



IL COLANGIOCARCINOMA PERIFERICO: DIAGNOSI E CRITERI DI RESECABILITÀ

Gruppo di Studio Tumori delle Vie Biliari Anno 2024

Coordinatori: Irene Bargellini - Francesco Leone – Alessandro Ferrero

Revisori: Alessandro Ferrero, Nadia Russolillo,

Documento approvato dal Gruppo di Studio

Il colangiocarcinoma periferico (CCI) è una rara neoplasia che origina dei dotti biliari intraepatici (di II o III ordine). Sebbene costituisca soltanto il 10% delle neoplasie primitive epatiche, la sua incidenza è in costante aumento in tutte le aree geografiche. Macroscopicamente classificato dal Liver Cancer Study Group of Japan, in “mass forming”, “periductal infiltrating” e “intraductal growth”.

Nel sospetto clinico (dolore, perdita di peso, epatomegalia, massa palpabile addominale, disturbi addominali vaghi) o ecografico di colangiocarcinoma intraepatico, il gold standard diagnostico è la TC Addome con mezzo di contrasto quadrifasica. E' metodica imprescindibile per la conferma del sospetto diagnostico, la valutazione della resecabilità e la pianificazione dell'eventuale intervento chirurgico. La determinazione della resecabilità chirurgica deve considerare:

- rapporti con il parenchima e relativa localizzazione rispetto ai segmenti epatici;
- segni di infiltrazione dei dotti biliari intraepatici;
- rapporti con l'asse vascolare portale ed arterioso;
- presenza e sede di linfonodi (lororegionali e a distanza);
- presenza di secondarietà in ambito toraco-addominale;
- presenza di carcinosi peritoneale o ascite.

Devono essere indagate e descritte, inoltre: il numero di lesioni (se solitario o multiplo), il diametro, le caratteristiche di enhancement e l'eventuale estensione agli organi adiacenti.

La sensibilità e specificità della TC mdc nella diagnosi/stadiazione del colangiocarcinoma si attestano poco al di sopra del 90%. L'accuratezza della metodica è globalmente sovrapponibile.

Ad oggi viene affiancata dalla RM epatica con mdc epatospecifico e sequenze pesate anche in diffusione per una miglior caratterizzazione radiologica in casi dubbi.

La PET non è consigliata di routine ma può essere utilizzata in fase pre-operatoria per la stadiazione della malattia avanzata e metastatica.

In presenza di dubbio radiologico rispetto al comportamento contrastografico, di neoplasia localmente avanzata o di neoplasia metastatica con localizzazioni radiologicamente non dubbie trova indicazione

l'esecuzione di una biopsia percutanea (TC o ETG guidata), utile per orientare le successive scelte terapeutiche.

Criteri assoluti di non resecabilità chirurgica, a prescindere dalla metodica, sono:

- presenza di malattia multifocale (>3 nodi);
- presenza di carcinosi peritoneale;
- adenopatie metastatiche nelle stazioni N2 (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, para- aortici e paracavali);
- presenza di localizzazioni extra epatiche di malattia (es. polmonari, ossee);
- sospetto interessamento diffuso del peduncolo epatico e del legamento epatoduodenale;
- impossibilità di eseguire una resezione epatica mantenendo sufficiente parenchima epatico residuo (almeno due segmenti contigui con adeguata perfusione e drenaggio venoso e biliare).

I principali fattori prognostici che emergono dall'analisi della letteratura, oltre alla radicalità della resezione (R0), sono lo status linfonodale (N0 vs N+), il numero dei nodi e la presenza di invasione vascolare.

In caso di ittero, più frequente tuttavia nelle forme perilari, è indicato eseguire un drenaggio biliare preoperatorio, realizzato principalmente per via percutanea dopo aver eseguito un'accurata stadiazione radiologica comprensiva di studio Colangio RMN senza la presenza del drenaggio biliare. I settori epatici da drenare devono essere definiti sulla base del tipo di intervento previsto.

Ogni gesto chirurgico maggiore o in previsione di successive manovre radiologiche atte a convertire in resecabile la malattia (embolizzazione portale, ad esempio), andrebbe preceduto da una laparoscopia esplorativa come primo tempo dell'intervento o come atto diagnostico isolato, riducendo il rischio di laparotomie inutili in oltre il 30% dei pazienti. L'associazione con l'ecografia laparoscopica aumenta il tasso di accuratezza diagnostica per ciò che riguarda in particolare la presenza di metastasi epatiche misconosciute allo staging o segni ecografici di infiltrazione vascolare inaspettata.

L'estensione della resezione epatica nei colangiocarcinomi periferici dipende dalla localizzazione delle lesioni e dai rapporti vascolari. La necessità di eseguire un'epatectomia maggiore si profila in quasi il 70% dei pazienti definiti resecabili. Nei pazienti affetti da CCI le resezioni epatiche sono in alcuni casi estese e la valutazione preoperatoria deve necessariamente comprendere lo studio del volume del fegato residuo dopo epatectomia al fine di evitare l'insufficienza epatocellulare post operatoria.

In genere, si tratta di pazienti con neoplasie insorte su "fegato sano" e in caso di volume insufficiente (<30%) è necessario eseguire un'embolizzazione portale preoperatoria al fine di ottenere un'adeguata ipertrofia del fegato residuo. Dopo quattro settimane dalla procedura, viene quindi eseguita una ristadiatione TC ed una nuova valutazione volumetrica. Negli ultimi anni si è diffusa la tecnica della deprivazione venosa che consiste nell'associazione tra l'embolizzazione portale a quella della vena sovraepatica tributaria del territorio da asportare. Studi preliminari riportano una crescita del fegato residuo significativamente più alta rispetto alla sola embolizzazione.

Nei casi di lesioni piccole e periferiche, possono essere eseguite sia resezioni non anatomiche che anatomiche, mentre le resezioni anatomiche sembrano fornire un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti con voluminosi CCI

Alla resezione epatica è mandatorio associare la linfadenectomia loco-regionale (linfonodi ilari, del peduncolo epatico, dell'arteria epatica comune e retroduodenali superiori). In caso di neoformazioni localizzate al fegato sinistro è necessario estendere la linfadenectomia alla piccola curvatura dello stomaco al fine di ottenere una stadiazione adeguata. La 8a edizione della American Joint Committee on Cancer (AJCC) stabilisce che è raccomandata la rimozione di almeno sei linfonodi per uno staging linfonodale completo. Un recente studio ha inoltre evidenziato che una linfadenectomia adeguata può migliorare significativamente la sopravvivenza e ridurre il rischio di recidiva tumorale nei pazienti senza metastasi linfonodali.

La resezione della via biliare o vascolare viene invece associata solo nei casi di infiltrazione diretta (20- 30% dei casi).

L'approccio mininvasivo si è dimostrato sicuro ed efficace nel trattamento dei colangiocarcinomi periferici assicurando risultati oncologici sovrapponibili alla chirurgia open e un miglioramento dei risultati a breve termine (sanguinamento intraoperatorio, tasso di trasfusione, complicanze maggiori e degenza).

A fronte di una resezione oncologicamente radicale (R0), quasi il 50% dei pazienti operati per colangiocarcinoma periferico è a rischio di sviluppare successivamente una recidiva.

Il sito più frequente di ripresa di malattia è rappresentato dal fegato stesso e in circa il 40% dei pazienti con esclusiva recidiva epatica è possibile eseguire una ri-resezione che assicura una sopravvivenza significativamente superiore ai pazienti trattati con sola terapia medica.

Bibliografia

- NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, Abbott DE, Ahmed A, Anaya DA, Anders R, Are C, Bachini M, Binder D, Borad M, Bowlus C, Brown D, Burgoyne A, Castellanos J, Chahal P, Cloyd J, Covey AM, Glazer ES, Hawkins WG, Iyer R, Jacob R, Jennings L, Kelley RK, Kim R, Levine M, Palta M, Park JO, Raman S, Reddy S, Ronnekleiv-Kelly S, Sahai V, Singh G, Stein S, Turk A, Vauthey JN, Venook AP, Yopp A, McMillian N, Schonfeld R, Hochstetler C.. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Jul;21(7):694-704. doi: 10.6004/jnccn.2023.0035. PMID: 37433432.
- Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, Primrose JN, Rimassa L, Stenzinger A, Valle JW, Ducreux M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Ann Oncol. 2023 Feb;34(2):127-140
- EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2023 Jul;79(1):181-208. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37084797
- Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, Ioka T, Igaki H, Izumi N, Itoi T, Unno M, Ohtsuka M, Okusaka T, Kadoya M, Kudo M, Kumada T, Kokudo N, Sakamoto M, Sakamoto Y, Sakurai H, Takayama T, Nakashima O, Nagata Y, Hatano E, Harada K, Murakami T, Yamamoto M. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical Practice Guidelines for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Liver Cancer. 2022 Feb 23;11(4):290-314.
- Fong ZV, Brownlee SA, Qadan M, Tanabe KK. The Clinical Management of Cholangiocarcinoma in the United States and Europe: A Comprehensive and Evidence-Based Comparison of Guidelines. Ann Surg Oncol. 2021 May;28(5):2660-2674. doi: 10.1245/s10434-021-09671-y. Epub 2021 Mar 1.
- Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, Aoki T, Uesaka K, Unno M, Ebata T, Konishi M, Sano K, Shimada K, Shimizu H, Higuchi R, Wakai T, Isayama H, Okusaka T, Tsuyuguchi T, Hirooka Y, Furuse J, Maguchi H, Suzuki K, Yamazaki H, Kijima H, Yanagisawa A, Yoshida M, Yokoyama Y,

- Mizuno T, Endo I. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Jan;28(1):26-54
- Tian Y, Liu L, Yeolkar NV, Shen F, Li J, He Z. Diagnostic role of staging laparoscopy in a subset of biliary cancers: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2017 Jan;87(1-2):22-27. doi: 10.1111/ans.13762. Epub 2016 Sep 20.
 - Russolillo N, D'Eletto M, Langella S, Perotti S, Lo Tesoriere R, Forchino F, Ferrero A. Role of laparoscopic ultrasound during diagnostic laparoscopy for proximal biliary cancers: a single series of 100 patients. *Surg Endosc.* 2016 Mar;30(3):1212-8. doi: 10.1007/s00464-015-4333-4. Epub 2015 Jul 3.
 - Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, Aroori S, Belli G, Besselink M, Briceno J, Gayet B, D'Hondt M, Lesurtel M, Menon K, Lodge P, Rotellar F, Santoyo J, Scatton O, Soubrane O, Sutcliffe R, Van Dam R, White S, Halls MC, Cipriani F, Van der Poel M, Ciria R, Barkhatov L, Gomez-Luque Y, Ocana-Garcia S, Cook A, Buell J, Clavien PA, Dervenis C, Fusai G, Geller D, Lang H, Primrose J, Taylor M, Van Gulik T, Wakabayashi G, Asbun H, Cherqui D. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg.* 2018 Jul;268(1):11-18.
 - Endo Y, Sasaki K, Moazzam Z, Lima HA, Alaimo L, Guglielmi A, et al. Higher tumor burden status dictates the impact of surgical margin status on overall survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* (2022) 30. doi: 10.1245/s10434-022-12803-7
 - Sposito C, Droz Dit Busset M, Viridis M, Citterio D, Flores M, Bongini M, et al. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *Eur J Surg Oncol* (2022) 48(1):150–9. doi: 10.1016/j.ejso.2021.08.009
 - Survival benefit of adequate lymphadenectomy in patients undergoing liver resection for clinically node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma. Sposito C, Ratti F, Cucchetti A, Ardito F, Ruzzenente A, Di Sandro S, Maspero M, Ercolani G, Di Benedetto F, Guglielmi A, Giuliani F, Aldrighetti L, Mazzaferro V. *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):356-363. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.021. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36328332
 - Wright GP, Perkins S, Jones H, Zureikat AH, Marsh JW, Holtzman MP, et al. Surgical resection does not improve survival in multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma: A comparison of surgical resection with intra-arterial therapies. *Ann Surg Oncol* (2018) 25(1):83–90. doi: 10.1245/s10434-017-6110-1
 - Laparoscopic Surgery for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Focus on Oncological Outcomes.

- Ratti F, Casadei-Gardini A, Cipriani F, Fiorentini G, Pedica F, Burgio V, Cascinu S, Aldrighetti L.J Clin Med. 2021 Jun 26;10(13):2828. doi: 10.3390/jcm10132828.
- Laparoscopic versus open hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis of propensity score-matched studies. Li HJ, Wang Q, Yang ZL, Zhu FF, Xiang ZQ, Long ZT, Dai XM, Zhu Z.Eur J Surg Oncol. 2023 Apr;49(4):700-708. doi: 10.1016/j.ejso.2023.02.010. Epub 2023 Feb 20.PMID: 36842897 Review.
 - Association of Laparoscopic Surgery with Improved Perioperative and Survival Outcomes in Patients with Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis from Propensity-Score Matched Studies Daniel Aliseda¹, Gonzalo Sapisochin², Pablo Martí-Cruchaga^{3,4}, Gabriel Zozaya^{3,4}, Nuria Blanco³, Brian K P Goh^{5,6}, Fernando Rotellar^{3,4} Ann Surg Oncol 2023 Aug;30(8):4888-4901. doi: 10.1245/s10434-023-13498-0. Epub 2023 Apr 28.
 - Recurrence after Curative Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: How to Predict the Chance of Repeat Hepatectomy? Langella S, Russolillo N, Ossola P, Luzzi AP, Casella M, Lo Tesoriere R, Ferrero A.J Clin Med. 2021 Jun 26;10(13):2820. doi: 10.3390/jcm10132820.
 - A systematic review and meta-analysis of liver venous deprivation versus portal vein embolization before hepatectomy: future liver volume, postoperative outcomes, and oncological safety Mohamed Ali Chaouch, Alessandro Mazzotta, Adriano Carneiro da Costa, Mohammad Iqbal Hussain, Amine Gouader, Bassem Krimi, Fabrizio Panaro, Boris Guiu, Olivier Soubrane, Hani Oweira. Front Med 2024 Jan 10;10:1334661. doi: 10.3389/fmed.2023.1334661. eCollection 2023.