NEUROLISI DEL PLESSO CELIACO (CPN)
NELLA TERAPIA DEL DOLORE DA TUMORE PANCREATICO

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas e delle Vie Biliari

Coordinatori: F. Leone, D. Campra

Comitato Estensore: Anna De Luca, Federica Laino, Nadia Torchio

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Alabiso Irene, Allaix Marco Ettore, Amisano Marco Francesco, Arena Vincenzo, Arese Daniele, Bellotti Giovanna, Berrino Elena, Bustreo Sara, Cerutti Stefania, Codognotto Elena, De Luca Anna, Fazio Federico, Fenocchio Elisabetta, Giaccardi Stefano, Giordano Daniele, Langella Serena, Loddo Franca, Miglietta Claudio, Moro Francesco Enrico, Negru Maria Emanuela, Oliva Cristiano, Orsello Marco, Ostellino Oliviero, Pacchioni Donatella, Patrono Damiano, Polastri Roberto, Portigliotti Luca, Ravazzoni Ferruccio, Reggio Dario, Ricci Vincenzo, Romito Raffaele, Salacone Paola, Segreto Anna Lucia, Silvestri Stefano, Spadi Rosella, Staiano Teresa, Taverna Giacomo, Trogu Antonio, Veltri Andrea

Epidemiologia del dolore da neoplasia pancreatica

Il dolore nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas aumenta per frequenza e intensità in rapporto alla progressione della malattia. Interessa il 30% dei pazienti nelle fasi iniziali e fino all'80% dei pazienti con carcinoma in stadio avanzato.

Anche la sede della lesione riveste un'indiscutibile importanza nell'insorgenza della sindrome dolorosa.

Infatti nei tumori localizzati nel corpo e nella coda della ghiandola il dolore insorge precocemente e costituisce generalmente il primo sintomo di malattia.

Nei tumori della testa, il primo sintomo nel 75% dei casi è costituito dall'ittero, mentre il dolore compare più tardivamente. Nei casi di recidiva tumorale il dolore è sempre presente.

Fisiopatologia del dolore da neoplasia pancreatica

Il pancreas possiede un'innervazione ortosimpatica, un'innervazione parasimpatica e un'innervazione afferente sensitiva.

-Innervazione ortosimpatica

Nervi splancnici

- *Nervo toracico superiore (n.grande splacnico)*

Salvo possibili variazioni individuali, è formato da 3-4 radici, che originano dalla porzione media della catena simpatica toracica (7°, 8°, 9° ganglio toracico).

Le radici decorrono sulla superficie antero-laterale della colonna e si riuniscono a livello della IX-X vertebra, formando il nervo splancnico toracico superiore.

Nel suo decorso prende rapporti con la pleura, passa attraverso il diaframma, penetra nella cavità addominale, sfioccandosi nei suoi rami terminali, che si spandono a ventaglio per terminare nei gangli del plesso celiaco.

- *Nervo toracico medio (n. piccolo splancnico)*

È formato da sue radici che originano dal X e XI ganglio toracico. Decorre lungo la superficie antero-laterale della colonna vertebrale e penetra nella cavità addominale e nel plesso celiaco.

-Innervazione parasimpatica

Ramo celiaco del tronco posteriore del nervo vago.

Proviene dal tronco posteriore del nervo vago, che contiene fibre provenienti da entrambe i nervi vaghi destro e sinistro). Nell'addome il tronco posteriore del nervo vago si suddivide in un piccolo ramo gastrico, e in un voluminoso ramo celiaco, che termina nel plesso celiaco e invia anche fibre direttamente ai plessi splenico, epatico, renale, surrenale e mesenterico superiore.

-Innervazione afferente (sensitiva)

LE FIBRE SENSITIVE SONO ASSOCIATE AI NERVI PARASIMPATICI E ORTOSIMPATICI

Le fibre afferenti, in condizioni fisiologiche, sono coinvolte nella regolazione delle funzioni viscerali, nella sensibilità e in vari riflessi spinali e sovraspinali.

Come già detto, esse provengono da :

- ramo celiaco del tronco posteriore del nervo vago
- nervi splacnici

Il 90% delle fibre contenute nel vago e il 20% delle fibre contenute nei nervi splancnici sono afferenti.

L'80-90% di queste fibre afferenti sono fibre C amieliniche; il resto sono in gran parte fibre Aδ e, in misura inferiore, Aβ.

Vi sono due distinte classi di recettori nocicettivi (Cervero)

1. la prima classe è costituita da RECETTORI AD ALTA SOGLIA
2. la seconda classe è costituita da RECETTORI A BASSA SOGLIA

Una grande quantità di afferenze da organi interni, quali il pancreas, sarebbe costituita da fibre afferenti che NORMALMENTE non sono responsive agli stimoli dolorosi, ma che iniziano ad essere attivate in presenza di INFIAMMAZIONE.

Plesso celiaco

Il plesso celiaco è situato nello spazio retroperitoneale e circonda l'arteria celiaca e la radice dell'arteria mesenterica superiore, dietro allo stomaco e alla borsa omentale. Sulla linea mediana si pone davanti all'origine dell'aorta addominale mentre, posteriormente, è separato dalla colonna vertebrale dai pilastri diaframmatici.

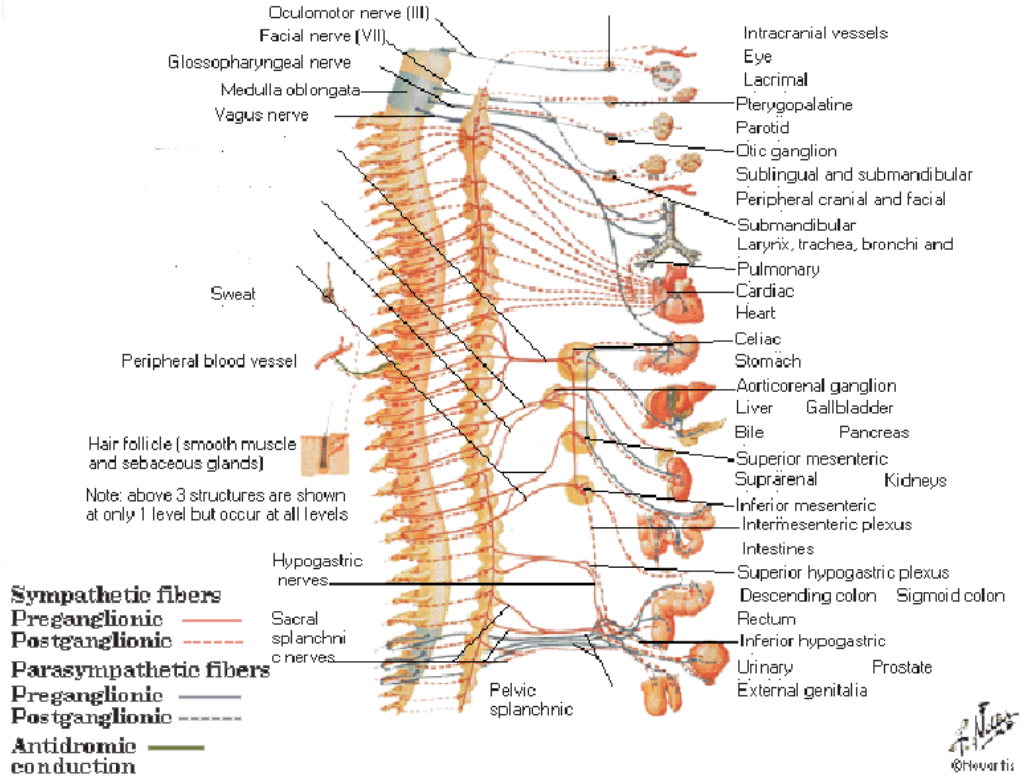
Il plesso celiaco e la sua rete di gangli dimostrano una notevole variabilità in termini di dimensioni, numero e posizione. Sebbene la posizione dei gangli celiaci sia variabile e siano stati descrìtti a qualunque livello nello spazio compreso tra il disco T12-L1 e la parte centrale del corpo vertebrale di L2, in più del 90% dei casi sono localizzati a livello di T12 o di L1. Il plesso celiaco è composto da un ganglio celiaco destro e sinistro, da vari gangli più piccoli e da una fitta rete di fibre orto- e parasimpatiche, che avviluppano questi gangli. Il ganglio celiaco sinistro è leggermente più caudale rispetto al destro ed è posizionato approssimativamente 0.9 cm al disotto dell'arteria celiaca, mentre il ganglio celiaco di destra è 0.6 cm più caudale rispetto all'arteria celiaca.

Il diametro medio del ganglio celiaco è di circa 2,7 cm e varia da 0,5 a 4,5 cm. I rapporti anatomici tra arteria e plesso celiaco subiscono minori variazioni interindividuali rispetto ai rapporti anatomici con la colonna vertebrale, pertanto pertanto l'arteria celiaca viene considerata un repere più affidabile per la localizzazione del plesso celiaco.

Dal plesso celiaco nascono numerosi plessi secondari (i due gangli reno-aortici, posti nell'angolo formato dalle emergenze delle due arterie renali e dall'aorta, dai quali origina anche il plesso renale) che seguono il decorso dei rami del tronco arterioso celiaco e circondano anche le arterie vicine. Il plesso celiaco è connesso ai plessi adiacenti da numerose fibre nervose. Esso contribuisce a formare i plessi frenico, epatico, gastrico di sinistra, lienale, surrenale, renale e testicolare (nel sesso maschile) e ovarico (nel sesso femminile)(Netter; Seicean A. 2014).

Ad esso afferiscono:

- nervi splancnici toracici (superiore e medio) di entrambi i lati;
- rami dei vaghi;
- fibre provenienti dai nervi frenici.



Meccanismi fisiopatologici del dolore nell'adenocarcinoma pancreatico

- invasione diretta delle fibre nervose del sistema nervoso autonomo;
- invasione delle fibre somatiche adiacenti;
- neurite pancreatica;
- ostruzione e distensione del sistema duttale;
- infiltrazione di organi cavi;
- invasione di organi parenchimatosi;
- invasione ed occlusione dei vasi sanguigni;
- necrosi – infiammazione - ulcerazioni;
- invasione tumorale del nevrasse;
- metastatizzazione peritoneale con ascite.

Ci sono due meccanismi principali alla base del dolore in questi pazienti: ostruzione dei dotti pancreatici e neuropatia pancreatica che, rispettivamente, attivano nocicettori meccanicamente e chimicamente. L'ostruzione causa dolore epigastrico e in ipocondrio destro. L'occlusione del dotto provoca accumulo degli enzimi digestivi aumentando la pressione interstiziale e intraduttale, si genera quindi edema parenchimale e dolore ischemico.

Il dolore neuropatico in questi pazienti è invece provocato dal danno diretto delle cellule tumorali sulle strutture nervose. Vi sono numerose modificazioni istopatologiche e molecolari che determinano il sintomo dolore, tra cui: ipertrofia delle strutture nervose, invasione delle cellule tumorali peri- ed endoneurali, alterata espressione dei nocicettori, reazione infiammatoria per attivazione di mastociti e rilascio di fattori di crescita neurotrofici non presenti normalmente nel pancreas.

Queste modifiche descrivono un fenomeno noto come neuropatia, neurite o infiammazione neurogenica pancreatica. Viene descritta inoltre, conseguentemente allo stato infiammatorio locale, l'espressione del TRPV1 (recettore-canale cationico) nelle terminazioni periferiche nervose pancreatiche, che ha il ruolo di aumentare l'ingresso di Na^+ e Ca^+ all'interno dei neuroni determinando il fenomeno della facilitazione nella generazione del potenziale d'azione. Vengono così rilasciati due neurotrasmettitori, Sostanza P e CGRP (Calcitonin-releted Peptide), che determinano la conduzione del segnale dolorifico dal parenchima pancreatico al ganglio dorsale. Sostanza P e CGRP sono coinvolti inoltre nella chemotassi, nell'attivazione dei neutrofili e dei macrofagi, nella degranulazione delle mast-cell e nel rilascio di molecole proinfiammatorie come TNF-a, IL-1, IL-2 e IL-6. Il TRPV1 è sovraespresso nel carcinoma pancreatico e è associato quindi allo sviluppo del dolore di tipo neurogeno.

Caratteristiche cliniche

Il dolore da neoplasia pancreatica è ben caratterizzato e viene riferito come un dolore epigastrico intenso, persistente che si irradia alla regione dorsale

Può diminuire assumendo la posizione fetale, o quella cosiddetta a "fachiro" e peggiorare in posizione supina.

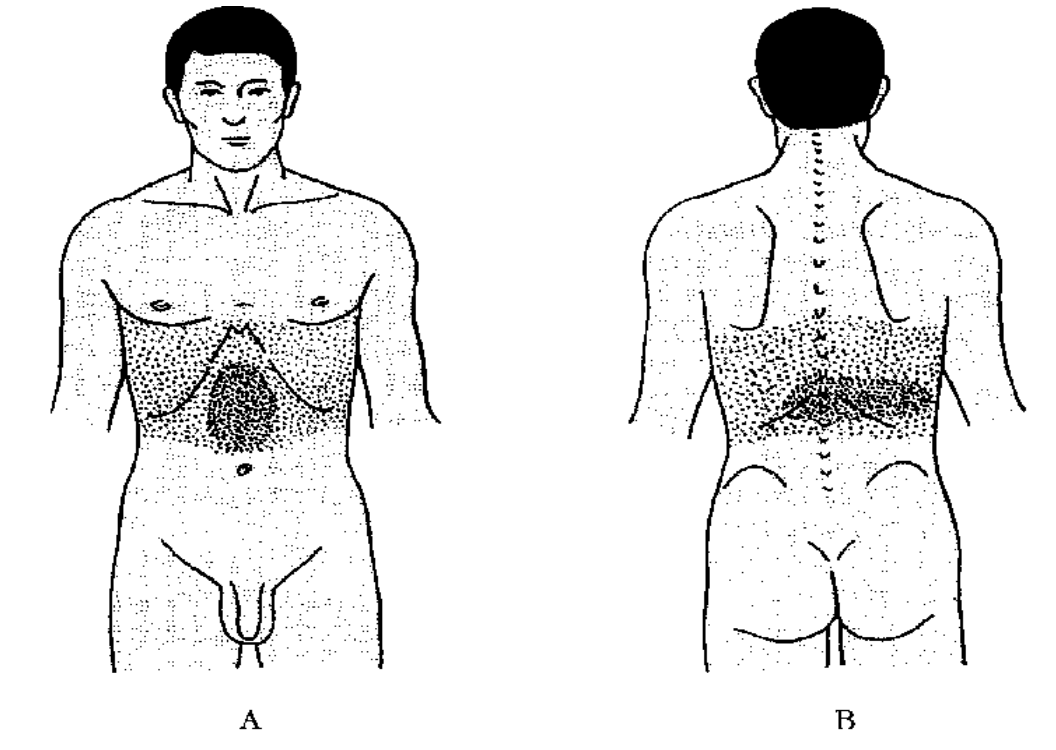
Il dolore esordisce come un fastidio continuo all'epigastrio, ma si fa progressivamente e rapidamente più intenso, assumendo i caratteri di dolore tormentoso, incessante.

Nella fase iniziale di malattia il dolore è prevalentemente viscerale, ma con la progressione della patologia interviene anche il dolore somatico dovuto all'invasione delle vicine strutture nervose e muscolari.

Infatti l'intenso dolore costante indica, di norma, l'invasione delle strutture circostanti l'organo e l'infiltrazione dei nervi splancnici.

In presenza di un dolore epigastrico profondo di tipo colico, che si irradia posteriormente lungo l'arcata costale sinistra, l'ipotesi più probabile è che ci troviamo di fronte ad un'occlusione del dotto pancreatico.

IL DOLORE PANCREATICO RIFERITO



Altri sintomi frequentemente presenti:

- anoressia, calo ponderale (molto frequenti);
- nausea, vomito, astenia (50% dei casi);
- ittero (13-75% dei casi, a seconda della localizzazione e dello stadio della malattia);
- distensione della colecisti (< 30% dei pazienti)
-epatomegalia (33% dei casi)
- ascite (20% dei pazienti)

Il dolore da neoplasia pancreatica viene considerata causa di una delle sindromi dolorose complesse, per le quali occorre adottare un programma di terapia del dolore che sia multidisciplinare e multimodale .

La neurolisi pel plesso celiaco va presa in considerazione quando l'analgesia per via sistemica è subottimale o causa effetti collaterali importanti e non tollerabili.

La sua esecuzione precoce, nelle fasi diagnostiche e di stadiazione della neoplasia, fornisce un miglior pain relief e previene la rapida escalation dell'uso di oppioidi da deboli a forti.

Sviluppo della tecnica di neurolisi del plesso celiaco

Dalla descrizione originale della tecnica percutanea di Kappis nel 1914 sono state introdotte diverse variazioni nel tentativo di migliorarne l'efficacia e la sicurezza. La diagnostica per immagini gioca un ruolo essenziale, poiché il successo di questa strategia terapeutica dipende dal corretto trattamento dell'organo target (gangli celiaci) e necessita pertanto di una guida precisa come l'imaging.

Le metodiche utilizzate a partire dall'esecuzione sotto guida radiografica, comprendono la tecnica fluoroscopica, quella ecografica, fino alla tecnica TC guidata e RMN guidata (Yan B.M. 2007, Wang P.J. 2006; Carroll I. 2006; Liu S. 2016).

Indicazioni attuali

La neurolisi del plesso celiaco (CPN) è raccomandata nei pazienti con dolore da neoplasie dell'addome superiore senza indicazione chirurgica, in particolare per l'adenocarcinoma del pancreas (livello di evidenza alto).

L'indicazione più frequente al CPN è l'adenocarcinoma pancreatico e in letteratura ritroviamo che viene effettuato nell'80% dei pazienti in stadio avanzato di malattia (Anthony Y B 2018). E' stata dimostrata la sua efficacia attraverso la riduzione dell'intensità del dolore e del consumo di oppioidi in pazienti con carcinoma del pancreas non resecabile e quindi degli effetti collaterali ad essi correlati (Zhong W. 2014, Nagels W. 2013; Arcidiacono P.G. 2011). L'iniezione di un agente neurolitico nel plesso celiaco causa la distruzione per via chimica dei gangli celiaci e della relativa via nervosa evidenziata da una moderata degenerazione neuronale associata a fibrosi residua con conseguente interruzione della trasmissione del dolore. Nella maggior parte dei casi la neurotomia viscerale riduce, ma non abolisce il dolore e funziona solo in sinergismo con la terapia farmacologica. Si può ottenere un pain relief completo solo entro un limitato periodo di tempo nella storia naturale della malattia che, spesso, precede la fase nella quale il paziente è inviato in consulenza in terapia. La limitata durata del pain relief è dovuta probabilmente al progressivo coinvolgimento neoplastico delle strutture extraviscerali, piuttosto che dalla rigenerazione delle fibre nervose. Nella recidiva tumorale è quindi indicato verificare se è presente solo dolore viscerale o se vi sia insorgenza di nuovo dolore dovuto allo sconfinamento del tumore nelle strutture extraviscerali, con conseguente produzione di stimoli nocicettivi somatici.

Le *indicazioni* alla neurolisi del plesso celiaco sono quindi

1. contestualmente alla biopsia diagnostica se persistenza di dolore (NRS>3) nonostante la terapia impostata (tabella analgesici oppioidi deboli e bassi dosaggi dei forti, vedi Tab 2).
2. Necessità di assunzione di terapia farmacologica ad alte dosi.

I criteri di esclusione all'utilizzo di tale metodica sono:

1. Invasione del plesso da parte del tumore primitivo o dalle mts linfonodali.
2. Problemi coagulativi, conta piastrinica < 70000, terapia anticoagulante.
3. Impossibilità ad ottenere una adeguata collaborazione da parte del paziente.

Le *controindicazioni relative* sono la difficoltà di accesso dovuto a pregresso intervento chirurgico o a malformazioni congenite. A causa della stretta vicinanza del plesso celiaco alle strutture vascolari, la neurolisi del plesso celiaco è controindicata inoltre nei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale, trombosi murale aortica o origine eccentrica dell'arteria celiaca. A causa del suo effetto sulla motilità intestinale, il blocco del plesso celiaco deve essere evitato nei pazienti con ostruzione intestinale.

Blocco del plesso celiaco con tecnica percutanea

I target sono i nervi splancnici e/o i gangli celiaci. I nervi splancnici attraversano il diaframma, entrano nella cavità addominale e vanno a formare il plesso celiaco. I gangli sono localizzati attorno all'arteria celiaca anteriormente all'aorta, in posizioni variabili, da T12 a L2.

Essi possono essere raggiunti per via percutanea con gli approcci transaortico, anteriore o posteriore consentendo così la neurolisi del plesso celiaco.

Le tecniche di Moore e Boas si basano su diversi approcci: con un ago mediante l'approccio anteriore (sotto guida TC o ecoguidato) o con uno o più aghi mediante l'approccio posteriore.

Per quanto riguarda quest'ultimo i reperti anatomici includono i processi spinosi di T12 e L1, il margine inferiore della 12° costa, la linea dorsale mediana e i margini laterali dei muscoli paraspinali. La tecnica standard prevede il posizionamento del paziente in decubito prono.

L'ago viene inserito procedendo in direzione anterolaterale verso la porzione superiore del corpo di L1 bilateralmente (Moore 1981). Una volta localizzato l'ago nella sede giusta, viene iniettato l'alcool per determinare la neurolisi. L'approccio transaortico non viene piu' utilizzato da anni.

L'approccio anteriore viene invece eseguito con paziente supino, sotto guida ecografica o TC e minimizza il rischio di complicanze neurologiche come parestesie o paralisi, possibili invece con l'approccio posteriore.

Questi problemi possono insorgere appunto utilizzando l'approccio posteriore, a causa dello spasmo o della trombosi dell'arteria spinale anteriore. Gli eventi avversi più gravi sono le possibili complicanze ischemiche (paraplegia causata da un'ischemia acuta del midollo spinale da lesioni dell'arteria radicolare anteriore, arteria di Adamkiewicz, o da un vasospasmo associato all'iniezione dell'agente neurolitico).

Tecnica ecoguidata

I pazienti con dolore che non sono stati trattati con neurolisi del plesso celiaco durante le fasi precoci di malattia e i pazienti non operabili alla diagnosi che vengono valutati multidisciplinariamente nel GIC dedicato, possono essere trattati con neurolisi del plesso celiaco per via transcutanea ecoguidata.

Infatti tale procedura presenta alcuni vantaggi non sottovalutabili rispetto all'approccio TC guidato:

· Può essere eseguito al letto del paziente. Questo particolare è vantaggioso soprattutto nei pazienti con malattia avanzata, cachettici, in condizioni generali scadute.

· Il paziente può mantenere posizione con tronco leggermente sollevato, evitando così la nausea e l'eventuale vomito correlato alla gastrectasia che spesso è presente.

· La procedura è veloce (circa 15' In totale).

· è sufficiente il ricovero in DH/DS.

E' indicata l'esecuzione di un' indagine preliminare ultrasonografica di fattibilità al fine di verificare la possibilità di effettuare la procedura.

Inoltre, nei casi complessi di difficoltosa individualizzazione della sede del plesso celiaco, può essere utilizzato il software ecografico con modalità FUSION. Questo consente di utilizzare le indagini TC e RMN con i reperi vascolari (tripode celiaco) che vengono così sincronizzati con l'apparecchiatura ecografica al fine di ottenere da un lato una migliore visualizzazione del repere e quindi della sede del plesso celiaco e dall'altro la scelta del percorso ottimale dell'ago.

Il paziente viene posizionato in decubito supino con monitoraggio pressorio, della frequenza cardiaca e della pulsossimetria. Si utilizzano aghi ecogenici (20 G e 150 mm di lunghezza) che permettano di visualizzarne il percorso fino al target e la sonda ecografica di tipo convex di 3-5 Hz, posizionata in sede epigastrica per visualizzare il tronco celiaco alla sua origine (aorta) e la sua divisione nelle branche epatica e splenica. Dopo disinfezione della cute e anestesia locale con lidocaina al 2%, il radiologo indica il punto più conveniente per l'entrata dell'ago (circa 2 cm sotto il processo xifodeo) con approccio mediano- paramediano, controllandone la progressione. Arrivati al target (in sede para-aortica sinistra), viene effettuato prima un blocco anestetico con bupivacaina 0,25% 10 ml + lidocaina 2% 5-10 ml. In un secondo tempo, dopo circa dieci minuti (ovvero dopo che il blocco avrà confermato il corretto posizionamento dell'ago), verrà iniettato lentamente alcol etilico 95% (20-40 ml).

Durante l'infusione, sia di anestetico che di alcol, il radiologo controlla la corretta diffusione del farmaco.

Solitamente i pazienti vengono ricoverati in regime di ricovero diurno, almeno 4 ore prima della procedura. Prima della procedura tutti i pazienti vengono sottoposti ad idratazione con soluzione salina o soluzione elettrolitica per via endovenosa (500-1000 ml) per minimizzare il rischio di ipotensione e verranno poi mantenuti in osservazione per almeno 3 ore dopo la procedura.

E' indicata la preparazione intestinale per ridurre la quantità di gas che potrebbero compromettere la visualizzazione della sede del plesso celiaco.

Prima della procedura dovrebbe essere inoltre valutato il dolore con la scala NRS per poterlo confrontare con i valori subito dopo la procedura, ad una settimana, ad un mese e a tre mesi (Dhamija E. 2018; Tadros M.Y. 2015).

Con le tecniche attuali, la neurolisi del plesso celiaco è gravata da scarsi effetti collaterali correlabili a reazioni simpaticolitiche come la diarrea e l'ipotensione.

TecnicaTC guidata

Il vantaggio dell' approccio TC guidato è una performance più accurata e precisa grazie alla migliore visualizzazione delle strutture anatomiche, rispetto all'approcio ecoguidato. E' necessario un monitoraggio dei parametri vitali.

Posizionamento del paziente

Vi sono diversi approcci utilizzati con la tecnica TC guidata, ma i più frequentemente utilizzati sono:

Decubito prono: è quella usata più frequentemente perchè facilita l'approccio posteriore bilaterale. Non è da preferire in pazienti obesi e anziani o in pazienti in cui ci sia difficoltà nel mantenere pervie le vie aeree. Inoltre vi è il rischio di provocare complicanze come lo pneumotorace in caso di attraversamento del seno costofrenico.

Decubito supino: più confortevole per il paziente ma con questo approccio è necessario attraversare fegato e stomaco per raggiungere il plesso.

Approccio antecrurale paravertebrale posteriore bilaterale

L'approccio paravertebrale posteriore bilaterale è l'approccio più frequentemente utilizzato.

Con questo approccio, l'agente neurolitico viene iniettato nello spazio antecrurale posizionando gli aghi su ciascun lato del plesso per via paravertebrale posteriore. I pazienti possono essere in posizione prona o in decubito laterale. La TC addominale preliminare viene eseguita per identificare la localizzazione dell'arteria celiaca e il plesso celiaco, selezionare il sito di puntura, determinare l'angolo e la profondità dell'ingresso dell'ago, identificare il percorso dell'ago e determinare il sito di iniezione dell'agente neurolitico. Il sito ottimale di iniezione è la sezione assiale della TAC situata tra il tronco celiaco e l' arteria mesenterica superiore. L'ago con punta smussa da 20-24 gauge viene fatto avanzare a fianco dei corpi vertebrali nello spazio antecrurale, avendo cura di evitare le coste, i processi trasversi, i corpi vertebrali, i reni e le strutture vascolari maggiori.

La posizione ideale della punta dell'ago è approssimativamente 1-2 cm anteriore all'aorta, tra la crura diaframmatica e il pancreas, ad un livello compreso tra il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore. Dopo che la posizione della punta dell'ago viene confermata alla TC, 5 ml di mezzo di contrasto diluito vengono iniettati nello spazio antecrurale per prevenire artefatti che possano oscurare l'anatomia dello spazio antecrurale. Dopo che è stata documentata la diffusione libera del mezzo di contrasto, l'agente neurolitico viene iniettato attraverso l'ago e nello spazio antecrurale, dopo iniezione dell'anestetico locale; la maggior parte degli autori raccomandano di somministrarne circa 25-30 ml su ciascun lato. L'agente neurolitico deve essere iniettato senza resistenza e dovrebbe diffondersi lungo la parete anterolaterale dell'aorta nello spazio retroperitoneale. Successivamente, questo processo viene ripetuto sul lato controlaterale. È importante poi verificare all'imaging la diffusione della soluzione neurolitica nello spazio pre-aortico a conferma che sia avvenuta un'adeguata neurolisi del plesso celiaco. Le immagini di post-procedura di solito mostrano una miscela di materiale di contrasto, aria ed etanolo che circonda l'immagine anteriore dell'aorta e l'origine dell'arteria celiaca.

Approccio anteriore.

Nell'approccio anteriore, il paziente giace supino e l'ago viene inserito attraverso la parete addominale anteriore e nello spazio retropancreatico. Come nell'approccio posteriore, la punta dell'ago dovrebbe essere posizionata anteriormente all'aorta e la crura diaframmatica, tra le emergenze del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica anteriore.

Dopo che la posizione della punta dell'ago è stata confermata, almeno 35-40 mL di agente neurolitico vengono iniettati nello spazio antecrurale, sempre dopo l'iniezione di anestetico locale. La procedura viene eseguita con due aghi, uno su ciascun lato del tronco celiaco.

L'approccio anteriore è semplice da eseguire e pone il paziente in una posizione supina più confortevole, che causa meno disagio periprocedurale rispetto all'approccio posteriore.

È più adatto ai pazienti con dolore addominale grave che hanno difficoltà a stare proni per lunghi periodi di tempo.

L'uso dell'approccio anteriore riduce al minimo le potenziali lesioni al rene e, poiché non vi è alcuna diffusione del farmaco retrocrurale o negli spazi epidurale e subaracnoideo, vi è un rischio ridotto di lesioni neurologiche e del midollo spinale.

L'approccio anteriore è relativamente sicuro, nonostante rare segnalazioni di complicanze, quali perforazione gastrica, peritonite chimica, fistola pancreatica e ematoma epatico sottocapsulare.

Approccio retrocrurale paravertebrale posteriore bilaterale

La neurolisi splancnica retrocrurale è una ragionevole alternativa all'approccio antecrurale quando l'anatomia delle strutture preaortiche viene sovvertita da un' estesa diffusione del tumore.

Più spesso, l'approccio retrocrurale è combinato con l'approccio antecrurale per migliorare l'effetto analgesico della neurolisi del plesso celiaco.

Poiché la regione retrocrurale è uno spazio confinato, l'iniezione di 5-10 mL di un agente neurolitico su ciascun lato dello spazio retrocrurale è solitamente sufficiente, preceduta da iniezione di anestetico locale.

La soluzione neurolitica si diffonde generalmente lungo i margini anteriore e laterale delle vertebre toraciche e lombari superiori, entro i confini dello spazio retrocrurale.

CPB intraoperatorio

Il blocco del plesso celiaco intraoperatorio (neurolisi chimica) prevede l' iniezione degli agenti neurolitici, sotto visione diretta su ciascun lato dell'aorta a livello dell'asse celiaco.

Lillemoe e colleghi sono stati i primi a confrontare il blocco intraoperatorio con la gestione farmacologica, dimostrando nei pazienti con dolore preoperatorio significativo una riduzione del

dolore al secondo, quarto e sesto mese post-operatorio da severo a moderato, associato ad una riduzione dell'assuzione di farmaci analgesici.

In un altro studio Staats et al. hanno evidenziato una riduzione del dolore con conseguente miglioramento della qualità di vita e del tono dell'umore e aumento dell'aspettativa di vita nei pazienti sottoposti a blocco intraoperatorio. Infine, la neurolisi del plesso celiaco mediante iniezione di alcool per via laparoscopica sembrerebbe rappresentare una buona soluzione in pazienti sottoposti a laparoscopia di stadiazione (con riscontro intra-operatorio di un tumore inoperabile), anche se esiste a tale riguardo un solo studio pubblicato con risultati ancora preliminari (Tepelenis, K. Et al, Laparoscopic versus open approach to neurolytic celiac plexus block in inoperable pancreatic cancer. ANZ Journal of Surgery*).*

Blocco del plesso celiaco con tecnica ecoendoscopica

La neurolisi ecoendoscopica del plesso celiaco è una tecnica relativamente nuova descritta per la prima volta da Wiersema nel 1996 e da allora ampiamente applicata nel trattamento del dolore associato al cancro del pancreas. Le attuali linee guida della National Comprehensive Cancer Network (versione 3, 2017, National Comprehensive Cancer Network, Fort Washington, Pennsylvania, USA) ne raccomandano l'impiego per il trattamento del dolore nei pazienti con carcinoma pancreatico avanzato. Altre tecniche ecoendoguidate, tra cui la neurolisi dei gangli celiaci e la neurolisi ampia del plesso, sono state recentemente sviluppate con l'obiettivo di migliorare l'efficacia di questa procedura.

Per tutti e tre gli approcci è prevista una fase di pretrattamento durante la quale il paziente viene idratato con soluzione salina per via endovenosa (500-1000 ml) per minimizzare il rischio di ipotensione. La procedura viene quindi svolta, previa adeguata sedazione, con paziente in decubito laterale sinistro.

<u>Neurolisi ecoendo-guidata del plesso celiaco.</u>

La neurolisi del plesso celiaco ecoendo-guidata, descritta per la prima volta nel 1996 da Wiersema e Wiersema, è una tecnica relativamente nuova in cui un anestetico locale (bupivacaina o lidocaina) e un agente neurolitico (alcool assoluto o fenolo) vengono iniettati intorno al plesso celiaco sotto guida ecoendoscopica. Previa sedazione profonda, l'endoscopio viene introdotto attraverso il cavo orale nell'esofago e fatto avanzare attraverso la giunzione gastroesofagea nello stomaco. Attraverso la parte superiore della parete posteriore dello stomaco è quindi possibile visualizzare l'aorta e l'origine del tronco celiaco, che è il primo vaso che origina all'aorta appena al di sotto del diaframma, subito al di sopra dell'origine dell'arteria mesenterica superiore.

Questa tecnica può essere eseguita tramite due approcci.

L'approccio classico, noto come tecnica centrale, comporta l'iniezione dell' agente neurolitico alla base dell'arteria celiaca. Il secondo approccio, la tecnica bilaterale, comporta l'iniezione dell' agente su entrambi i lati dell'arteria celiaca.

Per l'iniezione centrale, di più facile esecuzione, l'ago viene fatto avanzare sopra il tronco celiaco, nello spazio tra l'aorta e l'origine dell'asse celiaco. Se viene scelta l'iniezione bilaterale, l'eco-endoscopio, situato sopra l'asse celiaco, viene ruotato su un lato fino a quando l'origine dell'asse celiaco non risulta più visibile e metà dell'intera soluzione viene iniettata; la procedura viene quindi ripetuta sul lato opposto.

Neurolisi ecoendo-guidata dei gangli celiaci.

Nella neurolisi ecoendo-guidata dei gangli celiaci, descritta per la prima volta da Levy et al., l'agente neurolitico viene iniettato direttamente nei gangli celiaci.

Diversi studi hanno dimostrato che l'ecoendoscopia consente di visualizzare i gangli nel 62,5-89,4% dei pazienti. Più frequentemente, queste strutture vengono visualizzate a sinistra dell'arteria celiaca, tra l'aorta e la ghiandola surrenale sinistra, in alcuni casi invece possono essere visualizzati cefalicamente all'arteria ed appaiono come strutture ipoecogene circolari o nodulari collegate da strutture filiformi ipoecogene. I gangli celiaci variano in numero (da 1 a 5), dimensioni (diametro 0,5-4,5 cm) e posizione (T12-L2). Questa tecnica prevede che ogni ganglio venga perforato con un ago da 19 o 22 gauge, sottolineando però che l'ago da 22 gauge è preferibile per la maggior maneggevolezza, specie se il target è costituito da più gangli; l'agente neurolitico viene iniettato fino a quando l'intero ganglio diventa iperecogeno. Un volume di 1-2 mL di alcol viene iniettato in ciascun ganglio. Per massimizzare l'efficacia di questa tecnica e necessario che il maggior numero possibile di gangli visualizzati venga infiltrato con l'agente neurolitico.

Neurolisi ampia del plesso sotto guida ecoendoscopica.

Questa tecnica è una variante recentemente sviluppata della neurolisi ecoendo-guidata del plesso celiaco, descritta per la prima volta nel 2010 da Sakamoto et al. Nella neurolisi ampia del plesso sotto guida ecoendoscopica, l'agente neurolitico viene iniettato intorno all'origine dell'arteria mesenterica superiore per produrne una distribuzione più ampia. La sonda viene ruotata in senso orario verso la sinistra del paziente a livello dell'arteria mesenterica superiore fino a quando la sua origine non possa più essere visualizzata ma l'aorta risulti ancora visibile.

Poiché l'ago di aspirazione viene fatto avanzare più in profondità rispetto alle altre tecniche, l'uso di un ago da 22 gauge è preferibile per garantire maggior sicurezza e flessibilità durante l'avanzamento dell'ago verso l'area target; in alternativa è possibile utilizzare un ago dedicato da 20 gauge. Sotto guida ecoendoscopica l'ago viene fatto avanzare adiacente e anteriormente al margine laterale dell'aorta superiormente o in prossimità all'arteria mesenterica superiore. Vengono iniettati 2 o 3 ml di lidocaina per prevenire il dolore transitorio causato dall'iniezione degli agenti neurolitici. Successivamente, viene iniettato l'agente neurolitico fino a un volume massimo di 10 ml. Quindi se possibile il processo viene ripetuto sul lato opposto dell'aorta (con rotazione antioraria).

Efficacia

Recenti revisioni sistematiche sulla neurolisi ecoendo-guidata del plesso celiaco hanno riportato un'efficacia di circa l'80% e i risultati suggeriscono che questa tecnica possa essere superiore alla sola gestione farmacologica per alleviare il dolore nei pazienti con carcinoma pancreatico avanzato.

Le differenze in termini di efficacia tra i due principali approcci, unilaterale e bilaterale sono state valutate da LeBlanc et al. in uno studio randomizzato comprendente 50 pazienti con carcinoma del pancreas; la procedura si è dimostrata efficace nel 69% dei pazienti sottoposti a iniezione unilaterale e nell'81% dei pazienti sottoposti a iniezione bilaterale, senza differenze statisticamente significative. In una più recente meta-analisi condotta da Lu et al. e comprendente sei studi (437 pazienti); nessuna differenza significativa è stata trovata tra gli approcci in termini di pain relief a breve termine o risposta al trattamento. Tuttavia, l'approccio bilaterale è risultato associato a un consumo analgesico significativamente inferiore rispetto all'approccio unilaterale.

In uno studio multicentrico randomizzato condotto da Doi et al. la neurolisi dei gangli è risultata più efficace della neurolisi del plesso nel fornire sollievo dal dolore (risposta al dolore del 73,5% contro 45,5%, rispettivamente, $p = 0,02$). Considerando questi primi risultati, la neurolisi dei gangli sembra dare risultati migliori in termini di sollievo dal dolore nel carcinoma pancreatico avanzato tuttavia, ad oggi esistono pochi studi che abbiano valutato questa tecnica.

In un primo studio retrospettivo Sakamoto et al. hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della neurolisi ampia del plesso con la tecnica tradizionale nella gestione del dolore oncologico pancreatico. I risultati dello studio hanno suggerito che la neurolisi ampia sia più efficace, specialmente nei pazienti con estesa diffusione del cancro all'interno della cavità addominale, la procedura non ha inoltre comportato gravi complicanze.

Un più recente studio su cadavere ci porta a prediligere l'utilizzo della tecnica bilaterale (Kappelle WFW, et al. EUS-guided celiac ganglia neurolysis: a clinical and human cadaver study (with video). Gastrointest Endosc).

Sulla base di questo studio infatti, la neurolisi bilaterale con alti volumi sembrerebbe garantire una migliore distribuzione dell'agente neurolitico con coinvolgimento della maggior parte dei gangli alla concentrazione più elevata e senza il potenziale rischio di aumentare il dolore, almeno inizialmente, come accade nell'iniezione diretta nei gangli . Infine uno studio condotto per esplorare i determinanti della risposta al sollievo dal dolore in 112 pazienti sottoposti a neurolisi ecoendo-guidata per dolore addominale associato al cancro del pancreas ha rivelato che la neurolisi ampia in combinazione con la neurolisi dei gangli possa risultare più efficace nel controllo del dolore rispetto ai singoli approcci (Minaga K, et al. Predictors of pain response in patients undergoing endoscopic ultrasound-guided neurolysis for abdominal pain caused by pancreatic cancer. Therap. Adv. Gastroenterol.) .

Questo dato sembrerebbe suggerire che una più ampia distribuzione dell'agente neurolitico possa essere associata a un miglior controllo del dolore, sebbene l'approccio combinato possa essere tecnicamente impegnativo.

Ad oggi la scelta del tipo di tecnica rimane legata soprattutto alle capacità e all'esperienza dell'operatore.

<u>Complicanze.</u>

Si ritiene che questa tecnica ecoendo-guidata sia più sicura rispetto all'approccio percutaneo convenzionale poiché l'ecoendoscopia, in particolare con la tecnologia Color Doppler, fornisce immagini dettagliate in tempo reale dei vasi sanguigni attorno al lume gastrico. Una recente revisione della sicurezza e delle complicanze correlate all'intervento EUS ha rilevato che la maggior parte delle complicanze riportate erano minori e auto-limitanti, di solito duravano meno di due giorni e venivano attribuite all'interruzione dell'attività simpatica. Complicanze correlate a EUS-CPN sono la diarrea (4-15%) e l'ipotensione (1%) derivanti da reazioni simpaticolitiche e un aumento transitorio del dolore (9%) nelle prime 24 ore.

Complicanze maggiori (2,5%) riguardano sanguinamento retroperitoneale e formazione di ascessi.

Sono stati segnalati quattro casi di paraplegia acuta; in tutti e quattro i casi, la paraplegia era permanente e in almeno due di questi casi era stata utilizzata la tecnica della neurolisi dei gangli.

Si pensa che la paraplegia che segue la neurolisi ecoendoguidata sia causata da un'ischemia acuta del midollo spinale causata da lesioni dell'arteria radicolare anteriore (arteria di Adamkiewicz) o da un vasospasmo associato all'iniezione dell'agente neurolitico.

Un recente case report ha descritto il primo caso di insufficienza respiratoria acuta derivante da paralisi diaframmatica bilaterale come risultato della diffusione cranica dell'agente neurolitico dal plesso celiaco verso il diaframma con coinvolgimento di entrambi i nervi frenici.

Ischemia epatica e splenica e ischemia intestinale si sono verificati in due pazienti, entrambi morti a causa di insufficienza multiorgano e sepsi.

Altri possibili meccanismi lesivi includono la diffusione dell'agente neurolitico verso l'arteria celiaca con conseguente vasospasmo arterioso legato all'effetto sclerosante dell'etanolo assoluto e l'embolizzazione arteriosa dopo iniezione intravascolare dell'agente neurolitico.

Tuttavia la tecnica eseguita utilizzando il controllo Doppler sembrerebbe una metodica alternativa più sicura rispetto alla tecnica percutanea (Tran 2006)**.**

Altre tecniche di blocco neurolitico

Sono utilizzate raramente e vanno considerate quale approccio alternativo alla neurolisi del plesso celiaco

-splancnicectomia per via toracosopica

-irradiazione diretta dei gangli celiaci con I125

-ablazione con radiofrequenza

-tecnica laparoscopica

-sotto guida RMN

Tecnica	Vantaggi	Svantaggi
Fluoroscopia	Di facile esecuzione	Sovrapposizione e scarsa discriminazione delle strutture anatomiche con conseguente maggior rischio di complicanze; visualizzazione non ottimale della diffusione della

		soluzione neurolitica
Ecografia	Semplice e poco costosa; l'aorta, l'arteria celiaca e possono essere identificate con facilità; la diffusione dell'agente neurolitico può essere visualizzata senza l'utilizzo di mezzo di contrasto	Operatore dipendente, difficile identificazione degli organi retroperitoneali (incluso il pancreas)
TC	Contrasto e risoluzione spaziale elevati; chiara demarcazione delle strutture retroperitoneali e dell'esetnsione del tumore; pianificazione anticipata del sito di puntura e del percorso dell'ago; identificazone precisa dell'ago e delle strutture con conseguente minor rischio di danno di organi vitali; accurata visualizzazione della diffusione dell'agente neurolitico; monitoraggio in tempo reale della procedura	Esposizione radiologica
RM	Risoluzione superiore per i tessuti molli, m.d.c non necessario, assenza di radiazioni ionizzanti	Costosa, disponibilità limitata, richiede materiale RM compatibile
Ecoendoscopia	Monitoraggio in tempo reale dell'iniezione dell'agente neurolitico, l'uso dell'approccio anteriore evita le complicanze neurologiche	Operatore dipendente, invasiva, rischio di complicanze,perforazione gastrica, pancreatite),

Tabella 1: Vantaggi e svantaggi delle diverse tecniche utilizzate per guidare il blocco del plesso celiaco

Conclusioni:

alla luce della revisione della letteratura effettuata, viene raccomandata l'esecuzione della neurolisi del plesso celiaco durante l'esecuzione di Ecoendoscopia, nei pazienti con dolore e NRS superiore a 3.

Per i pazienti con recidiva o progressione locale di malattia va considerata l'esecuzione della neurolisi del plesso celiaco sotto guida ecografica.

TABELLA 8. DOSAGGI DI CONVERSIONE DEGLI OPPIOIDI

Cod° (mg)	Tram (mg)	BTDS (mg/ora)	FTTS (mg/ora)	Ox (mg)	Id^ (mg)	Met* (mg)	Mor (mg) OS ATC	Mor (mg) SC	Mor (mg) EV	Mor (mg) PD/SA	Mor (mg) PRN OS	Mor (mg) PRN SC/EV	OTFC^^ (mcg)
120	150		12	15	6		30	15	10	1,5/0,15	5		200
240	300	35	25	30	12	15	60	30	20	3,0/0,30	10	5/3,3	400
		52,5		45	18		90	45	30	4,5/0,45	15		400/600
		70	50	60	24	20	120	60	40	6,0/0,60	20	10/6,6	600
			75	90	36		180	90	60	9,9/0,90	30		800/1200
			100	120	48		240	120	80	12/1,2	40		1200/1600
						30	300				50		1600

° Rapporto codeina/morfina basato su letteratura ed esperienza degli autori
^ Rapporto idromorfone/morfina su formulazione retard di idromorfone presente in Italia
^^ Rapporto OTFC/altri oppiodi basato su letteratura ed esperienza degli autori
* Rapporto morfina/metadone non è lineare, ma cambia all'aumentare della dose di morfina

Legenda:

Cod	= Codeina	Mor	= Morfina	EV	= Endovenoso
Tram	= Tramadolo	Met	= Metadone	PD	= Peridurale
BTDS	= Buprenorfina Transdermica	ATC	= Around The Clock, a orari fissi	SA	= Subaracnoideo
FTTS	= Fentanyl Transdermico	PRN	= Pro Re Nata, al bisogno	OTFC	= Oral Transmucosal Fentanyl Citrate
Ox	= Ossicodone	OS	= Orale		
Id	= Idromorfone	SC	= Sottocutaneo		

Tabella 2. Dosaggi di conversione degli oppioidi.

BIBLIOGRAFIA

1) Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev 2011*.
2) Bilimoria, K.Y.; Bentrem, D.J.; Ko, C.Y.; Ritchey, J.; Stewart, A.K.; Winchester, D.P.; Talamonti, M.S. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: Report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007, *110*, 738–744. 2.
3) Caraceni, A.; Portenoy, R.K. Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996, *78*, 639–653.
4) Carroll I. Celiac plexus block for visceral pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006;10: 20–5.
5) Dhamija Ekta, Indermohan Khandelwal, Sushma Bhatnagar, Sanjay Thulkar. A Systematic Approach to Give Bedside Ultrasound- guided Celiac Plexus Block. *Departments of Radiodiagnosis and Onco- Anaesthesia and Palliative Care*, Dr. B.R.A Institute Rotary Cancer Hospital, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. November 2018.
6) Mark R. Edelstein, MA, Ryan T. Gabriel, MD, Jeffrey D. Elbich, MD. Pain Outcomes in Patients Undergoing CT-Guided Celiac Plexus Neurolysis for Intractable Abdominal Visceral Pain. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine 1-4*, First Published September 6, 2015.
7) Fogel L., Shahda S., Sanderasegaran K, et al. A multidisciplinary approach to pancreas Cancer in 2016: a review. *Am J Gastroenterol 2017 April; 112(4):537-554*
8) Kambadakone A., Ashraf Thabet, Debra A. Gervais, Peter R. Mueller, Ronald S. Arellano.V. CT-guided Celiac Plexus Neurolysis: A Review of Anatomy, Indications, Technique, and Tips for Successful Treatment. *Vascular/Interventional Radiology 2015.*
9) Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Dig Dis Sci. 2017* Apr;62(4):861-870. 8.
10) Liu S, Fu W, Liu Z, Liu M, Ren R, Zhai H, Li C. MRI-Guided Celiac Plexus Neurolysis for Pancreatic Cancer Pain: Efficacy and Safety. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Oct;44(4):923-8.
11) Mercadante S, Nicosia F. Celiac plexus block: a reappraisal. *Reg Anesth Pain Med 1998*;23(1):37–4816.
12) Mekaroonkamol, P.; Willingham, F.F.; Chawla, S. Endoscopic management of pain in pancreatic cancer. *J. Oncol. Pract. 2015, 16,* 33–40. 2.
13) Nagels W, Pease N, Bekkering G, *et al*. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med 2013*;14:1140–63.
14) Netter Guida all'atlante di anatomia umana. Quarta edizione, 2014.
15) NCCN guidelines 2017 Pancreatic adenocarcinoma.
16) Orlandini G. *Chirurgia percutanea del dolore* . II ed. 2011 A Delfino Editore
17) Penman ID. Coeliac plexus neurolysis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;*23(5):761–766
18) Seicean A. Celiac plexus neurolysis in pancreatic cancer: The endoscopic ultrasound approach. *World J Gastroenterol. 2014* Jan 7;20(1):110-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.110.
19) Sirri, E.; Castro, F.A.; Kieschke, J.; Jansen, L.; Emrich, K.; Gondos, A.; Holleczek, B.; Katalinic, A.; Urbschat, I.; Vohmann, C.; et al. Recent trends in survival of patients with pancreatic cancer in Germany and the United States. Pancreas 2016, 45, 908–914.
20) Sakamoto H., Kitano M., Kamata K., et al. EUS-giuded broad plexus neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25- gauge needle. *Am J Gastroenterol 2010;105:2599 2606*
21) Sakamoto H., Kitano M., Kamata K., et al. Endoscopic ultrasound-guided neurolysisi in pancreatic cancer. *Pancreatology 2011; Suppl 2:52-58.*

22) Mary Y. Tadros Remon Zaher Elia. Percutaneous ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in advanced upper abdominal cancer pain. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine Volume 46*, Issue 4, December 2015, Pages 993-998.
23) Minaga K., Takenaka M. Kamata K. Et al. Alleviating pancreatic cancer-Associated Pain using Endoscopic Ultrasound-Guided Neurolysis . *Cancer 2018,10,50.*
24) Anthony Y B Teoh,1 Vinay Dhir,2 Mitsuhiro Kida,3 Ichiro Yasuda,4 Zhen Dong Jin,5 Dong Wan Seo,6 Majid Almadi,7 Tiing Leong Ang,8 Kazuo Hara,9 Ida Hilmi,10 Takao Itoi,11 Sundeep Lakhtakia,12 Koji Matsuda,13 Nonthalee Pausawasdi,14 Rajesh Puri,15 Raymond S Tang,16 Hsiu-Po Wang,17 Ai Ming Yang,18 Robert Hawes,19 Shyam Varadarajulu,19 Kenjiro Yasuda,20 Lawrence Khek Yu Ho21.*Consensus statements on the optimal management of eus- guided celiac plexus ablation (neurolysis and gangliolysis)*. February 21, 2018.
25) Wang PJ, Shang MY, Qian Z, Shao CW, Wang JH, Zhao XH. CT-guided percutaneous neurolytic celiac plexus block technique. Abdom Imaging 2006; 31(6):710–718.
26) Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol 2007;102:430–8.*
27) Zhong W, Yu Z, Zeng JX, *et al*. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pain Pract* 2014;14:43–51.
28) World Health Organization. *Cancer Pain Relief*, 2nd ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2006.
29) Nagels, W.; Pease, N.; Bekkering, G.; Cools, F.; Dobbels, P. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: A systematic review. *Pain Med. 2013, 14*, 1140–1163.
30) Anthony Y B Teoh,1 Vinay Dhir,2 Mitsuhiro Kida,3 Ichiro Yasuda,4 Zhen Dong Jin,5 Dong Wan Seo,6 Majid Almadi,7 Tiing Leong Ang,8 Kazuo Hara,9 Ida Hilmi,10 Takao Itoi,11 Sundeep Lakhtakia,12 Koji Matsuda,13 Nonthalee Pausawasdi,14 Rajesh Puri,15 Raymond S Tang,16 Hsiu-Po Wang,17 Ai Ming Yang,18 Robert Hawes,19 Shyam Varadarajulu,19 Kenjiro Yasuda,20 Lawrence Khek Yu Ho21.*Consensus statements on the optimal management of eus- guided celiac plexus ablation (neurolysis and gangliolysis) in Consensus guidelines on the optimal management in interventional EUS procedures: results from the Asian EUS group RAND/UCLA expert panel. February 21, 2018* - Published by group.bmj.com.
31) Lavu H, Lengel HB, Sell NM, *et al*. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial on the efficacy of ethanol celiac plexus neurolysis in patients with operable pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2015;220:497–508
32) Fogel L., Shahda S., Sanderasegaran K, et al. A multidisciplinary approach to pncreas Cancer in 2016: a review. *Am J Gastroenterol 2017 April; 112(4):537-554.*
33) Mark R. Edelstein, MA, Ryan T. Gabriel, MD, Jeffrey D. Elbich, MD, Pain Outcomes in Patients Undergoing CT-Guided Celiac Plexus Neurolysis for Intractable Abdominal Visceral Pain. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine 1-4, First Published September 6, 2015.*
34) Andreas I. Koulouris1, Paul Banim, Andrew R. HartPain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments.
35) Mekaroonkamol, P.; Willingham, F.F.; Chawla, S. Endoscopic management of pain in pancreatic cancer. *J. Oncol. Pract. 2015, 16*, 33–40. 2.
36) Pain Outcomes in Patients Undergoing CT-Guided Celiac Plexus Neurolysis for Intractable Abdominal Visceral Pain Mark R. Edelstein, MA, Ryan T. Gabriel, MD, Jeffrey D. Elbich, MD. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine 1-4*, First Published September 6, 2015.

37) Levy MJ, Gleeson FC, Topazian MD, Fujii-Lau LL, Enders FT, Larson JJ, Mara K, Abu Dayyeh BK, Alberts SR, Hallemeier CL, Iyer PG, Kendrick ML, Mauck WD, Pearson RK, Petersen BT, Rajan E, Takahashi N, Vege SS, Wang KK, Chari ST.Combined Celiac Ganglia and Plexus Neurolysis Shortens Survival, Without Benefit,vs PlexusNeurolysis Alone.*Clin Gastroenterol Hepatol. 2018* Sep 12. pii: S1542 3565(18)30878-4.
38) Kappelle WFW, Bleys RLAW, van Wijck AJM, et al. EUS-guided celiac ganglia neurolysis: a clinical and human cadaver study (with video). *Gastrointest Endosc 2017;*86:655-63.
39) Sahai A. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY Volume 86, No. 4 : 2017.
40) Doi S., Yasuda I., Kawakami H., Hayashi T., Hisai H., Irisawa A., Mukai T., Katanuma A., Kubota K., Ohnishi T., et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: A randomized multicenter trial. Endoscopy. 2013;45:362–369. doi: 10.1055/s-0032-1326225.
41) Tepelenis, K., Tsimogiannis, K. E., Zikos, N., Koulas, S., Pappas-Gogos, G., Benetatos, N.,Tsimoyiannis, E. C. (2018). Laparoscopic versus open approach to neurolytic celiac plexus block in inoperable pancreatic cancer. ANZ *Journal of Surgery.* doi:10.1111/ans.14560.