



SCDO Gastroenterologia

Direttore: Dr. Nico Pagano

Tel. 0321 - 3733206 - fax 0321 - 3733234

E-Mail: gastro.segre@maggioreosp.novara.it

ULTRASONOGRAFIA ENDOSCOPICA (EUS) TERAPEUTICA: INFORMAZIONI GENERALI

INFORMAZIONE AL PAZIENTE:

Egregio Sig. /Gentile Sig.ra,

L'ecografia endoscopica (ecoendoscopia o EUS) è un esame che consente di eseguire un'ecografia ad alta risoluzione (potere di risoluzione circa 1-2 mm) delle pareti dell'esofago, stomaco, duodeno e retto. L'ecoendoscopia ha anche la possibilità di indagare, con elevata accuratezza, alcuni organi e distretti strettamente adiacenti al tubo digerente quali il pancreas, le vie biliari, il mediastino, lo spazio perirettale e indagare le relative stazioni vascolari e linfonodali. L'esame viene effettuato con uno strumento simile a quello utilizzato per l'endoscopia tradizionale (l'ecoendoscopio) che dispone alla estremità distale, oltre che di un'ottica endoscopica, anche di una sonda ecografica miniaturizzata.

Per l'endoscopia terapeutica viene utilizzato l'**ecoendoscopio con sonda lineare**. La sonda ha un asse di scansione che coincide con l'asse longitudinale dell'endoscopio e del canale operatore dello strumento. Ciò consente di seguire sotto controllo ecografico in tempo reale il percorso di un accessorio passato attraverso il canale operatore dello strumento fino ad una lesione bersaglio posta sia all'interno della parete intestinale che adiacente ad essa o negli organi limitrofi. Gli strumenti lineari consentono l'esecuzione sia di campionamenti cito/istologici di lesioni (EUS-FNA/FNB) che tutte le procedure operative e/o terapeutiche eseguibili sotto guida ecoendoscopica quali: l'alcoolizzazione o blocco del plesso celiaco, drenaggio di pseudocisti pancreatiche, raccolte pancreatiche, perirettali o mediastiniche, procedure operative su vie biliari o pancreatiche.

L'EUS è un esame di secondo livello in grado di fornire informazioni molto dettagliate che altre metodiche diagnostiche, non invasive, non sono in grado di fornire. Essa è utile per un'accurata valutazione e stadiazione delle lesioni neoplastiche epiteliali identificate ad un precedente esame endoscopico; in particolare, l'EUS valuta la profondità di infiltrazione della parete e la eventuale diffusione locale della neoplasia in rapporto ai linfonodi, anche mediante esecuzione di biopsie ecoendoguidate (EUS-FNA/FNB), e ai vasi sanguigni distrettuali. Inoltre essa è in grado di valutare e differenziare le lesioni sottomucose da lesioni vascolari o compressioni ab-extrinseco fornendo (attraverso la FNA/FNB) dati sulla loro precisa origine e natura per una corretta decisione terapeutica.

L'EUS è inoltre la metodica migliore per la diagnosi delle malattie infiammatorie del pancreas e delle vie biliari (pancreatite acuta e cronica, calcolosi della via biliare principale) così come delle neoplasie esocrine ed endocrine del pancreas, delle vie biliari extraepatiche e della regione ampollare. Può identificare neoplasie anche quando le altre tecniche diagnostiche sono dubbie o inconclusive o addirittura negative. Questo avviene soprattutto in caso di lesioni di piccole dimensioni (<2 cm) in cui l'ecoendoscopia può consentire la diagnosi confermando la natura della lesione mediante l'esecuzione di un campionamento cito/istologico.

Come si esegue l'ecoendoscopia

L'esame ecoendoscopico del tratto digestivo superiore è teoricamente molto simile alla gastroscopia, ma necessita di un tempo di esecuzione significativamente maggiore che può variare a seconda del quesito clinico-diagnostico richiesto e a seconda che la procedura sia esclusivamente diagnostica o che sia completata con l'esecuzione di un prelievo cito/istologico o che sia una procedura operativa terapeutica. Inoltre la particolare ottica degli strumenti ecoendoscopici, che è rivolta obliquamente e non frontalmente come in un gastroscopio standard, rende il movimento dello strumento di maggiore difficoltà rispetto ad una diagnostica endoscopica normale.

La procedura operativa viene generalmente eseguita in Sedazione Profonda con assistenza anestesiológica, che migliora la performance della procedura ed il comfort del paziente.

In alcuni casi selezionati potrà essere necessaria l'Anestesia Generale con intubazione oro-tracheale. Per questi motivi è importante che il paziente informi il personale medico e paramedico di eventuali intolleranze e/o allergie a farmaci.

L'**ecoendoscopia del tratto digestivo superiore** prevede che lo strumento venga introdotto dalla bocca e condotto, sotto visione endoscopica diretta, sino al duodeno passando attraverso l'esofago e lo stomaco. Nei vari distretti, oltre alla possibilità di valutare l'architettura della parete del viscere (spessore e distribuzione delle tonache parietali), è possibile studiare gli organi circostanti: dall'esofago avviene la valutazione del mediastino e delle relative stazioni linfatiche periesofagee; dallo stomaco e dal duodeno vengono esplorati gli organi dell'addome superiore quali parte del fegato (lobo sinistro ed ilo), il pancreas, le vie biliari extra epatiche (ilo epatico, coledoco e colecisti), la milza, il rene ed il surrene sinistro, le strutture vascolari dall'aorta e delle arterie sovra-renali ed i vasi del sistema



spleno-mesenterico-portale, così come le stazioni linfonodali addominali superiori. Il rene destro ed il surrene destro sono parzialmente visibili e non in tutti i pazienti.

L'ecoendoscopia del tratto digestivo inferiore prevede che lo strumento venga inserito dall'ano e portato attraverso il retto, fino al sigma distale (circa 25 cm dall'ano) per permettere la visualizzazione delle stazioni linfonodali site a livello vascolare profondo (vasi iliaci) importanti per la stadiazione completa delle neoplasie rettali. Anche in questo caso, oltre alla parete del retto-sigma, l'ecoendoscopio permette la valutazione degli organi peri-rettali (genitali interni maschili e femminili, vescica).

Può essere eseguita in maniera agevole senza somministrazione di farmaci sedativi o con una Sedazione Cosciente a seconda dello stato clinico del paziente. L'esame dura dai 15 ai 30 minuti e viene condotto generalmente con il paziente in decubito laterale sinistro, più raramente posto in posizione supina. È importante ricordare anche per le procedure del tratto inferiore che gli esami operativi e/o terapeutici che comportano l'esecuzione di agobiopsie (FNA/FNB) o drenaggio di raccolte, richiedono ovviamente tempi di esecuzione più lunghi. In questi casi va considerata la possibilità di svolgere la procedura in sedazione profonda.

Controindicazioni all'ecoendoscopia

- paziente non collaborante o non in grado di fornire il proprio consenso
- perforazione di un viscere, sospetta o diagnosticata
- infarto del miocardio in atto
- aneurisma dell'aorta toracica clinicamente manifesto
- grave insufficienza respiratoria
- ipovolemia fino alla stabilizzazione emodinamica
- esiti di chirurgia resettiva gastrica: in caso di valutazione della regione della testa pancreatica, della via biliare principale e della regione ampollare la chirurgia reattiva gastrica come altre alterazioni anatomiche (es: stenosi luminali) risultano essere controindicazioni relative e dovranno essere valutate di caso in caso dallo specialista ecoendoscopista.

Procedure integrative che possono essere effettuate durante l'ecoendoscopia

Agoaspirazione sotto guida ecografica (EUS-FNA/EUS-FNB) consiste nel prelievo di una minima quantità di materiale (tessuto nel caso di lesioni solide, materiale liquido nel caso di lesioni cistiche) eseguito mediante l'utilizzo di aghi dedicati che vengono inseriti, sotto visione ecoendoscopica, nel tessuto dell'organo da tipizzare. In genere è necessario effettuare più passaggi con l'ago per avere un campionamento adeguato.

Nel caso delle lesioni cistiche pancreatiche in cui non siano evidenti lesioni nodulari di parete e/o masse solide, si esegue un solo passaggio che ha come scopo di ottenere, se possibile, lo svuotamento della cisti e contemporaneamente il campionamento citologico della parete della stessa. Il materiale liquido ottenuto verrà quindi diviso ed inviato in Laboratorio Analisi per valutazione di marker tumorali ed enzimi pancreatici e in Anatomia Patologica per la valutazione citologica.

Ecoendoscopia Terapeutica. Oltre alle procedure per ottenere una diagnosi di natura delle lesioni studiate per via ecoendoscopica, l'ecoendoscopia ha un sempre maggiore utilizzo come procedura terapeutica o palliativa in diversi tipi di patologie. Deve essere eseguita in regime di ricovero ospedaliero sia per le caratteristiche cliniche dei pazienti che per le possibili complicanze immediate e/o tardive ad esse associate che sono diverse e potenzialmente di maggiore impatto clinico rispetto a quelle che possono intervenire in seguito ad un'Ecoendoscopia Diagnostica o con FNA/FNB. Le procedure di Ecoendoscopia Terapeutica sono solitamente eseguite in Sedazione Profonda con assistenza anestesiológica ed in alcuni casi sia per la difficoltà ed i rischi clinici connessi alla procedura, sia perché tali procedure vengono eseguite su pazienti in condizioni cliniche particolari, è richiesta l'Anestesia Generale con incubazione oro-tracheale (drenaggi pseudocisti/raccolte pancreatiche; drenaggi pancreatico-biliari).

1. Alcoolizzazione/Blocco del Plesso Celiaco sotto guida Ecoendoscopica. È indicata nel trattamento del dolore cronico di origine pancreatica nei pazienti con neoplasia pancreatica avanzata o con pancreatite cronica. Il plesso celiaco è un insieme dei gangli nervosi del sistema simpatico posto attorno all'emergenza del tripode celiaco (un'arteria che origina dall'aorta addominale appena al di sotto del diaframma) a cui giungono le afferenze viscerali dell'addome superiore. L'iniezione in tale sede di sostanze neurolitiche quali l'alcool assoluto o antinfiammatori quali il cortisone ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il dolore e la necessità di antidolorifici nei pazienti affetti da neoplasia pancreatica o da pancreatite cronica. Sotto controllo ecoendoscopico si evidenzia l'emergenza del tripode celiaco dall'aorta, e con un ago da Ecoendoscopia si procede ad iniettare a tale livello prima dell'anestetico locale (Bupivacaina) seguito da alcool o da cortisone a secondo della tipologia di paziente da trattare. Al termine della procedura il paziente viene monitorato in recovery room fino al completo risveglio e successivamente riportato in Reparto di degenza per il ricovero.

2. Drenaggio ecoendoguidato di raccolte pancreatiche (pseudocisti/necrosi/ascessi). In questo tipo di procedure terapeutiche l'ecoendoscopista si avvale a volte anche del supporto dei raggi X. Sotto controllo ecografico viene evidenziata la raccolta e, sulla base delle caratteristiche ecografiche del contenuto della stessa, vengono decisi la modalità e gli accessori da utilizzare per il drenaggio. In breve: con accessori particolari si crea un tramite fistoloso che mette in comunicazione la raccolta con la cavità gastrica/duodenale. Tale



orifizio viene allargato con dilatatori o altri dispositivi (cistotomi) e successivamente sotto controllo endoscopico e/o radiologico si posizionano una o più protesi di materiale plastico o metallico per tenere aperta la comunicazione tra raccolta e tratto digerente e permettere un completo svuotamento della stessa. In caso di raccolte a contenuto necrotico-ascessuale, lo svuotamento della cavità non può avvenire da solo attraverso le protesi e pertanto il contenuto della stessa deve essere rimosso dall'endoscopista con svariati accessori (anse a retina, dormia, anse polipectomia etc..) durante sedute di trattamento successive (necrosectomia).

3. Drenaggio biliare ecoendoscopico. Nel caso di ostruzione neoplastica del sistema biliare si procede solitamente al drenaggio endoscopico mediante ERCP. Qualora per motivi anatomici (pregressa chirurgia gastrica) o legati alla patologia causante l'ostruzione non si riesca ad ottenere un drenaggio biliare mediante ERCP (es. infiltrazione della regione ampollare) è possibile accedere alle vie biliari su guida ecoendoscopica mediante puntura di un dotto biliare intra o extraepatico (coledoco) ed inserimento di un filo guida che permette il posizionamento di una protesi biliare. La procedura può essere realizzata interamente per via ecoendoscopica con realizzazione di un tramite tra stomaco e vie biliari intraepatiche (epatico-gastrostomia) o di un tramite tra duodeno e coledoco (coledoco-duodenostomia), oppure con tecnica combinata ecoendoscopica/ERCP (tecnica rendez-vous).

POSSIBILI RISCHI / COMPLICANZE

Complicanze dell'ecoendoscopia diagnostica

Le complicanze della EUS diagnostica sono molto rare, la più frequente è la perforazione (0.03 - 0.06%; mortalità 0.02%) per lo più di appannaggio dell'esofago cervicale. Non sono riportate differenze tra l'impiego dei diversi tipi di strumenti radiali o lineari. La presenza di neoplasia esofagea e in generale di stenosi del viscere sono fattori di rischio indipendenti per la perforazione. La perforazione può avvenire anche in caso di difficoltà del transito attraverso il ginocchio duodenale superiore o a livello di ansa digiunate anastomizzata nei pazienti con gastrotomia secondo Billroth II, in cui si cerchi di raggiungere la regione papillare nell'ansa afferente, per lo studio della testa pancreatica, della papilla o del coledoco intra-pancreatico distale.

Complicanze dell'ecoendoscopia operativa e terapeutica

La EUS operativa (EUS-FNA/FNB) è di per sé gravata da un numero di complicanze che, seppur numericamente maggiore rispetto alla diagnostica, è comunque sempre molto trascurabile.

La perforazione avviene con la stessa frequenza e le stesse modalità dell'EUS diagnostica dato che non è legata alla operatività bensì solo all'esecuzione dell'esame stesso. Il rischio è pari a quello di una gastroscopia standard e solo raramente richiede un intervento chirurgico di riparazione anche per la possibilità di utilizzare accessori endoscopici specificamente costruiti per la chiusura di perforazioni parietali.

In caso di ago-aspirato si può verificare una emorragia dalla sede della biopsia (0 - 0.5%), solitamente nel contesto della parete intestinale nel caso di lesioni solide (1.3-2.6%) o intraluminale nel caso di lesioni cistiche pancreatiche (4-6%). Tali sanguinamenti hanno evoluzione generalmente favorevole, autolimitandosi spontaneamente senza dovere ricorrere, se non in rari casi, a trasfusioni di sangue. Un sanguinamento clinicamente significativo è invece stato descritto in alcune procedure di drenaggio ecoendoscopico di lesioni pseudocistiche del pancreas (3%).

La pancreatite acuta (0.26-2%) è una complicanza associata alla FNA/FNB del pancreas (lesioni solide o cistiche), normalmente di tipo edematoso e solo in rari casi con evoluzione necrotico-emorragica.

Infezioni asintomatiche (0-6%) e più raramente febbrili (0.4-1%) (16,17) completano il corollario delle complicanze che si possono avere durante l'esecuzione di un esame ecoendoscopico operativo. A tale proposito, sono stati riportati, nella letteratura internazionale degli ultimi anni, dei casi di piccoli focolai epidemici legati alla trasmissione di agenti patogeni attraverso gli endoscopi utilizzati nelle procedure bilio-pancreatiche, nonostante la loro corretta disinfezione. La causa è stata ricondotta all'annidamento di microrganismi in parti poco accessibili o in microfissurazioni degli endoscopi. A livello nazionale ed internazionale vi è stato successivamente un aggiornamento nelle procedure di riprocessazione degli endoscopi. Il rischio di tale evenienza è minimo e trascurabile rispetto ai benefici attesi dall'esecuzione della procedura e non si sono mai verificati focolai epidemici ad oggi nel nostro Centro, dove tutti gli accorgimenti e i protocolli perfezionati in conseguenza a tali report sono stati adottati al fine di rendere tale evenienza il più remota possibile.

Altri rischi potenziali generici, legati più o meno strettamente alla metodica in questione, sono le reazioni avverse ai farmaci sedativo-ipnotici (comunemente utilizzati per rendere più sopportabile l'esame endoscopico) e l'inalazione accidentale di materiale gastrico nei polmoni.

Le tecniche di ecoendoscopia terapeutica sono gravate da un tasso di complicanze maggiore, con possibilità di complicanze severe. In particolare:

1. alcoolizzazione/blocco del plesso celiaco - Rischio di eventi avversi lievi (e solitamente transitori) 8-50% (dolore locale, dolore toracico, ipotensione, nausea/vomito, stipsi/diarrea). Rischio di eventi avversi severi: 2% (deficit neurologici arti inferiori, singhiozzo persistente, pneumotorace, lesioni vascolari);



2. drenaggio di pseudocisti/raccolte pancreatiche - Rischio cumulativo di complicanze 10% con possibilità di perforazione libera o retroperitoneale, emorragia (immediata o tardiva), pneumoperitoneo, infezione della raccolta, migrazione della protesi;
3. drenaggio biliare ecoendoguidato - Rischio cumulativo di complicanze 15-25% con possibilità di peritonite biliare, perforazione, emorragia, pneumoperitoneo, migrazione della protesi, colangite/ascesso epatico, bilioma, formazione di pseudoaneurismi.

ALTERNATIVE:

L'EUS è una metodica diagnostica di secondo livello, la cui esecuzione è indicata quando le altre metodiche radiologiche di "imaging" non invasive (ecografia trans addominale-US, Tomografia Assiale Computerizzata-TAC o Risonanza Magnetica Nucleare-RMN) non sono state in grado di dirimere il dubbio diagnostico.

Per la stadiazione dei tumori la EUS è considerata complementare ad altre tecniche diagnostiche, in particolare alla TAC multistrato con mezzo di contrasto ed alla RMN, ma rispetto a quest'ultime è spesso in grado di fornire ulteriori informazioni con accuratezza diagnostica elevata sì da condizionare l'iter terapeutico. Per tale motivo è considerata indispensabile nella gestione del paziente oncologico.

COME CI SI DEVE COMPORTARE:

PRIMA della procedura:

È necessario che il paziente sia a digiuno (solidi e liquidi) per l'esplorazione dell'apparato digerente superiore (esofago, stomaco, duodeno, vie biliari, pancreas e mediastino), mentre nell'esplorazione del tratto inferiore (retto e sigma distale) è necessaria una preparazione con lavaggio intestinale come per la colonscopia. Il medico/equipe indicherà al paziente quando iniziare il digiuno in rapporto all'orario della procedura e quando assumere o variare il dosaggio di alcuni farmaci quali gli anticoagulanti e/o antiaggreganti (coumadin, aspirina, clopidogrel etc.), o gli antidiabetici (insulina, metformina etc).

In previsione di atti endoscopici operativi sulla scorta dell'anamnesi del paziente, dell'esame clinico e dell'esistenza di possibili fattori di rischio sarà richiesto di eseguire i test di valutazione dell'assetto coagulativo.

In particolare se praticate terapie con anticoagulanti o antiaggreganti (Coumadin, Sintrom, Xarelto, Eliquis, Pradaxa, Lixiana, Eparina, Acido acetilsalicilico, Aspirina, Cardirene, Tiklid, Ticlopidina, Ibustrin, Duoplavin, Plavix, Clopidogrel, Brilique) **comunicatelo al Personale se possibile al momento della prenotazione o comunque almeno 1 settimana prima dell'esame** per poter procedere alle necessarie variazioni.

In caso di dubbio CHIEDERE sempre chiarimenti al Medico Curante o Medico prescrittore della terapia anticoagulante o antiaggregante.

I pazienti portatori di Pacemaker (PM) o defibrillatori (ICD) devono recarsi PRIMA DELL'ESAME presso Ambulatorio PM (Padiglione A seminterrato- lun-ven 8-15,30; tel 0321 3733237) con ECG ed impegnativa del curante per valutazione controindicazioni in caso di utilizzo elettrobisturi.

In caso di stato di **gravidanza**, è necessario segnalare la situazione al personale.

Segnalare eventuali allergie o intolleranze di qualunque tipo (con particolare attenzione a quelle relative ai farmaci ed al mezzo di contrasto), patologie di rilievo (cardiache, polmonari, renali, prostatiche) interventi chirurgici, malattie agli occhi (Glaucoma).

Portare SEMPRE tutta la documentazione relativa a precedenti esami endoscopici o a visite mediche per patologie di rilievo.

DOPO la procedura

Al termine della procedura il paziente verrà tenuto in osservazione in Recovery Room e la misurazione dei parametri vitali proseguita per alcune ore fino a quando l'effetto della Sedazione sarà smaltito e a giudizio del Medico Responsabile sarà possibile la sua dimissione.

Al paziente viene negata la possibilità di condurre veicoli e/o svolgere attività che richiedano prontezza di riflessi per le 24 ore successive alla procedura endoscopica.

Per tale motivo è necessario che i pazienti ambulatoriali vengano accompagnati da un adulto il giorno dell'esame. La ripresa delle terapie in corso, dell'alimentazione e l'assunzione di liquidi sono concordate con i sanitari al momento della dimissione. Ricordiamo che a seguito di esame endoscopico, il paziente sarà escluso temporaneamente, per un periodo di 12 mesi, da una eventuale donazione di sangue. Una terapia con antibiotici viene iniziata durante la procedura ecoendoscopica e prolungata per lo meno nei 4 giorni successivi nel caso in cui il paziente venga sottoposto ad una procedura di ago-aspirazione (cisti pancreatiche, lesioni peri-rettali) o drenaggio EUS-guidato di raccolte (pancreatiche o mediastiniche o peri-rettali).

Dopo la procedura endoscopica il paziente potrebbe lamentare mal di gola o gonfiore addominale a causa dell'aria e dell'acqua che



vengono introdotte durante l'esame. Potrà regolarmente mangiare dopo qualche ora dalla procedura (è preferibile attendere almeno 6 ore per le procedure terapeutiche).

BIBLIOGRAFIA:

- Wani et al. EUS-guided tissue acquisition: an evidence-based approach. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 939-58
- Dumonceau et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 897-909
- Polkowsky et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline *Endoscopy* 2012; 44: 190-205
- Kashab et al. EUS-guided biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 2015;82: 993-1001
- Tyberg et al. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World JGastroenterol* 2016; 22: 2256-2270
- Levy et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Celiac Neurolysis *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2012; 22: 231-247



ULTRASONOGRAFIA ENDOSCOPICA (EUS) - DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO

COGNOME e NOME del PAZIENTE _____

DATA e LUOGO di NASCITA _____

INDIRIZZO e LUOGO di RESIDENZA _____

- Confermo di aver letto e compreso il documento informativo per il paziente relativo al trattamento sopra riportato e aver avuto la possibilità di porre domande.
- Ho compreso che sottopormi a tale trattamento può comportare rischi, sia a breve che a lungo termine ed effetti collaterali. Mi è chiaro inoltre cosa comporta il non sottopormi al trattamento proposto.
- Sono stato informato della possibilità di revocare il mio consenso in qualunque momento.

IO SOTTOSCRITTO NEL PIENO POSSESSO DELLE MIE FACOLTÀ':

(Siglare le caselle interessate)

ACCONSENTO / RIFIUTO

di essere sottoposto all'ULTRASONOGRAFIA ENDOSCOPICA (EUS) _____

FIRMA del PAZIENTE _____

[Solo se questi non sia in grado di firmare autonomamente]

Il/la Sottoscritto/a _____ Nato il ___/___/___ a _____ ()

Residente in _____ () Via _____ N.° _____

Su nomina dell'autorità giudiziaria, in qualità di (barrare la voce interessata):

Tutore Amministratore di sostegno Curatore Speciale

FIRMA del LEGALE RAPPRESENTANTE _____

Ritengo che la /il mia/o paziente, con cui ho discusso questo consenso informato fornendo tutte le spiegazioni e i chiarimenti richiesti, abbia ben compreso quanto esposto.

Novara lì _____
Data colloquio _____ Generalità del Medico (in stampatello) _____ Firma del Medico _____

In data odierna **REVOCO** il consenso precedentemente concesso.

Novara lì _____ h: _____ Firma Paziente/Legale Rappresentante _____