

DRENAGGIO BILIARE PREOPERATORIO NELLE NEOPLASIE BILIARI - INDICAZIONI

Comitato estensore

Donata Campra, Oliviero Ostellino, Eraldo Personettaz,
Luca Portigliotti, Rosella Spadi

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas e delle Vie Biliari

Partecipanti:

Irene Alabiso, Marco Francesco Amisano, Vincenzo Arena, Elia Armellini, Marco Ballarè,
Giovanna Bellotti, Elena Berrino, Donata Campra, Stefania Cerutti, Stefano Giaccardi,
Daniele Giordano, Anna De Luca, Serena Langella, Alessandro Lavagna, Francesco Leone,
Annalisa Macera, Donatella Marino, Oliviero Ostellino, Donatella Pacchioni, Eraldo Personettaz,
Luca Portigliotti, Ferruccio Ravazzoni, Vincenzo Ricci, Raffaele Romito, Paola Salacone,
Mauro Santarelli, Stefano Silvestri, Beatrice Silvia, Pietro Sozzi, Rosella Spadi, Antonio Trogu

- Neoplasie periampollari (stenosi distali)

- Neoplasia resecabile/ Borderline

Il ruolo del drenaggio preoperatorio in pazienti affetti da neoplasie del periampollari, nei pazienti candidati a duodenocefalopancreasectomia, risulta essere molto dibattuto in quanto i risultati di studi scientifici pubblicati in letteratura, sia retrospettivi che randomizzati controllati, esprimono risultati contrastanti in particolare per quanto riguarda l'outcome postoperatorio [1-6].

Non sono disponibili dati che consentano di definire i valori di bilirubina al di sopra dei quali sia indicato il drenaggio biliare preoperatorio (PBD); recenti studi dimostrano però che già valori di bilirubina superiori a 7,5 mg/dL (128 μ mol/l) si correlano ad un aumentato rischio di complicanze postoperatorie [7].

Pertanto, attualmente il ricorso al drenaggio biliare preoperatorio è raccomandato solo in alcune situazioni particolari [8,9] :

- pz con ittero associato a colangite o prurito intrattabile
- non praticabilità dell' intervento chirurgico in tempi rapidi (7-10 giorni)
- pz candidati a terapia neoadiuvante

Per quanto riguarda il tipo di stent la letteratura più recente è concorde nel ritenere preferibile il posizionamento di uno stent metallico ricoperto corto [8-12], in grado di mantenere più a lungo la pervietà della via biliare, riducendo la probabilità di colangite o di re-intervento, oltre a indurre un minor rimaneggiamento epiteliale non ostacolando o rendendo più complessa la dissezione al momento dell'intervento.

- Neoplasie non operabili

Nei pazienti con neoplasia pancreatica non operabile il drenaggio biliare risulta essere molto importante consentendo di risolvere l'ittero e il prurito e quindi di migliorare la qualità di vita, di prevenire eventi avversi di tipo infettivo e quindi l'accesso a eventuali chemioterapie palliative.

In questi pazienti, come dimostrato da una recente metanalisi, gli stent metallici rispetto a quelli in plastica hanno dimostrato un più basso tasso di complicazioni, di ostruzione e quindi una minor necessità di reintervento per sostituzione [13].

Riguardo al tipo di stent metallico più appropriato non ci sono differenze fra stent metallici ricoperti e scoperti in termini di complicanze e di rischio di riostruzione [14,15].

- Neoplasie biliari perilari (stenosi prossimali)

Pazienti con ittero colestatico per stenosi perilare, e quindi potenzialmente candidati a resezioni epatiche maggiori presentano sostanziali differenze rispetto a pazienti con stenosi distale e pertanto candidati a duodenocefalopancreasectomia.

Infatti in questi pazienti la mortalità post operatoria risulta ancora alta (circa 10%) [16] e la causa principale risulta essere l'insufficienza epatica postoperatoria [17].

Risulta pertanto fondamentale un adeguato planning preoperatorio che comprende staging radiologico (TC con MdC, MRCP, ERCP), volumetria epatica (calcolo di FLR, future liver remnant), e valutazione della funzionalità epatica con esami standard (ematici con quadro epatopancreatico, coagulazione, albumina) e dinamici (ICG R15).

La funzionalità epatica può essere ottimizzata mediante embolizzazione portale e drenaggio biliare preoperatorio.

Anche in questa tipologia di pazienti il ruolo del drenaggio preoperatorio risulta essere controverso. Esistono due approcci differenti:

- Utilizzo di drenaggio biliare percutaneo esclusivamente in pazienti malnutriti con ipoalbuminemia, colangite ed ittero da più di 4 settimane [18]
- Utilizzo routinario di uno o più drenaggi percutanei.

In tutti i pazienti candidati ad epatectomia maggiore, comunque, è indicato il posizionamento di un drenaggio biliare preoperatorio.

- Tipo di drenaggio

Esistono sostanzialmente tre tipologie possibili per il drenaggio biliare:

- Drenaggio percutaneo transepatico
- Stent biliare endoscopico
- Drenaggio endoscopico Nasobiliare

Ciascuna di queste tipologie di procedura presentano alcuni vantaggi ma anche diversi svantaggi.

Il drenaggio biliare percutaneo da una parte permette di drenare tutti gli emisistemi mediante posizionamento di multipli drenaggi ed anche di poter eseguire colangiografie di controllo ma dall'altra risulta essere una procedura non esente da rischi, con elevato rischio di complicanze vascolari (circa 8%) e di seeding (circa 4 %) [20].

Il drenaggio endoscopico mediante stent biliare risulta essere la procedura meno invasiva e consente il drenaggio della bile all'interno del tubo digerente ma non permette di eseguire delle colangiografie di controllo e presenta un elevato rischio di colangite [20,21].

Il drenaggio nasobiliare è meno invasivo dell'approccio percutaneo ma non permette il drenaggio di entrambi gli emisistemi e risulta essere meno tollerato dai pazienti [22].

Ad oggi non sono disponibili dei trial clinici che stabiliscano la superiorità di una tipologia di drenaggio rispetto alle altre, tuttavia in considerazione dell'elevato rischio di complicanze della procedura percutanea (danni vascolari maggiori, seeding e disseminazione peritoneale) e di quella endoscopica (ostruzione dello stent e colangite) le più recenti linee guida giapponesi [23] raccomandano come procedura di prima scelta il drenaggio endoscopico mediante sondino naso biliare [23-26].

Nonostante questo però, nei Paesi Occidentali è il drenaggio percutaneo ad essere la procedura più diffusa e accettata e che inoltre registra, nei centri ad alto volume un tasso di complicanze molto basso. Pertanto si ritiene che la procedura proposta in prima battuta debba essere il drenaggio percutaneo, eseguito presso centri con elevata expertise.

- **Drenaggio monolaterale/bilaterale**

La letteratura scientifica è concorde nel riconoscere come procedura di prima scelta il drenaggio dell'emisistema epatico che non verrà resecato (FLR future liver remnant) [17,23,24,25,27] .

Inoltre sono numerosi gli studi che il drenaggio monolaterale contribuisce all'incremento volumetrico e funzionale di FLR dopo Embolizzazione portale percutanea [28,29].

Qualora gli esami radiologici non permettano di individuare il tipo di epatectomia che verrà eseguita, alcuni autori suggeriscono di drenare l'emisistema sinistro [19].

Il drenaggio bilaterale invece è indicato invece dopo posizionamento di drenaggio monolaterale

- in presenza di colangite persistente [17, 24, 27]
- in pazienti con ittero persistente [24]

- **Drenaggio interno/esterno**

E' dimostrato che il mantenimento del circolo enteroepatico della bile risulta essere molto importante in quanto permette di mantenere un'adeguata barriera intestinale ed impedire la traslocazione batterica [30]. Il drenaggio biliare interno presenta dei vantaggi rispetto al drenaggio esterno, in quanto permette un normale flusso della bile andando a ricostituire una valida barriera intestinale ed a favorire una più rapida rigenerazione epatica [31,32].

Tuttavia il drenaggio interno porta spesso (50% dei casi) a colangiti ascendenti [33].

Numerosi studi dimostrano che nei pazienti con drenaggio esterno, la reinfusione della bile drenata mediante sondino naso-gastrico contribuisca in maniera sostanziale nell'aumentare il potere rigenerativo del fegato e nel mantenere la barriera intestinale valida [34-36].

La reinfusione, pertanto, della bile nei pazienti con drenaggio esterno può essere utile ma non sono, ad oggi, disponibili dati oggettivi che dimostrino che tale procedura possa ridurre l'incidenza di complicanze settiche postoperatorie.

Neoplasie non resecabili

In pazienti con neoplasia non resecabile è indicato, quando possibile, il drenaggio biliare con stent metallico non ricoperto in quanto esso non migliora la qualità di vita, non soltanto eliminando sintomi fisici quali anoressia, fatigue ma anche migliorandone lo stato mentale [37].

BIBLIOGRAFIA

- 1) Van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, et al. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. J Gastrointest Surg 2009; 13: 814-820. DOI: 10.1007/s11605-008-0618-4.
- 2) Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. Br J Surg. 2013;100(12):1589-96.
- 3) Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, et al. Discordance Between Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Wound Infection Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. JAMA Surg 2016; 151: 432-439. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4510.
- 4) Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 2010;362: 129e37.

- 5) Harsha Moole, Matthew Bechtold, Srinivas R Puli Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review World Journal of Surgical Oncology 2016;14:182
- 6) Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. BMC Gastroenterol 2016;16:43.
- 7) De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, Malleo G, Ciprani D, Gasparini C, Secchettin E, Salvia R, Gabbriellini A, Bassi C Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. . Dig Endosc. 2018 Jun 26. doi: 10.1111/den.13221. [Epub ahead of print]
- 8) 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer Manfred P. Lutz , John R. Zalcborg, Michel Ducreux , Daniela Aust, Marco J. Bruno, Markus W. Bu'chler , Jean-Robert Delperro ,Beat Gloor, Rob Glynne-Jones, Werner Hartwig, Florence Huguet, Pierre Laurent-Puig, Florian Lordick, Patrick Maisonneuve , Julia Mayerle, Marc Martignoni, John Neoptolemos, Andrew D. Rhim, Bruno M. Schmied, Thomas Seufferlein, Jens Werner, Jean-Luc van Laethem, Florian Otto. European Journal of Cancer 79 (2017) 41e49.
- 9) J.-M. Dumonceau, A. Tringali, D. Blero, J. Devière, R. Laugiers, D. Heresbach, G. Costamagna Biliary stenting: Indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline Endoscopy 2012; 44: 277–292.
- 10) Tol JAMG, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. Gut 2015;0: 1-7.
- 11) Chen VK, Arguedas MR, Baron TH. Expandable metal biliary stents before pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a Monte-Carlo decision analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1229-1237.
- 12) Kahaleh M, Brock A, Conaway MR et al. Covered self-expandable metal stents in pancreatic malignancy regardless of resectability: a new concept validated by a decision analysis. Endoscopy 2007; 39: 319-324.
- 13) Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. Almadi MA, Barkun A, Martel M Am J Gastroenterol. 2017 Feb;112(2):260-273. doi: 10.1038/ajg.2016.512. Epub 2016 Nov 15.
- 14) Sharaiha RZ, Widmer J, Kahaleh M. Palliation of pancreatic ductal obstruction in pancreatic cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am 2013;23:917-923.
- 15) Moss AC, Morris E, Leyden I et al. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 1119-1124.

- 16) Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, et al. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2001;25:1277–1283.
- 17) Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A, Role of Preoperative Biliary Drainage in Jaundiced Patients Who Are Candidates for Pancreatoduodenectomy or Hepatic Resection, Highlights and Drawbacks *Ann Surg* 2013;257: 191–204.
- 18) Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, et al. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg.* 2000;135:302–308.
- 19) Nagino M, Nimura Y M. Perihilar cholangiocarcinoma with emphasis on presurgical management. In: Blumgart LH, Editor in-Chief *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier: 2006; 804–814.
- 20) Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2011;46:242–248.
- 21) Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, et al. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:441–446.
- 22) Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2011;46:242–248.
- 23) Masaru Miyazaki · Hideyuki Yoshitomi · Shuichi Miyakawa · Katsuhiko Uesaka · Michiaki Unno · Itaru Endo · Takehiro Ota · Masayuki Ohtsuka · Hisafumi Kinoshita · Kazuaki Shimada · Hiroaki Shimizu · Masami Tabata · Kazuo Chijiiwa · Masato Nagino · Satoshi Hirano · Toshifumi Wakai · Keita Wada · Hiroyuki Iasayama · Takuji Okusaka · Toshio Tsuyuguchi · Naotaka Fujita · Junji Furuse · Kenji Yamao · Koji Murakami · Hideya Yamazaki · Hiroshi Kijima · Yasuni Nakanuma · Masahiro Yoshida · Tsukasa Takayashiki · Tadahiro Takada Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2015) 22:249–273 DOI: 10.1002/jhbp.233.
- 24) Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2011;46:242–8.
- 25) Arakura N, Takayama M, Ozaki Y, Maruyama M, Chou Y, Kodama R, et al. Efficacy of preoperative endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16: 473–7.

- 26) Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Itoh Y, Ebata T, Nagino M, et al. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg.* 2013;257:121–7.
- 27) Belghiti J, Ogata S. Preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2005;7:252–253.
- 28) Noie T, Sugawara Y, Imamura H, Takayama T, Makuuchi M. Selective versus total drainage for biliary obstruction in the hepatic hilus: an experimental study. *Surgery.* 2001;130:74–81.
- 29) Ishizawa T, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Selective versus total biliary drainage for obstructive jaundice caused by a hepatobiliary malignancy. *Am J Surg.* 2007; 193:149–54.
- 30) Kamiya S, Nagino M, Kanazawa H, Komatsu S, Mayumi T, Takagi K, et al. The value of bile replacement during external biliary drainage: an analysis of intestinal permeability, integrity, and microflora. *Ann Surg.* 2004;239:510–7.
- 31) Saiki S, Chijiwa K, Komura M, et al. Preoperative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats. *Ann Surg.* 1999;230:655–662.
- 32) Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y, et al. Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology.* 1994;20:1318–1322.
- 33) Rerknimitr R, Attasaranya S, Kladchareon N, et al. Feasibility and complications of endoscopic biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2002;85:S48–S53.
- 34) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:155–162.
- 35) Iyomasa S, Terasaki M, Kuriki H, et al. Decrease in regeneration capacity of rat liver after external biliary drainage. *Eur Surg Res.* 1992;24:265–272.
- 36) Takeuchi E, Nimura Y, Nagino M, et al. Human hepatocyte growth factor in bile: an indicator of posthepatectomy liver function in patients with biliary tract carcinoma. *Hepatology.* 1997;26:1092–1099.
- 37) Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, Doi S, Iwashita T, Iwata K, et al. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:214–22.