



LA DIAGNOSTICA DEL CARCINOMA DELLA COLECISTI

Gruppo di Studio Tumori delle Vie Biliari Anno 2024

Coordinatori: Irene Bargellini - Francesco Leone – Alessandro Ferrero

Revisori: Alessandro Ferrero, Nadia Russolillo, Roberta Tutino

Documento approvato dal Gruppo di Studio

Il cancro della colecisti (GBC) è un tumore relativamente raro nella popolazione occidentale, con un'incidenza annuale di 1,13 per 100.000 negli Stati Uniti, mentre è più comune in America del Sud, Corea e Giappone, con un'incidenza annua 8-10 volte superiore. Tuttavia, rappresenta l'80% - 95% dei tumori maligni delle vie biliari. Il GBC ha una bassa sensibilità ai trattamenti chemioterapici e radioterapici attuali e una prognosi sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza complessiva a 5 anni del 5%. Causa annualmente 165.000 morti correlate al cancro, che costituiscono l'1,7% di tutte le morti per cancro nel mondo. La resezione radicale è il pilastro del trattamento. Il colangiocarcinoma della colecisti ha diverse modalità d'estensione.

- per infiltrazione parietale degli organi contigui (fegato, colon, duodeno, peduncolo epatico),
- per disseminazione ematogena diretta dalla colecisti nel fegato attraverso il sistema venoso,
- per disseminazione linfatica.

Il peduncolo epatico può essere invaso per contiguità attraverso la parete biliare, dalle adenopatie, per invasione del plesso linfatico peri-nervoso e attraverso emboli tumorali macroscopici endobiliari.

Il parenchima epatico viene invaso per contiguità, con metastasi vascolari, attraverso emboli angiolinfatici che si possono ritrovare fino a 3 cm dalla lesione.

L'identificazione dei tumori della colecisti ad uno stadio precoce di malattia rappresenta un reale problema diagnostico legato sia alla aspecificità e comparsa tardiva della sintomatologia clinica, sia all'inadeguatezza delle metodiche di imaging atte ad effettuare una diagnosi precoce.

I pattern di presentazione dei tumori della colecisti sono principalmente tre:

- lesione polipoide nel lume della colecisti (15-25%);
- ispessimento parietale (20-30%);
- massa (40-65%).

L'imaging di prima linea è rappresentato dall'ecografia che presenta un'accuratezza diagnostica nell'identificazione di neoplasie maligne del 34% negli stadi precoci e dell'80% negli stadi avanzati. Nel sospetto di lesioni maligne è indicato eseguire una Tc Torace-Addome con mdc.

Per quel che riguarda la diagnosi delle *lesioni con aspetto polipoide* aggettanti nel lume colecistico, non c'è nessun test diagnostico che possa distinguere una lesione benigna da una maligna. La diagnosi differenziale comprende: polipi adenomatosi, iperplastici e colesterinici, adenomiomi, adenoma, adenocarcinoma papillare, carcinoidi e metastasi da melanoma.

Esistono dei caratteri che possono orientare per la malignità e sono rappresentati da:

- *aspetto* (infiltrativo nei confronti degli strati della parete, accentuata vascolarizzazione, base di impianto sessile, presenza di linfonodi di dimensioni aumentate);
- *dimensioni*;
- *tipologia di enhancement* (in fase precoce e priva di wash-out).

La colecistectomia è raccomandata nei pazienti con lesioni polipoidi della colecisti di dimensioni pari o superiori a 10 mm, purché il paziente sia idoneo e accetti l'intervento chirurgico

La colecistectomia è suggerita nei pazienti con una lesione polipoide e sintomi potenzialmente attribuibili alla colecisti se non viene dimostrata alcuna causa alternativa dei sintomi del paziente.

Se il paziente ha una lesione polipoide della colecisti di 6-9 mm e uno o più fattori di rischio per la malignità, si raccomanda la colecistectomia. Questi fattori di rischio sono i seguenti: età superiore ai 60 anni, storia di colangite sclerosante primitiva, etnia asiatica, lesione polipoide sessile (compresa un ispessimento focale della parete della colecisti > 4 mm).

Se il paziente non ha fattori di rischio per la malignità e presenta una lesione polipoide della colecisti di 6-9 mm, oppure ha fattori di rischio per la malignità e una lesione polipoide della colecisti di 5 mm o meno, si raccomanda un'ecografia di follow-up della colecisti a 6 mesi, 1 anno e 2 anni. Il follow-up dovrebbe essere interrotto dopo 2 anni in assenza di crescita.

Se il paziente non ha fattori di rischio per la malignità e presenta una lesione polipoide della colecisti di 5 mm o meno, non è necessario il follow-up.

Se la lesione polipoide cresce di 2 mm o più entro il periodo di follow-up di 2 anni, allora la dimensione attuale della lesione polipoide dovrebbe essere considerata insieme ai fattori di rischio del paziente. La discussione multidisciplinare può essere impiegata per decidere se è necessario continuare il monitoraggio o eseguire la colecistectomia.

Le lesioni che si presentano con un *ispessimento parietale* sono caratterizzate da una prognosi sfavorevole e da una tendenza all'invasione locale. L'ispessimento di parete può essere focale o diffuso.

La diagnosi differenziale comprende le forme di colecistite acuta e cronica, la colecistite xanto-granulomatosa e l'adenomiomatosi. Ispessimenti parietali diffusi si possono osservare anche nei quadri di epatopatia diffusa, come nell'epatite acuta, nell'ipertensione portale e nello scompenso cardiaco congestizio.

Nel caso di un ispessimento parietale sospetto o nel caso in cui le pareti della colecisti non siano completamente esplorabili con l'indagine ecografica, è stato dimostrato che l'approfondimento diagnostico mediante TC aumenta la possibilità di diagnosi di tumore della colecisti ad uno stadio precoce di malattia.

La RM associata all'utilizzo di sequenze pesate in diffusione può migliorare l'accuratezza diagnostica rispetto al solo imaging morfologico nella diagnosi differenziale tra colecistite acuta e cronica e lesione neoplastica; il limite è rappresentato dalla colecistite xanto-granulomatosa in cui si osserva una restrizione della diffusività come nelle forme neoplastiche.

Le lesioni che si presentano come *masse espansive* epatiche vanno distinte dall'epatocarcinoma, dal colangiocarcinoma e dalle metastasi epatiche.

L'accuratezza diagnostica della TC varia a seconda della modalità di presentazione della lesione neoplastica ed è pari all'84% per le masse solide, all'89% per i polipi e al 54% per gli ispessimenti parietali.

Il ruolo della PET è invece ancora da determinare; in letteratura sono segnalati valori di sensibilità nella diagnosi di tumore primitivo della colecisti pari all'86%.

La stadiazione del carcinoma della colecisti

La diffusione precoce dei tumori della colecisti è favorita dalla conformazione anatomica della colecisti stessa che è costituita da un singolo strato muscolare, è priva di strato sottomucoso e il suo tessuto connettivo perimuscolare è in diretta continuità con il tessuto connettivo perilobulare epatico.

La TC rappresenta l'imaging di prima linea per la stadiazione.

L'obiettivo dell'imaging nella stadiazione è determinare la resecabilità chirurgica; i parametri che devono pertanto essere attentamente valutati sono rappresentati da:

- invasione epatica,
- invasione dei dotti biliari,
- infiltrazione vascolare,
- parametro N.

I valori di accuratezza diagnostica della TC nella valutazione del parametro T nelle neoplasie della colecisti sono piuttosto bassi nello stadio T1 (33%) e aumentano man mano che progredisce lo stadio (pari al 100% nello stadio T4).

I criteri TC utilizzati per la valutazione dell'invasione vascolare (arteriosa e venosa) devono essere caratterizzati da elevata specificità e sono rappresentati dalla presenza di: contatto tra la lesione e il vaso superiore ai 180°, trombosi venosa, irregolarità delle pareti vasali e stenosi vasali.

Nel complesso l'accuratezza diagnostica della TC nella valutazione della resecabilità dei tumori della colecisti presenta valori compresi tra l'85% e il 93%.

Nella stadiazione, in particolare per i tumori ad origine dall'infundibulo che si estendono lungo il peduncolo epatico, il valore aggiunto della RM è rappresentato dalla possibilità di studiare l'albero biliare con le sequenze colangiografiche e dare informazioni fondamentali nello studio pre-operatorio sulla eventuale estensione della neoplasia a tale livello.

I valori di sensibilità e specificità della colangio-RM nella valutazione dell'invasione biliare sono rispettivamente del 100% e dell'89%.

La PET può essere utilizzata in fase pre-operatoria per la stadiazione della malattia avanzata e metastatica.

In presenza di una massa sospetta, la biopsia non è necessaria ma dovrebbe essere pianificata una resezione definitiva.

Il trattamento del carcinoma della colecisti

Il trattamento dei tumori della colecisti ad intento curativo è chirurgico e ad oggi terapie neoadiuvanti nei pazienti resecabili sono valutate solo all'interno di trial clinici.

Nel caso di tumori in situ o limitati alla tonaca sottomucosa (T1a) la colecistectomia semplice è un trattamento adeguato. Infatti, i dati della letteratura evidenziano come, indipendentemente dal tipo d'intervento (colecistectomia semplice vs estesa), la sopravvivenza a 5 anni sia, in questi pazienti, del 100%. Differente è invece l'approccio nei pazienti T1b in cui la neoplasia infiltra la tonaca muscolare e determina nel 16% dei casi metastasi ai linfonodi locoregionali. Pertanto, preferibile appare un intervento resettivo associato ad una linfadenectomia, i cui risultati in termini di sopravvivenza si sono dimostrati significativamente superiori con un vantaggio medio di circa 3.43 anni di vita guadagnati. Nel caso di tumori classificati come pT2, in cui il tumore invade il connettivo perimuscolare, vi è unanime accordo che la colecistectomia semplice non sia un trattamento sufficiente e che tutti i pazienti vadano radicalizzati; l'intervento prevede una resezione epatica con linfadenectomia dei linfonodi di 1° (peduncolo epatico) e 2° livello (retroportali, arteria epatica comune, tripode celiaco); in questi pazienti in oltre il 10% dei casi è presente una malattia residua a livello del letto epatico della colecisti ed in circa il 30-40% dei casi sono presenti

metastasi linfonodali. La resezione epatica deve preferenzialmente comprendere il segmento 5 e 4b. Sebbene non esistano forti evidenze a supporto di una resezione anatomica rispetto ad una ampia resezione atipica di S4b-5, l'estensione del territorio di drenaggio venoso dovrebbe fare preferire una resezione anatomica.

Nel caso di pazienti T3-T4, il tipo di resezione epatica dipende dalla sede e dal tipo di crescita della neoplasia; nel cosiddetto liver-bed type, localizzato a livello del fondo-corpo e con crescita prevalentemente epatica, la resezione con margine negativo dei segmenti 4b-5 è sufficiente. Nel caso di tumori hilum type, localizzati generalmente a livello corpo-infundibolo e con crescita infiltrativa verso il peduncolo epatico, l'epatectomia destra estesa sembra essere oncologicamente più radicale. In questi pazienti la linfadenectomia deve riguardare le stazioni linfonodali di 1° e 2° livello in quanto il tasso di diffusione linfonodale riportato è del 70%-80% con una prevalenza a carico di quelle di 2° livello.

Il tumore della colecisti presenta uno spiccato tropismo per il peritoneo e per questo motivo che l'intervento chirurgico andrebbe preceduto da una laparoscopia esplorativa, riducendo il rischio di laparotomie inutili fino al 50% dei pazienti; l'associazione con l'ecografia laparoscopica, può aumentarne 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.

Il ruolo della chirurgia laparoscopica nel trattamento dei pazienti con tumore della colecisti è ancora dibattuto. Numerosi studi caso controllo e due metanalisi hanno evidenziato che la laparoscopia risulta essere fattibile e sicura nella gestione chirurgica del GBC, soprattutto negli stadi iniziali (T1b-T2). I risultati a lungo termine sembrano essere comparabili all'approccio aperto se la chirurgia viene eseguita in centri di riferimento. Inoltre, la laparoscopia conferma i suoi noti vantaggi a breve termine, con una minore perdita ematica intraoperatoria, una minore morbidità e un periodo di degenza ospedaliera più breve.

Il trattamento del carcinoma della colecisti avanzato

Il trattamento chirurgico nel carcinoma della colecisti deve essere eseguito solo se è possibile una resezione R0. La resezione radicale dei tumori avanzati che sono nella maggior parte dei casi in stadio III o IV è simile a quella dei tumori ilari: colecistectomia, epatectomia destra o trisezionectomia destra (eventualmente preceduta da embolizzazione portale o deprivazione venosa), resezione della via biliare e linfadenectomia locoregionale che deve essere estesa alle stazioni N2 (linfonodi retropancreatici e del tripode celiaco). Alcuni autori suggeriscono di spingersi alle stazioni N3 per lo stadio IV. Inoltre, nei pazienti T3-4 vi è un alto rischio di metastasi ai linfonodi para- aortici che, quando presenti, rappresentano una controindicazione alla resezione così come la presenza di metastasi a distanza.

Quando il tumore invade invece il coledoco medio-inferiore deve essere presa in considerazione l'associazione di una duodenocefalopancreatectomia alla resezione epatica. I risultati, tuttavia, sono modesti e l'indicazione va posta solo in casi estremamente selezionati.

L'ittero nel carcinoma della colecisti

L'ittero nel quadro di un colangiocarcinoma della colecisti è un sintomo importante: il più frequente dopo il dolore, è presente in circa il 30-50% dei pazienti, e la sua presenza influenza in maniera significativa la mortalità e la morbidità postoperatoria con degenze postoperatorie più lunghe.

Anche la sopravvivenza è influenzata poiché i pazienti itterici hanno generalmente dei tumori più estesi (T3-T4, N+, invasione vascolare).

Il ruolo di una chirurgia aggressiva in questi pazienti è dibattuto, l'ittero non dovrebbe essere considerato una controindicazione assoluta alla chirurgia. I pazienti con tumore avanzato della colecisti con invasione della via biliare devono essere candidati a chirurgia quando è eseguibile una resezione R0. Nei tumori localmente avanzati per poter ottenere una resezione R0 è spesso necessario associare alla chirurgia epatica la resezione di organi adiacenti.

Il drenaggio biliare preoperatorio è indicato nei pazienti candidati a resezioni epatiche con ampio sacrificio di parenchima e/o che si presentino con sepsi biliari e malnutrizione. Esso può essere eseguito per via percutanea transepatica o per via retrograda endoscopica. La sede del drenaggio biliare è condizionata dalla chirurgia epatica programmata (drenaggio del fegato residuo) e va eseguito solo dopo l'esecuzione della stadiazione con TC e RMN, al fine di non inficiare la valutazione dell'estensione biliare.

In caso di volume di fegato residuo 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.

Il trattamento del carcinoma della colecisti con diagnosi intra- o post-operatoria.

Con l'avvento della colecistectomia laparoscopica, che ha probabilmente allargato le indicazioni e quindi il numero di interventi eseguiti, l'incidenza di carcinomi della colecisti diagnosticati intra – o post-operatoriamente è aumentata; si tratta per lo più di tumori iniziali, T1 o T2, che vengono diagnosticati solo all'esame istologico definitivo, sebbene non sia trascurabile la quota di tumori avanzati, T3 o T4. Ciò è dovuto alle difficoltà dell'imaging preoperatorio di differenziare i quadri di colecistite cronica dai carcinomi.

Nei casi di diagnosi intra-operatoria, l'approccio terapeutico è determinato essenzialmente dalla profondità d'infiltrazione e dall'expertise dell'operatore/centro.

In assenza di expertise, dovrebbero essere documentati tutti i dati rilevanti e i pazienti dovrebbero essere riferiti. In caso di masse sospette, una biopsia non è necessaria in quanto potrebbe causare disseminazione peritoneale. In centri con expertise, in presenza di convincenti evidenze cliniche di neoplasia maligna, potrebbe essere eseguita una resezione definitiva solo se il paziente è stato

sottoposto pre-operatoriamente ad indagini radiologiche che hanno escluso la presenza di criteri di non resecabilità.

In presenza di chiari segni di non resecabilità (es. carcinosi peritoneale) è utile considerare una biopsia allo scopo di guidare il successivo trattamento chemioterapico qualora indicato,

In caso di diagnosi post-operatoria i pazienti dovrebbero essere sottoposti a stadiazione della malattia e successivo trattamento definitivo in accordo allo stadio di malattia.

Bibliografia:

1. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, et al. Epidemiology of gallbladder cancer. Clin Exp Hepatol 2019
2. 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.
3. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klümper 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. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506. Epub 2022 Nov 10.
4. Roth GS, Verlingue L, Sarabi M, Blanc JF, Boleslawski E, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Camus-Duboc M, Coriat R, Créhange G, De Baere T, de la Fouchardière C, Dromain C, Edeline J, Gelli M, Guiu B, Horn S, Laurent-Croise V, Lepage C, Lièvre A, Lopez A, Manfredi S, Meilleroux J, Neuzillet C, Paradis V, Prat F, Ronot M, Rosmorduc O, Cunha

- AS, Soubrane O, Turpin A, Louvet C, Bouché O, Malka D. Biliary tract cancers: French national clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCF, SFED, AFEF, SFRO, SFP, SFR, ACABi, ACHBPT). *Eur J Cancer*. 2024 Mar 13;202:114000. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114000. Epub ahead of print. PMID: 38493667
5. Chen W, Hu Z, Li G, Zhang L, Li T. The State of Systematic Therapies in Clinic for Hepatobiliary Cancers. *J Hepatocell Carcinoma*. 2024 Mar 27;11:629-649. doi: 10.2147/JHC.S454666. PMID: 38559555; PMCID: PMC10981875.
 6. Shah S, Sweeney R, Wegner RE. Survival Benefit with Re-resection and Optimal Time to Re-resection in Gallbladder Cancer: a National Cancer Database Study. *J Gastrointest Cancer*. 2023 Dec;54(4):1331-1337. doi: 10.1007/s12029-023-00934-3. Epub 2023 May 25. PMID: 37231186.
 7. Goetze TO, Bechstein WO, Bankstahl US, Keck T, Königsrainer A, Lang SA, Pauligk C, Piso P, Vogel A, Al-Batran SE. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) - a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR)- the AIO/ CALGP/ ACO- GAIN-trial. *BMC Cancer*. 2020 Feb 14;20(1):122. doi: 10.1186/s12885-020-6610-4. PMID: 32059704; PMCID: PMC7023745.
 8. Pavlidis ET, Galanis IN, Pavlidis TE. New trends in diagnosis and management of gallbladder carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2024 Jan 15;16(1):13-29. doi: 10.4251/wjgo.v16.i1.13. PMID: 38292841; PMCID: PMC10824116.
 9. 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.
 10. 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

11. Role of laparoscopic surgery in the management of gallbladder cancer: Systematic review & meta-analysis Syeda Hoorulain Ahmed, Shajie Ur Rehman Usmani, Rabeea Mushtaq, Saba Samad, Minaam Abid, Abdul Moeed, Abdul Raafe Atif, Syed Ali Farhan, Areeba Saif, Feng X, Cao JS, Chen MY, et al. Am J Surg. 2023 Jun;225(6):975-987.
12. Laparoscopic surgery for early gallbladder carcinoma: A systematic review and meta-analysis. World J Clin Cases 2020;8:1074-86.
13. 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.