmente avanzato</i>	T1-2 N0-1 M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumore esteso direttamente a duodeno, dotti biliari, retroperitoneo</li> <li>• Assenza di metastasi linfonodali o metastasi ai linfonodi di I livello</li> <li>• Assenza di malattia a distanza</li> </ul>
<i>Malattia metastatica</i>	T1-3 N0-2 M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumore esteso direttamente a stomaco, colon, milza, omento, mesocolon, vasi portali, arteria celiaca, arteria epatica comune, arteria e vena mesenterica superiore</li> <li>• Assenza di metastasi linfonodali o metastasi ai linfonodi di II livello</li> </ul>
<i>Malattia generalizzata</i>	T2-3 N3 M0-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasi ai linfonodi di III livello</li> <li>• Metastasi a distanza</li> </ul>

alla papilla di Vater in maniera determinante, essendo da noi utilizzata la tecnica del Rendez-Vous <sup>6</sup> o il drenaggio trans-parietoepatico o, come ultima scelta, il confezionamento di una anastomosi gastro-digiunale e bilio-digestiva.

Ittero ostruttivo e colangite possono ricorrere nel 50% dei soggetti trattati con endoprotesi biliari in plastica: di questo processo (clogging) sono responsabili enzimi batterici che deconiugano la bilirubina, causano la precipitazione di sali di calcio e creano strati di sludge che ostruiscono progressivamente la protesi. Per fare fronte a questa complicanza, si sono somministrati antibiotici ad escrezione biliare e coleretici per rendere, con successo, la bile meno densa e allungare la emivita di una protesi. Se questo non fosse possibile, è sufficiente, così come nella nostra esperienza, monitorare il paziente e sostituire la protesi ai primi segni di aumento degli indici di colestasi o di dilatazione delle vie biliari, prima che si instauri un quadro colangitico <sup>14</sup>.

Le più costose ma non rimosibili protesi metalliche autoespandibili si mantengono pervie per più tempo ed il loro posizionamento è preferibile in soggetti con aspettativa di vita maggiore di 6 mesi, anche se a tutt'oggi non esiste un consenso assoluto all'uso di queste protesi, se non in casi selezionati, a causa della crescita tumorale all'interno della protesi <sup>15,16</sup>.

## Conclusioni

Il posizionamento di stent in materiale plastico per via endoscopica in soggetti affetti da CP in operabile è in grado di risolvere completamente l'ittero ed il prurito, riducendo la sintomatologia dispeptica e migliorando l'appetito. La risoluzione dell'ittero migliora anche la performance psicologica dell'individuo e del nucleo familiare, consentendo inoltre di praticare la chemioterapia antitumorale non effettuabile con valori di bilirubinemia > 5 mg %.

Lo stenting endoscopico della via biliare va quindi annoverato tra gli strumenti che mirano a garantire una migliore qualità di vita a soggetti affetti da neoplasie inoperabili del pancreas.

## Riassunto

INTRODUZIONE: Pochi pazienti affetti da neoplasia pancreatica possono essere sottoposti a resezione con intento curativo. In tale ottica, una stima prognostica è importante nella scelta del trattamento ideale, compresa la palliazione della ostruzione biliare e la chemioterapia. Scopo del lavoro è riportare la nostra esperienza sulla palliazione endoscopica dell'ittero ostruttivo da neoplasia pancreatica inoperabile mediante stenting.

**METODI:** Abbiamo valutato retrospettivamente 132 pazienti affetti da carcinoma inoperabile del pancreas, sottoposti a stenting endoscopico della via biliare extraepatica dal 2000 al 2004.

**RISULTATI:** L'ittero si è rapidamente ridotto entro 36 ore dal posizionamento dello stent nell'86% dei pazienti, a 48 ore nel 12% e dopo la 48<sup>a</sup> ora nel rimanente 2%. Tra le complicanze precoci, abbiamo registrato dei casi di sanguinamento post-sfinterotomia (3%), pancreatite acuta post-ERC di grado moderato (2%) ed iperamilasemia transitoria (7%). La complicanza tardiva più frequente è stata la ricomparsa dell'ittero o la colangite per ostruzione o deposizionamento della endoprotesi, in un range variabile da 72.3 a 120.7 giorni, trattato con la sostituzione dello stent.

Non abbiamo registrato mortalità ERCP-correlata

**CONCLUSIONI:** La resezione chirurgica è l'unico metodo potenzialmente curativo del carcinoma del pancreas, ma la maggioranza dei pazienti o sono troppo anziani o con gravi comorbidità o la neoplasia non è più resecabile con intento curativo. In tali casi, il posizionamento endoscopico di uno stent biliare costituisce il migliore metodo di trattamento dell'ittero, sempre dopo un approccio multidisciplinare.

## Bibliografia

- 1) Barkin JS, Goldstein JA: *Diagnostic approach to pancreatic cancer*. Gastroenterol Clin North Am, 1999; 28(3):709-22.
- 2) De Braud F, Cascinu S, Gatta G: *Cancer of pancreas*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2004; 50:147-55.
- 3) Greenlee R, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M: *Cancer statistics, 2001*. CA Cancer J Clin, 2001; 51:15-36.
- 4) Michaud DS: *The epidemiology of pancreatic, gallbladder, and other biliary tract cancers*. Gastrointest Endosc, 2002; 56(6):195-2000.
- 5) Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV: *Factors influencing survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer*. Am J Surg, 1991; 161:120-25.
- 6) Sciumè C, Geraci G, Pisello F, Li Volsi F, Facella T, Modica G: *La tecnica del Rendez-Vous: nostra esperienza*. Ann Ital Chir, (in press).
- 7) Sciumè C, Geraci G, Pisello F, Facella T, Licata A, Modica G.: *Lo stenting pancreatico: attualità e prospettive*. Acta Chir Mediterr, 2004; 20:11-14.
- 8) Das A, Sivak Jr MV: *Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer*. Cancer Control, 2000; 7(5):452-57.
- 9) Cleary SP, Gryfe R, Guindi M: *Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: Analysis of actual 5-year survivors*. J Am Coll Surg, 2004;198(5):722-31.
- 10) Speer AG, Cotton PB, Russell RC: *Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice*. Lancet,1987; 2:57-62.
- 11) Naggar E, Krag E, Matzen P: *Endoscopically inserted biliary endoprotheses in malignant obstructive jaundice. A survey of the literature*. Liver 1990; 10:321-24.
- 12) Russell RCG: *Palliation of pain and jaundice: an overview*. Ann Onc, 1999; 10(4):165-69.
- 13) Conio M, Demarquay JF, De Luca L, Marchi S, Dumas R. *Endoscopic treatment of pancreatico-biliary malignancies*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2001; 37:127-35.
- 14) Sciumè C, Geraci G, Pisello F, Facella T, Li Volsi F, Modica G: *Prevenzione dell'occlusione delle protesi biliari mediante somministrazione di levofloxacin e acido ursodesossilico*. Chir It, 2004; 56:24-31.
- 15) Cotton PB: *Metallic mesh stents: Is the expense worth the expense?* Endoscopy, 1992; 24(5):421-23.
- 16) Hawes RH, Xiong Q, Waxman I, Chang KJ, Evans DB, Abbruzzese JL: *A multispecialty approach to the diagnosis and management of pancreatic cancer*. Am J Gastroenterol, 2000; 95:17-31.