

## Il futuro dell'endoscopia digestiva

Emilio Di Giulio

Nel prefigurare gli scenari futuri dell'endoscopia digestiva abbiamo due possibilità di approccio: identificare le criticità per le quali ci attendiamo risposte migliorative o alzare il coperchio e vedere cosa *"bolle in pentola"* nella ricerca, sia clinica, che tecnologica.

*Il primo approccio.* Cosa ci lascia ancora insoddisfatti, nonostante gli importanti progressi compiuti negli ultimi anni dall'endoscopia? Cosa riteniamo necessario migliorare ulteriormente per assicurare ai pazienti risultati ancora più soddisfacenti?

Ripensando al nostro lavoro quotidiano, ma anche rileggendo le evidenze della letteratura, abbiamo la percezione che in alcuni campi l'endoscopia è di grande efficacia e tendiamo a riconoscerne i successi, sottovalutando, al contrario, alcuni limiti ancora persistenti. Analizziamo alcuni settori di intervento dell'endoscopia in cui sono ampiamente riconosciuti i grandi risultati ottenuti, quali il trattamento delle emorragie digestive, delle patologie bilio-pancreatiche, delle lesioni iatrogene e tutto l'ampio territorio della prevenzione oncologica, dove, comunque, non possiamo fare a meno di notare, realisticamente, che:

- l'endoscopia, pur avendo inciso positivamente sugli outcome delle emorragie digestive negli ultimi decenni, non ha mostrato la stessa efficacia in tutte le tipologie di sanguinamento digestivo e non in tutte le sedi di sanguinamento (in particolare, resta un problema il sanguinamento severo del tratto digestivo inferiore) e, comunque, la mortalità persiste alta, circa il 10% se non ancor più in alcuni particolari contesti clinici;
- alcune patologie bilio-pancreatiche, particolarmente complesse, continuano a costituire una sfida importante. Per citarne alcune: le calcolosi così dette difficili e quelle con tendenza alla recidiva rapida e frequente, le stenosi delle vie biliari così dette "indefinite", le stenosi biliari prossimali in genere, o, ancora, la gestione delle lesioni pancreatiche. Per la verità vorremmo, in futuro, anche qualche risultato in più sulla riduzione del tasso di complicanze della CPRE, soprattutto di quelle più gravi;
- il trattamento endoscopico delle fistole digestive è spesso efficace, ma non sempre, in particolare nel caso delle fistole biliari più complesse, post-colecistectomia o in quelle del tratto digestivo post-resezione o post-chirurgia "sleeve" per l'obesità. Situazioni spesso drammatiche in cui, forse, la tecnologia degli stent o dei sistemi di sutura dovrebbe venirci incontro;
- le dilatazioni delle stenosi benigne, cicatriziali, post-resezione, sono spesso anch'esse efficaci, ma comportano di solito ripetuti, numerosi trattamenti, non sempre coronati da un successo definitivo;
- sebbene Douglas Rex e Charles Kahi abbiano scritto recentemente, forse un po' troppo enfaticamente, che *"La colonscopia è la procedura medica con l'impatto più profondo e duraturo sulla vita dei pazienti"* siamo però consapevoli che, pur avendo fatto passi da gigante nella prevenzione oncologica del colon-retto, molti problemi sono ancora aperti. Abbiamo avuto la disponibilità di nuove tecnologie per una diagnostica avanzata delle lesioni mucose (alta definizione, colorazioni, Narrow Banding, etc.) e di nuove procedure di resezione (mucosectomia, dissezione sottomucosa, ESD) che ampliano le possibilità di resezione endoscopica anche delle

grosse lesioni benigne o delle lesioni con iniziale infiltrazione maligna. Tuttavia oggi, ancor più che in passato, si avverte la necessità di ottimizzare le tecnologie per il riconoscimento precoce delle lesioni, per la loro caratterizzazione e per la gestione terapeutica più appropriata, efficace e sicura. Avvertiamo, poi, la necessità di disporre di questa diagnostica accurata già in occasione del primo accertamento endoscopico, in modo da poter proporre al paziente contestualmente il trattamento più appropriato, tra i tanti disponibili sia endoscopici, che chirurgici. Questa diagnostica avanzata, se pur migliorata, è, inoltre, ancora operatore-dipendente e si ritiene che, alla fine, un'alta percentuale di lesioni non venga riconosciuta o ben tipizzata nel corso della colonscopia.

Infine, in una prospettiva più generale possiamo dire di essere insoddisfatti anche:

- della disparità di performance tra i differenti servizi di endoscopia e tra gli operatori di uno stesso servizio, perché vorremmo che ad ogni paziente fosse assicurato lo stesso appropriato trattamento, indipendentemente dall'area geografica, dal servizio, dall'operatore, dal giorno e dall'orario di esecuzione della prestazione;
- della gestione diagnostica e terapeutica un po' generalizzata, che non riesce ancora ad assegnare ad un singolo determinato paziente, affetto da una specifica, determinata malattia, in una specifica, determinata fase di evoluzione il migliore, più appropriato, specifico trattamento. Vorremmo in pratica migliorare la gestione "personalizzata" del paziente, per una endoscopia di "precisione";
- della parziale inefficacia della prevenzione delle complicanze infettive trasmesse attraverso gli endoscopi, per cui ci aspettiamo un miglioramento del disegno e della tecnologia degli strumenti e dei macchinari utilizzati per il reprocessing.
- e, non ultimo, vorremmo avere la possibilità di esplorare il tubo digerente con strumentazioni sempre meno invasive, sempre più accurate, più efficaci e più sicure di quelle di cui oggi disponiamo. Abbiamo assistito a tali e tanti miglioramenti nell'arco di una sola generazione professionale, la mia, che tanti altri ce ne dovremmo aspettare anche in un futuro immediato.

Il secondo approccio. Queste sono certamente alcune delle aree in cui attendiamo risposte dalla ricerca e dall'innovazione tecnologica ed altre ancora se ne potrebbero proporre. Fin qui, quindi, i desiderata di chi affronta quotidianamente problematiche cliniche; ma quali sono, invece, i segnali che abbiamo relativamente alle linee di ricerca e di innovazione tecnologica, clinica e organizzativa in atto?

### **L'innovazione tecnologia degli strumenti e del materiale**

Le segnalazioni relative alla ricerca tecnologica in endoscopia digestiva spaziano da scenari futuristici, probabilmente realizzabili, ma certamente non in un futuro immediato, a più concrete e realistiche prospettive di innovazione.

- La progressione dell'endoscopio nel tratto digestivo si basa, ancor oggi, sulla spinta impressa dell'operatore, spinta che può essere più o meno energica, più o meno dolorosa o più o meno rischiosa per il paziente, in alcune situazioni in particolare. Nella ricerca di soluzioni alternative sono allo studio modalità di progressione autonoma dell'endoscopio, quali ad esempio strumenti articolati, controllati nell'avanzamento da un computer e gestiti nei loro movimenti da algoritmi, capaci di modellare la loro conformazione a quella del viscere (Neo Guide endoscopy system) o sistemi che si avvalgono, invece, di una propulsione pneumatica (Aer-O-Scope) o idrica. Altre aziende propongono il monouso anche per gli endoscopi (Invendo) ed altre ancora studiano prototipi davvero avveniristici di endoscopi di dimensioni molto piccole, in pratica capsule, dotate di una serie di appendici attrezzate e operative (Vector Project). In poche parole micro-robot che ci proiettano appunto in qualche film di fantascienza degli anni '60.

- Predire con buona approssimazione le caratteristiche di una lesione è oggi possibile grazie a tecnologie ubiquitariamente diffuse e relativamente poco costose, quali l'alta risoluzione, la magnificazione, la cromoendoscopia, il Narrow Banding (NBI) e le altre modalità di elaborazione elettronica delle immagini. Altre tecnologie più costose, meno diffuse e non altrettanto validate sono l'autofluorescenza, la confocale, l'OTC e l'endocitoscopia. Sebbene oggi nessuna di queste tecnologie possa sostituirsi all'esame istologico, possiamo ben sperare che la ricerca tecnologica possa arrivare a realizzare endoscopi capaci di fornirci immagini sempre più vicine a quelle istologiche, permettendoci così una diagnostica accurata, in tempo reale e rendendo non più strettamente necessario l'esame istologico, per lo meno in alcuni casi.
- La raccomandazione di asportare "en-bloc" alcune lesioni, soprattutto se sospette di infiltrazione neoplastica maligna, è dettata dalla necessità di poter eseguire un accurato esame istologico del pezzo resecato. Questa esigenza ha promosso quella innovazione di tecnica operativa, conosciuta come dissezione endoscopica sottomucosa (ESD). La difficoltà tecnica di tale procedura consiste soprattutto nell'approccio obbligato alla lesione, monodirezionale, a partire dal canale operativo dell'endoscopio. Manca cioè quella bi- o addirittura tri-dimensionalità realizzabile, per esempio nella chirurgia laparoscopica con il posizionamento di più trocar in accessi differenti. Per far fronte a questa difficoltà operativa la ricerca tecnologica ha allo studio piattaforme (EndoSamurai Olympus), che mirano ad ottimizzare l'approccio in modo da permettere contemporaneamente differenti angolazioni per la trazione dei tessuti e per il taglio.
- La videocapsula è stata una delle grandi innovazioni degli ultimi anni. Ad oggi ha trovato una indubbia collocazione clinica in un territorio del tratto digestivo non raggiungibile dall'endoscopia tradizionale, quello enterale, non riuscendo tuttavia ad essere alternativa all'endoscopia, là dove l'endoscopio è in grado di operare, nonostante le aspettative dei pazienti che vedono nella videocapsula una diagnostica meno invasiva. La ricerca tecnologica di questi anni ci fa ben sperare in nuovi devices capaci di fornirci più rapidamente immagini più dettagliate, nell'ottimizzare la tempistica del transito intestinale, magari con propulsori esterni alla capsula, nel ridurre i tempi di lettura dei record registrati, nell'identificare le lesioni che possono sfuggire all'osservatore con l'aiuto, ad esempio, dell'intelligenza artificiale.
- La possibilità di applicare vere e proprie suture per via endoscopica (sistema Apollo) apre vie di accesso a spazi esterni per il trattamento di lesioni extra-digestive e, già oggi, al trattamento dell'obesità.
- La possibilità di modulare e ottimizzare l'assorbimento intestinale di farmaci (ad esempio la PEG per un assorbimento ottimale del levodopa nel Parkinson) o di nutrienti (ad esempio nel diabete sono allo studio metodi quali l'inserimento di protesi o l'esecuzione di trattamenti termici per modulare l'assorbimento intestinale).
- I trattamenti farmacologici localizzati quali quelli antalgici sul plesso celiaco in corso di ecoendoscopia o quelli chemioterapici o antinfiammatori mirati.

Nel campo dell'innovazione tecnologica bisogna tuttavia accogliere con realismo e senso critico le proposte provenienti dall'industria e talvolta anche dal mondo professionale. Basti pensare come negli ultimi decenni si sia assistito per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo all'introduzione di numerosi devices provenienti dall'industria e di procedure provenienti dal mondo professionale, che cercavano di riprodurre gli effetti della chirurgia laparoscopica, ma senza successo. Tutte queste procedure, spesso inopportunamente pubblicizzate anche dai mass-media, prima di una loro validazione, hanno indotto illusioni nei pazienti, per poi essere abbandonate una dopo l'altra.

A tal proposito va segnalata una meritevole iniziativa della società americana di endoscopia digestiva (ASGE) che con un progetto chiamato "Preservation and Incorporation of Valuable endoscopic Innovations (PIVI)" cerca di invertire il processo dell'innovazione e si pone l'obiettivo di identificare le importanti questioni cliniche, correlate all'endoscopia, e di stabilire a priori obiettivi "soglia" diagnostici e terapeutici

che le tecnologie endoscopiche da progettare dovrebbero realizzare per risolvere i questi quesiti clinici aperti. Un secondo scopo è quello di valutare se le tecnologie proposte raggiungono tali obiettivi soglia. In pratica, questa iniziativa societaria e quindi professionale, cerca di condizionare la ricerca e l'innovazione tecnologica verso obiettivi clinici, evitando la dispersione della ricerca verso obiettivi clinicamente non rilevanti.

## **Oltre la mucosa**

Un'altra frontiera oltre la quale si sta spingendo l'endoscopia negli ultimi anni è quella al di là della mucosa avanzando in altri spazi anatomici. L'esperienza più sorprendente è stata quella della NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) che è stata anche a tutt'oggi la meno convincente, perché non ha mostrato per ora vantaggi rispetto alla chirurgia laparoscopica convenzionale e probabilmente è da considerare, comunque, una competenza chirurgica, più che gastroenterologica.

Al contrario altri accessi e altri spazi anatomici sono stati esplorati con maggior successo e probabilmente lo saranno sempre più. La banale intuizione di iniettare del liquido nella sottomucosa ed espandere uno spazio quasi virtuale e la possibilità di chiudere le brecce prodotte con clip hanno aperto la strada alle resezioni "en bloc" delle lesioni mucose avanzate, alla asportazione di lesioni sottomucose e alla POEM per la acalasia. Ma possiamo immaginare future, ulteriori prospettive, quali: il rilascio di farmaci locali, l'esecuzione di biopsie su fibre muscolari e nervose, l'innesto di cellule staminali o di devices stimolanti o monitorizzanti di funzioni motorie e/o secretorie etc.

Infine, una innovazione oramai non più recente, che ha conosciuto un immediato e spettacolare riconoscimento, è quello dell'ecoendoscopia, grazie alla sua capacità di esplorare la parete del tratto digestivo e, al di là di questa, le strutture circostanti, in maniera più ravvicinata e quindi più accurata di altre metodiche di imaging, ma capace anche di realizzare prelievi mirati, drenaggi biliari e pancreatici complessi, bypass intestinali, trattamenti farmacologici mirati.

## **L'Intelligenza Artificiale**

"Il computer vince la partita a scacchi con l'uomo", questa è probabilmente la prima occasione in cui ci siamo confrontati con l'intelligenza artificiale.

I sistemi di conoscenza e di autoapprendimento delle apparecchiature elettroniche, i meccanismi di elaborazione complessa delle informazioni operata dalle reti neurali e la gestione rapida di enormi volumi di informazioni disponibili nei Big Data aprono grandi scenari per tutta la medicina e, naturalmente, anche per l'endoscopia. Le disponibilità di immagini oramai diffusamente digitalizzate e di una reportistica oramai anch'essa digitalizzata, costituiscono due dei prerequisiti necessari per la gestione dei Big Data certamente disponibili in endoscopia.

Qualche esempio lo vediamo già realizzato e verosimilmente prossimo ad entrare nella pratica. Benché la colonscopia sia l'esame più accurato per la diagnosi delle lesioni precancerose del colon, si ritiene che una percentuale consistente di polipi non venga riconosciuta dall'endoscopista, perché la lesione non si differenzia sufficientemente dalla mucosa sana circostante o perché localizzata in sedi difficilmente esplorabili. E nota, inoltre, una rilevante variabilità tra diversi operatori, documentata, oggi, dal loro diverso Adenoma Detection Rate (ADR), il che fa sì che la colonscopia sia certamente una tecnica operatore-dipendente. Inoltre, il polipo, una volta identificato, deve essere anche caratterizzato, bisogna cioè predirne le caratteristiche benigne o maligne ed eventualmente il grado presumibile di infiltrazione. Queste conoscenze e capacità discriminanti dell'operatore sono necessarie per decidere le corrette modalità di

gestione della lesione; molte infatti sono le possibilità di trattamento a seconda della sospetta natura della lesione: asportazione endoscopica, piecemeal, en-bloc, con pinza, con ansa a freddo, con mucosectomia, con dissezione sottomucosa, asportazione chirurgica. Per ridurre questo alto tasso di errori diagnostici e la variabilità di risultati tra gli operatori si sono condotte consistenti esperienze con software di Intelligenza Artificiale, che segnalano in tempo reale la presenza di un polipo all'endoscopista, attraverso un alert visivo ed acustico. Altri software ci informano sempre in tempo reale ed immediatamente sulla natura della lesione e ci indicano anche la probabilità che tale diagnosi sia vera. Esperienze di questo tipo sono state condotte anche nell'esofago di Barrett, nelle lesioni precancerose gastriche o su immagini enterali ottenute con la videocapsula, ma ci si potrebbero aspettare analoghi risultati anche in altri ambiti quali ad esempio le IBD. Si ridurrebbe così la variabilità di risultato tra operatori.

D'altra parte l'implementazione dello screening del colon-retto ha anche indotto una maggiore prevalenza di lesioni avanzate riscontrate in corso di colonscopia. Le analisi dell'Osservatorio Nazionale Screening mostrano come una percentuale consistente di lesioni pT1, vengano di fatto trattate endoscopicamente, senza successiva chirurgia. La gestione di queste lesioni resta, comunque, una sfida, perché nella decisione se il trattamento endoscopico debba essere integrato con una resezione chirurgica o meno non interviene solo la valutazione dei fattori di rischio istologico, ma anche una valutazione clinica più generale su età, comorbidità e preferenze del paziente. Queste decisioni, in futuro, potrebbero essere integrate con le informazioni che l'elaborazione dei Big Data potrebbero fornirci, aiutandoci a personalizzare maggiormente le scelte. Il tema dell'Intelligenza Artificiale oltre ad aprire immensi scenari pone anche molti problemi. Il vantaggio di queste tecnologie informatiche è di darci indicazioni su correlazioni ottenute da enormi quantità di informazioni e quindi anche di operare scelte più precise negli specifici contesti in cui dobbiamo prendere decisioni. Tuttavia bisogna anche prestare attenzione ad alcuni rilevanti punti critici: 1) i Big Data raccolgono enormi quantità di informazioni "non selezionate". E questo è certamente un vantaggio, ma rappresenta anche uno svantaggio, soprattutto in ambito scientifico e soprattutto in ambito sanitario; 2) Il Machine Learning entra in contraddizione con l'Evidence Based Medicine, a cui ci siamo ispirati in tutti questi anni, non solo per la qualità dei dati su cui lavora, ma anche perché non prevede un sistema di valutazione della probabilità di errore; 3) l'origine e l'utilizzo delle informazioni pongono problemi di privacy; 4) le decisioni che ne derivano pongono problemi etici e legali. Come sempre questo vasto campo dell'innovazione induce a schierarsi tra i fanatici entusiasti o tra i critici scettici; come sempre è opportuno osservare e gestire criticamente queste innovazioni. Un interessante articolo scritto da Colleghi diabetologi che invito a leggere descrive molto bene l'argomento dell'Intelligenza Artificiale e riporta un aforisma convincente in un'epoca in cui il medico è inondato di informazioni, da evidenze, da raccomandazione e da obblighi burocratici: *"ci si preoccupa delle macchine che si umanizzano, ma il vero problema oggi sono i medici che sono diventate macchine"*.

### **La qualità clinica, le competenze, l'organizzazione**

L'endoscopia è legata indubbiamente alla tecnologia, ma il futuro dell'endoscopia non dipende soltanto dall'innovazione tecnologica. L'insegnamento ricevuto anni fa, quando scoprimmo che la colonscopia misconosceva un numero consistente di lesioni del colon, indusse una vera rivoluzione nel mondo dell'endoscopia in genere. Nacque così il concetto di "endoscopia di qualità" intesa come endoscopia capace di garantire outcome di efficacia, sicurezza e soddisfazione del paziente. Si identificarono degli indicatori di qualità valutabili e degli standard da garantire, si invitò a misurarli e a migliorarli. Ciò nonostante, non possiamo essere soddisfatti. Il futuro dell'endoscopia richiede che si attuino programmi locali, strutturati di miglioramento delle performance, per assicurare a tutti i pazienti le stesse opportunità. Per raggiungere questo obiettivo si pongono problemi di monitoraggio, formazione e organizzazione. Tutti gli operatori devono possedere le competenze tecniche e culturali, necessarie per poter operare le scelte più appropriate (ad esempio tutti gli endoscopisti devono riconoscere le caratteristiche di una lesione e

saper decidere come deve essere asportata), al contrario, non tutti gli operatori devono possedere le abilità per eseguire tutte le procedure (continuando nell'esempio non tutti gli endoscopisti devono poter eseguire le dissezioni sottomucose). Sono necessarie, quindi, competenze diffuse per operare le scelte necessarie e supercompetenze programmate e limitate all'interno dei servizi o sul territorio per realizzare le procedure più complesse, in modo da concentrare su di esse il flusso dei pazienti con percorsi interni ai servizi o di rete territoriale. La complessità delle cure comporta la selezione dei percorsi e la differenziazione delle competenze, comporta modelli di formazione e assetti organizzativi che rappresentano indubbiamente una delle sfide fondamentali della futura endoscopia. La sempre più importante, rapida e affascinante innovazione tecnologica impone la formazione di gastroenterologi forniti di cultura clinica, di capacità di valutazione, di senso critico, di capacità di adattamento professionale ai cambiamenti, di capacità di comunicazione con i pazienti, oltre che della scontata confidenza ed abilità nelle tecnologie e nelle tecniche. Questo dovrà comportare, però, anche intelligenza manageriale, capacità di progettazione ed elasticità organizzativa da parte delle equipe professionali e delle dirigenze con attenzione ai costi che rappresentano, alla fine, uno dei recinti invalicabili all'interno dei quali deve operare qualsiasi innovazione.

## Bibliografia

1. N. Musacchio, et al. Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità
2. Artificial Intelligence and Big Data in Medicine: scenarios, opportunities and critical issues. JAMD 2018, vol. 21-3:2014 [www.jamd.it](http://www.jamd.it) | ISSN 2532-4799 (online) | ISSN 2036-363X (print)
3. Hassan C, et al. Equivalence between low adenoma detection and high miss rates: Is AI the ultimate response? *Endoscopy International Open* 2019; 07: E1355–E1356
4. Wang Pu, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study.. *Gut* 2019;68:1813–1819. doi:10.1136/gutjnl-2018-317500
5. Roberts-Thomson I C, et al. The future of endoscopy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25 (2010) 1051–1057
6. Haycock H, et al. The future developments in endoscopy. *Frontline Gastroenterology* 2012;3(Supp 1):i19–i23.
7. Muthuraman Alagappan Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: The future is almost here *World J Gastrointest Endosc* 2018 October 16; 10(10): 239-249