

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

**Dottorato di Ricerca in
Chirurgia epatobiliopancreatica e gastroenterologica avanzata
e fisiopatologia dell'apparato digerente**

Ciclo XXV

**ENDOSCOPIA OPERATIVA O CHIRURGIA ENDOSCOPICA?
NUOVI ORIZZONTI NEL TRATTAMENTO MINI-INVASIVO
DELLE PATOLOGIE BENIGNE, MALIGNI E BORDERLINE
DELL'APPARATO DIGERENTE**

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Mario Sianesi

Tutor:

Chiar.mo Prof. Paolo Dell'Abate

Dottorando: Gabriele Regina

A mia moglie Samantha

A nostro figlio Lorenzo

INDICE

INTRODUZIONE	4
ASPORTAZIONE ENDOSCOPICA DI LESIONI MUCOSE BENIGNE, MALIGNHE E BORDERLINE DELL'APPARATO DIGERENTE	5
Endoscopic mucosal resection (EMR)	6
<i>Tecnica</i>	6
<i>Indicazioni</i>	7
<i>Vantaggi</i>	8
<i>Limiti</i>	8
Endoscopic Submucosal Dissection (ESD)	8
<i>Tecnica</i>	8
<i>Indicazioni</i>	12
<i>Vantaggi</i>	15
<i>Limiti</i>	15
Nuove frontiere nel percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma esofageo: il ruolo di EMR e ESD	15
EMR ed ESD: convergenze e divergenze tra Oriente e Occidente	18
<i>EMR ed ESD esofago-gastriche</i>	19
<i>EMR ed ESD colo-rettali</i>	20
ANASTOMOSI BILIO-DIGESTIVE CON TECNICA INTERAMENTE ENDOSCOPICA	23
Indicazioni	24
Coledocoduodenostomia endoscopica EUS-guidata	25
<i>Tecnica</i>	25
<i>Vantaggi</i>	26
<i>Limiti</i>	26
Epaticogastrostomia endoscopica EUS-guidata	27
<i>Tecnica</i>	27
<i>Vantaggi</i>	28
<i>Limiti</i>	28
Confronto tra tecniche	28
Presente e futuro	29
MIOTOMIA ESOFAGEA ENDOSCOPICA PER ACALASIA	31
Selezione dei pazienti	32
Esami strumentali	33
Aspetti anestesiológicos	34
Tecnica	34
Trattamento postoperatorio	37
POEM <i>versus</i> miotomia secondo Heller laparoscopica: un tentativo di confronto	38
POEM e malattia da reflusso gastroesofageo	40
<i>Training in POEM</i>	41
POEM: una visione d'insieme	42
ESPERIENZA PERSONALE	43
CONCLUSIONE: ENDOSCOPIA OPERATIVA O CHIRURGIA ENDOSCOPICA?	45
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUZIONE

La ricerca di una minore invasività, associata al costante miglioramento dei risultati clinici, ha fortemente caratterizzato la chirurgia moderna, in modo particolare a partire dalle ultime decadi del secolo scorso.

Infatti, sul finire degli anni '70, con l'avvento dell'endoscopia flessibile a fibre ottiche, divenne possibile eseguire procedure non solo diagnostiche, ma anche operative, sulle alte e basse vie digerenti, mentre dal 1990 cominciò ad affermarsi in modo sempre crescente la chirurgia laparoscopica (e con essa le altre tecniche videoscopiche), che rese possibile l'esecuzione di interventi sempre più complessi ad addome chiuso, riducendo drasticamente per il paziente trauma chirurgico, stress perioperatorio e tempi di recupero. Naturalmente, questi enormi passi, che hanno rivoluzionato il modo di concepire la chirurgia, sono stati resi possibili dall'avvento di nuove tecnologie che hanno seguito di pari passo, per non dire anticipato, le nuove metodiche operatorie.

Al giorno d'oggi, tuttavia, l'avvento di nuove tecniche non può avvenire senza controllo; ogni innovazione deve rispondere a requisiti di sicurezza e riproducibilità, ed inoltre deve dimostrare un'efficacia pari o superiore alle tecniche preesistenti. Inoltre, la fase di sperimentazione deve essere approvata da un comitato etico e seguire tutte le tappe necessarie per avvenire in sicurezza e con l'attendibilità indispensabile alla validazione dei risultati.

Nel campo dell'endoscopia operativa, si è assistito negli ultimi anni ad una vera e propria "esplosione" di nuove metodiche, che hanno letteralmente "invaso" alcuni campi che erano, fino ad un'epoca recentissima, appannaggio esclusivo della chirurgia. Descrivere tutte le innovazioni affermatesi, anche soltanto nel nuovo millennio, richiederebbe interi volumi: nella presente trattazione ci limiteremo, pertanto, a prendere in considerazione tre campi di applicazione di queste nuove tecniche, che ci sembra opportuno raggruppare sotto la definizione di "chirurgia endoscopica", in quanto superano ampiamente, come vedremo, i confini "tradizionali" dell'endoscopia operativa.

Analizzeremo pertanto, in ordine temporale: 1) asportazione di lesioni mucose benigne e maligne mediante resezione endoscopica della mucosa (EMR) o dissezione endoscopica sottomucosa (ESD); 2) creazione di anastomosi bilio-digestive con tecnica interamente endoscopica; 3) miotomia esofagea endoscopica per acalasia.

ASPORTAZIONE ENDOSCOPICA DI LESIONI MUCOSE BENIGNE, MALIGNNE E BORDERLINE DELL'APPARATO DIGERENTE

Il primo campo di applicazione dell'endoscopia operativa fu la polipectomia endoscopica, cioè l'asportazione di polipi, inizialmente peduncolati e, successivamente, anche sessili. Alla metà degli anni '90, venne introdotta la tecnica dello scollamento sottomucoso mediante infiltrazione di soluzione salina¹, la cosiddetta "saline polipectomy" (Figura 1). A partire da questa tecnica, si svilupparono negli anni successivi due ulteriori metodiche: la resezione di lesioni piatte della mucosa (EMR, *endoscopic mucosal resection*) e l'asportazione *en-bloc*, con intento di radicalità, di lesioni mucose ampie o di documentata malignità (purché confinate alla mucosa) mediate dissezione della sottomucosa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*). Entrambe queste metodiche furono ideate e sviluppate in Giappone, paese che vanta una tradizione endoscopica unica al mondo e che, per motivi epidemiologici (alta incidenza di *early gastric cancer*), garantisce ai centri endoscopici un alto volume di pazienti.

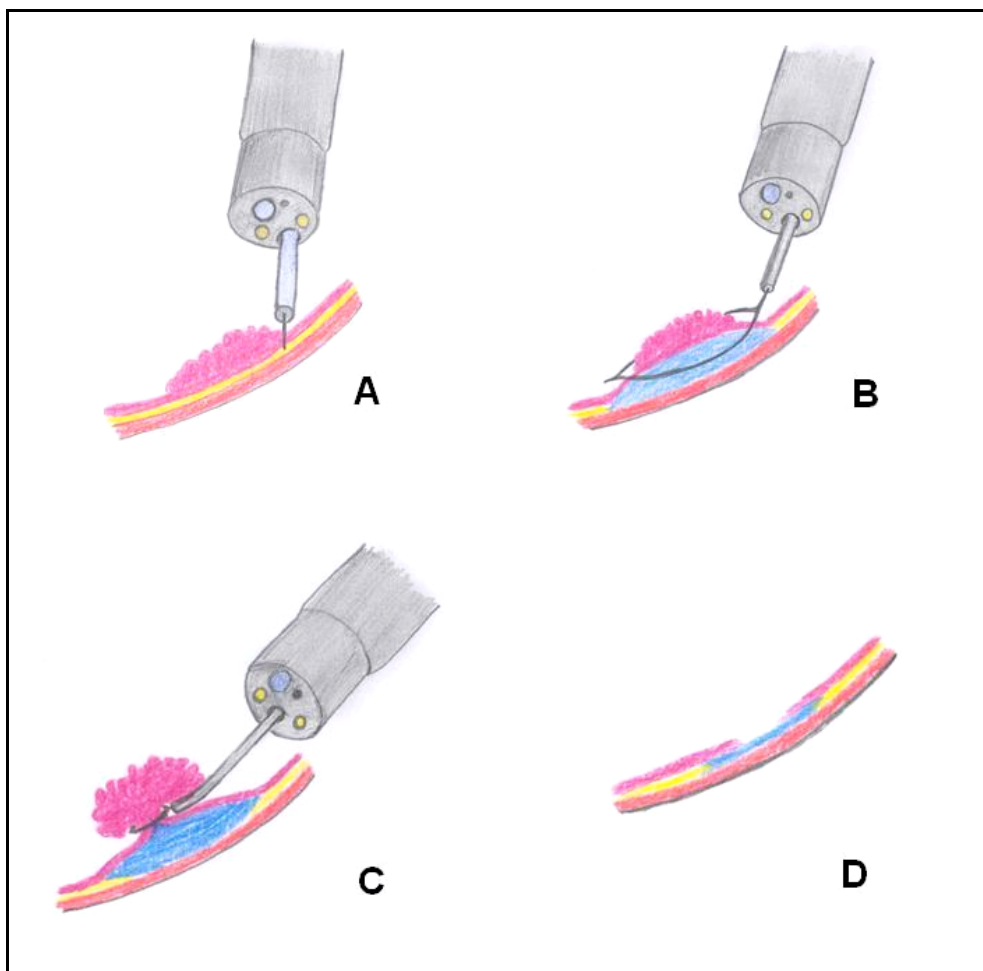


Figura 1.
Polipectomia endoscopica di polipo piatto, previa infiltrazione sottomucosa di soluzione salina ("saline polipectomy").

- A) Infiltrazione sottomucosa di soluzione salina addizionata di colorante vitale.**
- B) Posizionamento dell'ansa diatermica attorno al polipo.**
- C) Diatermo-coagulazione alla base del polipo.**
- D) Risultato finale.**

Endoscopic mucosal resection (EMR)

Tecnica

La resezione endoscopica della mucosa (EMR) consiste nell'asportazione mediante ansa diatermica, *en-bloc* oppure a frammenti (*piecemeal*), di lesioni mucose dopo scollamento delle stesse dalla sottomucosa mediante infiltrazione di una opportuna soluzione (Figura 2). Inizialmente veniva utilizzata a tale scopo semplice soluzione salina (fisiologica), addizionata di colorante vitale (blu di metilene), mentre successivamente vennero introdotti altri tipi di soluzioni² (idrocolloidi, glicerolo), anch'esse addizionate di opportuni coloranti (blu di metilene, indaco carminio) ed eventualmente di adrenalina per favorire l'emostasi. La metodica può avvalersi efficacemente dell'utilizzo di un cappuccio (*cap*) trasparente, fissato all'estremità dell'endoscopio, che riveste una doppia ed importante funzione: garantisce una distanza minima tra l'endoscopio ed il campo operatorio, necessaria per una corretta visualizzazione della lesione e per la gestione dell'ansa coagulatrice; una volta posizionata l'ansa attorno alla lesione, permette, mediante l'aspirazione della lesione stessa all'interno del cappuccio, una più efficace presa dell'ansa con asportazione di una maggior quantità di tessuto.

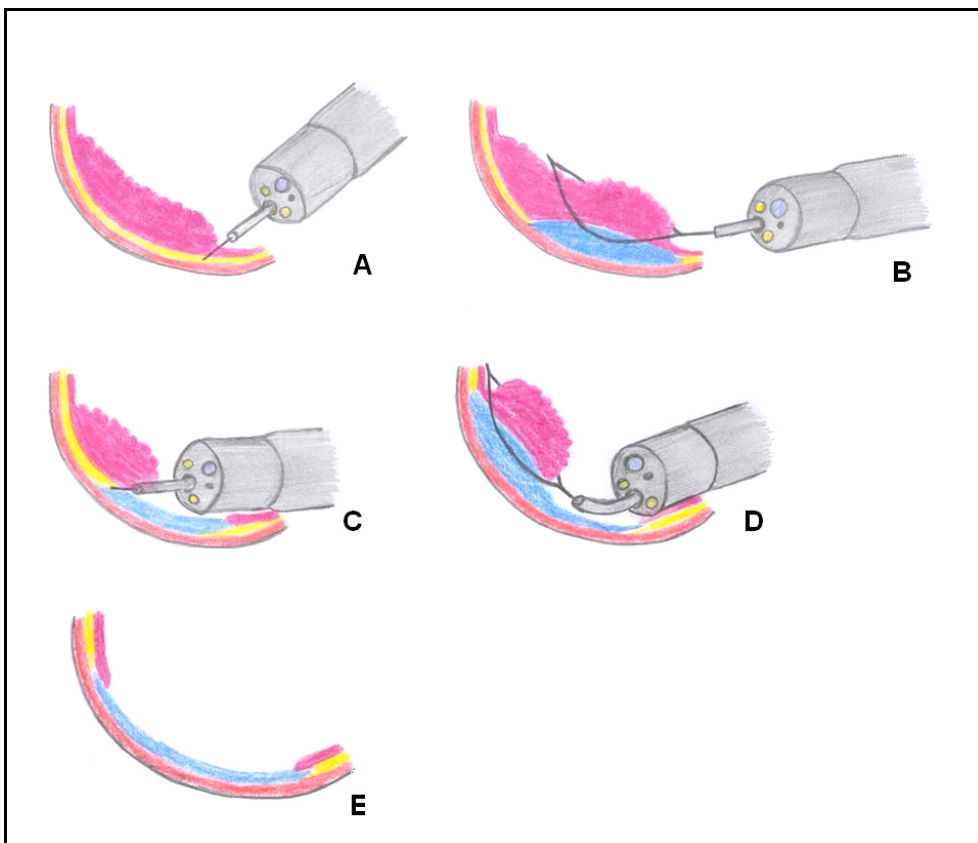


Figura 2.
Endoscopic mucosal resection (EMR) di ampio polipo piatto.

- A) Infiltrazione sottomucosa di soluzione salina (o colloidale) addizionata di colorante vitale.**
- B) Resezione con ansa diatermica della prima porzione del polipo.**
- C) Nuova infiltrazione sottomucosa.**
- D) Resezione con ansa diatermica della porzione rimanente del polipo.**
- E) Risultato finale.**

Indicazioni

Attualmente, le indicazioni universalmente riconosciute per l'EMR sono³: carcinoma dell'esofago e dello stomaco confinati alla mucosa; neoplasia intraepiteliale di alto grado (HGIN, *high-grade intraepithelial neoplasia*) su esofago di Barrett; adenomi dell'ampolla di Vater; lesioni adenomatose piatte o depresse del colon-retto. L'EMR può inoltre essere utilizzata a scopo diagnostico, allo scopo di eseguire macrobiopsie nella stadiazione locale delle neoplasie epiteliali.

Pur essendo nata e stata sviluppata in Giappone per il trattamento delle precancerosi gastriche, grazie all'efficacia dimostrata nel trattamento dell'esofago di Barrett (condizione relativamente rara in Giappone), questa tecnica ha conosciuto ampia diffusione anche nei Paesi occidentali, ampliando conseguentemente le proprie indicazioni. Per quanto riguarda l'esofago di Barrett, è ormai consolidata l'indicazione ad utilizzare un endoscopio con tecnologia NBI (*narrow-band imaging*), che permette una miglior visualizzazione delle lesioni ed una più precisa individuazione dei margini delle stesse, migliorando in tal modo l'efficacia dell'EMR. La nuova frontiera nella diagnosi e nel trattamento dell'esofago di Barrett è rappresentata dall'applicazione della microscopia in vivo⁴ con tecnologia pCLE (*probe-based Confocal Laser Endomicroscopy*, microscopia a fluorescenza con minisonde confocali), che ha dimostrato un'ottima attendibilità diagnostica e la capacità di guidare la successiva scelta terapeutica⁵).

Un campo particolare di applicazione dell'EMR è quello del carcinoide del retto: uno studio comparativo eseguito su pazienti con carcinoide del retto di dimensioni inferiori a 1 cm, quindi con rischio metastatico praticamente nullo, ha dimostrato che l'EMR con cappuccio trasparente (*cap-assisted*) è superiore all'EMR tradizionale ed anche all'ESD in termini di efficacia clinica, durata della procedura e complicanze intraoperatorie⁶.

In casi selezionati, qualora si sospetti la permanenza di tessuto neoplastico residuo dopo EMR, oppure nel caso di insorgenza di lesioni metacrone dopo EMR, è possibile applicare metodiche complementari di ablazione come la terapia fotodinamica, la coagulazione con argon plasma o l'ablazione con radiofrequenze. Tuttavia, è bene limitare quanto possibile l'impiego di queste tecniche, in quanto nessuna di esse consente l'analisi istopatologica della lesione trattata; è in ogni caso fortemente raccomandato uno stretto follow-up endoscopico e biptico.

Vantaggi

L'EMR è una tecnica di provata efficacia, sicura, con tempi operatori relativamente brevi. L'ampio spettro di indicazioni ed il basso tasso di complicanze fanno sì che in ogni centro endoscopico vi sia un volume di pazienti da sottoporre ad EMR sufficiente per la formazione degli operatori, con una curva di apprendimento piuttosto veloce. Nell'approccio a questa metodica è opportuno, in linea generale, iniziare la propria *learning curve* con le lesioni più facilmente aggredibili, nelle sedi dove il rischio di perforazione è minore (retto, antro gastrico), per poi affrontare situazioni progressivamente più impegnative.

Un altro vantaggio dell'EMR è rappresentato dai costi contenuti, in quanto lo strumentario necessario è quello generalmente disponibile presso qualsiasi centro endoscopico (*cap* trasparente, ago per infiltrazione, ansa diatermica).

Limiti

I principali limiti dell'EMR sono rappresentati dall'impossibilità di asportare *en-bloc* lesioni di grandi dimensioni e dalla difficoltà ad ottenere un preciso controllo dei margini di resezione, cui può conseguire l'asportazione incompleta di alcune lesioni, oppure l'asportazione non necessaria di tessuto sano⁷.

Endoscopic submucosal dissection (ESD)

Tecnica

Questa metodica venne introdotta, nei primi anni del terzo millennio, per superare le limitazioni dell'EMR, particolarmente nel trattamento di lesioni neoplastiche intraepiteliali di grandi dimensioni dello stomaco. Oltre alla strumentazione necessaria per l'EMR, l'ESD richiede l'utilizzo di particolari strumenti taglienti (elettrobisturi monopolare) ed emostatici (pinza coagulante). L'asportazione della lesione avviene in tre tempi (Figura 3): 1) infiltrazione di una opportuna soluzione nella sottomucosa per sollevare la lesione dalla *muscularis propria*; 2) incisione della mucosa (*precutting*) lungo il perimetro della lesione; 3) dissezione del tessuto connettivo sottomucoso al di sotto della lesione fino alla completa exeresi della stessa⁸.

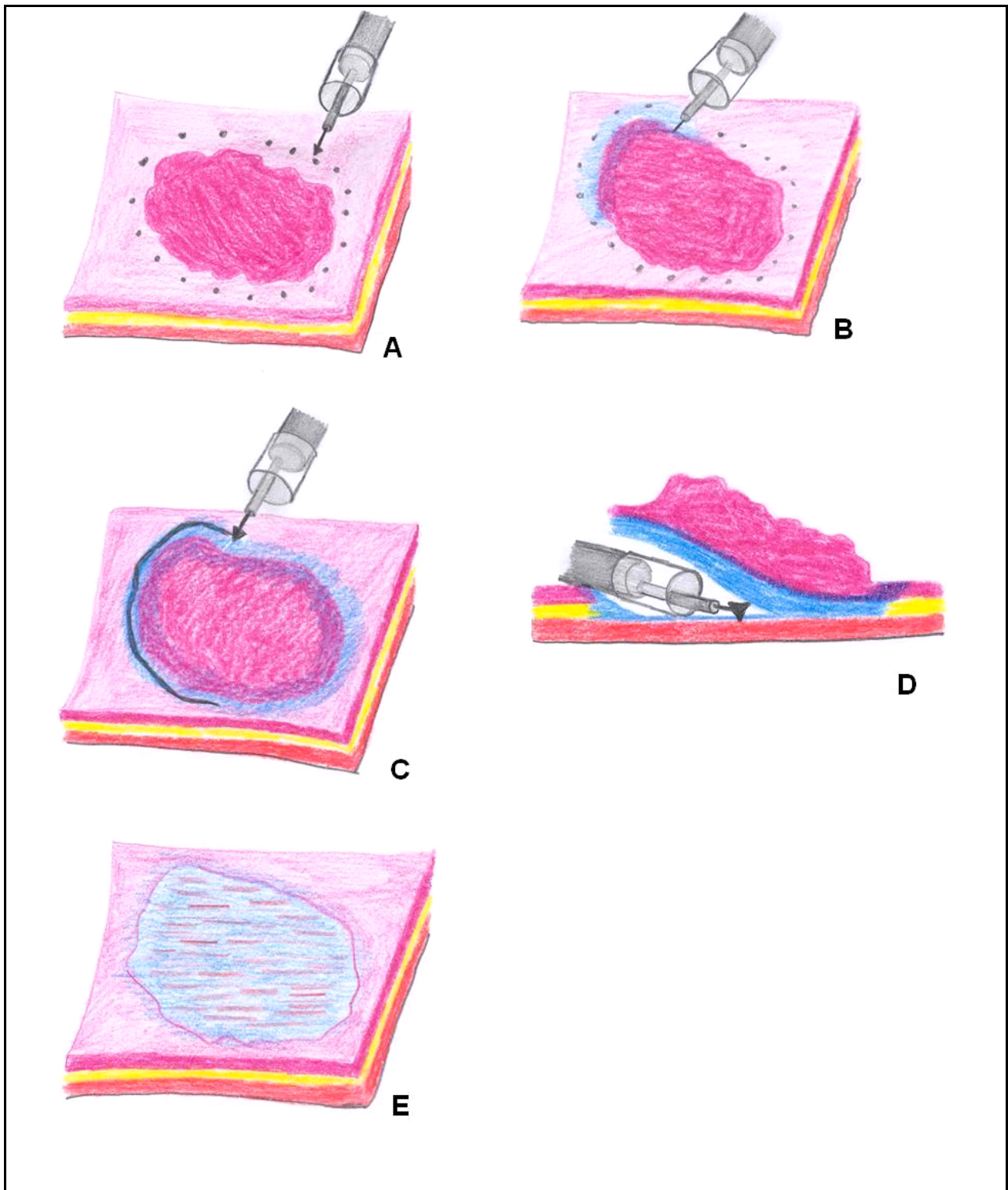


Figura 3. Endoscopic submucosal dissection (ESD) di ampio polipo piatto, *lateral-spreading*.

- A) Marcatura dei margini della lesione.**
- B) Infiltrazione sottomucosa di soluzione colloidale addizionata di colorante vitale.**
- C) Incisione circonferenziale della mucosa con accesso alla sottomucosa.**
- D) Dissezione della sottomucosa.**
- E) Risultato finale.**

Esistono numerose varianti tecniche relative all'ESD, per quanto riguarda sia il materiale utilizzato che lo svolgimento della procedura. In linea generale, viene utilizzato un endoscopio operatore a doppio canale, con possibilità di flusso d'acqua continuo; esternamente all'endoscopio è consigliabile l'impiego di un *overtube* flessibile, che garantisce maggiore stabilità durante la procedura e la possibilità di estrarre e reintrodurre l'endoscopio senza perdere il campo operatorio. Sulla punta dell'endoscopio è presente un *cap* trasparente identico a quello usato per l'EMR. La soluzione utilizzata per sollevare la lesione è generalmente di tipo colloidale (glicerolo, acido ialuronico o simili), addizionata di adrenalina e colorante vitale (indaco carminio o blu di metilene). Gli strumenti di dissezione sono rappresentati da un elettrobisturi monopolare, con punta conica o triangolare, e da una pinza coagulante che permette la coagulazione selettiva dei vasi della sottomucosa prima della sezione degli stessi. Oltre a questi strumenti, possono essere utilizzati, nelle varie fasi della procedura, anche tutti gli altri accessori di uso comune in endoscopia operativa: ansa diatermica, clip emostatiche, rete per il recupero della lesione asportata, eccetera.

La lesione viene dapprima sollevata con infiltrazione della sottomucosa, quindi circondata con un'incisione della mucosa condotta a circa 5 mm dai propri margini macroscopici. La dissezione inizia generalmente dal versante orale (per le lesioni delle alte vie digerenti) o da quello anale (per quelle colo-rettali); fanno eccezione a questa regola lesioni situate in posizioni particolari (fondo gastrico, cieco, retto inferiore, ecc.) per cui può essere vantaggioso iniziare la dissezione dal versante più lontano (rispetto all'operatore), lavorando con l'endoscopio in posizione di retroversione. Durante la dissezione della mucosa, vengono individuati e selettivamente coagulati e sezionati i vasi sanguigni maggiori. Quando la dissezione è stata completata, il tessuto asportato viene recuperato mediante una comune rete per polipi o per corpi estranei. È utile poter individuare il corretto orientamento del pezzo asportato mediante marcatura (per esempio con elettrocauterio, oppure con clip) di uno dei margini.

È stata recentemente proposta una metodica per la chiusura del difetto mucoso dopo asportazione della lesione, al fine di ridurre l'incidenza di emorragia e perforazione. Si tratta della sutura del difetto in doppio strato mediante clip emostatiche⁹ (Figura 4): una prima serie di clip viene posizionata a livello della sottomucosa, lungo l'asse maggiore del difetto mucoso, determinando una plicatura della sottomucosa in modo da avvicinare i margini del difetto; una seconda serie di clip viene posizionata, negli spazi tra le clip

precedenti, a chiudere il difetto mucoso. A tre mesi dalla procedura, si osserva la completa riepitelizzazione del difetto, con eliminazione di tutte le clip.

Per quanto riguarda gli aspetti anestesiológicos, l'ESD può essere eseguita sia in profonda sedoanalgesia (associazione di sedativi e analgesici per via endovenosa), sia in anestesia generale, a seconda della durata prevista della procedura, della sua complessità, della *compliance* del paziente.

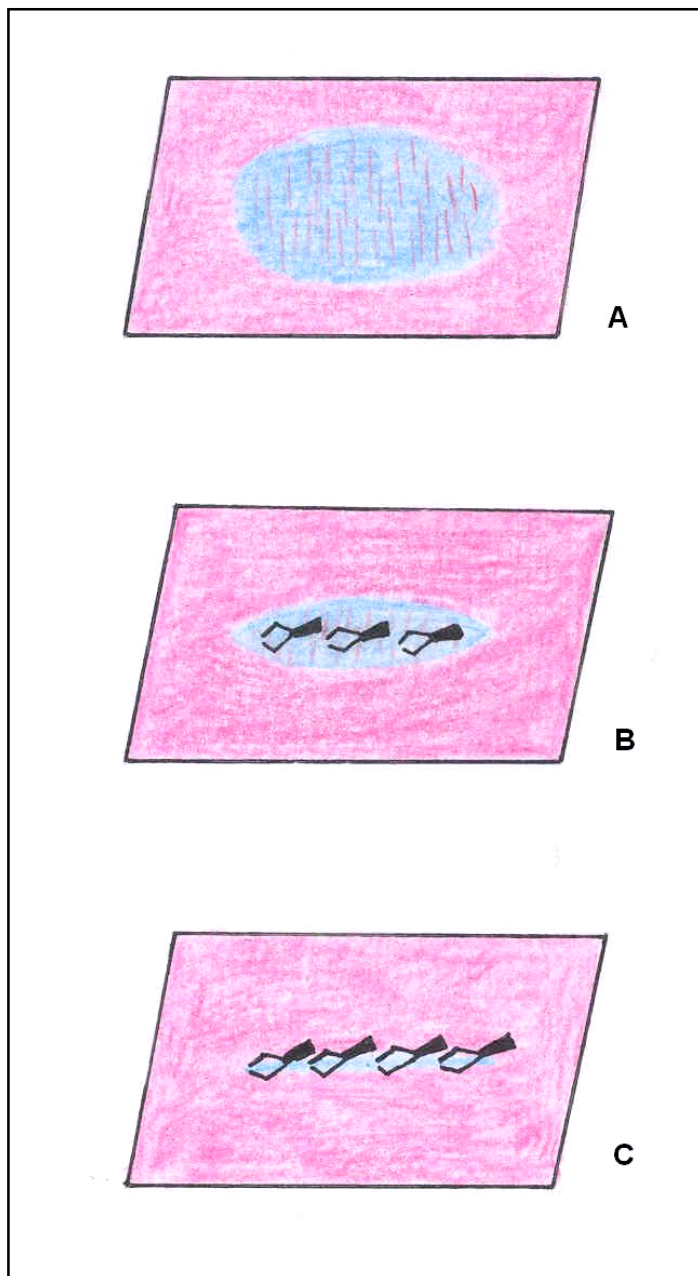


Figura 4.
Sutura in duplice strato di ampio difetto successivo a ESD.

- A) Difetto muco-sottomucoso.**
- B) Avvicinamento dei margini del difetto mediante applicazione di una prima serie di clip a livello sottomucoso.**
- C) Chiusura completa del difetto mediante applicazione di una seconda serie di clip a livello mucoso.**

Indicazioni

Nata per il trattamento dell'*early gastric cancer*, l'ESD ha conosciuto un rapido sviluppo che in pochi anni ne ha ampliato notevolmente le indicazioni. In linea generale, vi è indicazione ad eseguire una ESD quando: 1) si ritiene che l'EMR non riesca a trattare la lesione in modo adeguato; 2) il rischio di metastasi linfonodali sia nullo o prossimo allo zero; 3) il rischio di complicanze (emorragia, perforazione) sia ragionevolmente basso.

Le neoplasie squamocellulari dell'esofago, sia di alto che di basso grado, compreso il carcinoma in situ (M1), se limitate alla mucosa (intraepiteliali), non possono avere per definizione metastasi linfonodali; pertanto il trattamento idoneo per queste lesioni è rappresentato dall'EMR volta all'asportazione di tutto il tessuto patologico, anche in modo frammentario (*piecemeal*).

Il carcinoma squamocellulare dell'esofago infiltrante la lamina propria (M2) comporta un rischio di metastasi linfonodali estremamente basso¹⁰, mentre se la neoplasia raggiunge la *muscularis mucosae* (M3) o lo strato superficiale della sottomucosa (SM1) l'interessamento linfonodale è presente nel 9,3% e nel 19,6% dei casi; queste percentuali sono però notevolmente inferiori nel caso di neoplasie di diametro inferiore a 5 mm, con istotipo ben differenziato e senza infiltrazione linfovaskolare¹¹. Alla luce di questi dati, nei pazienti con neoplasie M2, oppure M3 o SM1 con caratteristiche favorevoli, che non vogliano essere sottoposti ad esofagectomia o che non siano idonei all'intervento chirurgico, è indicata l'ESD seguita da stretto *follow-up* endoscopico e radiologico. L'asportazione endoscopica di lesioni occupanti più di tre quarti della circonferenza del lume comporta con alta frequenza lo sviluppo di stenosi cicatriziale¹², in genere trattabile endoscopicamente con dilatazioni ripetute o posizionamento di stent.

Per le neoplasie insorte su esofago di Barrett, valgono gli stessi principi sopra esposti: le forme intraepiteliali, quindi senza interessamento linfonodale, vengono efficacemente trattate mediante EMR ed eventuale successiva applicazione di tecniche di ablazione endoscopica (radiofrequenze, argon plasma, laser); le forme con interessamento superficiale della sottomucosa (SM1), cioè che non superano i 500 micron dalla *muscularis mucosae*¹³, hanno un rischio di metastasi linfonodali estremamente basso e possono pertanto beneficiare dell'ESD.

Le neoplasie epiteliali pre-maligne dello stomaco, cioè gli adenomi gastrici, non hanno mai metastasi linfonodali; si può optare per un semplice *follow-up* endoscopico ma, per il considerevole rischio di degenerazione maligna (soprattutto per le lesioni con depressione

centrale o con displasia di alto grado all'esame istologico su biopsia), nella maggior parte dei casi è consigliabile l'asportazione endoscopica: a questo scopo l'EMR, anche con tecnica *piecemeal*, appare sicura ed efficace.

Per quanto riguarda l'early gastric cancer (carcinoma gastrico che non supera la sottomucosa, indipendentemente dallo stato linfonodale¹⁴), il rischio di metastasi linfonodali è basso nei seguenti casi: 1) adenocarcinoma intramucoso, differenziato, senza segni di ulcerazione, di qualsiasi dimensione; 2) adenocarcinoma intramucoso, differenziato, con ulcerazione, di dimensioni <3 cm; 3) adenocarcinoma intramucoso, scarsamente differenziato, senza ulcerazione, di dimensioni <2 cm; 4) adenocarcinoma differenziato, con infiltrazione superficiale della sottomucosa (<500 micron dalla *muscularis mucosae*), di dimensioni <3 cm. In tutte queste situazioni sarebbe teoricamente applicabile l'ESD, ma in realtà un'indicazione corretta alla dissezione sottomucosa è presente soltanto nella prima e (in modo meno definito) nell'ultima; infatti, la presenza di ulcerazione rende difficoltosa l'individuazione di un piano di clivaggio tra tessuto sano e patologico, con frequente permanenza in sede di residuo tumorale, mentre un'istologia scarsamente differenziata comporta di per sé un rischio di metastasi linfonodali non trascurabile.

Le neoplasie epiteliali pre-maligne del duodeno (compresi gli adenomi ampollari) e dell'intestino tenue non comportano metastasi linfonodali e vengono pertanto efficacemente trattate mediante EMR. L'ESD risulta, a questo livello, assai difficoltosa sia per la vivace peristalsi che per l'alto rischio di perforazione; attualmente non esistono, pertanto, chiare indicazioni a questa metodica.

Le neoplasie epiteliali pre-maligne colo-rettali, prive di metastasi linfonodali, vengono efficacemente trattate per via endoscopica. La resezione *en-bloc* delle lesioni non è considerata necessaria, anche se alcune osservazioni suggeriscono una maggiore frequenza di recidiva locale dopo asportazione *piecemeal*; in linea generale, quando tecnicamente possibile, l'EMR rappresenta l'approccio ottimale.

Il carcinoma del colon-retto, se intramucoso ed in assenza di infiltrazione linfovaskolare, comporta un rischio di metastasi linfonodali assai basso e rientra anch'esso, pertanto, fra le indicazioni all'EMR. Qualora la lesione sia estesa alla porzione superficiale della sottomucosa (<1000 micron al di sotto della *muscularis mucosae*), e comunque in assenza di infiltrazione linfovaskolare, è indicato invece un approccio più radicale, rappresentato dall'ESD. Le caratteristiche endoscopiche predittrici di interessamento della sottomucosa sono: lesioni depresse; tumori ad estensione laterale (*laterally spreading*) di tipo non

granulare; tumori vegetanti di grandi dimensioni. Per quanto riguarda la sede, sicuramente l'ESD risulta molto più agevole e sicura nel retto, per la posizione extraperitoneale, la fissità e il maggior spessore di parete di tale organo, con un tasso di complicanze decisamente inferiore rispetto ai restanti tratti colici; l'ESD del colon viene infatti attualmente eseguita solo in pochi centri ad alta specializzazione.

Il carcinoide del retto, se di dimensioni inferiori a 2 cm, comporta un basso rischio metastatico e può pertanto rientrare nelle indicazioni all'ESD.

L'applicazione dell'ESD ai tumori sottomucosi dell'apparato gastrointestinale, compresi i GIST (*gastro-intestinal stromal tumors*), è ancora in fase iniziale. Dai dati preliminari, sembra che le lesioni originanti superficialmente alla *muscolaris propria*, se di dimensioni inferiori a 2 cm, siano efficacemente trattabili con questa metodica (enucleazione endoscopica).

Nella Tabella 1 vengono riportate le indicazioni alla EMR e alla ESD secondo l'orientamento attuale della letteratura scientifica in materia.

Patologia	EMR	ESD
Carcinoma dell'esofago M1	+++	-
Carcinoma dell'esofago M2	++	++
Carcinoma dell'esofago M3	-	+++
Carcinoma dell'esofago SM1	-	++
Esofago di Barrett con displasia di basso grado	+++	-
Neoplasia intraepiteliale di alto grado su esofago di Barrett	+++	+/-
Adenocarcinoma SM1 su esofago di Barrett	-	++
Early gastric cancer intramucoso	+	+++
Early gastric cancer con infiltrazione superficiale della sottomucosa	-	++
Adenomi dell'ampolla di Vater	+++	-
Adenomi piatti del colon-retto confinati alla mucosa	+++	+/-
Adenomi del colon retto con infiltrazione superficiale della sottomucosa, depressi, <i>laterally spreading</i> o vegetanti di grandi dimensioni	+/-	+++
Carcinoide del retto	+++	++
GIST < 2 cm	-	+ (?)

Tabella 1. Indicazioni ad EMR e ESD.

Vantaggi

I due principali vantaggi che caratterizzano l'ESD consistono nel superamento dei limiti dell'EMR; l'ESD consente infatti una precisa individuazione dei margini della lesione e l'asportazione *en-bloc* della stessa³. Un terzo vantaggio, non trascurabile, consiste nella possibilità di resecare anche lesioni con caratteristiche ulcerative (naturalmente quando la probabilità di interessamento linfonodale è prossima a zero)⁸. In tal modo, l'ESD si propone come valida metodica alternativa alla chirurgia nel campo delle lesioni *borderline* dell'apparato gastrointestinale, evitando al paziente lo stress perioperatorio ed i rischi connessi ad un intervento chirurgico resettivo tradizionale. Tra gli aspetti tecnici, sono da sottolineare: 1) la possibilità di eseguire la dissezione sotto visione diretta, al contrario dell'EMR in cui, dopo aver chiuso l'ansa diatermica, la resezione avviene alla cieca; 2) la possibilità di eseguire un'emostasi più accurata e selettiva, grazie all'individuazione e coagulazione dei singoli vasi della sottomucosa.

Limiti

Come ogni metodica caratterizzata da maggiore complessità della precedente, anche l'ESD, a fronte dei vantaggi sopra esposti, presenta rispetto all'EMR maggiori problematiche di tipo generale, che possono essere così riassunte: necessità di strumentario specifico; costi più elevati; tempi operatori più lunghi; indicazioni più selettive, cui consegue un minor numero di pazienti da trattare e una più difficoltosa diffusione della tecnica; curva di apprendimento più lenta. Oltre a questi aspetti, si devono considerare gli svantaggi specifici connaturati a questa tecnica: maggior rischio di perforazione; rischio di disseminazione neoplastica anche in caso di microperforazione; impossibilità di valutare istologicamente l'interessamento linfonodale, condizionante la necessità di un adeguato follow-up laboratoristico, radiologico ed ecoendoscopico.

Nuove frontiere nel percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma esofageo: il ruolo di EMR e ESD

Per i recenti progressi nella diagnosi, nella stadiazione, e nel trattamento del carcinoma esofageo, il ruolo dell'EMR e dell'ESD nel percorso diagnostico-terapeutico di questa patologia merita un approfondimento a parte.

La settima edizione della stadiazione TNM del carcinoma squamocellulare dell'esofago^{15,16} pubblicata dall'UICC nel 2000 ha posto particolare attenzione nella classificazione degli stadi precoci della malattia. In particolare, i carcinomi superficiali dell'esofago sono stati suddivisi in carcinomi *in situ* (Tis) e tumori T1. Le lesioni T1 vengono a loro volta classificate in T1a e T1b, a seconda che interessino solo la mucosa o invadano la sottomucosa. Le lesioni T1a comprendono le sottocategorie M1 (carcinoma intraepiteliale), M2 (interessamento della lamina propria), M3 (interessamento della *muscularis mucosae*). Parallelamente, i tumori T1b vengono suddivisi in SM1, SM2 ed SM3 a seconda che l'infiltrazione neoplastica raggiunga il terzo superficiale, il terzo medio o il terzo profondo della sottomucosa (Figura 5).

Il rischio di metastasi linfonodali per le categorie sopra elencate è il seguente¹⁷: M1 0%; M2 3,3%; M3 12,2%; SM1 26,5%; SM2 35,8%; SM3 45,9%. Sulla base di questi dati, le attuali linee-guida per il trattamento del carcinoma superficiale dell'esofago sostengono la presenza di un'indicazione assoluta all'EMR o all'ESD per i tumori M1 ed M2, mentre l'indicazione è relativa nel caso dei tumori M3 ed SM1: in queste ultime due categorie, infatti, l'indicazione al trattamento endoscopico è limitata ai pazienti ad alto rischio operatorio.

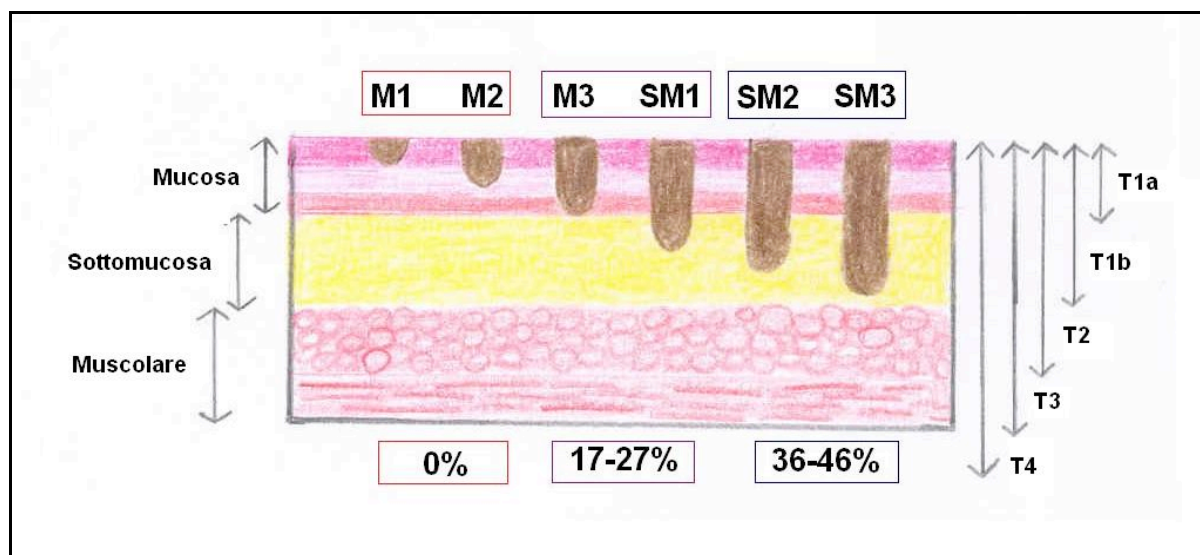


Figura 5. Classificazione delle neoplasie squamocellulari dell'esofago in stadio iniziale e corrispondente rischio di metastasi linfonodali.

Il ruolo della chirurgia endoscopica non è tuttavia solo terapeutico, ma anche diagnostico; o, meglio, questa metodica, caratterizzata da una precisa connotazione terapeutica, ma al

tempo stesso figlia dell'endoscopia diagnostica, si pone esattamente "a ponte" tra fase diagnostica e terapeutica del carcinoma squamocellulare superficiale dell'esofago¹⁸.

Il percorso diagnostico ormai consolidato per il carcinoma squamocellulare dell'esofago è di tipo integrato, prevedendo la compartecipazione di molteplici metodiche: endoscopia tradizionale, endoscopia a banda stretta (NBI, *narrow-band imaging*), ecoendoscopia (EUS, *endoultrasonography*), ecografia cervicale e addominale, tomografia computerizzata (TC) cervico-toraco-addominale, tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET), utilizzo delle ultime due metodiche in modo simultaneo ed integrato (TC/PET). Esami di impiego non routinario, perché gravati da maggiore invasività, sono la biopsia con ago sottile (FNAB, *fine-needle aspiration biopsy*) sotto guida ecoendoscopica e la linfografia.

L'endoscopia a banda stretta è sicuramente l'esame che per primo permette di sospettare un carcinoma superficiale dell'esofago, grazie all'identificazione di un reticolo capillare tortuoso intrapapillare¹⁹ (*intrapapillary capillary loop pattern*). L'ecoendoscopia, eventualmente integrata dalla FNAB, è invece l'esame più attendibile per la diagnosi di metatasi linfonodali loco-regionali; per quanto riguarda le metastasi linfonodali a distanza le metodiche più affidabili sono l'ecografia cervicale, la TC, la FDG-PET e la TC/PET. Se il sospetto di carcinoma superficiale dell'esofago viene confermato istologicamente e se vengono escluse metastasi linfonodali dagli opportuni esami di stadiazione, è corretto procedere (se tecnicamente possibile) con l'asportazione endoscopica della neoplasia mediante EMR o ESD: la scelta tra queste due metodiche dipende dalla profondità stimata di infiltrazione tumorale, con una preferenza per l'EMR in caso di lesioni M1, per l'ESD in caso di lesioni M3 e SM1, indifferente per le lesioni M2; la decisione è comunque soggettiva, in quanto non vi sono ancora linee-guida definite in materia.

Dopo la procedura endoscopica, il percorso diagnostico-terapeutico non è certo concluso: infatti, alla luce del referto istopatologico sulla lesione asportata, la neoplasia viene ristadiata (*restaging*) in modo più approfondito, in particolare per quanto riguarda il parametro T. In caso di lesioni con un rischio concreto di metastasi linfonodali (M3, SM1) o in caso di positività dei margini di resezione, tradizionalmente il paziente viene indirizzato all'intervento chirurgico; tuttavia, è in corso uno studio clinico sul trattamento di questi pazienti solo mediante terapia adiuvante (chemioterapia con 5-fluorouracile + radioterapia 41,4-50,4 Gy) che, stando ai risultati preliminari, promette risultati simili a quelli della chirurgia²⁰.

L'ultima frontiera in materia è rappresentata dalla ricerca del linfonodo sentinella²¹. Partendo dal presupposto che, similmente ad altri tipi di cancro, anche il carcinoma dell'esofago mostra un pattern sequenziale di diffusione linfatica, si è sperimentata l'iniezione di un tracciante (colorante vitale o liquido radioattivo) nella sede della lesione, con successiva ricerca del linfonodo captante. Questa ricerca si avvale di varie metodiche: FNAB sotto guida TC, mediastinoscopia²², TC-linfografia²³); una volta accertata la negatività o la positività del linfonodo sentinella, il percorso diagnostico-terapeutico procede di conseguenza (semplice follow-up, terapia adiuvante, chirurgia), naturalmente sulla base di una valutazione complessa includente anche tutti i restanti parametri relativi alla neoplasia ed al paziente.

EMR ed ESD: convergenze e divergenze tra Oriente e Occidente

Entrambe queste metodiche sono nate ed hanno conosciuto il proprio sviluppo nei Paesi orientali (Giappone e Cina). Questo fatto è imputabile a vari ordini di motivi: 1) di tipo storico: la tradizione endoscopica che può vantare il Giappone è unica al mondo, con centri di primissimo livello dove avviene in modo costante la formazione di nuovi endoscopisti; 2) di tipo geografico: l'alta incidenza di neoplasie gastriche ha spinto il Giappone all'applicazione di programmi di screening volti alla diagnosi delle neoplasie gastriche in fase iniziale, e successivamente al loro trattamento, che ha rappresentato il primo campo di applicazione di EMR ed ESD; l'alto numero di pazienti favorisce d'altra parte la formazione degli endoscopisti; la presenza di centri di riferimento (come quello di Shanghai in Cina) fa sì che l'alto volume di pazienti trattati renda più breve la curva di apprendimento; 3) di tipo tecnologico: alcune tra le principali ditte produttrici di materiale per endoscopia sono giapponesi, ma negli ultimi anni anche l'industria cinese sta emergendo in questo campo; questo significa pronta disponibilità delle tecnologie emergenti, collaborazione tra centri endoscopici e ditte produttrici, finanziamenti per la ricerca.

Ben presto, tuttavia, sia l'EMR che (in minor misura) l'ESD hanno varcato i confini dell'Oriente ed hanno conosciuto una rapida diffusione nei Paesi occidentali, divenendo appannaggio di numerosi centri endoscopici di primo livello. Nell'applicazione di queste metodiche vi è certamente una base di nozioni ed accorgimenti tecnici condivisa tra

Oriente ed Occidente, ma si riscontrano anche alcune differenze, che è bene conoscere quale arricchimento culturale reciproco e stimolo per ulteriori innovazioni.

Risulta utile, a tale proposito, per evidenziare le convergenze e le divergenze nell'applicazione di queste metodiche, operare una distinzione tra alte e basse vie digerenti.

EMR ed ESD esofago-gastriche

Se si digita “*endoscopic submucosal dissection*” sul motore di ricerca *PubMed*, ci si rende immediatamente conto di come le pubblicazioni in materia provengano per oltre il 90% dall'Oriente. Questa discrepanza riconosce cause complesse, come più sopra accennato, ma tra esse un ruolo prevalente è certamente ricoperto dagli aspetti epidemiologici. Infatti, mentre l'EMR, nata inizialmente per il trattamento delle precancerose gastriche e delle fasi iniziali del carcinoma gastrico²⁴ (condizioni con incidenza di gran lunga superiore in Oriente), ha comunque conosciuto una rapida diffusione in Occidente grazie alla sua applicazione nel trattamento dell'esofago di Barrett, l'ESD fatica ad affermarsi per il ristretto numero di pazienti da trattare; infatti in Occidente i pazienti candidabili ad una ESD gastrica sono senz'altro molto meno numerosi che in Oriente, mentre l'ESD esofagea per esofago di Barrett è tecnicamente molto impegnativa, con risultati tutto sommato sovrapponibili a quelli ottenuti con la più sicura e collaudata EMR; tutto ciò risulta, in Occidente, nell'appiattimento della *learning curve*, che rappresenta il principale ostacolo alla diffusione dell'ESD.

Per quanto riguarda le indicazioni, vi è accordo riguardo all'applicazione di queste metodiche negli stadi iniziali delle neoplasie epiteliali (intraepiteliali o estese fino alla lamina propria), mentre l'asportazione endoscopica delle neoplasie infiltranti la *muscularis mucosae* o lo strato superficiale della sottomucosa, quale alternativa alla chirurgia tradizionale, è pressoché esclusiva dell'Oriente.

Analizzando gli aspetti tecnologici, si osserva come la maggior parte delle innovazioni provenga dall'Oriente; sebbene la tecnica di base sia simile (anche se non completamente standardizzata) in tutto il mondo, l'Oriente ha dimostrato senz'altro una maggior intraprendenza ed apertura mentale nell'introduzione di miglioramenti, naturalmente supportata dalla collaborazione con le ditte produttrici della strumentazione.

Una particolare innovazione sperimentata con successo presso l'Università di Tokushima²⁵ è rappresentata dalla tecnica "cross-counter" (Figura 6): essa consiste nel posizionamento di una clip emostatica, alla quale è stato fissato un filo da sutura che corre lungo l'endoscopio, a livello del bordo prossimale della lesione; applicando una leggera tensione al filo, si esercita sulla lesione una trazione che favorisce lo scollamento e la dissezione, con riduzione dei tempi operatori e della percentuale di complicanze.

Comunque, alla luce della superiorità dimostrata dall'ESD nel trattamento delle lesioni gastriche, è auspicabile una maggior diffusione di questa metodica anche in Occidente, frutto di una più stretta collaborazione fra i centri endoscopici occidentali ed orientali, e volta alla ricerca di uno standard tecnico applicabile in tutto il mondo³.

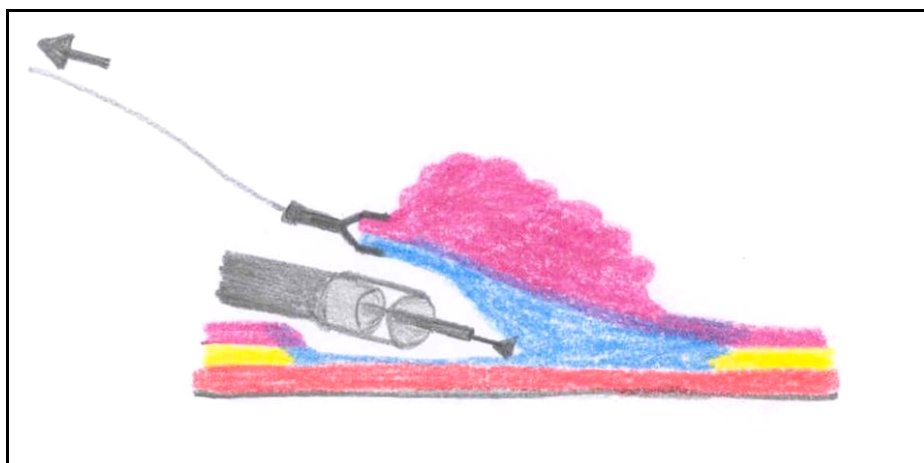


Figura 6. Tecnica "cross-counter".

Posizionamento di clip connessa ad un filo da sutura sul bordo della lesione ed applicazione di una controtrazione per facilitare la dissezione della sottomucosa.

EMR ed ESD colo-rettali

L'EMR è ormai accettata ed impiegata tanto in Oriente quanto in Occidente per il trattamento delle lesioni precancerose colo-rettali; per quanto riguarda i carcinomi in stadio iniziale, con basso rischio di metastasi linfonodali, in Occidente l'indicazione è ancora dibattuta, in quanto una considerevole parte degli endoscopisti preferisce tuttora inviare il paziente all'intervento chirurgico. La tecnica dell'EMR è comunque ben standardizzata, con alcune differenze - dal significato comunque limitato - che sembrano dipendere più dall'esperienza dei singoli centri che dalla loro ubicazione geografica.

Il discorso è radicalmente diverso per l'ESD²⁶. Questa metodica, infatti, nata per il trattamento delle precancerosi gastriche e di alcuni carcinomi gastrici in stadio precoce, per motivi epidemiologici (ma non solo, come sopra esposto) viene applicata in modo molto più frequente e statisticamente più rilevante in Oriente. Questo fa sì che pochi

endoscopisti occidentali abbiano familiarità con questa tecnica e che in Occidente la *learning curve* per l'ESD sia molto più piatta.

L'ESD colo-rettale è, inoltre, molto più impegnativa dal punto di vista tecnico e gravata da un maggior tasso di perforazione ed emorragia. Tuttavia, questa metodica risulta sicuramente superiore all'EMR nell'asportazione *en-bloc* di lesioni anche di grandi dimensioni e con segno del sollevamento negativo. Per questo in Oriente, negli ultimi anni, l'ESD colo-rettale ha conosciuto ampia diffusione, soprattutto grazie alla presenza di numerosi endoscopisti già esperti in ESD gastrica. Altri fattori, tuttavia, giocano a favore dell'Oriente: la popolazione orientale tende ad avere un colon di lunghezza inferiore e meno mobile rispetto a quella caucasica²⁷, fatto che si traduce in una minore difficoltà tecnica; anche la presenza di aderenze post-infiammatorie o post-chirurgiche è inferiore nella popolazione orientale.

Per quanto riguarda gli aspetti tecnici, le differenze non riguardano tanto la fase operativa, quanto la preparazione alla procedura e il materiale utilizzato: in Occidente la preparazione intestinale viene somministrata a partire da 24 ore prima della procedura, spesso al domicilio del paziente, mentre in Oriente avviene poche ore prima della procedura, se possibile già in ambiente ospedaliero; la sedazione profonda viene ottenuta in Occidente con propofol, in Oriente con midazolam e meperidina: in tal modo il paziente è più collaborante e può essere fatto ruotare durante la procedura; in Oriente vengono generalmente usati endoscopi di diametro e lunghezza inferiori e, nel caso di lesioni prossimali, l'impiego dell'*overtube* è pressoché costante; le soluzioni utilizzate per sollevare la lesione sono caratterizzate da una più duratura permanenza *in situ* (glicerolo, acido ialuronico) rispetto a quelle utilizzate in Occidente; negli USA né il glicerolo né l'acido ialuronico sono approvati per utilizzo sottomucoso.

Recentemente, sempre in Giappone, sono state introdotte varianti tecniche volte a migliorare ulteriormente la tecnica dell'ESD. In particolare, merita una menzione la tecnica "*cross-counter*" con *overtube* a pallone di ampio diametro²⁸. Questa metodica si prefigge di superare una delle maggiori difficoltà dell'ESD colo-rettale, cioè l'assenza di una controtrazione sul lembo mucoso durante lo scollamento. Varie tecniche sono state proposte a questo scopo, tra cui l'utilizzo contemporaneo di un secondo endoscopio di diametro sottile²⁹. La tecnica *cross-counter*, come per l'ESD gastrica, prevede invece il posizionamento di una clip emostatica sul lembo mucoso sul versante anale della lesione; la clip è fissata ad un filo da sutura, tramite il quale può essere esercitata la controtrazione

necessaria. L'associazione di questo accorgimento all'utilizzo di un *overtube* di ampio diametro, dotato di pallone per impedirne la migrazione durante la procedura, rende la metodica particolarmente sicura ed efficace, soprattutto nel trattamento delle lesioni del colon prossimale.

Resta in ogni caso da sottolineare come il successo di queste procedure endoscopiche dipenda dall'abilità e dall'esperienza nell'uso delle tecniche e delle strumentazioni endoscopiche di volta in volta più appropriate³⁰: una delle maggiori limitazioni alla diffusione dell'ESD in Occidente è rappresentata infatti dall'esiguo numero di centri con esperienza e volume di pazienti tali da diventare veri e propri "*training centers*".

ANASTOMOSI BILIO-DIGESTIVE CON TECNICA INTERAMENTE ENDOSCOPICA

Il posizionamento di un drenaggio o di una endoprotesi biliare in corso di colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) rappresenta tutt'oggi il *gold standard* nel trattamento delle stenosi neoplastiche inoperabili della via biliare principale³¹. Esiste però una serie di situazioni in cui il drenaggio biliare endoscopico transpapillare non è possibile: stenosi pilorica o duodenale, impossibilità di incannulare la via biliare principale, pregressa chirurgia delle alte vie digerenti (gastrectomia, gastroresezione sec. Billroth II, duodenocefalopancreasectomia). In questi casi, l'alternativa terapeutica è rappresentata dal drenaggio biliare transepatico percutaneo o dalla creazione di un'anastomosi bilio-digestiva per via chirurgica. Entrambe queste soluzioni presentano comunque importanti svantaggi: nel primo caso la presenza di un drenaggio biliare esterno con perdita di sali biliari, nel secondo la morbilità e la mortalità associate ad un intervento chirurgico.

Negli ultimi anni si è affermata una nuova possibilità terapeutica, rappresentata dalla creazione di anastomosi bilio-digestive per via endoscopica. Questa tecnica prende le mosse dall'integrazione tra due differenti metodiche. La prima, introdotta sul finire degli anni '80, è rappresentata dal drenaggio interno per via endoscopica delle pseudocisti pancreatiche con creazione di una pseudocisto-gastrostomia o pseudocisto-duodenostomia^{32,33}. La seconda, più recente, è l'introduzione dell'ecografia endoscopica (ecoendoscopia o endoultrasonografia, EUS), tecnica che consente l'esecuzione simultanea di una endoscopia e di una ecografia endoluminale con sonde ad alta frequenza (5-10 MHz), con la possibilità di effettuare anche procedure interventistiche EUS-guidate³⁴. Partendo da questi presupposti, all'inizio del nuovo Millennio è stata sperimentata con successo dal Prof. Giovannini e Colleghi³⁵⁻³⁶ una nuova tecnica, consistente nella creazione di un'anastomosi bilio-digestiva sotto guida EUS per via totalmente endoscopica. Il vantaggio principale di questa metodica risiede nella minore invasività - e quindi nella minore mortalità e morbilità - rispetto al drenaggio transepatico percutaneo e alla derivazione bilio-digestiva per via chirurgica; inoltre, la possibilità di drenare la bile a livello del bulbo duodenale o dello stomaco risulta in una situazione certamente più fisiologica per l'organismo rispetto ad un drenaggio esterno o all'utilizzo di un'ansa intestinale defunzionizzata³⁷.

La tecnica di base, così come descritta da Giovannini, non si differenzia molto da quella per il drenaggio interno delle pseudocisti pancreatiche³⁸. L'anastomosi con l'albero biliare può essere confezionata a livello dello stomaco o del duodeno.

Indicazioni

Le indicazioni per eseguire un'anastomosi bilio-digestiva per via endoscopica sono rappresentate principalmente dalle neoplasie maligne epato-bilio-pancreatiche non operabili, qualora non sia possibile posizionare un drenaggio biliare transpapillare in corso di ERCP per inaccessibilità della papilla o impossibilità di incannulare la via biliare principale. In particolare, questa metodica è stata descritta in caso di: neoplasie cefalopancreatiche; neoplasie della via biliare principale; tumori dell'ilo epatico (Klatskin); colangiocarcinoma intraepatico³⁹.

Fattori importanti da considerare nel porre indicazione a questo tipo di procedura sono: età del paziente, aspettativa di vita, ASA (*American Society of Anaesthesiologists*) status. Al paziente devono inoltre essere illustrate le alternative terapeutiche (drenaggio transepatico percutaneo, intervento chirurgico) con i rispettivi vantaggi e svantaggi.

Coledocoduodenostomia endoscopica EUS-guidata

Tecnica^{34,40}

Viene utilizzato di preferenza un ecoendoscopio lineare con multitrasduttore elettronico ricurvo (*convex-type*), la cui estremità distale è posizionata a livello del bulbo duodenale (Figura 7).

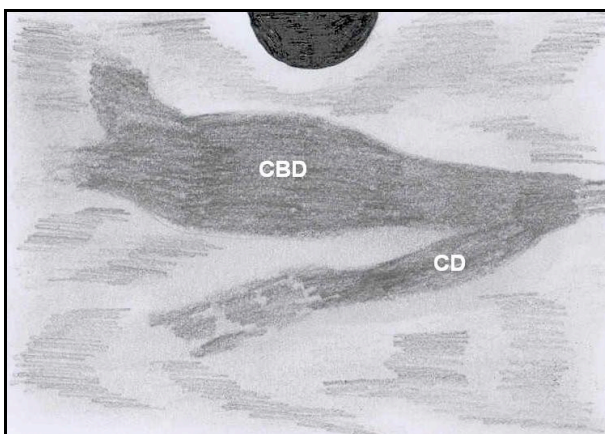


Figura 7. Rappresentazione schematica di ecoendoscopia della via biliare principale, condotta dall'apice del bulbo duodenale.

CBD: common bile duct. CD: cystic duct.

Dopo aver individuato l'asse maggiore della via biliare principale, si posiziona l'ecoendoscopio in modo tale che la puntura della via biliare avvenga in direzione dell'ilo epatico. La sede ideale per l'accesso alla via biliare principale è tra il margine superiore del pancreas e l'ilo epatico. Si esegue una puntura della via biliare sotto guida EUS per mezzo di un ago 22-G (Figura 8-A); la conferma della corretta puntura è rappresentata dall'aspirazione di bile. Si esegue quindi una colangiografia. Dopo estrazione dell'ago da colangiografia, con un elettrobisturi ad ago in modalità "taglio" si incide la parete duodenale, quindi attraverso la camicia dell'ago si introduce un filo-guida fino a livello delle vie biliari intraepatiche. Si rimuove la camicia dell'ago, quindi si aumenta il diametro della fistola bilio-enterica così ottenuta introducendo sul filo-guida dilatatori di calibro crescente (6, 7, 9 Fr). Sulla guida del filo si introduce nella fistola bilio-enterica uno stent di plastica oppure uno stent metallico auto-espandibile rivestito, completando così l'anastomosi bilio-digestiva (Figura 8-B). Si esegue infine una nuova colangiografia per escludere la presenza di spandimenti peritoneali di mezzo di contrasto⁴¹.

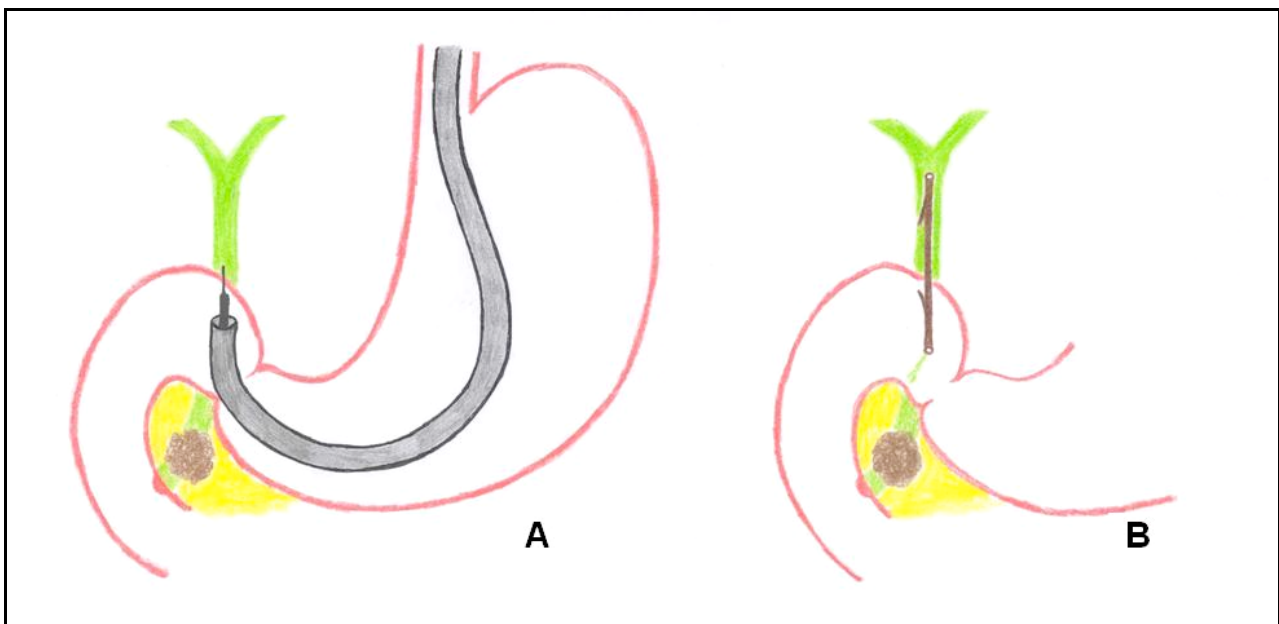


Figura 8. Coledocoduodenostomia endoscopica EUS-guidata.

- A) Puntura trans-duodenale del coledoco sotto guida ecoendoscopica.**
- B) Coledocoduodenostomia completata con stent in sede.**

In caso di successiva ostruzione dello stent, le opzioni possibili per la sua sostituzione sono due⁴². Se non è trascorso sufficiente tempo per la stabilizzazione dell'anastomosi

epatico-duodenale (2-3 settimane), si introduce un filo-guida nello stent ostruito, quindi si rimuove lo stent afferrandolo con un'ansa e, sulla guida del filo, se ne introduce uno nuovo. Viceversa, se l'anastomosi è ormai stabilizzata, si rimuove lo stent ostruito, si introduce nell'anastomosi epatico-duodenale un catetere per ERCP, quindi un filo guida e, su quest'ultimo, un nuovo stent.

Una variante alla metodica sopra descritta è la cosiddetta tecnica "*rendez-vous*"⁴³: in questo caso, dopo puntura della via biliare principale, il filo guida viene fatto avanzare nel coledoco in direzione distale fino a farlo fuoriuscire dalla papilla di Vater; a questo punto, viene recuperato dal versante papillare e si procede quindi al posizionamento di uno stent biliare transpapillare per via tradizionale mediante un endoscopio operatore a visione laterale. In questo caso, non si può parlare di "anastomosi bilio-digestiva" in quanto il drenaggio della bile avviene secondo la via naturale. Naturalmente, la tecnica "*rendez-vous*" si applica solo ai casi in cui la papilla è accessibile endoscopicamente.

Vantaggi

Si tratta di una tecnica efficace e con bassa morbilità. In una recente revisione della letteratura³⁴, è riportato un successo del 94% nell'incannulamento della via biliare principale; quando questo avviene, il successo nel posizionamento dello stent è del 100%.

Il vantaggio principale di questa tecnica risiede nel fatto che l'accesso alla via biliare avviene prossimalmente all'ilo epatico e lontano dalla sede del tumore primitivo, in una zona "sicura" anche perché priva di importanti vasi sanguigni. La lontananza dell'anastomosi bilio-digestiva dal tumore primitivo spiega anche il motivo per cui la pervietà a lungo termine dello stent (in media 7-8 mesi⁴⁰) è superiore a quella degli stent transpapillari, che attraversano il tessuto neoplastico.

Limiti

Questa tecnica non è applicabile quando il duodeno non è raggiungibile per via endoscopica perché invaso o compresso dalla massa neoplastica, oppure a causa di precedenti interventi chirurgici; in questi casi, la scelta terapeutica è fra un drenaggio endoscopico transgastrico, un drenaggio transepatico percutaneo e l'intervento chirurgico. Le complicanze della epaticoduodenostomia EUS-guidata, relativamente frequenti (15%), non sono tuttavia gravi: le più comuni descritte sono la peritonite biliare focale⁴⁴, lo pneumoperitoneo⁴⁵ e la colangite, risoltesi in tutti i casi con terapia conservativa.

Epaticogastrostomia endoscopica EUS-guidata

Tecnica

Questa metodica, descritta per la prima volta⁴⁶ nel 2003, ricorda strettamente quella utilizzata per il drenaggio interno delle pseudocisti pancreatiche. Attraverso un ecoendoscopio lineare posizionato a livello del corpo gastrico si visualizza l'albero biliare intraepatico, si introduce un ago 19-G o 22-G in direzione dell'ilo epatico, fino a pungere un ramo dilatato del dotto epatico di sinistra (Figura 9-A). Si procede quindi ad aspirazione di bile (per conferma del corretto posizionamento) ed esecuzione di colangiografia. Attraverso l'ago viene quindi passato un filo-guida; dopo rimozione dell'ago, la fistola bilio-gastrica viene dilatata mediante appositi dilatatori meccanici o pneumatici; infine, sulla guida del filo si posiziona lo stent biliare in materiale plastico oppure di tipo metallico rivestito⁴⁷ (Figura 9-B).

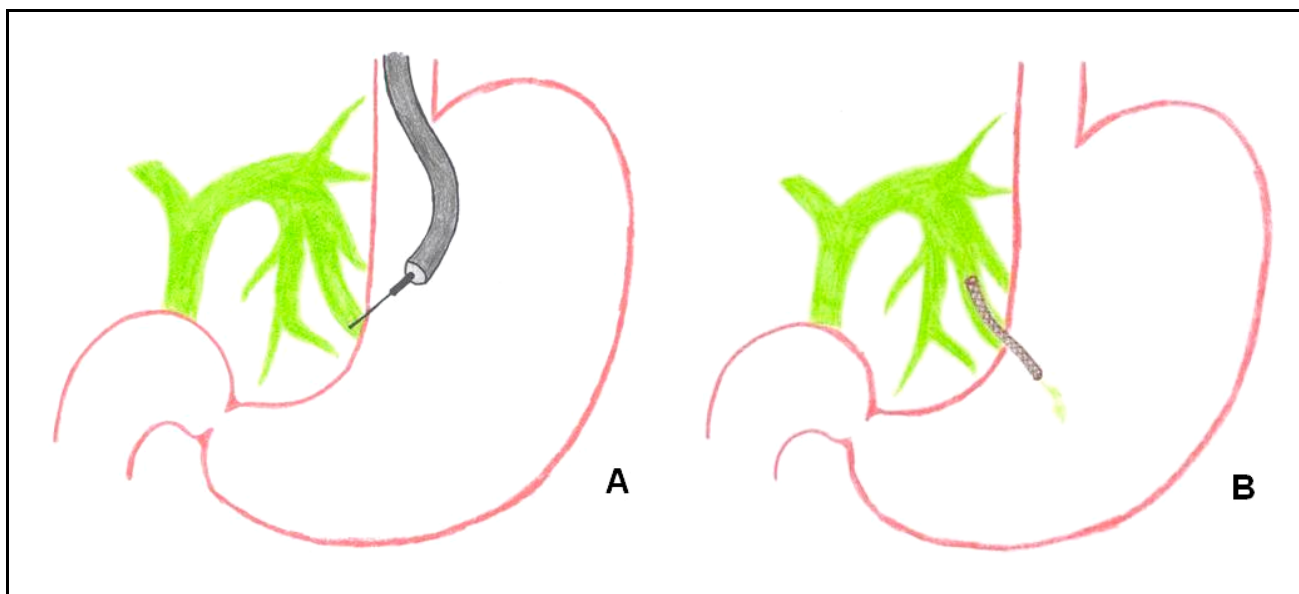


Figura 9. Epaticogastrostomia endoscopica EUS-guidata.

- A) Puntura trans-gastrica di un dotto epatico di sinistra dilatato sotto guida ecoendoscopica.**
B) Epaticogastrostomia completata con stent in sede.

Vantaggi

Si tratta di una procedura sicura ed efficace nella risoluzione dell'ittero e nella sintomatologia da biliostasi. La possibilità di applicare la tecnica color-Doppler all'ecografia endoscopica permette l'individuazione dei vasi splancnici, evitandone lesioni accidentali. Anche in presenza di ascite, lo spazio tra la parete gastrica e il lobo epatico sinistro è comunque virtuale; pertanto l'ascite non rende la procedura più complessa o rischiosa, come avviene invece per il drenaggio transparietoepatico. Inoltre, a differenza di quest'ultima procedura, l'epaticogastrostomia EUS-guidata evita al paziente il disagio legato alla presenza di un drenaggio esterno⁴⁸. Un ulteriore vantaggio della metodica risiede nella possibilità di attuazione anche in pazienti gastroresecati secondo Billroth II: infatti il lobo epatico sinistro è agevolmente esplorabile tramite EUS dal moncone gastrico³¹.

Limiti

Nelle principali casistiche pubblicate, la mortalità legata alla procedura è stata nulla. La morbilità, al contrario, non è trascurabile; tuttavia le complicanze, presenti nel 14% dei casi, non sono gravi e vengono efficacemente trattate con terapia conservativa: ileo paralitico, raccolta biliare endoperitoneale, colangite, migrazione dello stent⁴⁹. La pervietà dello stent a lungo termine è lievemente, ma significativamente, inferiore rispetto all'epaticoduodenostomia EUS-guidata: questo fatto è probabilmente ascrivibile all'ostruzione dello stent da parte del cibo presente nel lume gastrico. Proprio per questo motivo, nell'epaticogastrostomia si consiglia l'utilizzo di stent di maggior calibro, per prevenirne l'ostruzione; tuttavia la dilatazione della parete gastrica dopo puntura dell'albero biliare risulta più difficile rispetto a quella della parete duodenale: questo rappresenta uno dei limiti dell'accesso transgastrico rispetto a quello transduodenale.

Confronto tra tecniche

L'accesso transduodenale è caratterizzato, rispetto a quello transgastrico, da alcuni vantaggi, che lo rendono – quando possibile – preferibile al secondo³⁴: più facile puntura della via biliare principale; più agevole dilatazione della fistola bilio-enterica per il successivo inserimento dello stent; possibilità di utilizzare stent di calibro minore; minor

rischio di dislocazione e di ostruzione dello stent. Tutti questi fattori depongono a favore di un accesso transduodenale; tuttavia esistono situazioni in cui questa strada risulta impercorribile, per inaccessibilità del duodeno (stenosi neoplastica, pregressa gastroresezione) o per inaccessibilità dal duodeno dell'albero biliare a monte dell'ostruzione (neoplasie dell'ilo epatico, colangiocarcinoma intraepatico).

In questi casi, l'approccio transgastrico consente un accesso diretto al lobo epatico sinistro con minima invasività e basso tasso di complicanze; al confronto, la palliazione chirurgica a cielo aperto mediante anastomosi bilio-digestiva con ansa ad Y a livello del segmento III comporta una mortalità dell'11-13% e una morbilità del 27-45%^{50,51,52}; inoltre, la procedura endoscopica offre, rispetto all'intervento chirurgico, altri importanti vantaggi: degenza più breve, recupero più rapido, ripresa precoce dell'alimentazione (1-3 giorni), costo sanitario complessivamente inferiore.

Per i pazienti con pregressa gastroresezione sec. Billroth II, considerati difficilmente candidabili alle procedure endoscopiche interventistiche sulle vie biliari, si aprono così nuove possibilità di trattamento mini-invasivo; oltre al drenaggio biliare interno con accesso transgastrico, è stata descritta per questi pazienti la possibilità di un drenaggio biliare transdigiunale, con accesso dall'ansa digiunale della pregressa anastomosi gastroenterica, o addirittura di un accesso transesofageo³¹.

Presente e futuro

Naturalmente le procedure descritte non sono semplici né di facile acquisizione; requisiti fondamentali per il successo delle metodiche descritte sono un'esperienza consolidata nelle tecniche interventistiche EUS-guidate, la perfetta conoscenza dell'anatomia sovramesocolica, la disponibilità di materiale adeguato.

Di fondamentale importanza è la corretta selezione dei pazienti candidabili alle procedure endoscopiche descritte e la scelta del tipo di accesso più indicato sulla base della situazione anatomica individuale. In particolare, è consigliabile scegliere, ove possibile, il sito di accesso all'albero biliare in un punto in cui la distanza tra questo e la parete gastrica o duodenale (o digiunale) sia minima, per ridurre quanto più possibile il rischio di una dislocazione dello stent con conseguente peritonite; è questa infatti la complicanza più

temibile, anche se fortunatamente non frequente, della procedura, che può comportare per il paziente conseguenze fatali⁵³.

Trattandosi di metodiche estremamente “giovani”, molti aspetti squisitamente tecnici sono ancora oggetto di dibattito e di ricerca³⁴: puntura della via biliare mediante fistulotomo o ago sottile; dilatatori rastremati o a pallone; stent metallici o di plastica; stent rettilinei o ad estremità ricurva (“*pig-tail*”); calibro ottimale degli stent.

Sicuramente il margine di miglioramento nell’impiego di queste tecniche è ampio, tuttavia la rapida diffusione che esse hanno avuto dalla loro prima descrizione depone a favore di un loro impiego sempre più frequente.

Giustamente, negli ultimi decenni, è stata data sempre maggiore enfasi alla qualità di vita del paziente oncologico⁵⁴: le metodiche descritte, grazie alla mini-invasività e al basso tasso di complicanze, offrono ai soggetti con neoplasie epato-bilio-pancreatiche in stadio avanzato, quindi con limitata aspettativa di vita, una palliazione sicura ed efficace dell’ostruzione biliare.

Non è da escludere, inoltre, che queste tecniche possano costituire la base di partenza nello sviluppo di nuove procedure mini-invasive per il trattamento di altre patologie benigne o maligne dell’apparato digerente.

MIOTOMIA ESOFAGEA ENDOSCOPICA PER ACALASIA

L'acalasia è una patologia relativamente rara, caratterizzata da mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, in associazione ad un'assenza di peristalsi del corpo esofageo^{55,56}. La causa di questa malattia è ancora sconosciuta, ma il meccanismo patogenetico sembra risiedere in un deficit delle cellule gangliari a livello del plesso mioenterico della parete esofagea, su base forse autoimmunitaria. Ne risulta una disfagia progressiva con aumento della lunghezza e del calibro dell'esofago, che negli stadi avanzati della malattia viene ad assumere una forma sigmoidea.

Tradizionalmente, la terapia dell'acalasia esofagea può essere di tre tipi^{57,58}: 1) farmacologica: farmaci calcio-antagonisti, anticolinergici e nitrati; si tratta di una terapia poco efficace a lungo termine, dai benefici limitati e transitori; 2) endoscopica: l'obiettivo è quello di ottenere un rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore tramite dilatazione pneumatica, determinante lacerazione delle fibre muscolari, o iniezione *in loco* di tossina botulinica; i risultati sono buoni ma non duraturi: pertanto, in entrambi i casi, è necessario ripetere periodicamente il trattamento; 3) chirurgica: è rappresentata essenzialmente dalla miotomia extramucosa (secondo Heller), eseguita preferenzialmente per via laparoscopica; consiste nella sezione longitudinale della muscolatura del terzo inferiore dell'esofago e del cardias, ed è sicuramente la terapia più efficace a lungo termine.

Il trattamento chirurgico dell'acalasia, per quanto efficace ed ormai ben consolidato, presenta tuttavia importanti limiti: 1) possibili complicanze, generiche o specifiche, legate all'intervento; 2) necessità di associare alla miotomia una procedura antireflusso (*funduplicatio*) per prevenire l'insorgenza di una malattia da reflusso gastro-esofageo (*GERD, gastro-esophageal reflux disease*), inevitabile conseguenza della mobilizzazione della giunzione esofago-gastrica e della miotomia.

Per questo, nell'ottica di ridurre l'invasività ed il trauma chirurgico, senza per questo ridurre l'efficacia dell'intervento, è stata ideata una nuova tecnica di miotomia esofagea per via completamente endoscopica.

La miotomia endoscopica era stata descritta già nel 1980⁵⁹, tuttavia tale metodica non ebbe successo in quanto non considerata sufficientemente sicura ed efficace a lungo termine: infatti, la muscolatura esofagea veniva sezionata per un tratto piuttosto breve, ed inoltre veniva raggiunta mediante un'incisione diretta della mucosa sovrastante, fatto che non permetteva un controllo visivo della miotomia, incrementando il rischio di perforazione.

Nel 2007, venne sperimentata su modelli animali la possibilità di eseguire una miotomia esofagea endoscopica attraverso un tunnel nella sottomucosa; per la creazione di questo tunnel si utilizzava la tecnica della dilatazione pneumatica, che risultava però di difficile applicazione e comportava un considerevole rischio di perforazione o lacerazione della mucosa⁶⁰.

Negli ultimi anni, l'esperienza maturata nella dissezione endoscopica della sottomucosa (ESD) ha portato ad ideare, e quindi a sperimentare con successo, una nuova tecnica di miotomia endoscopica senza sezione della mucosa esofagea, attraverso la creazione di un tunnel sottomucoso sotto visione diretta, definita POEM (*per-oral endoscopic myotomy*).

Selezione dei pazienti

I pazienti candidabili alla POEM devono possedere i seguenti requisiti⁶¹: età maggiore di 18 anni; diagnosi certa di acalasia. A motivo della minore invasività della POEM rispetto alla miotomia chirurgica, anche pazienti con elevato ASA *status* sono candidabili all'intervento, purché non vi siano controindicazioni all'anestesia generale. Un'anamnesi personale positiva per pregresse terapie endoscopiche dell'acalasia, in particolare la dilatazione pneumatica, non costituisce una controindicazione alla POEM, a meno che sia presente una importante reazione fibrotico-infiammatoria post-dilatazione: in quest'ultimo caso, infatti, la creazione del tunnel sottomucoso risulta estremamente difficile e rischiosa.

Inizialmente, vennero esclusi dalla POEM, ancora in fase sperimentale, tutti i pazienti con acalasia scompensata ed esofago di tipo sigmoideo ("*sigmoid-shaped*"; Figura 10); successivamente, con l'affinamento della tecnica e la maturazione dell'esperienza necessaria, sono stati trattati con successo anche pazienti con esofago scompensato di tipo S1 (cioè quando la direzione del lume è comunque, in ogni tratto, verso il basso); non vi è invece indicazione alla POEM in caso di esofago scompensato di tipo S2 (quando il decorso dell'esofago è talmente tortuoso che il transito del bolo alimentare avviene, in uno o più tratti, contro la forza di gravità): in questo caso, infatti, è necessaria una procedura chirurgica che consenta di trazionare l'esofago verso il basso in modo da renderne quanto più possibile rettilineo il decorso.

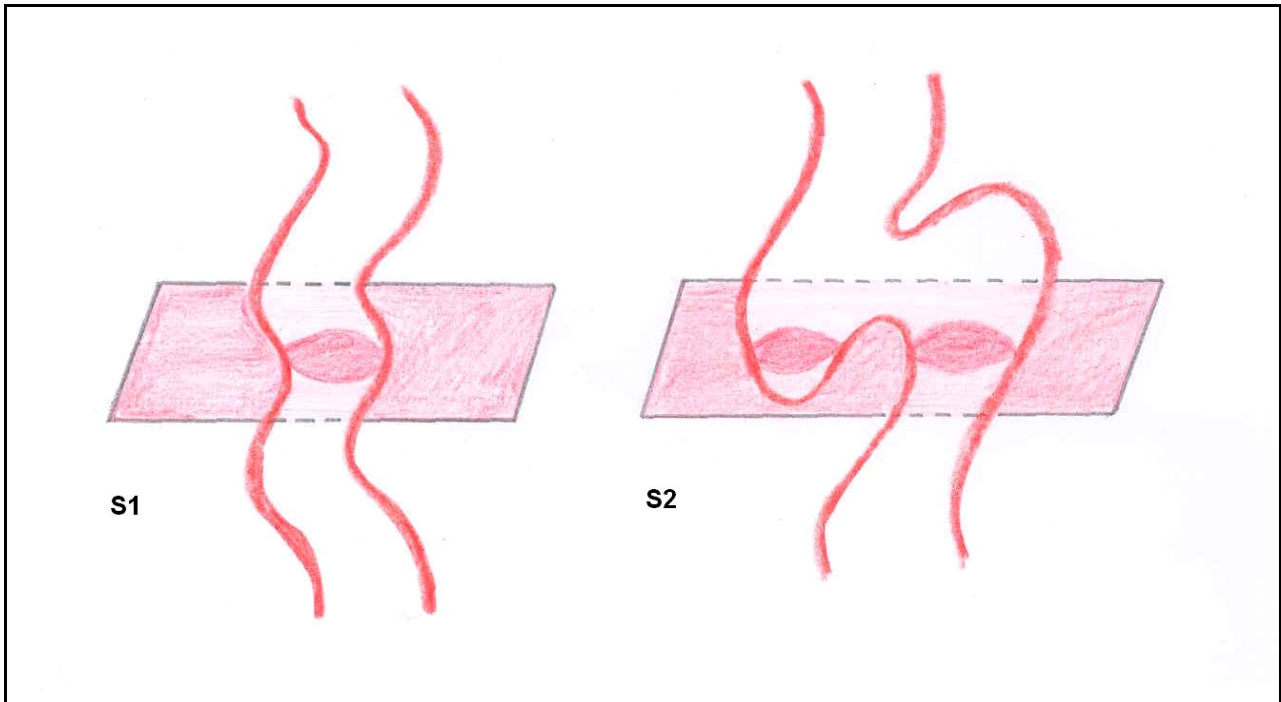


Figura 10. Classificazione dell'esofago sigmoideo.

S1: la direzione del lume è sempre verso il basso e una scansione TC condotta a qualsiasi livello attraversa il lume una sola volta.

S2: la direzione del lume non è sempre verso il basso e una scansione TC può attraversare il lume anche due volte.

Esami strumentali

La diagnosi preoperatoria di acalasia deve essere certa, sulla base di recenti esofagogastroduodenoscopia e manometria esofagea. A completamento di queste indagini, è consigliabile l'esecuzione di uno studio radiografico del transito esofago-gastrico con bario; alcuni Autori⁶¹ consigliano direttamente l'esecuzione di una TC con mezzo di contrasto del mediastino e dell'addome superiore per studiare in modo più approfondito l'anatomia dell'esofago e delle strutture circostanti; in particolare, quando nella stessa scansione TC il lume dell'esofago è presente due volte, si tratta di un esofago scompensato di tipo S2, che costituisce una controindicazione all'intervento.

Gli stessi Autori raccomandano anche l'esecuzione di una ulteriore TC (senza mezzo di contrasto) alcune ore dopo la conclusione dell'intervento, per valutare l'entità dello pneumomediastino, reperto molto frequente (e quasi sempre tendente alla risoluzione spontanea) dopo POEM.

In ogni caso, il giorno successivo alla procedura deve essere eseguito uno studio radiografico del transito esofago-gastrico con mezzo di contrasto idrosolubile, e, secondo alcuni, una ulteriore esofagogastroduodenoscopia.

Aspetti anestesilogici

La POEM deve essere eseguita in anestesia generale per garantire l'immobilità del paziente, un adeguato rilassamento della muscolatura, una completa analgesia e, di conseguenza, la sicurezza della procedura. In particolare, devono essere utilizzate pressioni di ventilazione positive⁶¹, e comunque superiori alla pressione di insufflazione della CO₂ attraverso l'endoscopio, per evitare che la fuoriuscita di CO₂ in mediastino ostacoli lo scambio gassoso a livello alveolare. L'intubazione oro-tracheale e l'utilizzo di pressioni di ventilazione positive previene l'insorgenza o riduce l'entità dell'enfisema mediastinico intraoperatorio.

Tecnica

La tecnica originale della POEM è stata descritta per la prima volta nel 2009 dall'équipe dell'università di Yokohama⁶² (Prof. Inoue e Coll.), quindi perfezionata ed applicata in diversi Centri a livello mondiale^{61,63,64,65,66}.

Le apparecchiature necessarie⁶¹ sono costituite da: esofagogastroduodenoscopio standard a visione frontale, dotato di *cap* trasparente a "becco di flauto"; ago per infiltrazione sottomucosa; colorante indaco carminio; elettrobisturi a punta triangolare del diametro massimo di 2,6 mm, azionato da un generatore di energia dotato di modalità *spray* per elettrocoagulare i tessuti anche senza contatto diretto con gli stessi; pinza coagulante monopolare per l'elettrocoagulazione dei vasi sanguigni di diametro maggiore incontrati nella dissezione della sottomucosa; insufflatore di CO₂, tarato per una velocità massima di insufflazione di 1,2 litri/minuto, al fine di ridurre il più possibile l'enfisema mediastinico ed il rischio di embolia gassosa; applicatore endoscopico di clip emostatiche.

Le fasi della procedura possono essere riassunte come di seguito riportato (Figura 11):

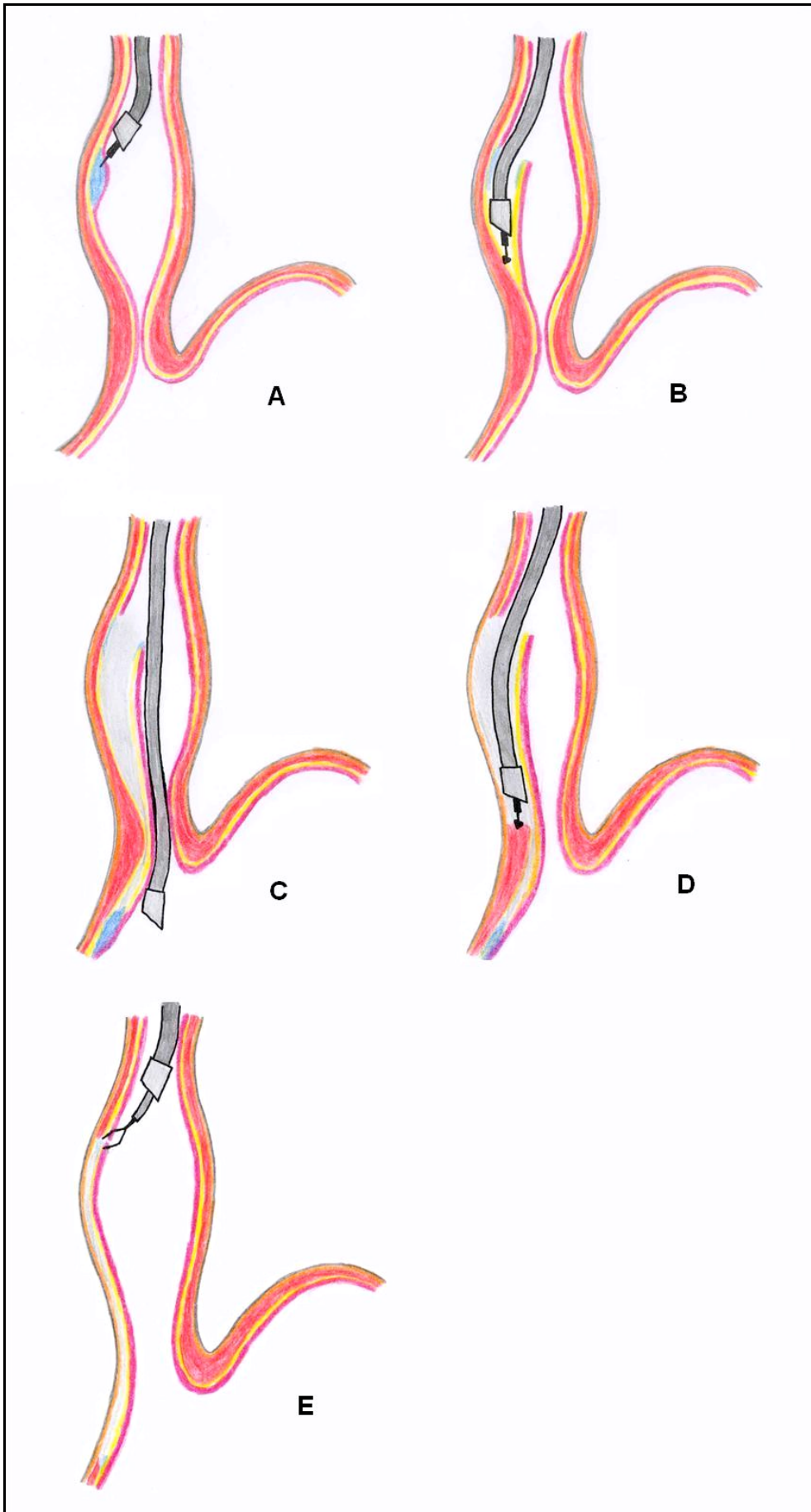


Figura 11.
Tecnica della POEM
(Peroral endoscopic
myotomy).

- A) Accesso alla sottomucosa esofagea mediante infiltrazione sottomucosa di idonea soluzione addizionata di colorante vitale.**
B) Creazione del tunnel sottomucoso.
C) Verifica dell'adeguatezza del tunnel e identificazione della giunzione esofago-gastrica.
D) Miotomia endoscopica.
E) Chiusura del tunnel sottomucoso mediante apposizione di clip.

1) Accesso alla sottomucosa esofagea: a livello del terzo medio esofageo, sulla parete anteriore, circa 13 cm al di sopra della giunzione esofago-gastrica, viene creato un pomfo iniettando a livello della sottomucosa 10 ml di soluzione fisiologica contenente indaco carminio allo 0,3%; per identificare con certezza la parete anteriore dell'esofago è sufficiente osservare come si dispone l'acqua all'interno del lume esofageo, a paziente supino. Viene quindi incisa longitudinalmente la mucosa in posizione antero-laterale destra (ad ore 2) per circa 2 cm, ottenendo in tal modo l'accesso allo spazio sottomucoso.

2) Creazione del tunnel sottomucoso: utilizzando l'elettrobisturi a punta triangolare, con una tecnica simile all'ESD viene eseguita una dissezione della sottomucosa in direzione dello stomaco, creando così un tunnel sottomucoso che corre parallelo al vero lume esofageo; l'endoscopio viene introdotto progressivamente in questo tunnel e la dissezione prosegue utilizzando iniezione di soluzione salina, elettrobisturi, pinza coagulante ed insufflazione di CO₂; il *cap* di plastica presente sulla punta dell'endoscopio ha un ruolo fondamentale nel creare lo spazio di lavoro necessario e per esercitare sulla mucosa una trazione utilissima per lo scollamento. Il tunnel viene proseguito per circa 16 cm, cioè fino a superare la giunzione esofago-gastrica e disseccare la sottomucosa gastrica per circa 3 cm; se il punto di accesso è stato scelto correttamente ed il tunnel ha mantenuto un decorso pressoché rettilineo, la punta dello strumento viene a trovarsi a livello della piccola curvatura gastrica. Durante la dissezione sottomucosa, è importante restare in un piano quanto più possibile aderente alla muscolare e non danneggiare la mucosa, che sarà dopo la procedura la principale barriera tra lume esofageo e mediastino.

3) Verifica dell'adeguatezza del tunnel ed identificazione della giunzione esofago-gastrica: si inietta indaco carminio a livello del punto più distale del tunnel sottomucoso, quindi si torna con l'endoscopio nel lume vero, si accede alla cavità gastrica ed in posizione di retroversione si verifica che il pomfo di colorante vitale sia nella giusta posizione (circa 3 cm distalmente al cardias, sul versante della piccola curvatura). Per identificare la giunzione esofago-gastrica nel tunnel sottomucoso, vengono utilizzati i seguenti criteri: distanza dall'arcata dentaria (come preliminarmente misurata); resistenza al passaggio dello strumento; presenza di vasi sanguigni "a palizzata"; passaggio da una sottomucosa relativamente "povera" di vascolarizzazione (esofagea) ad una estremamente ricca di vasi sanguigni (gastrica).

4) Miotomia endoscopica: a partire da 2 cm distalmente all'inizio del tunnel, utilizzando l'elettrobisturi a punta triangolare, le fibre della muscolatura circolare vengono caricate,

sollevate e quindi coagulate utilizzando la modalità *spray*, 50 W, effetto 2. La miotomia procede in direzione distale fino a superare la giunzione esofago-gastrica e viene proseguita per circa 2 cm a livello della piccola curvatura gastrica^{67,68}. Deve essere posta grande cura a non sezionare anche le fibre muscolari longitudinali: il piano di lavoro ideale è quello intermuscolare, cioè tra muscolatura circolare e longitudinale. L'adeguatezza della miotomia viene confermata riposizionando l'endoscopio nel lume vero e scendendo nella cavità gastrica: l'assenza di resistenza offerta dalla giunzione esofago-gastrica al passaggio dello strumento è la garanzia di una miotomia corretta.

5) Chiusura del tunnel sottomucoso: prima di procedere alla chiusura del tunnel, una dose di 80 mg di gentamicina in 20 ml di soluzione salina viene nebulizzata dentro il tunnel. L'orifizio di ingresso del tunnel viene quindi chiuso mediante applicazione di 5-10 clip emostatiche.

La durata complessiva della procedura è estremamente variabile tra le casistiche pubblicate, con valori medi tra i 70 e i 120 minuti e range estremamente ampi (20-180 minuti).

Modifiche alla tecnica sopra descritta si applicano in casi selezionati. Nel caso di acalasia vigorosa con ipertono di tutta la muscolatura esofagea, la miotomia deve interessare un tratto più lungo, generalmente di circa 25 cm; l'accesso alla sottomucosa per la creazione del tunnel viene pertanto ottenuto a livello del terzo prossimale dell'esofago. Nel caso di una precedente miotomia chirurgica risultata inefficace, la nuova miotomia endoscopica dovrà essere eseguita sulla parete posteriore dell'esofago, al fine di evitare la reazione cicatriziale conseguente al pregresso intervento.

Trattamento postoperatorio

Una radiografia diretta del torace e dell'addome è raccomandabile nell'immediato postoperatorio, per escludere la presenza di un importante pneumotorace, pneumomediastino o pneumoperitoneo.

Poiché la mucosa esofagea rappresenta, nel postoperatorio precoce, la principale difesa nei confronti della mediastinite, in prima giornata postoperatoria deve essere esclusa la presenza di difetti della mucosa o cedimenti della sutura endoscopica mediante

l'esecuzione di uno studio radiografico del transito esofago-gastrico con mezzo di contrasto idrosolubile, ed eventualmente di una esofagogastroduodenoscopia.

La TC toraco-addominale, che non tutti gli Autori raccomandano, può essere eseguita il giorno stesso della procedura, ad alcune ore di distanza, oppure il giorno seguente; il riscontro di pneumomediastino è assai frequente, ma se di entità lieve o moderata non deve preoccupare, in quanto tendente alla risoluzione spontanea pressoché nella totalità dei casi.

In caso di pneumomediastino grave, pneumotorace o pneumoperitoneo (eventi complessivamente rari), ne è indicata l'evacuazione mediante puntura sotto guida radiologica oppure posizionamento di drenaggio chirurgico.

La terapia antibiotica viene somministrata per via endovenosa per i primi 3 giorni, poi per via orale per ulteriori 4 giorni. Parallelamente viene somministrata anche una terapia con inibitori di pompa protonica (PPI).

In prima giornata postoperatoria il paziente può bere, in seconda giornata può assumere una dieta semiliquida e in terza giornata una dieta libera.

La dimissione avviene generalmente, salvo complicanze, tra la terza e la quarta giornata postoperatoria.

POEM *versus* miotomia secondo Heller laparoscopica: un tentativo di confronto

Il naturale termine di paragone per la POEM non può che essere il trattamento considerato fino ad oggi il "gold standard" per l'acalasia esofagea, cioè la miotomia secondo Heller per via laparoscopica (*laparoscopic Heller Myotomy, LHM*).

Sebbene un confronto diretto fra le due tecniche sia ancora impossibile per la relativa esiguità dei casi trattati con POEM e per la ancor breve vita di tale metodica, condizionante un follow-up limitato, possiamo tentare di mettere in luce, senza pretese di affermare differenze statisticamente documentabili, gli aspetti salienti che differenziano una tecnica dall'altra.

Le indicazioni alla procedura sono simili in entrambi i casi: infatti, nella maggior parte dei centri che praticano la POEM, il requisito fondamentale dei pazienti è che siano candidabili anche ad una LHM^{62,65}.

Un'anamnesi positiva per precedenti trattamenti endoscopici dell'acalasia (dilatazione pneumatica, iniezione di tossina botulinica) non costituisce una controindicazione in entrambi i casi; tuttavia è stata descritta, in più di uno studio sulla LHM^{69,70}, una maggiore difficoltà della procedura legata agli esiti cicatriziali dei precedenti interventi endoscopici. Al contrario, non è stata documentata una maggior difficoltà tecnica o una maggiore durata della POEM, che risulta altrettanto sicura ed efficace anche nei pazienti sottoposti a precedenti trattamenti endoscopici⁶⁵.

La LHM è un intervento chirurgico, la POEM una procedura endoscopica. In entrambi i casi, tuttavia, si rende necessaria un'anestesia generale; l'invasività della LHM è però senz'altro maggiore, in quanto prevede un trauma della parete addominale mediante introduzione di 4 o 5 trocar, l'induzione dello pneumoperitoneo, tempi operatori generalmente più lunghi⁷¹ (in media 145 minuti, range 95-290).

Le complicanze variano molto in incidenza a seconda delle casistiche. In linea generale, le complicanze hanno un'incidenza inferiore in caso di LHM (8%⁷¹), che in caso di POEM; tuttavia la complicanza più temuta, cioè la perforazione esofagea, è più frequente in caso di LHM (2%) che in caso di POEM (nessun caso riportato in letteratura). In realtà, l'alto tasso di complicanze riscontrato in uno studio cinese sulla POEM⁶⁴ è dovuto al fatto che, tra le complicanze, vengono annoverati pneumomediastino, pneumotorace, pneumoperitoneo, versamento pleurico di qualsiasi entità: queste situazioni, estremamente frequenti dopo POEM (22-45%), nella grande maggioranza dei casi sono di entità lieve o minima e non richiedono alcun trattamento specifico, tanto che altri autori non le considerano complicanze ma situazioni parafisiologiche. La necessità di posizionare un drenaggio toracico o addominale è evenienza rara, essendo sufficiente nella maggioranza dei casi la semplice terapia antibiotica. L'incidenza di emorragia post-procedura è dello 0,8%. Gli stessi Autori cinesi riconoscono che il tasso di complicanze ha mostrato un crollo verticale dopo i primi sei mesi di applicazione della procedura, a dimostrazione del fatto che si tratta di una tecnica impegnativa e con lunga curva di apprendimento.

La POEM è una procedura efficace. Nelle principali casistiche viene riportata una percentuale di successo del 91-94%^{61,66}, intesa come risoluzione della disfagia documentata mediante appositi questionari (*dysphagia score*, *Eckardt score*⁷²; Tabella 2) e attraverso misurazione diretta della pressione a livello dello sfintere esofageo inferiore (con un abbassamento della media pressoria da 52,4 a 19,8 mmHg⁶¹). La percentuale di successo

della procedura è del tutto sovrapponibile a quella riportata per la LHM (92%)⁷¹. Inoltre, in buona parte dei casi di POEM in cui non è stato raggiunto un successo immediato, si sono ottenuti risultati ottimi e duraturi con una successiva dilatazione pneumatica dello sfintere esofageo inferiore.

Score	<i>Disfagia</i>	<i>Dolore toracico</i>	<i>Rigurgito</i>	<i>Reflusso gastroesofageo</i>
0	Mai	Mai	Mai	Mai
1	Occasionalmente	Occasionalmente	Occasionalmente	Occasionalmente
2	Quotidianamente	Quotidianamente	Quotidianamente	Quotidianamente
3	Ad ogni pasto	Ad ogni pasto	Ad ogni pasto	Ad ogni pasto

Tabella 2. Calcolo dell'Eckardt score.

POEM e malattia da reflusso gastroesofageo

Uno dei "punti deboli" della miotomia sec. Heller laparoscopica consiste nella necessità di eseguire contemporaneamente una procedura antireflusso (funduplicatio sec. Nissen, Dor o Toupet) per contrastare il reflusso gastroesofageo, conseguenza inevitabile della miotomia chirurgica. La POEM ha dimostrato, a tale proposito, una netta superiorità alla LHM, con l'insorgenza di reflusso gastroesofageo successiva alla procedura in una percentuale decisamente bassa di pazienti, e comunque con sintomi ben controllabili mediante terapia con inibitori di pompa protonica. L'insorgenza di malattia da reflusso gastroesofageo è del 50% dopo LHM senza procedura antireflusso, e del 10% dopo LHM con associata una funduplicatio⁷³. Dopo POEM, l'incidenza di GERD riportata dalle principali casistiche varia dal 6 al 17%^{62,66}, ed in tutti i casi la sintomatologia e le erosioni mucose eventualmente presenti sono scomparse dopo 6 mesi di terapia con inibitori di pompa protonica.

La bassa incidenza di GERD dopo POEM si spiega con il fatto che la procedura endoscopica agisce in modo mirato sulla muscolatura esofagea, senza ledere le strutture circostanti. Nella LHM, al contrario, per avere accesso al campo operatorio è necessario mobilizzare l'esofago distale sezionando strutture (membrana di Bertelli, legamento freno-esofageo, tessuto adiposo sottoiatale) di fondamentale importanza nei meccanismi

fisiologici antireflusso (Figura 12). La POEM risulta pertanto molto più selettiva e rispettosa della fisiologia di quanto non sia la LHM, con una minore invasività e risultati clinici non inferiori a quest'ultima.

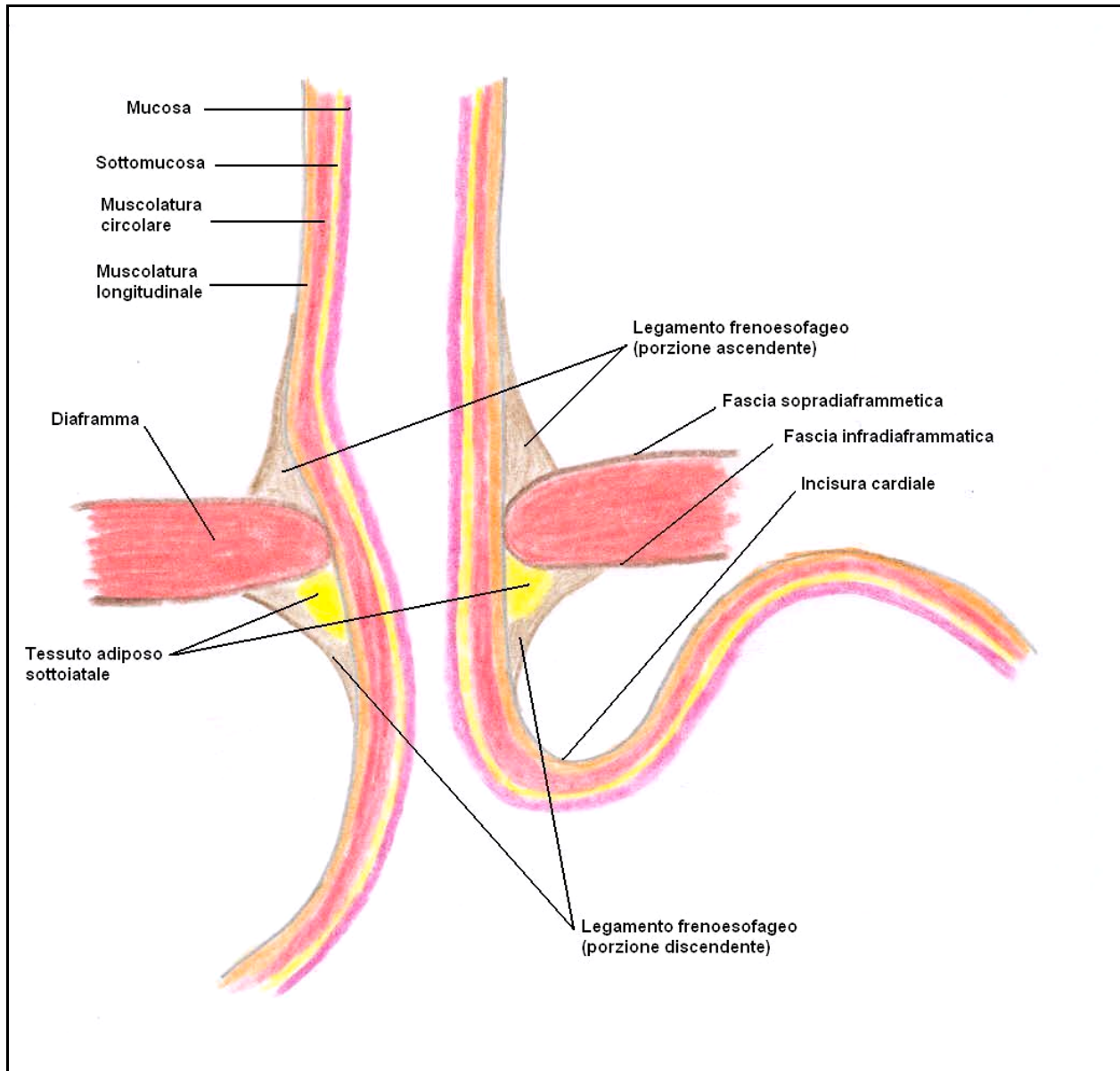


Figura 12. Anatomia della regione esofago-gastrica e strutture deputate ai meccanismi antireflusso.

Training in POEM

La POEM è una tecnica estremamente impegnativa e richiede pertanto un lungo e faticoso *training*. Requisito fondamentale è aver maturato un'adeguata esperienza in dissezione endoscopica della sottomucosa (ESD), con padronanza della complessa strumentazione

necessaria. A questo proposito, la preparazione del personale infermieristico deve procedere di pari passo con quella dei medici. Anche dal punto di vista anestesiológico esistono alcune peculiarità (rischio di pneumomediastino, pneumotorace o pneumoperitoneo, necessità di ventilazione a pressione positiva) che richiedono di essere conosciute per consentire lo svolgimento della procedura in condizioni ideali. L'alto tasso di complicanze riportato nella casistica cinese⁶⁴ nei primi mesi di applicazione della POEM testimonia la difficoltà della metodica soprattutto nella prima parte della curva di apprendimento. Alla luce di questi fatti, nel voler introdurre la POEM in un centro endoscopico, è indispensabile il tutoraggio, nell'esecuzione delle prime procedure, da parte di un esperto in materia⁶⁶; è inoltre consigliabile una selezione dei casi che si prospettano tecnicamente più semplici (escludendo pazienti con esofago sigmoideo o con pregressi interventi endoscopici o chirurgici), riservando il trattamento dei casi più impegnativi ad un tempo successivo, dopo aver maturato una sufficiente esperienza.

POEM: una visione d'insieme

La POEM rappresenta un trattamento eziologico, estremamente mirato e definitivo per l'acalasia esofagea. I principali vantaggi rispetto alle precedenti metodiche endoscopiche (dilatazione pneumatica, iniezione di tossina botulinica) sono rappresentati dalla maggiore efficacia e durata dei risultati, mentre rispetto alla miotomia sec. Heller laparoscopica consistono nella minore invasività e nel gesto chirurgico estremamente selettivo, con minore incidenza di reflusso gastroesofageo. I limiti della POEM risiedono nella difficoltà tecnica, condizionante una lunga curva di apprendimento, e nella – tuttora – scarsa diffusione di questa metodica ancora molto “giovane”. I risultati degli studi clinici pubblicati fino ad oggi sono tuttavia estremamente incoraggianti, al punto da non escludere che, in futuro, la POEM possa divenire il *gold standard* per il trattamento dell'acalasia esofagea. È però necessario attendere dati clinici più consistenti maturati in casistiche più ampie e con *follow-up* maggiore.

ESPERIENZA PERSONALE

Nella presente trattazione sono stati presi in esame alcuni campi di applicazione di tecniche di endoscopia operativa ideate e perfezionate negli ultimi anni.

Durante il mio Dottorato di Ricerca, ho svolto la mia attività clinica per i primi 6 mesi presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Azienda-Ospedaliero-Universitaria di Parma, quindi (per i successivi due anni e mezzo) presso l'Unità Operativa di Chirurgia del Presidio Ospedaliero della Val d'Arda (AUSL di Piacenza). In entrambe queste sedi ho dedicato parte considerevole della mia attività all'endoscopia diagnostica ed operativa delle alte e basse vie digerenti.

Tra le metodiche precedentemente descritte, l'unica che ho avuto modo applicare, anche se in un numero di casi limitato, è stata la resezione endoscopica della mucosa (EMR).

I casi che ho trattato autonomamente sono stati complessivamente 6 (i primi due nella prima sede, i restanti quattro nella seconda sede) :

- A. F, 34 anni; Carcinoide recidivo del retto distale di circa 8 mm (resezione *en-bloc*; margini di resezione indenni all'esame istologico; follow-up non possibile in quanto paziente non residente in Italia);
- B. M, 82 aa; Carcinoma T1 del sigma insorto su adenoma piatto di circa 2 cm (resezione *en-bloc*; margini di resezione indenni all'esame istologico; successivamente sottoposto ad emicolectomia sinistra, con residuo tumorale R0 e linfonodi liberi da metastasi);
- C. M, 76 anni; Adenoma piatto di circa 5 cm con displasia grave dell'ampolla rettale (resezione in frammenti multipli, in unico tempo; follow-up con biopsie a 3, 6 e 12 mesi negativo per recidiva);
- D. M, 71 anni; Adenoma serrato con displasia moderata di circa 3 cm del cieco (resezione in frammenti multipli, in unico tempo; follow-up ancora in corso);
- E. M, 73 anni; Adenoma piatto con displasia moderata di circa 2 cm del colon ascendente (resezione *en-bloc*; follow-up ancora in corso);
- F. M, 77 anni; Enorme adenoma del retto medio-superiore con displasia moderata e grave, in parte vegetante ed in parte piatto, *laterally spreading*, esteso longitudinalmente per circa 10 cm e lateralmente per più di metà del lume (resezione in frammenti multipli in 3 sedute successive; follow-up ancora in corso).

La tecnica da me adottata è stata, in tutti i casi, la seguente: infiltrazione sottomucosa di soluzione colloidale (20 cc) addizionata con 1 cc di blu di metilene ed 1 mg di adrenalina (in alcuni casi è stata sufficiente una sola infiltrazione, in altri sono state necessarie infiltrazioni ripetute); resezione della mucosa con ansa diatermica (in blocco o in frammenti multipli); eventuale emostasi o chiusura della breccia mucosa mediante posizionamento di clip endoscopiche. I tempi operatori sono variati dai 10 ai 90 minuti.

In questa pur limitata casistica ho documentato due complicanze. Il paziente C ha manifestato l'insorgenza di iperpiressia (39°C) la notte successiva alla procedura; gli esami radiologici hanno escluso la presenza di aria libera in addome o in retroperitoneo; il paziente è stato trattato per tre giorni con terapia antibiotica endovenosa, con completa remissione della sintomatologia. Il paziente F, a 10 giorni dal terzo tempo della procedura, ha manifestato rettorragia senza anemizzazione: è stata eseguita una rettoscopia urgente con riscontro di lieve sanguinamento "a nappo" dalla base d'impianto del polipo, che è stato trattato efficacemente mediante infiltrazione di soluzione adrenalinica.

Dopo la complicanza avuta nel paziente C (iperpiressia), ho introdotto con beneficio la profilassi antibiotica (beta-lattamico e metronidazolo) per i pazienti successivamente trattati. Ritengo invece che la complicanza emorragica avuta in decima giornata nel paziente F fosse difficilmente prevenibile, avendo comunque utilizzato i mezzi in mio possesso per garantire un'emostasi efficace al termine della procedura (adrenalina, clip). Comunque, in entrambi i casi, le complicanze sono state prontamente ed efficacemente riconosciute e trattate, e non hanno in tal modo compromesso il risultato della procedura. Pertanto, per quanto ho potuto sperimentare personalmente, ritengo che l'EMR sia una tecnica sicura ed efficace, applicabile non solo in centri endoscopici di primo livello ma anche in ospedali di prossimità. È auspicabile che ogni endoscopista venga formato in questa metodica, che costituisce anche la base per acquisire progressivamente padronanza in tecniche di maggiore complessità.

CONCLUSIONE: ENDOSCOPIA OPERATIVA O CHIRURGIA ENDOSCOPICA?

La presente trattazione non ha certamente la pretesa di creare nuove definizioni per metodiche in continuo sviluppo, né di operare arbitrariamente separazioni tra campi terapeutici affini. Si è invece perseguito il proposito di mettere in luce le enormi potenzialità dell'endoscopia operativa, che in alcune applicazioni ha raggiunto efficacia terapeutica paragonabile, se non superiore, alla chirurgia, venendo in questo modo ad "appropriarsi" di campi terapeutici che, fino a pochi anni orsono, erano di esclusiva pertinenza chirurgica. Questo fatto è manifestato anche dall'introduzione in campo endoscopico di una terminologia specialistica ("resezione", "dissezione", "anastomosi", "miotomia", ecc.) mutuata dai trattati di tecnica chirurgica. A giudizio personale, la complessità e la specificità delle metodiche descritte è tale che l'espressione "chirurgia endoscopica" sembra essere la più appropriata.

Al di là delle definizioni, che risultano comunque in ogni caso limitanti, un punto interessante su cui dibattere riguarda la figura professionale deputata all'esecuzione delle metodiche endoscopiche descritte: gastroenterologo o chirurgo? L'endoscopia digestiva, nata come branca della chirurgia, è stata per molti anni, nella realtà italiana, un campo diagnostico-terapeutico condiviso da chirurghi e gastroenterologi; la tendenza attuale è quella di spostare il baricentro dell'endoscopia sempre più verso la gastroenterologia, ed anche la formazione dei nuovi endoscopisti avviene nella relativa Scuola di Specializzazione.

Rimane il fatto che in numerose realtà ospedaliere, per lo più periferiche, dove non esiste un servizio di gastroenterologia, l'endoscopia viene gestita dai chirurghi, anche se probabilmente si tratta di un fenomeno destinato, in tempi più o meno lunghi, ad esaurirsi. Il gastroenterologo può sicuramente vantare maggiore familiarità con le tecniche di endoscopia operativa avanzata, mentre il chirurgo ha dalla propria parte una conoscenza più approfondita dell'anatomia chirurgica gastrointestinale e maggior esperienza nel trattamento di alcune complicanze.

Probabilmente il futuro sarà rappresentato da una chirurgia endoscopica eseguita da gastroenterologi in un "contesto" chirurgico, inteso come gestione del periodo perioperatorio, assistenza al paziente, trattamento delle eventuali complicanze.

Quello che preme sottolineare è come l'endoscopia digestiva stia diventando, ogni giorno di più, un campo diagnostico-terapeutico altamente specialistico ed in continua espansione; pertanto, chi desidera esercitare l'endoscopia digestiva ad alti livelli deve dedicare ad essa la parte prevalente del proprio tempo e del proprio impegno, essere disposto ad affrontare una faticosa curva di apprendimento, maturare più esperienza possibile sul campo, formarsi sotto la guida di validi ed esperti maestri.

BIBLIOGRAFIA

1. Wayne JD. *Saline injection colonoscopic polypectomy*. Am J Gastroenterol, 1994; 89 (3): 305-306.
2. Yamamoto H, Yahagi N, et al. *Usefulness and safety of 0,4% sodium hyaluronate solutions as submucosal fluid "cushion" in endoscopic resection for gastric neoplasms: a prospective multicenter trial*. Gastrointest Endosc, 2008; 67: 830-839.
3. Neuhaus H. *Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: present and future view in Europe*. Dig Endosc, 2009; 21 (Suppl. 1): S4-S6.
4. Sharma P, Meining AR, et al. *Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial*. Gastrointest Endosc, 2011; 74 (3): 465-472.
5. Konda VJ, Chennat JS, et al. *Confocal laser endomicroscopy: potential in the management of Barrett's esophagus*. Dis Esophagus, 2010; 23 (5): E21-E31.
6. Zhao ZF, Zhang N, et al. *A comparative study on endoscopy treatment in rectal carcinoid tumors*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2012; 22 (3): 260-263.
7. Soetikno R, Kaltenbach T, et al. *Endoscopic mucosal resection for early cancers in the upper gastrointestinal tract*. J Clin Oncol, 2005; 23: 4490-4498.
8. Fujishiro M. *Perspective on the practical indications of endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms*. World J Gastroenterol, 2008; 14 (27): 4289-4295.
9. Tanaka S, Toyonaga T, et al. *Endoscopic double-layered suturing: a novel technique for closure of large mucosal defects after endoscopic submucosal dissection (ESD)*. Endoscopy 2012; 44: E153-E154.
10. Yoishii T, Ohkawa S, et al. *Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell cancer invading muscularis mucosa and submucosal layer*. Dis Esophagus, 2012 Jun 7 [Epub].
11. Oyama T, Miyata Y, et al. *Diagnosis and long-term results and prognosis of m3 and sm1 esophageal cancer. Lymph nodal metastasis of m3, sm1 esophageal cancer*. Stomach Intestine, 2002; 37: 71-74.
12. Fujishiro M, Yahagi N, et al. *Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006; 4: 688-694.
13. *Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France, December 11-12 2004*. Endoscopy 2005; 37: 879-920.
14. *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002*. Gastrointest Endosc 2003, 58: S3-S43.
15. Rice TM. *Staging of esophageal cancer: TNM and beyond*. Esophagus 2010; 7: 189-195.
16. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch. *International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition, Oesophagus including Oesophagogastric Junction*. Wiley, New York 2009: 66-72.
17. Yoshida M. *Recent development of studies on superficial cancer in Japan*. Esophagus 2007; 4: 91-92.
18. Tangoku A, Yamamoto Y, et al. *The new era of staging as a key for an appropriate treatment for esophageal cancer*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2012; 18: 190-199.
19. Muto M, Minashi K, et al. *Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controller trial*. J Clin Oncol, 2010; 28: 1566-1572.
20. Kurokawa Y, Muto M, et al. *Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal*

- resection and chemoradiation for clinical stage I esophageal carcinoma. Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. Jpn J Clin Oncol, 2009; 39: 686-689.*
21. Tangoku A, Seike J, et al. *Current status of sentinel lymph node navigation surgery in breast and gastrointestinal tract. J Med Invest, 2007; 54: 1-18.*
 22. Tangoku A, Yoshino S, et al. *Mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. Surg Endosc, 2004; 18: 383-389.*
 23. Yuasa Y, Seike J, et al. *Sentinel lymph node biopsy using intraoperative indocyanine green fluorescence imaging navigated with preoperative CT lymphography for superficial esophageal cancer. Ann Surg Oncol, 2012; 19: 486-493.*
 24. Ono H, Kondo H, et al. *Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. Gut, 2001; 48: 225-229.*
 25. Okamoto K, Okamura S, et al. *Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using a cross-counter technique. Surg Endosc, 2012 Jun 13 [Epub].*
 26. Uraoka T, Parra-Blanco A, Yahagi N. *Colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan and Western Countries. Dig Endosc, 2012; 24 (Suppl. 1): 890-893.*
 27. Saunders BP, Masaki T, et al. *A perioperative comparison of Western and Oriental colonic anatomy and mesenteric attachments. Int J Colorectal Dis, 1995; 10: 216-221.*
 28. Okamoto K, Muguruma N, et al. *Endoscopic submucosal dissection for large colorectal tumors using a cross-counter technique and a novel large-diameter balloon overtube. Dig Endosc, 2012; 24 (Suppl. 1): 96-99.*
 29. Uraoka T, Ishikawa S, et al. *Advantages of using thin endoscope-assisted endoscopic submucosal dissection technique for large colorectal tumors. Dig Endosc, 2010; 22: 186-191.*
 30. Uraoka T, Kawahara Y, et al. *Endoscopic submucosal dissection in the colorectum: present status and future prospects. Dig Endosc, 2009; 21 (Suppl. 1): S13-S16.*
 31. Will U, Thieme A, et al. *Treatment of biliary obstruction in selected patients by endoscopic ultrasonography (EUS)-guided trans-luminal biliary drainage. Endoscopy, 2007; 39: 292-295.*
 32. Sahel J, Bastid C, et al. *Endoscopic cystoduodenostomy of cysts of chronic calcifying pancreatitis: a report of 20 cases. Pancreas, 1988; 2: 447-453.*
 33. Cremer M, Deviere J, Engelholm L. *Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long-term follow-up after 7 years of experience. Gastrointest Endosc, 1989; 35: 1-9.*
 34. Yamao K, Hara K, et al. *EUS-guided biliary drainage. Gut Liver, 2010; 4 (Suppl. 1): S67-S75.*
 35. Giovannini M, Moutardier V, et al. *Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. Endoscopy, 2001; 33: 898-900.*
 36. Giovannini M, Dotti M, et al. *Hepaticogastrostomy by echoendoscopy as a palliative treatment in a patient with metastatic biliary obstruction. Endoscopy, 2003; 35: 1076-1078.*
 37. Hanada K, Iiboshi T, Ishii Y. *Endoscopic ultrasound-guided choledocoduodenostomy for palliative biliary drainage in cases with inoperable pancreas head carcinoma. Dig Endosc, 2009; 21 (Suppl. 1): S75-S78.*
 38. Varadarajulu S, Christein JD, et al. *Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc, 2008; 68 (6): 1102-1111.*
 39. Kim TH, Kim SH, et al. *Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage with placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction. World J Gastroenterol, 2012; 18 (20): 2526-2532.*

40. Hara K, Yamao K, et al. *Prospective clinical study of EUS-guided choledocoduodenostomy for malignant lower biliary tract obstruction*. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106: 1239-1245.
41. Ang TL, Teo EK, Fock KM. *EUS-guided transduodenal biliary drainage in unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice*. *JOP*, 1007; 8: 438-443.
42. Hara K, Yamao K, et al. *Endoscopic ultrasound-guided choledocoduodenostomy*. *Dig Endosc*, 2010; 22: 147-150.
43. Mallery S, Matlock J, Freeman ML. *EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: report of 6 cases*. *Gastrointest Endosc*, 2004; 59: 100-107.
44. Itoi T, Sofuni A, et al. *Endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, forthcoming 2010.
45. Yamao K, Bhatia V, et al. *EUS-guided choledocoduodenostomy for palliative biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction: results of long-term follow-up*. *Endoscopy*, 2008; 40: 340-342.
46. Burmester E, Niehaus J, et al. *EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases*. *Gastrointest Endosc*, 2003; 57: 246-251.
47. Artifon EL, Chaves DM, et al. *Echoguided hepatico-gastrostomy: a case report*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2007; 14: 377-382.
48. Kahaleh M, Hernandez AJ, et al. *Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution*. *Gastrointest Endosc*, 2006; 64: 52-59.
49. Park do H, Koo JE, et al. *EUS-guided biliary drainage with one-step placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction: a prospective feasibility study*. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 2168-2174.
50. Choi TK, Fan ST, et al. *Malignant hilar biliary obstruction treated by segmental bilioenteric anastomosis*. *Surgery*, 1988; 104 (3): 525-529.
51. Jarnagin WR, Burke E, et al. *Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence*. *Am J Surg*, 1998, 175 (6): 453-460.
52. Li HM, Dou KF, et al. *Palliative surgery for hilar cholangiocarcinoma*. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2003; 2 (1): 110-113.
53. Martins FP, Rossini LG, Ferrari AP. *Migration of a covered metallic stent following endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy: fatal complication*. *Endoscopy*, 2010; 42 (Suppl. 2): E126-E127.
54. Roila F, Cortesi E. *Quality of life as a primary endpoint in oncology*. *Ann Oncol*, 2001; 12 (Suppl. 3): S3-S6.
55. Fisichella PM, Raz D, et al. *Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia*. *World J Surg*, 2008; 32: 1974-1979.
56. Patti MG, Herbella FA. *Achalasia and other esophageal motility disorders*. *J Gastrointest Surg*, 2011; 15 (5): 703-707.
57. Roncoroni L, Contini S, Regina G, Okolicsanyi L. *Paologie funzionali dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica*, in Okolicsanyi L, Roncoroni L: *Gastroenterologia*. McGraw-Hill, 2011: 3-18.
58. Spiess AE, Kahrilas PJ. *Treating achalasia: from whalebone to laparoscope*. *JAMA* 1998; 280: 638.
59. Ortega JA, Madureri V, Perez I. *Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia*. *Gastrointest Endosc*, 1980; 26: 8-10.
60. Woltman TA, Pellegrini CA, Oelschlager BK. *Achalasia*. *Surg Clin North Am*, 2005; 85: 483-493.
61. Inoue H, Minami H, et al. *Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia*. *Endoscopy*, 2010; 42: 265-271.

62. Inoue H, Tianle KM, et al. *Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcome*. *Thorac Surg Clin*, 2011; 21: 519-525.
63. Ponsky JL, Marks JM, Pauli EM. *How I do it: per-oral endoscopic myotomy (POEM)*. *J Gastrointest Surg*, 2012; 16: 1251-1255.
64. Ren Z, Zhong Y, et al. *Perioperative management and treatment for complications during and after peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia (EA) (data from 119 cases)*. *Surg Endosc*, 2012 May 19 [Epub].
65. Swanström LL, Rieder E, Dunst CM. *A Stepwise Approach and Early Clinical Experience in Peroral Endoscopic Myotomy for the Treatment of Achalasia and Esophageal Motility Disorders*. *J Am Coll Surg*, 2011; 213 (6): 751-756.
66. von Renteln D, Inoue H, et al. *Peroral Endoscopic Myotomy for the Treatment of Achalasia: A Prospective Single Center Study*. *Am J Gastroenterol*, 2012; 107: 411-417.
67. Donahue PE, Teresi M, et al. *Laparoscopic myotomy in achalasia: intraoperative evidence for myotomy of the gastric cardia*. *Dis Esophagus*, 1999; 12: 30-36.
68. Oelschlager BK, Chang L, Pellegrini CA. *Improved outcome after extended gastric myotomy for achalasia*. *Arch Surg*, 2003; 130: 490-495.
69. Smith CD, Stival A, et al. *Endoscopic therapy for achalasia before Heller myotomy results in worse outcomes than Heller myotomy alone*. *Ann Surg*, 2006; 243: 579-584.
70. Snyder CW, Burton RC, et al. *Multiple preoperative endoscopic interventions are associated with worse outcomes after laparoscopic Heller myotomy for achalasia*. *J Gastrointest Surg*, 2009; 13: 2095-2103
71. Douard R, Gaudric M, et al. *Functional results after laparoscopic Heller myotomy for achalasia: a comparative study to open surgery*. *Surgery*, 2004; 136 (1): 16-24.
72. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. *Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation*. *Gastroenterology*, 1992; 103: 1732-1738.
73. Richards WO, Torquati A, et al. *Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial*. *Ann Surg*, 2004; 240: 405-412.