



Standard di refertazione dei carcinomi biliari

Gruppo di Studio sui tumori del pancreas e delle vie biliari

Coordinatore: Francesco Leone

Comitato Estensore: E. Berrino (Coordinatore), A. Macera, S. Cavanna

Approvazione: Gruppo di Studio Pancreas-Vie Biliari 12.12.16

Berrino Elena, Campra Donata, Coppola Franco, De Luca Anna, Giordano Daniele, La Terra Antonella, Langella Serena, Leone Francesco, Moro Francesco, Ostellino Oliviero, Pacchioni Donatella, Ponzetti Agostino, Ricci Vincenzo, Santarelli Mauro, Silvestri Stefano, Spadi Rosella, Viora Tiziana, Vocino Pasquale

Quesito relativo al documento di consenso

Poiché l'unica terapia con intento curativo nei carcinomi biliari è la resezione chirurgica, riteniamo indispensabile conoscere la precisa localizzazione anatomica per una corretta pianificazione dell'intervento. Il presente documento descrive le indagini radiologiche e le caratteristiche della refertazione in queste neoplasie.

Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema

CLASSIFICAZIONE

Oltre alla classificazione morfologica basata sul tipo di crescita (nodulare, periduttale infiltrante, intraduttale), stabilita dal "Liver Cancer Study Group", è importante conoscere la classificazione secondo la quale i colangiocarcinomi vengono raggruppati in 3 classi:

- Ca biliare intraepatico (5-10%);
- Colangiocarcinoma peri-biliare (tumore tipo Klatskin 60-70%);
- Colangiocarcinomi distali (15-20%).

I colangiocarcinomi peri-ilari e distali sono entrambi classificati come Ca biliari extraepatici. I carcinomi ilari sono classificati (secondo la classificazione di Bismuth Corlette) in 4 sottotipi:

1. Tipo I coinvolgente il dotto epatico comune ed arriva alla convergenza biliare senza interessarla;
2. Tipo II coinvolgente la sola convergenza biliare;
3. Tipo III a/b coinvolgente la convergenza biliare ed esteso rispettivamente alla branca dx o sn;
4. Tipo IV multifocale o coinvolgente la convergenza biliare ed entrambi dotti biliari o le suddivisioni secondarie delle medesime (3-6).

STADIAZIONE

Il Sistema di stadiazione attualmente accettato è il TNM stabilito dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabella 1).

Ci sono anche 4 sistemi di stadiazione attualmente accettati basati sul sito primitivo del tumore. Attualmente non c'è un sistema di stadiazione appropriato che includa informazioni sulla prognosi e sulla scelta dei pazienti da candidare o meno all'intervento chirurgico.

Un nuovo sistema di stadiazione basato su fattori prognostici e criteri di reseccabilità è stato proposto recentemente ma ha bisogno di essere confermato da studi più ampi (Tabella 2).

Tabella 1. Hilar cholangiocarcinoma staging according to AJCC (7th Ed, 2010)

Hilar cholangiocarcinoma staging	
Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ

T1	Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue
T2a	Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue
T2b	Tumor invades adjacent hepatic parenchyma
T3	Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery
T4	Tumor invades main portal vein or its branches bilaterally; the common hepatic artery; the second-order biliary radicals bilaterally; or the second-order biliary radicals unilaterally, with contralateral portal vein or hepatic artery involvement
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis (including nodes along the cystic duct, common bile duct, hepatic artery, and portal vein)
N2	Metastasis to periaortic, pericaval, superior mesenteric artery, and/or celiac artery lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tabella 2. Staging system proposed by Deoliveira et al.

	Side/location	Description
Bile duct (B) (Based on Bismuth Classification)		
B1		Common bile duct
B2		Hepatic duct confluence
B3	R	Right hepatic duct
B3	L	Left hepatic duct
B4		Right and left hepatic duct
Tumor size (T)		
T1		< 1cm
T2		1 - < 3 cm
T3		≥ 3cm
Tumor Form (F)		
Sclerosing		Sclerosing (or periductal)
Mass		Mass forming (or nodular)

Mixed	Sclerosing and mass forming	
Polipoid	Polipoid (or intraductal)	
Involvement (>180°) of the portal vein (PV)		
PV0	No portal involvement	
PV1	Main Portal vein	
PV2	Portal vein bifurcation	
PV3	R	Right portal vein
PV3	L	Left portal vein
PV4	Right and left portal vein	
Involvement (>180°) of the hepatic artery (HA)		
HA0	No arterial involvement	
HA1	Proper hepatic artery	
HA2	Hepatic artery bifurcation	
HA3	R	Right hepatic artery
HA3	L	Left hepatic artery
HA4	Right and left hepatic artery	
Liver remnant volume (V)		
V 0	No information on volume needed (liver resection not foreseen)	
V (%)	Indicate segments	% total volume of a putative remnant liver after resection
Lymph Nodes (N) (based on Japanese Society of Biliary Surgery)		
N0	No lymph nodes involvement	
N1	Hilar and/or hepatic artery lymph nodes involvement	
N2	Peri-aortic lymph nodes involvement	
Metastases (M) (Based on TNM classification(11))		
M0	No distant metastases	
M1	Distant metastases, including liver and peritoneal metastases	

Raccomandazione del Gruppo di Studio

Dal momento che la resezione radicale resta l'unica terapia curativa dei tumori di Klatskin, è indispensabile per la pianificazione pre-operatoria una valutazione attenta sia della estensione locale di malattia che la presenza di localizzazioni a distanza.

Per quanto riguarda l'estensione locale della malattia questa viene distinta in:

- estensione verticale (o radiale) ai tessuti contigui (parenchima epatico, sistema portale, arteria epatica, linfonodi);
- estensione orizzontale (o longitudinale) lungo l'asse dei dotti biliari.

Tali premesse rendono la TC multislice una tecnica diagnostica idonea se eseguita in modalità multifasica:

1. fase basale pre-contrasto => per identificare l'eventuale presenza di litiasi intra-duttale;
2. fase arteriosa => consente lo studio anatomico delle arterie e l'esclusione di varianti anatomiche indispensabili anche per il planning chirurgico;
3. fase venosa portale (30 sec dopo arteriosa) => permette una maggiore definizione contrastografica del tumore rispetto al parenchima contiguo e rispetto ai dotti biliari;
4. fase tardiva (150-180 sec dopo infusione del contrasto) => in questa fase il tumore dimostra solitamente una maggiore attenuazione rispetto al parenchima contiguo correlata alla presenza di abbondante componente stromale;
5. fase ultra-tardiva (da 3 a 30 min dopo infusione del contrasto) => dimostra un enhancement tardivo del tumore anch'esso correlato alla componente stromale ed è caratteristico dei tumori ilari ed intra-epatici, mentre è meno frequente nei tumori extra-epatici (7).

Dall'estensione verticale dipende la resecabilità, la prognosi e la necessità di eventuali ricostruzioni vascolari (vena porta/arteria epatica).

E' pertanto indispensabile la valutazione precisa del coinvolgimento vasale: la riduzione focale del calibro e l'incarceramento circonferenziale $>180^\circ$ o l'occlusione del medesimo sono considerati segni di coinvolgimento vascolare e dovranno pertanto essere attentamente valutati e segnalati.

L'estensione orizzontale condiziona l'estensione del trattamento chirurgico; il coinvolgimento oltre le suddivisioni biliari di second'ordine di entrambi i lati sono considerati criteri di non resecabilità.

Il coinvolgimento linfonodale è classificato in accordo con la Japanese Society of Biliary Surgery:

- N1 → linfonodi lungo il dotto cistico, il dotto biliare comune, l'arteria epatica e/o la vena porta;
- N2 → linfonodi peri-aortici, peri-cavali, satelliti dell'a. mesenterica superiore e/o del tripode celiaco.

La sensibilità nella valutazione delle metastasi linfonodali varia dal 35% al 63%, con PPV del 100%, ma solo il 52.6% di VPN.

L'accuratezza diagnostica della TC è limitata dalla presenza degli stent biliari.

Sebbene la TC sia raccomandata come indagine di prima scelta nei pazienti con ittero ostruttivo e sospetto di lesione evolutiva primitiva pancreatica o biliare, la letteratura dimostra che la TC va integrata con una ulteriore metodica di imaging come la Risonanza magnetica, in particolare con la colangio-RM. La colangio RM consente una migliore valutazione dell'estensione orizzontale della patologia, lungo le vie biliari. (Figure 7-10).

Sono fattori legati all'estensione della malattia che ne condizionano una non-resecabilità:

- a. estensione bilaterale alla confluenza biliare secondaria con invasione bilaterale dell'arteria epatica o del ramo portale;

- b. invasione del tronco portale principale (a monte della sua biforcazione) o dell'arteria epatica;
- c. atrofia di un lobo epatico con invasione vascolare controlaterale o estensione ai dotti biliari di second'ordine contro laterali;
- d. estensione unilaterale del tumore ai dotti biliari con coinvolgimento del ramo portale contro laterale;
- e. diffusione ai linfonodi para-aortici;
- f. diffusione a distanza.

Gli ultimi dati della letteratura considerano non-resecabili tumori coinvolgenti i linfonodi satelliti dell'arteria epatica comune o del tripode celiaco, mentre sono considerati resecabili tumori con coinvolgimento metastatico dei linfonodi del legamento epato-duodenale o dell'ilo epatico.

Conclusioni

Date queste premesse è opportuno che nella refertazione dell'indagine TC ed RM sia riportato specificamente:

- ✓ Localizzazione e diametri della lesione;
- ✓ Presenza di litiasi intraduttale;
- ✓ Presenza di stent biliari;
- ✓ Estensione orizzontale di malattia, con precisazione dei dotti coinvolti;
- ✓ Contatti con le strutture vascolari e loro estensione; segnalare puntualmente irregolarità delle pareti vascolari / stenosi / incarceramento o obliterazione del lume, contatto circonferenziale > 180 (precisa localizzazione dei vasi interessati sia venosi che arteriosi);
- ✓ Segnalare eventuali varianti anatomiche dei vasi o del sistema biliare, indispensabili per il planning chirurgico;
- ✓ Contatto/Infiltrazione di strutture contigue non vascolari;
- ✓ Linfonodi patologici, specificandone la sede;
- ✓ Presenza di trombosi portale, precisa localizzazione ed estensione;
- ✓ Presenza di atrofia parenchimale epatica, sua estensione e volume residuo.

Motivazioni ed eventuali commenti sul rapporto tossicità/beneficio

Non applicabile per il presente documento.

Bibliografia essenziale

1. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 201-205; 219-230;
2. Deoliveira ML. et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011 Apr;53(4):1363-71;
3. Ruys AT et al. Prognostic Impact of Preoperative Imaging Parameters on Resectability of Hilar Cholangiocarcinoma. HPB Surg. 2013; 2013: 657309;
4. Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma), American Cancer Society 2016. <http://www.cancer.org/cancer/bileductcancer/>
5. Abou-Alfa GK, Jarnagin W, Lowery M, et al. Chapter 80: Liver and bile duct cancer. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier; 2014;
6. Suarez-Munoz MA, et al. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol 2013 July 15; 5(7): 132-138;
7. Blechacz BR, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. ; 8(9): 512-522;
8. Vogel A et al. The Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2014 Oct;

111(44): 748–754;

9. Mansour JC et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015 Aug;17(8):691-9;

10. Vilgrain V. Staging cholangiocarcinoma by imaging studies. *HPB*, 2008; 10: 106-109.