



## Criteri di resecabilità e indicazioni al trattamento chirurgico del Carcinoma della Colecisti

### **Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas e delle Vie Biliari**

#### **Comitato estensore**

**Coordinatore** Marco Francesco Amisano – **Revisore** Francesco Leone

Marco Francesco Amisano , Mauro Santarelli, Stefano Silvestri

#### **Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento**

**Coordinatori** Donata Campra, Francesco Leone

Irene Alabiso, Marco Francesco Amisano, Marco Ballarè, Stefano Barbero, Elena Berrino, Davide Cassine, Simona Cauda, Viviana Contu, Anna De Luca, Stefano Giaccardi, Daniele Giordano, Serena Langella, Giorgio Limerutti, Franca Loddo, Annalisa Macera, Donatella Marino, Francesco Moro, Pietro Occhipinti, Marco Orsello, Oliviero Ostellino, Davide Ottaviani, Donatella Pacchioni, Veronica Perlo, Lisa Pietrogiovanna, Roberto Polastri, Luca Portigliotti, Ferruccio Ravazzoni, Dario Reggio, Vincenzo Ricci, Dorico Righi, Raffaele Romito, Paola Salacone, Mauro Santarelli, Anna Lucia Segreto, Dimitrios Siatis, Stefano Silvestri, Rosella Spadi, Antonella Usai, Tiziana Viora, Pasquale Vocino

<b>Quesito relativo al documento di consenso</b>
<b>Quali criteri di reseccabilità e quali indicazioni al trattamento chirurgico per stadio di malattia nei pazienti con carcinoma della colecisti?</b>
<b>Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o Internazionali sul tema</b>
Dopo revisione della letteratura di riferimento e recensione delle linee guida (AIOM, NCCN, ESMO, JPN guidelines), sono stati identificati criteri di reseccabilità e indicazioni al trattamento in funzione dello stadio di malattia e delle modalità di esordio di malattia e prima diagnosi. In tabella 1 e 2 (allegate in calce), la sinossi delle raccomandazioni del gruppo di studio.
<b>Raccomandazione del Gruppo di Studio</b>
In considerazione della rilevanza scientifica e sulla base di una revisione critica della letteratura di pertinenza, è consigliato utilizzare come riferimento le LG guida prodotte dall’NCCN e quelle AIOM: le prime di ottima fruibilità per la presenza di diagrammi e flow chart (stratificati per stadio e successivo trattamento), le seconde chiare e complete nella parte descrittiva. L’obiettivo del presente Documento di Rete è di fornire uno strumento aggiornato e di facile accessibilità sul tema della reseccabilità e delle indicazioni al trattamento chirurgico nel carcinoma della colecisti al fine di uniformarne l’approccio terapeutico ed evitare sovra o sotto trattamenti, sia nei pazienti con neoplasie di riscontro accidentale in stadio precoce sia in quelli con malattia ad esordio sintomatico e in stadio avanzato.
<b>Motivazioni e commenti</b>
Si stima che il carcinoma della colecisti rappresenti circa l’1% di nuove diagnosi di neoplasia in Italia, con tassi di mortalità sovrapponibili all’incidenza (6 casi su 100.000 abitanti). Le caratteristiche biologiche della malattia, la conformazione anatomo-istologica della colecisti e il ritardo diagnostico conseguente alla pressoché completa asintomaticità sino in stadi avanzati, contribuiscono a determinare quadri di malattia spesso non trattabili chirurgicamente e passibili unicamente di trattamenti “palliativi”, sia sistemici sia locali (protesi biliare in caso di ittero, ad esempio). La diagnosi può tuttavia avvenire anche in stadi precoci di malattia, spesso come reperto istologico occasionale dopo colecistectomia, più raramente come sospetto in corso di intervento chirurgico o come sospetto diagnostico in corso di ecografia addominale. In quest’ultimo caso, in particolare, è cruciale l’aspetto stadiativo radiologico: ispessimenti parietali o masse hanno di per sé indicazione ad accertamenti di II livello (TC addome mdc, RMN con mdc e colangiRMN). In caso di pattern di presentazione ecografica in forma polipoide si pone maggiormente il problema della diagnosi differenziale fra polipi adenomatosi, iperplastici, di colesterolo o adenomiomi. Come già segnalato in un precedente documento di rete, alcuni criteri ecografici orientano per la malignità: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ aspetto infiltrativo nei confronti degli strati della parete;</li> <li>✓ base di impianto sessile;</li> <li>✓ presenza di linfonodi di dimensioni aumentate;</li> <li>✓ dimensioni superiori al centimetro;</li> <li>✓ accentuata vascolarizzazione e tipologia di enhancement (in caso di CEUS).</li> </ul> Lesioni polipoidi con diametro superiore al centimetro, hanno indicazione a colecistectomia profilattica perché 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 o, in assenza di sintomi, se il polipo si modifica ai controlli a 6 – 12 mesi. E’ quindi consigliato un follow-up ecografico ogni 6 mesi per un anno, sebbene in letteratura vi siano dati contraddittori sulla

sua reale utilità.

Dato l'alto rischio di degenerazione epiteliale legato allo stimolo infiammatorio cronico, la colecistectomia profilattica è anche consigliata nei pazienti con riscontro strumentale (colangio RMN) di malgiunzione pancreatico-biliare, con dilatazione della via biliare o eventualmente con canale comune  $\geq 1$  cm.

La stadiazione mediante TC con mdc è ancora oggi l'imaging di scelta per la conferma del sospetto diagnostico, la valutazione della resecabilità e la pianificazione dell'eventuale intervento chirurgico. La determinazione della resecabilità chirurgica si basa su:

- rapporti con il parenchima epatico e relativa profondità di invasione;
- eventuale infiltrazione della via biliare principale o dei dotti biliari intraepatici;
- rapporti con l'asse vascolare portale;
- rapporti con l'arteria epatica propria, il suo ramo destro o una eventuale arteria epatica accessoria (dalla AMS, ad esempio);
- presenza e sede di linfonodi (lororegionali e a distanza);
- presenza di secondarietà in ambito toraco-addominale;
- presenza di carcinosi peritoneale o ascite.

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

L'utilità di associare la RM con mdc è legata alla possibilità di incrementare la sensibilità rispetto all'infiltrazione parenchimale, caratterizzare sospette secondarietà epatiche, stimare meglio il T, confermare l'eventuale coinvolgimento vascolare ma soprattutto studiare l'albero biliare con sequenze colangiografiche dedicate e fornire informazioni fondamentali sulla eventuale estensione della neoplasia a tale livello.

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

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

- presenza di metastasi epatiche;
- presenza di carcinosi peritoneale;
- adenopatie metastatiche nelle stazioni N2 (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, para-aortici e paracavali);
- presenza di ascite;
- sospetto interessamento diffuso del peduncolo epatico e del legamento epatoduodenale.

La chirurgia è ad oggi l'unico trattamento curativo. L'approccio e la tipologia di trattamento, dipendono dallo stadio di malattia e dalle sue modalità di presentazione: riscontro occasionale su esame istologico dopo colecistectomia, in corso di esame radiologico eseguito in assenza di sintomi, riscontro occasionale in corso di intervento stesso o in seguito a accertamenti eseguiti per la comparsa di sintomi specifici quali l'ittero.

Il trattamento chirurgico è efficace solo se con resezione R0, fattore predittivo indipendente di sopravvivenza; ogni gesto chirurgico, sia in caso di radicalizzazione per neoplasia di riscontro occasionale dopo colecistectomia sia in caso di chiaro sospetto preoperatorio, andrebbe preceduto da una laparoscopia esplorativa come primo tempo dell'intervento, riducendo il rischio di laparotomie inutili. Aumenta infatti la sensibilità nel riscontrare controindicazioni alla resezione ritrovando carcinosi peritoneale, metastasi epatiche, invasione linfonodale a distanza o vascolare estesa.

L'associazione con l'ecografia laparoscopica, può inoltre aumentarne il tasso di accuratezza diagnostica in particolare per ciò che riguarda la presenza di metastasi epatiche misconosciute allo staging o segni ecografici di infiltrazione vascolare inaspettata.

Il trattamento chirurgico è per stadi. Nel caso di tumori in situ o limitati alla tonaca sottomucosa (T1a), specie di riscontro dopo colecistectomia laparoscopica, la colecistectomia semplice è considerato trattamento adeguato con tassi di sopravvivenza pari al 100% a 5 anni.

Sulla scelta di non reintervenire, oltre ai dati stadiativi forniti dal pT, pesano tuttavia anche elementi relativi alla diagnostica ecografica preoperatoria, la descrizione dell'atto operatorio con relativi dati sull'eventuale spillaggio biliare intraoperatorio, le modalità di estrazione del viscere (con o senza sacchetto), l'esame istologico dettagliato con descrizione della sede della neoplasia (fondo, copro, colletto), il versante in cui è localizzata (peritoneale o epatico), lo stato di resezione del dotto cistico, l'istotipo e il grading.

Pur in un pT1a, la positività di uno o più di questi fattori fa propendere per un trattamento come nello stadio successivo.

Nei T1b la neoplasia infiltra la tonaca muscolare e correla con un rischio non trascurabile di metastasi ai linfonodi locoregionali, stimato intorno al 15%.

La colecistectomia è un trattamento insufficiente. In tali casi, è consigliabile eseguire la resezione dei segmenti 4b e 5 associato alla linfadenectomia di 1° (peduncolo epatico) e 2° livello (retroportali, arteria epatica comune, tripode celiaco) come riportato di seguito.

Nel caso di tumori pT2 o superiori, il trattamento chirurgico standard consiste nella resezione epatica dei segmenti 4b e 5 con colecistectomia en bloc (o meno, in caso di reperto occasionale su istologico). 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 comunque preferire una resezione anatomica. E' sempre obbligatorio associare una linfadenectomia loco-regionale dei linfonodi di I e II livello.

Dato il rischio riportato di diffusione linfonodale (70%-80% con prevalenza a carico delle stazioni di drenaggio di 2° livello), devono essere incluse sistematicamente le stazioni del peduncolo epatico, dell'arteria epatica comune, del tripode celiaco e retroduodenali superiori.

L'eventuale presenza di metastasi ai linfonodi para-aortici rappresenta una controindicazione assoluta alla resezione.

Alla resezione epatica, deve sempre essere associata la valutazione intraoperatoria del margine biliare del dotto cistico e, in caso di neoplasia a estensione ilare, del coledoco.

La resezione di principio della via biliare non aggiunge vantaggi in termini di sopravvivenza e aumentata il rischio di complicanza post operatorie.

La ricerca del margine biliare negativo, in caso di sospetta infiltrazione, è però obbligatoria. L'estensione biliare e parenchimale di malattia, può indurre scelte chirurgiche allargate per ottenere margini negativi. Nel caso di tumori *hilum type* localizzati generalmente a livello corpo-infundibolo e con crescita infiltrativa verso il peduncolo epatico, ad esempio, l'epatectomia destra estesa garantisce un gesto oncologicamente più radicale.

Quando il tumore invade invece il tratto medio distale di VBP, in rari casi selezionati e per ottenere un margine biliare negativo, può essere necessario associare alla resezione epatica anche una eventuale duodenocefalopancreatectomia.

L'infiltrazione arteriosa destra e/o portale omolaterale così come del duodeno e dell'angolo colico destro sono espressione di malattia localmente avanzata ma non sono considerate controindicazioni assolute alla resezione con intento radicale così come l'ittero all'esordio, indice prognostico negativo e manifestazione di malattia in stadio avanzato con oltre il 90% di rischio di infiltrazione portale e arteriosa e poco meno del 10% di possibilità di resezione a intento curativo.

Il tumore della colecisti ha inoltre uno spiccato tropismo peritoneale: dati della letteratura indicano che il tasso di recidiva a livello dei trocars dopo colecistectomia laparoscopica non è trascurabile anche in stadi precoci.

In casi selezionati, e non consigliata in modo sistematico, è da valutare l'opportunità di asportare la sede d'inserzione dei trocars.

In conclusione: la colecistectomia semplice è un trattamento adeguato per i tumori Tis-T1a, anche dopo colecistectomia senza fattori di rischio.

Per i tumori pT1 a rischio e quelli da T1b a T4 è necessario eseguire come trattamento standard la resezione epatica dei segmenti 4b – 5, la valutazione del margine del dotto cistico e la linfadenectomia regionale a prescindere dalle modalità di presentazione. Resezioni epatiche estese, biliari, vascolari o di organi contigui sono consentite e necessarie per ottenere margini resettivi oncologicamente radicali (R0).

Tab. 1

<b>Controindicazioni assolute</b>	<b>Controindicazioni relative</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• metastasi epatiche</li><li>• carcinosi peritoneale</li><li>• adenopatie metastatiche nelle stazioni N2 e oltre (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, para-aortici e paracavali)</li><li>• interessamento diffuso del peduncolo epatico e del legamento epatoduodenale</li><li>• ascite</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• paziente con severe comorbilità generali</li><li>• epatopatia sottostante</li><li>• neoplasia localmente avanzata con infiltrazione portale</li><li>• neoplasia localmente avanzata con infiltrazione arteriosa</li><li>• neoplasia localmente avanzata con estesa infiltrazione biliare distale (necessità di associare resezione cefalopancreatica)</li></ul>

Tab. 2

Stadio	Trattamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pTis o pT1a</b></li> <li>• <b>pT1b</b></li>   <li>• <b>pT2</b></li>   <li>• <b>pT3/pT4</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• colecistectomia semplice *°</li> <li>• resezione epatica di S4b-S5, colecistectomia en bloc (se non reperto occasionale su istologico dopo IC), valutazione margine del dotto cistico, linfadenectomia di I e II livello°</li> <li>• resezione epatica di S4b-S5, colecistectomia en bloc (se non reperto occasionale su istologico dopo IC), valutazione margine del dotto cistico, linfadenectomia di I e II livello°</li> <li>• resezione epatica di S4b-S5, colecistectomia en bloc, valutazione margine del dotto cistico e biliare, linfadenectomia di I e II livello. Per ottenere l'R0, in caso di necessità, è necessario associare:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• eventuale epatectomia destra per i tumori a sviluppo ilare</li> <li>• eventuale resezione portale e/o arteriosa</li> <li>• eventuale resezione VBP eventuale resezione di visceri attigui (flessura colica destra o duodeno - duodenocefalopancreasectomia solo in casi selezionati-)</li> </ul> </li> </ul>

\*valutare se presenti fattori di rischio istologici o di contaminazione intraoperatoria in caso di reperto occasionale su colecistectomia

°valutare caso per caso la necessità di escidere il tramite di trocar dopo colecistectomia laparoscopica

#### Bibliografia essenziale

- Hepatobiliary Cancers. NCCN guidelines, versione 3.2017;
- Linee Guida AIOM, Tumori delle vie biliari. Ed. 2016;
- Il carcinoma della colesisti. Capussotti L., Ferrero A. e Gruppo di Studio Pancreas e Vie biliari. Rete Oncologica Piemontese 2013;

- Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up†. W. Valle<sup>1</sup>, I. Borbath<sup>2</sup>, S. A. Khan<sup>3</sup>, F. Huguet<sup>4</sup>, T. Gruenberger<sup>5</sup> & D. Arnold<sup>6</sup> On behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016;
- Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. Masaru Miyazaki · Hideyuki Yoshitomi · Shuichi Miyakawa et al. *Hepatobiliary Pancreat Sci* (2015). DOI: 10.1002/jhbp.233.