



2013

**GRUPPO DI STUDIO**  
**TUMORI DEL PANCREAS E**  
**VIE BILIARI**

**IL CARCINOMA DELLA COLECISTI**



**A cura di:**

**Alessandro Ferrero (coordinatore)**

**Stefano Cirillo**

**Chiara Lario**

**Antonella Usai**

**Il documento è stato valutato e validato dal gruppo di studio  
sui TUMORI del PANCREAS e delle VIE BILIARI così composto:**

*Ayoubi Mohammad, Ambrosi Sabrina, Bellomo Paola, Bellora Paolo,  
Buosi Roberta, Calorio Angioletta, Campanella Delia, Campra Donata, Capello Michela,  
Carucci Patrizia, Cavalloni Giuliana, Chiusa Luigi, Ciccone Giovannino, Cirillo Stefano,  
Clemente Maria, Coppola Franco, De Angelis Claudio, Debernardi Felicino, De Paolis Paolo,  
De Rosa Giovanni, De Simone Michele, Di Genesisio Pagliuca Milena, Emidi Roberto,  
Ferrero Alessandro, Fontana Diego, Forti Laura, Franco Pierfrancesco, Gabriele Pietro,  
Gandini Giovanni, Garavoglia Marcello, Giaccardi Stefano, Giovarelli Mirella, Grosso Maurizio,  
Guarneri Alessia, Krenqli Marco, Leli Renzo, Leone Francesco, Limerutti Giorgio,  
Massucco Paolo, Melano Antonella, Maglietta Claudio, Natoli Guido, Negru Maria Emanuela,  
Novarino Anna, Novelli Franco, Oliva Cristiano, Pacchioni Donatella, Paraluppi Gianluca,  
Ravazzoni Ferruccio, Recchia Serafino, Regge Daniele, Ribero Dario, Ricardi Umberto,  
Rocca Rodolfo, Roero Carla, Rondi Nadia, Rovera Lidia, Salacone Paola, Salizzoni Mauro,  
Satolli Maria Antonietta, Silvestri Stefano, Spadi Rosella, Sponghini Andrea, Usai Antonella,  
Vaira Marco, Viganò Luca.*

## **La diagnostica del carcinoma della colecisti**

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

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. 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%).

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 di colesterolo, adenomiomi, adenoma, adenocarcinoma papillare, carcinoidi e metastasi da melanoma.

Esistono peraltro dei caratteri che orientano 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 superiori al centimetro*;
- *tipologia di enhancement* (in fase precoce e pria di wash-out).

Le lesioni polipoidi con diametro superiore al centimetro vanno sottoposte a colecistectomia perchè il rischio di malignità è elevato (pari al 45-67% a seconda delle casistiche).

Nel caso di lesioni con diametro inferiore al centimetro, è consigliata la colecistectomia nei pazienti sintomatici. In assenza di sintomi, se il polipo ha dimensioni inferiori ai 6 mm è consigliato un follow-up ecografico ogni 6 mesi per un anno sebbene in letteratura siano riportati lavori in cui non è previsto un follow-up.

Se di dimensioni superiori ai 6 mm, è consigliato un approfondimento diagnostico mediante EUS: se non presenta caratteri di malignità non è previsto ulteriore follow-up.

Tuttavia è inoltre riportato in letteratura come l'EUS non presenti valori di accuratezza diagnostica significativamente superiori all'ecografia (40% per le lesioni < 10 mm e 86% per polipi > 10 mm) nella diagnosi differenziale delle lesioni polipoidi.

La risonanza magnetica mediante sequenze colangio-RM permette un adeguato studio dell'albero

biliare utile al planning pre-operatorio, consentendo l'identificazione di eventuali varianti anatomiche. Non riveste invece alcun ruolo nella diagnosi di natura delle lesioni vegetanti nel lume della colecisti.

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 xantogranulomatosa 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 xantogranulomatosa 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 uno strato sottomucoso e il suo tessuto connettivo perimuscolare è in diretta continuità con il tessuto connettivo perilobulare epatico.

**L'ecografia** nella stadiazione dei tumori della colecisti ha valori di accuratezza diagnostica che variano nelle diverse casistiche tra il 63 e il 38%; il limite dell'ecografia è ovviamente rappresentato dalla valutazione dei parametri N ed M.

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

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

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

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.

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).

Nel complesso l'accuratezza diagnostica della TC nella valutazione della reseccabilità 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 ai fini pre-operatori 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.

### **Il trattamento del carcinoma della colecisti a 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

postoperatoriamente è aumentata; si tratta per lo più di tumori iniziali, T1 o T2, sebbene non sia trascurabile la quota di tumori avanzati, T3 o T4, che vengono diagnosticati solo all'esame istologico definitivo. Ciò è dovuto alle difficoltà dell'imaging preoperatorio di differenziare i quadri di colecistite cronica dai carcinomi. Nei casi di diagnosi intra- o postoperatoria, l'approccio terapeutico è determinato essenzialmente dalla profondità d'infiltrazione.

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 anni di vita guadagnati di circa 3.43. 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 quanto 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 fa 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.

In aggiunta, il tumore della colecisti presenta uno spiccato tropismo per il peritoneo e frequenti sono gli impianti nella sede di inserzione dei trocars. Dati recenti indicano che il tasso di recidiva a livello dei trocars dopo colecistectomia laparoscopica non è trascurabile. Pertanto, bisogna sempre valutare l'opportunità di una asportazione della sede dei trocars, che tuttavia non è da tutti condivisa.

In conclusione, la colecistectomia semplice è trattamento adeguato per i tumori Tis-T1a; per i tumori T1b-T4 è necessario sempre radicalizzare la colecistectomia mediante una resezione epatica ed una linfadenectomia regionale.

### **Il trattamento del carcinoma della colecisti avanzato**

Il cancro della colecisti è associato a una prognosi spesso infausta. Tra i fattori prognostici è stato dimostrato che lo stato dei linfonodi è un fattore predittivo importante della sopravvivenza.

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 perinervoso 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'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 morbilità postoperatoria. Anche la sopravvivenza è influenzata poiché i pazienti itterici hanno generalmente dei tumori più estesi (T3-T4, N+, invasione vascolare). Inoltre nel caso di presentazione con ittero i pazienti hanno una degenza postoperatoria più lunga.

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 extra epatica e/o con ittero 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 rapporto dell'AFC del 2009 riporta che durante la stadiazione preoperatoria il tasso di sospetta invasione di arteria, porta e organi vicini è significativamente più alto nei pazienti con ittero che in quelli senza.

Il drenaggio biliare può essere eseguito preoperativamente soprattutto in quei casi in cui si programmi una resezione epatica estesa. Esso può essere eseguito per via percutanea transepatica o per via retrograda endoscopica al fine di ridurre il danno epatico da colestasi. Sono riportati tuttavia aumentati tassi di infezioni postoperatorie nei pazienti che hanno ricevuto un drenaggio biliare preoperatorio.

La laparoscopia diagnostica ha un ruolo nel rilevare controindicazioni alla resezione ritrovando carcinomi peritoneali, metastasi epatiche, invasione linfonodale o vascolare. Durante tale procedura è utile associare l'esecuzione di un'ecografia laparoscopica che può aumentare il tasso di accuratezza diagnostica della laparoscopia.

Il trattamento chirurgico nel carcinoma della colecisti anche nello stadio avanzato deve essere eseguito solo se è possibile una resezione R0. La resezione radicale di questi tumori che sono quindi 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), 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 alto è il rischio di metastasi ai linfonodi para-aortici che, quando presenti, rappresentano una controindicazione alla resezione.

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

In conclusione la resezione chirurgica con intento curativo rimane il solo modo di approcciare il trattamento del tumore della colecisti avanzato. L'ittero rimane un fattore prognostico sfavorevole, ma la sua presenza non deve comunque precludere la possibilità di resezione chirurgica specialmente in pazienti altamente selezionati.



1. Pilgrim CH, Groeschl RT, Pappas SG, Gamblin TC. An often overlooked diagnosis: imaging features of gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2013 Feb; 216 (2): 333-9
  2. Catalano OA, Sahani DV, Kalva SP, Cushing MS, Hahn PF, Brown JJ, Edelman RR. MR imaging of the gallbladder: a pictorial essay. *Radiographics* 2008;28(1):135-55
  3. Usha Dutta and Poornachandra Kuchhingi Sureshchandra Poornachandra. Gallbladder polyps: How to pick up the sinister ones. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24: 219–222.
  4. Attila Csendes, Ana Mari´a Burgos, Paula Csendes, Gladys Smok, Jorge Rojas. Late Follow-Up of Polypoid Lesions of the Gallbladder Smaller Than 10 mm. *Ann Surg* 234, 657–660
  5. Jeong Youp Park, Sung Pil Hong, Yoon Jae Kim, Hong Jeoung Kim, Hee Man Kim, Jae Hee Cho, Seung Woo Park, Si Young Song, Jae Bock Chung and Seungmin Bang. Long-term follow up of gallbladder polyps. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (2009) 219–222
  6. Joo Kyung Park, Yong Bum Yoon, Yong-Tae Kim, Ji Kon Ryu, Won Jae Yoon, Sang Hyub Lee,
  7. Su-Jong Yu, Hae Yeon Kang, Jae Young Lee, and Min Jung Pakr. Management Strategies for Gallbladder Polyps: Is It Possible to Predict Malignant Gallbladder Polyps? *Gut and Liver*, Vol. 2, No. 2, September 2008, pp. 88-94
  8. Muratore A, Bouzari H, Polastri R, Vergara V, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation? *Eur J Surg Oncol.* 2000;26 (2):160-3.
  9. Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26 (5):438-43.
  10. Muratore A, Amisano M, Viganò L, Massucco P, Capussotti L. Gallbladder cancer invading the perimuscular connective tissue: results of resection after prior non-curative operation. *J Surg Oncol.* 2003;83 (4):212-5.
  11. Abramson MA, Pandharipande P, Ruan D, Gold JS, Whang EE. Radical resection for T1b gallbladder cancer: a decision analysis. *HPB (Oxford).* 2009 Dec;11(8):656-63
  12. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer *World J Gastroenterol.* 2011;17(2):174-80
  13. Pawlik TM, Gleisner AL, Viganò L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, Adams RB, Staley CA, Trindade EN, Schulick RD, Choti MA, Capussotti L. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg.* 2007 Nov;11(11):1478-86; discussion 1486-7
  14. Bartlett DL, Fong Y, Fortner Jg, Brennan MF, Blumgart LH. Long term results after resection for gallbladerr cancer. Implications for staging and managment. *Ann Surg* 1996; 224: 639-46
  15. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isoagai M, Harada T, Suzuki M. Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma: histological patterns and surgical recommendation. *Word J Surg* 2003; 27: 260-5w
  16. Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T, Watanabe H, Hatakeyama K. Hepatic metastases from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1995; 75: 2063-8
  17. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Blumgart LH, Fong Y. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 310-5
- 10
18. Regimbeau JM, Fuks D, Bachellier P, Le Treut YP, Pruvot FR, Navarro F, Chiche L, Farges O. Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group

19. Xin Wei Yang, Yang J, Liang L, Xiao-bo M, Zhang B, Shen F, Wu M Analysis of the relationships between Clinicopathologic factors and survival in gallbladder cancer following surgical resection with curative intent
20. Capussotti L, Russolillo N, Birnbaum D.J, Viganò L. Il tumore della colecisti: resezioni per tumori avanzati (T3-T4)
21. Feng F, Liu C, Li B, Zhang B, Jiang X Role of radical resection in patients with gallbladder carcinoma and jaundice Chin Med J 2012; 125 (5) 752-756
22. Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, et al Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on japanese society of biliary surgery classification J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 144): 358-65
23. Kondo S, Hirano S, Tanaka E, Tsuchikawa T, Kato K, et al Two types of extended liver resection for advanced gallbladder cancer: how to do it Dig Surg 2011; 28(2): 148-53
24. Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection Ann Surg 2011 May 253(5): 953-60
25. Marsh Rde W, Alonzo M, Bajai S, Baker M et al Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part I: diagnosis clinical staging and pathology J Surg Oncol 2012; 106:332-338
26. Marsh Rde W, Alonzo M, Bajai S, Baker M et al Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part II: multidisciplinary management J Surg Oncol 2012; 106:339-45
27. [Birnbaum DJ](#), [Viganò L](#), [Ferrero A](#), [Langella S](#), [Russolillo N](#), [Capussotti L](#). Locally advanced gallbladder cancer: Which patients benefit from resection? Eur J Surg Oncol. 2013 Nov 5. doi:pii: S0748-7983(13)00862-7. 10.1016/j.ejso.2013.10.014. Epub ahead of print