



**Linee guida**

# **TUMORI DELLE VIE BILIARI**

**Edizione 2018**



<b>Coordinatore</b>	Giuseppe Tonini	Oncologia Medica - Università Campus Bio-medico - Roma	
<b>Segretario</b>	Francesco Pantano	Oncologia Medica - Università Campus Bio-medico - Roma	
<b>Estensori</b>	Alberta Cappelli	Radiologia Diagnostica ed Interventistica - Policlinico Sant'Orsola-Malpighi - Bologna	
	Francesco Modestino	Radiologia Diagnostica ed Interventistica - Policlinico Sant'Orsola-Malpighi - Bologna	
	Agostino Maria De Rose	Chirurgia Epato-Biliare - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma	
	Giovanni Brandi	Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - Az Ospedaliero-Universitaria di Bologna pol. S. Orsola-Malpighi	
	Armando Gabbrielli	Endoscopia Digestiva - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona	
	Felice Giuliani	Chirurgia Epato-Biliare - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma	
	Rita Golfieri	Radiologia Diagnostica ed Interventistica - Policlinico Sant'Orsola-Malpighi - Bologna	
	Francesco Leone	Oncologia Medica - Istituto Ricerca e Cura del Cancro - Candiolo (TO)	
	Lorenzo Fornaro	Oncologia Medica Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	
	Marta Scorsetti	Radioterapia e Radiochirurgia - Istituto Clinico Humanitas Rozzano - Milano	
	Andrea Palloni	Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - Az Ospedaliero-Universitaria di Bologna pol. S. Orsola-Malpighi	
<b>Revisori</b>	Raffaele Pezzilli	AISP	Medicina Interna - Policlinico Sant'Orsola-Malpighi - Bologna
	Maria Guido	SIAPEC	Anatomia Patologica - Università degli Studi di Padova

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è verde, mentre è in arancione nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>B</b> ↓	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il Livello di Evidenza veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

### Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

*Qualità Globale delle Evidenze SIGN*

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Positiva forte</b>

**(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

**INDICE**

Figure .....	8
1. Epidemiologia .....	12
2. Anatomia patologica .....	12
3. Patologia molecolare .....	14
4. Classificazione, diagnosi estadiazione .....	20
4.1 Colangiocarcinoma (CCA):introduzione .....	20
4.2 Screening nei pazienti ad alto rischio .....	21
4.3 Colangiocarcinoma intraepatico (iCCA):diagnosi .....	22
4.4 Colangiocarcinoma perilare (pCCA):diagnosi.....	25
4.5 Colangiocarcinoma Distale (dCCA):diagnosi.....	26
4.6 Tumore della colecisti:diagnosi .....	27
4.7 Colangiocarcinoma intraepatico (iCCA):stadiazione.....	28
4.8 Colangiocarcinoma perilare (pCCA):stadiazione .....	30
4.9 Colangiocarcinoma Distale (dCCA):stadiazione .....	38
4.10 Tumore della colecisti:stadiazione.....	39
5. Chirurgia .....	51
5.1 Colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) .....	51
5.2. Colangiocarcinoma extraepatico (ECC) .....	52
5.3 Tumore della colecisti .....	53
5.4 Drenaggio pre-operatorio ed Embolizzazione portale.....	55
6. Terapia adiuvante .....	58
6.1 Radioterapia adiuvante .....	58
6.2 Chemioterapia adiuvante .....	61
7. Trattamenti locoregionali per malattia localmente avanzata inoperabile.....	63
8. Terapia della malattia sistemica .....	71
9. Drenaggio biliare e stenting palliativo.....	75
10. Cure palliative .....	81
11. Tabelle.....	82
Appendice 1.....	92

Figure

Figura 1: Algoritmo suggerito per lo screening del colangiocarcinoma nella colangite sclerosante primitiva

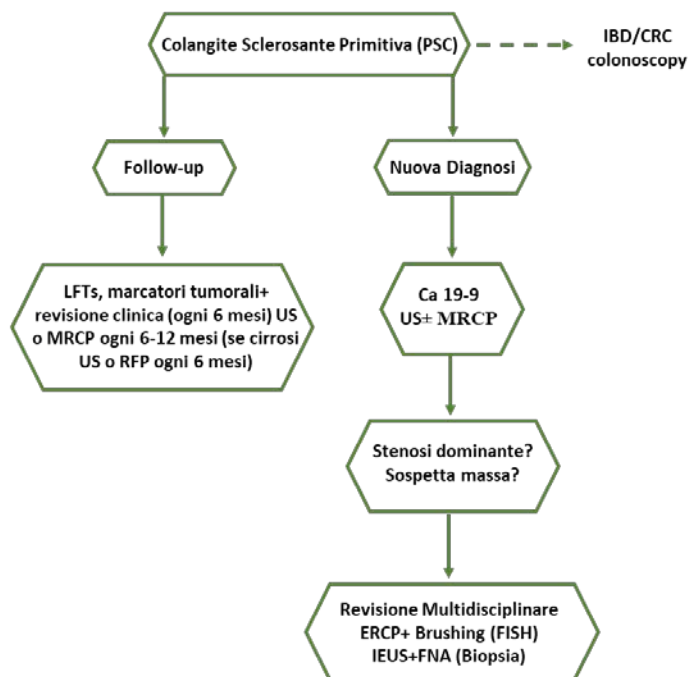
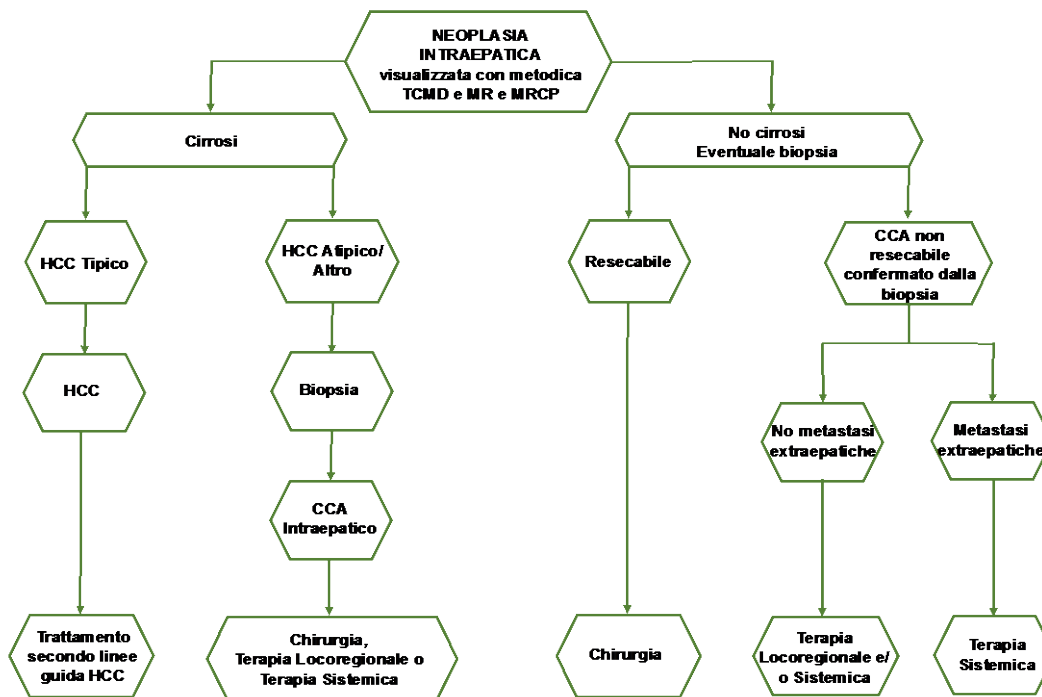
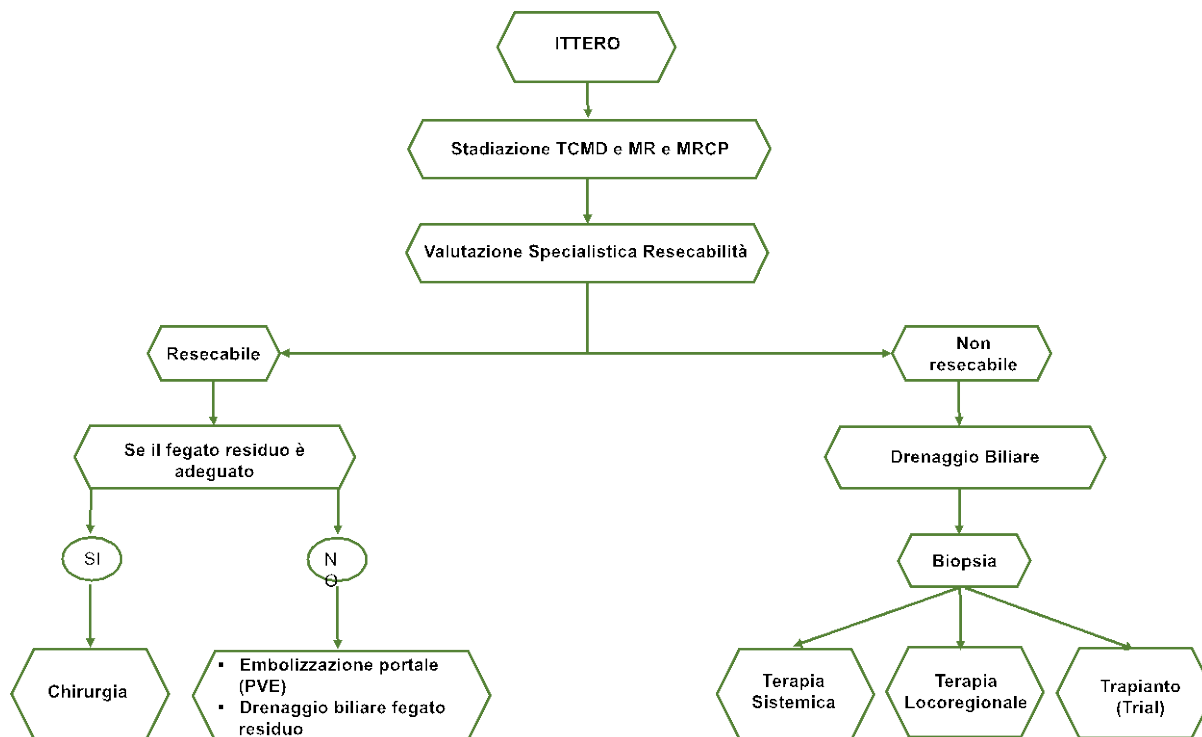


Figura 2: Approccio al trattamento del Colangiocarcinoma Intraepatico



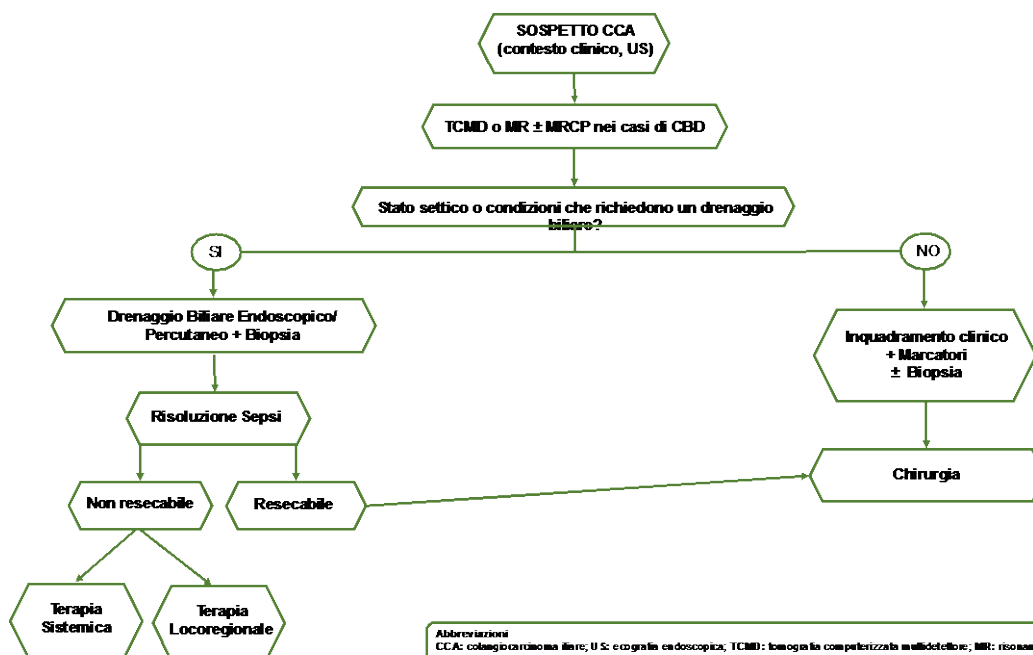
Abbreviazioni = TCMD: tomografia computerizzata multidetettore; MRCP: risonanza magnetica con colangiopancreatografia; MR: risonanza magnetica; HCC: Epilcarcinoma; CCA: colangiocarcinoma intraepatico

Figura 3: Approccio al trattamento del Colangiocarcinoma Perilare



Abbreviazioni= TCMD: tomografia computerizzata multidetettore; MR: risonanza magnetica; MRCP: risonanza magnetica con colangiopancreatografia; PVE: embolizzazione portale

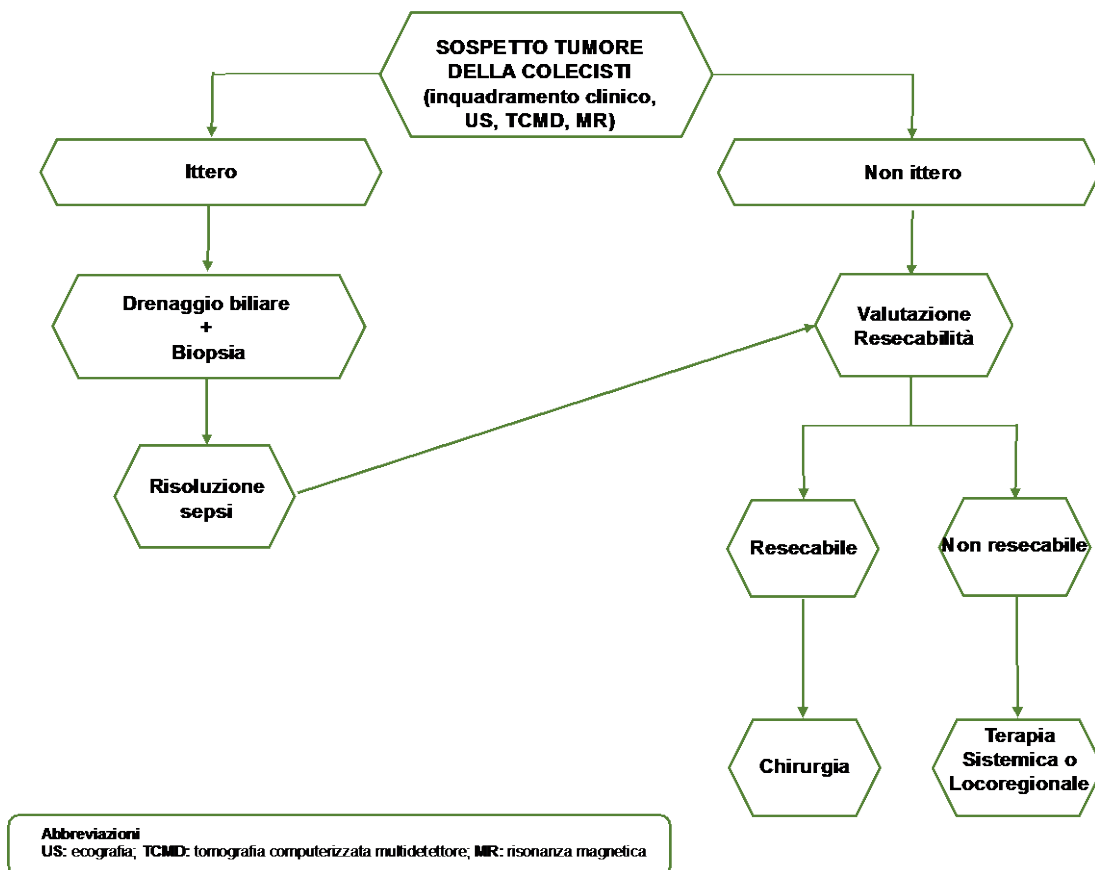
Figura 4: Approccio al trattamento del Colangiocarcinoma Distale



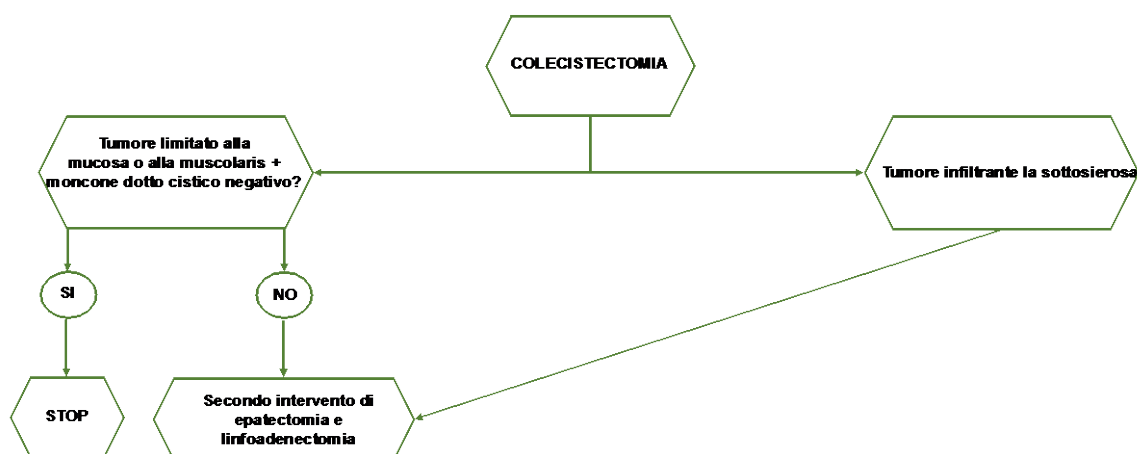
Abbreviazioni  
CCA: colangiocarcinoma distale; US: ecografia endoscopica; TCMD: tomografia computerizzata multidetettore; MR: risonanza magnetica; MRCP: risonanza magnetica con colangiopancreatografia; CBD: dotto biliare principale



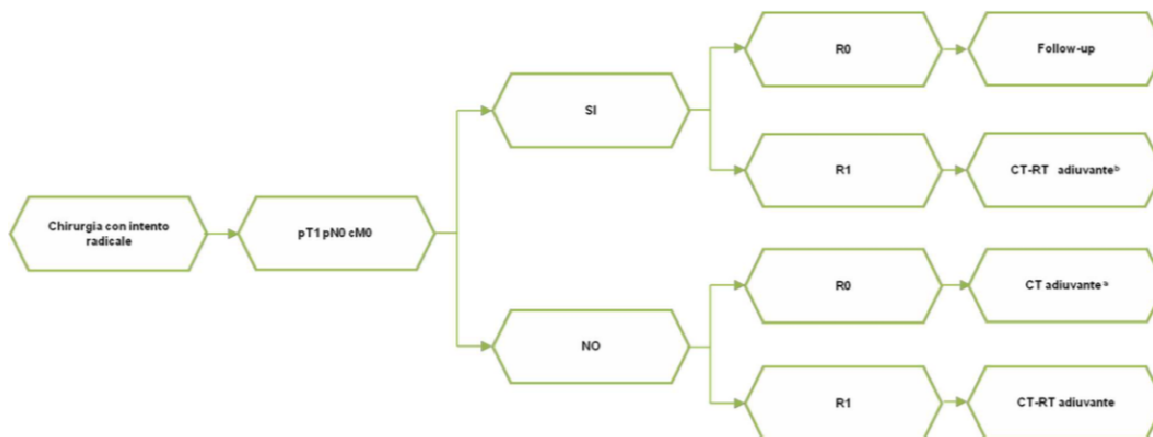
**Figura 5: Approccio al trattamento del Tumore della Colecisti**



**Figura 6: Approccio al trattamento del Tumore incidentale della Colecisti**



**Figura 7: Trattamento adiuvante**



Note:

<sup>a</sup> I regimi chemioterapici più comunemente utilizzati negli studi pubblicati e quindi suggeriti sono: 5- fluorouracile modulato da acido folinico, capecitabina e gemcitabina. La durata ottimale della chemioterapia adiuvante non è stata chiaramente definita, ma in considerazione di quanto effettuato nella maggior parte degli studi dovrebbe essere di circa 6 mesi.

<sup>b</sup> I regimi chemio-radioterapici più comunemente utilizzati negli studi pubblicati e quindi suggeriti potrebbero essere: RT tridimensionale o IMRT 45-59 Gy in 25-33 frazioni concomitantemente a 5-FU o capecitabina preceduti o seguiti da chemioterapia con 5-fluorouracile modulato da acido folinico, capecitabina e gemcitabina. La durata ottimale del trattamento chemio-radioterapico adiuvante non è stata chiaramente definita, ma in considerazione di quanto effettuato nella maggior parte degli studi dovrebbe essere di circa 6 mesi complessivi.

**Figura 8: Trattamento della malattia sistemica**



Note:

<sup>a</sup> L'uso alternativo dell'oxaliplatino può essere preso in considerazione almeno in alcuni sottogruppi di pazienti a maggior rischio di effetti secondari legati all'impiego del cisplatino

<sup>b</sup> Monochemioterapia o chemioterapia di combinazione nei pazienti in buon performance status (ECOG PS=0-1) o studio clinico

## 1. Epidemiologia

Il carcinoma delle vie biliari è un gruppo eterogeneo di tumori altamente maligni comprendente i carcinomi della colecisti e dell'ampolla di Vater ed i colangiocarcinomi intraepatico, extraepatico ilare (tumore di Klatskin-Altemeier) ed extraepatico distale.

In Italia rappresenta l'1% delle nuove diagnosi di neoplasia, e l'1 e il 3% della mortalità oncologica rispettivamente nel sesso maschile e femminile. Per l'anno 2016 l'Associazione Italiana dei Registri dei Tumori (AIRTUM) stimava 2300 nuovi casi nella popolazione maschile e 2400 nella popolazione femminile, corrispondenti ad un tasso grezzo d'incidenza rispettivamente di 7,8 e 7,7 nuovi casi/100.000 residenti/anno. Il rischio cumulativo, ovvero la probabilità di ammalarsi nel corso della vita, è pari a 1 su 132 nel genere maschile e 1 su 144 nel genere femminile [I Numeri del Cancro in Italia, 2016].

Nel triennio 2005-'07 la sopravvivenza a 5 anni si attestava al 18% nel sesso maschile e al 21% nel sesso femminile [I Numeri del Cancro in Italia, 2016].

L'analisi dell'incidenza normalizzata sulla Popolazione Standard Europea dimostra per il carcinoma delle vie biliari un'inversione del gradiente geografico Nord-Sud, caratteristico della maggioranza delle neoplasie gastroenteriche, con un differenziale a carico del Sud Italia di +18% rispetto al Nord nella popolazione maschile e di +23% nella popolazione femminile. Sul piano temporale, a partire dalla fine degli anni '90 l'incidenza ha mostrato un trend decrementale nel sesso femminile, mentre nel sesso maschile non ha subito apprezzabili variazioni; parimenti, nello stesso periodo considerato, la mortalità si è ridotta nel solo genere femminile [I Numeri del Cancro in Italia, 2016].

La stratificazione del rischio per età, pressoché nullo sino ai 40 anni, a partire dalla V decade evidenzia un incremento costante dell'incidenza, raggiungendo i valori massimi nell'età avanzata, oltre i 65 anni [Database ITACAN: Tumori in Italia].

### Bibliografia

- Database ITACAN: Tumori in Italia, a cura di AIRTUM ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it))
- I numeri del cancro in Italia 2016, a cura di AIRTUM e AIOM, e relative elaborazioni

## 2. Anatomia patologica

Il colangiocarcinoma intraepatico è la seconda neoplasia primitiva del fegato per incidenza. La classificazione proposta dal Liver Cancer Study Group of Japan definisce tre categorie secondo l'aspetto macroscopico: il tipo formante massa (mass-forming), a foggia nodulare, il tipo periduttale-infiltrante (periductal infiltrating), caratterizzato da una crescita arboriforme lungo le ramificazioni delle pareti duttali, e il tipo a crescita intraduttale (intraductal growth). Il tipo formante massa, quando non associato a infiltrazione intraduttale e ad invasione linfovaskolare, ha una prognosi migliore delle altre forme. Nel 90% dei casi la neoplasia intraepatica è costituita da un adenocarcinoma con strutture ghiandolari o tubulari rivestite da epitelio cuboidale non produttore bile, circondate da stroma marcatamente desmoplastico; il restante 10% è ripartito tra varianti istologiche minori quali squamosa, adenosquamosa, mucinosa, papillare, a piccole cellule, a cellule chiare, ad anello con castone o indifferenziata. L'organizzazione microscopica segue patterns di tipo nodulare, papillare o sclerosante. Caratteristica è la tendenza all'invasione linfatica, perineurale e vascolare, con frequente reperto di satellitosi intraepatica. Recenti osservazioni hanno condotto all'ipotesi di un'ulteriore classificazione in forme a partenza dai grossi dotti peri-ilari, a cellule colonnari, e in forme a origine dai piccoli dotti periferici, entità distinte per background eziopatogenetico, riserva staminale di origine e comportamento biologico [Aishima 2014].

Un'altra classificazione ripartisce il colangiocarcinoma intraepatico in un tipo duttale (bile ductal type/conventional type), un tipo duttulare (bile ductular type) e in una forma intraduttale (intraductal type) [Nakanuma 2015]. Sul piano dell'immunoistochimica, la positività per CK7 e CK19 e la negatività per

HepPar1 e AFP differenziano il colangiocarcinoma dal carcinoma epatocellulare [Durnez 2006], ancorché si possano di rado osservare forme a fenotipo misto per via della derivazione dei due stipiti cellulari da un progenitore comune.

I colangiocarcinomi extraepatici, di dimensioni solitamente inferiori alla diagnosi per il precoce sviluppo di ittero, si presentano sotto forma di solidi noduli grigiastri nel contesto della parete del dotto biliare, con dilatazione della via biliare a monte. Anche la neoplasia extraepatica è caratterizzata da abbondante produzione connettivale, a carattere desmoplastico, che accompagna la proliferazione di cellule ghiandolari incostantemente muco-secerenti. Istologie minoritarie comprendono le varianti papillare, mucinosa e a cellule ad anello con castone. Una classificazione dei tumori ilari di largo impiego, sebbene esclusivamente morfologica e priva di implicazioni prognostiche, è quella di Bismuth-Corlette, che distingue tipo I: localizzato al di sotto della confluenza epatica, tipo II: in corrispondenza della sola confluenza epatica, tipo III: in corrispondenza della confluenza epatica con coinvolgimento del dotto destro (IIIa) o sinistro (IIIb), tipo IV: tumore multifocale o coinvolgente entrambi i dotti epatici sino ai dotti biliari di secondo ordine [Bismuth 1992]. Sul piano dell'aspetto macroscopico colangiocarcinomi ad insorgenza distale possono presentare difficoltà di diagnosi differenziale con i carcinomi ampollari, pancreatici e del bulbo duodenale. L'analisi microscopica, tuttavia, riconosce un'architettura di tipo bilio-pancreatico, distinta dall'aspetto intestinal-like anche per la colorazione immunohistochimica, negativa per CDX-2, CK20 e MUC2, e positiva per CK7 e MUC1 [Heinrich 2010].

Il 60% dei carcinomi della colecisti origina dal fondo, il 30% dal corpo, il 10% dall'infundibolo. Macroscopicamente si distinguono tre forme: il più frequente reperto è rappresentato dalla forma infiltrativa, che comporta irrigidimento e ispessimento della parete, infiltrata a tutto spessore fino alla sottosierosa, con frequente invasione del letto epatico e del legamento epatoduodenale. La forma papillare presenta una crescita esofitica endoluminale a cavolfiore, con minore tendenza all'invasione parietale e conseguentemente una prognosi migliore. La forma nodulare è costituita da una massa ben delimitata nella parete dell'organo. Istologicamente, oltre la metà dei casi è rappresentata da adenocarcinomi moderatamente o ben differenziati, presentanti strutture ghiandolari a cellule colonnari. Una minor parte comprende istologie adenosquamosa, squamosa e carcinoide.

Una ridottissima frazione di tumori delle vie biliari di ogni sede è rappresentata da neoplasie di derivazione mesenchimale: raiomiosarcomi, leiomiosarcomi, istiocitomi fibrosi maligni, angiosarcomi.

### Bibliografia

- Aishima S, Oda Y: Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22:94-100, 2014
- Bismuth H, Nakache R, Diamond T: Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 215:31-8, 1992
- Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al.: The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 49:138-51, 2006
- Heinrich S, Clavien PA: Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 26:280-5, 2010
- Nakanuma Y, Kakuda Y: *Pathologic classification of cholangiocarcinoma. New concepts*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29:277-93, 2015

### 3. Patologia molecolare

#### MODELLI DI CANCEROGENESI

Il fegato è un organo dalla capacità rigenerativa e possiede cellule progenitrici a doppio potenziale, che possono dare origine ad epatociti o colangiociti, a loro volta suscettibili di trasformazione maligna in epatocarcinomi e colangiocarcinomi seguendo modelli di tumorigenesi molto simili.

A sostegno dell'ipotesi della cancer stem cell [Komuta 2008], l'analisi istopatologica e il profiling genetico permettono di individuare due categorie che presentano caratteristiche miste, l'hepatocellular-cholangiocarcinoma (CHC), di derivazione postulata dal precursore bipotente [Akiba 2013], e il colangiocarcinoma-like hepatocellular carcinoma (CLHCC) [Woo 2010]. Infatti, a seconda del grado di differenziamento raggiunto prima dell'arresto maturativo, si possono osservare tumori con fenotipo eterogeneo.

Ipotesi alternativa per la cancerogenesi biliare è il modello dell'evoluzione clonale, processo multistep di sviluppo tumorale dalle lesioni precancerose al carcinoma invasivo, spinto dal progressivo accumulo di alterazioni genetiche ed epigenetiche a partire da un contesto infiammatorio cronico [Holzinger 1999]. A sostegno di questa seconda ipotesi sta il frequente riscontro di neoplasia biliare intraepiteliale (BilIN), riconosciuto precursore della forma invasiva, nei pezzi operatori di pazienti operati per colangiocarcinomi intraepatico ed extraepatico; le forme associate a BilIN dimostrano minori invasività e sdifferenziazione ma cinetiche di crescita più rapide [Kim 2017].

Nel tradizionale modello di colangiocarcinogenesi, la promozione tumorale si sviluppa in un background di colestasi e/o flogosi biliare cronica: l'elevato turnover cellulare e l'abbondante rilascio di citochine facilitano l'accumulo di mutazioni e la proliferazione di cellule con alterazioni genetiche. Ad esempio, AID (Activation-Induced hystidine Deaminase), enzima coinvolto nella sintesi degli acidi nucleici e dotato di effetto mutageno, è indotta da citochine infiammatorie ed è riscontrata in alte concentrazioni nei colangiocarcinomi, con conseguente induzione di mutazioni somatiche a carico di MYC, TP53 e p16INK4a [Komori 2008].

D'altra parte, attraverso alterazioni simili a quelle prodotte dalla flogosi cronica, l'oncogenesi può verificarsi anche in assenza di infiammazione: un recente lavoro [Sia 2013] ha ripartito su base molecolare i colangiocarcinomi intraepatici in due classi principali, dotati di distinti profili genomici e comportamento clinico. La classe infiammatoria (40%) è caratterizzata dall'attivazione dei pathways flogistici, dalla abbondante produzione di citochine (IL-6, IL-10, IL-17) e dall'iperattivazione di STAT3. Nella classe proliferativa (60%), invece, sono potenziate le vie mitogeniche, quali RAS, MAPK e Met, e si caratterizza per un outcome peggiore.

La patogenesi del carcinoma della colecisti, dipendendo dai medesimi meccanismi, ripercorre quella del colangiocarcinoma, con coinvolgimento di citochine, con un ruolo anche per l'IL-1, di TGF $\beta$ , delle vie mitogeniche, e la perdita degli oncosoppressori (inclusi p53 e RASSF1A) e dei regolatori del ciclo cellulare (p21Waf1 e p27Kip1). Quale modello istogenetico del carcinoma della colecisti è stata proposta l'evoluzione clonale multi-step, secondo la sequenza iperplasia o metaplasia (di tipo intestinale o pseudopilorico) – displasia – carcinoma in situ – adenocarcinoma invasivo [Barreto 2014], il cui completo dispiegamento richiederebbe 10-15 anni. L'ipotesi è sostenuta dal frequente ritrovamento di aree displastiche in prossimità di carcinomi della colecisti [Roa 2006] e dall'occorrenza di alterazioni genetiche simili negli epiteli displastico e carcinomatoso [Kim 2001].

E' stata proposta anche una diversa sequenza di progressione della malattia, che prevede la transizione adenoma-carcinoma, ritenuta tuttavia plausibile solo in una minoranza di casi [Albores-Saavedra 2012].

#### *Flogosi cronica*

La principale citochina coinvolta nella via infiammatoria alla tumorigenesi è l'IL-6, altamente sovraespressa nelle linee cellulari e rinvenuta ad alti livelli nei campioni di colangiocarcinoma. Il legame col recettore di membrana (IL-6R) attiva le chinasi Janus (Jak1, Jak2, Tyk1), le quali fosforilano modulatori della

trascrizione come STAT3. La proteina STAT3 fosforilata dimerizza componendo un fattore di trascrizione che induce diversi geni tra cui Mcl-1 che riduce la sensibilità cellulare ai meccanismi di apoptosi mediati da TRAIL [Kobayashi 2005]. IL-6 media anche, attraverso la fosforilazione di ERK1/2, la sintesi di fattori di crescita come progranulina, che promuove la proliferazione cellulare tramite il pathway di Akt [Frampton 2012]. In condizioni fisiologiche SOCS-3 controlla un loop di feedback negativo sulla produzione di IL-6, ma nel colangiocarcinoma il gene che codifica per SOCS-3 è silenziato dalla metilazione del promotore da parte di DNMT1, metil-transferasi la cui trascrizione è pure indotta dall'IL-6 [Isomoto 2007]. Altri bersagli del silenziamento epigenetico operato da DNMT1 sono gli oncosoppressori RASSF1A, APC e p16INK4a, ma il ciclo cellulare viene disregolato dall'IL-6 anche per via diretta con l'attivazione della MAPK p38, che riduce i livelli di p21Waf1, con progressione oltre il checkpoint G1/S [Braconi 2010, Tadlock 2001]. La stimolazione citochinica aberrante pertanto contribuisce, indipendentemente dalle mutazioni somatiche su oncogeni ed oncosoppressori, ad una varietà di meccanismi coinvolti nell'oncogenesi: resistenza all'apoptosi, proliferazione, perdita di controllo del ciclo cellulare.

Altri mediatori del danno cellulare indotto dalla flogosi cronica sono il monossido d'azoto (NO) e la cicloossigenasi 2 (COX-2). La concentrazione NO viene incrementata dall'isoforma inducibile della NO sintetasi (iNOS), provocando danno ossidativo e nitrosativo, che contrasta i processi di riparazione del DNA e consente l'accumulo di mutazioni. La COX-2, enzima inducibile deputato alla conversione dell'acido arachidonico in prostaglandina H2, precursore dei trombossani e delle altre prostaglandine, è un comune mediatore infiammatorio e risulta up-regolata in diverse neoplasie. In particolare nel colangiocarcinoma fornisce l'anello di congiunzione tra la colestasi e la flogosi cronica: gli ossisteroli, derivati ossigenati del colesterolo che si concentrano nella bile colestatica, stabilizzano l'mRNA della COX-2 nei colangiociti [Yoon 2004]. Anche nella carcinogenesi della colecisti l'espressione di COX-2 è un evento precoce, e correla con l'accumulo di p53 [Legan 2006].

Attraverso l'aumento della concentrazione della prostaglandina E2, l'accumulo di COX-2 provoca aumento della proliferazione e resistenza all'apoptosi, in linee cellulari sia di colangiocarcinoma sia di carcinoma della colecisti [Grossman 2000, Han 2005].

### *Vie mitogeniche*

Il secondo meccanismo portante della colangiocarcinogenesi è rappresentato dalle vie di segnalazione a partenza dai recettori della famiglia ErbB.

Alterazioni genetiche a carico di EGFR (ErbB1), di Her-2/Neu (ErbB2) e di alcuni dei loro principali trasduttori come BRAF e KRAS sono state descritte in alcuni studi europei. Questi studi hanno evidenziato in alcuni casi differenze rilevanti rispetto a casistiche asiatiche suggerendo che una differente distribuzione geografica dei fattori predisponenti la cancerogenesi biliare possa spiegare questa variabilità [Marino 2013].

In particolare, mutazioni attivanti di EGFR sono state descritte nel 15% dei casi [Leone 2006] e l'iperespressione nel 16% [Harder 2009]. HER2 è iperespresso nel 25% dei colangiocarcinomi extraepatici [Pignochino 2010]. Mutazioni di KRAS sono state riscontrate sino al 22% dei colangiocarcinomi intraepatici e sino al 42% degli extraepatici [Javle 2016a], mentre BRAF nel 5-22% dei casi [Pignochino 2010, Malka 2014, Javle 2016a]. Appaiono mutati in misura minore PIK3CA (4-9%) e PTEN (4%) [Pignochino 2010, Riener 2008]. Nell'11% dei colangiocarcinomi intraepatici è stata riscontrata un'alterazione della via del FGF, per amplificazione o traslocazione che comporta la formazione di una proteina di fusione coinvolgente il recettore FGFR1-3 [Javle 2016a]; che può essere individuato come bersaglio selettivo di inibitori specifici [Javle 2016b].

È da sottolineare che, in realtà, i due meccanismi -infiammatorio e mitogenico- non sono paralleli né nettamente l'un l'altro alternativi: la loro interrelazione è intricata, con collegamenti ad ogni livello. Ad esempio, sussiste una correlazione fortemente positiva tra i livelli di COX-2 e l'intensità di staining all'immunoistochimica di ErbB2 [Endo 2002]; tramite il recettore EP1 e l'oncogene Src la prostaglandina E2 attiva la via delle MAPK [Zhang 2007] e, coerentemente, il blocco farmacologico di COX-2 riduce i livelli di EGFR attivato [Kiguchi 2007]. Modelli murini con costitutiva espressione di ErbB2 nell'albero biliare



sviluppano un adenocarcinoma attraverso l'iperespressione di COX-2 [Kiguchi 2001]. L'attivazione di una via, pertanto, faciliterà anche altri pathways, inclusi Met e VEGF. Questa complessa interrelazione, sebbene renda impegnativa la dissezione dei percorsi molecolari che portano al cancro delle vie biliari, suggerisce per i farmaci bloccanti la via dell'EGFR un meccanismo d'azione più ampio del semplice blocco della via delle MAPK p42/44.

Per quanto riguarda Met, nel colangiocarcinoma stimola la migrazione e l'invasione in linee cellulari e la sua sovraespressione correla con la sovraespressione dei membri della famiglia ErbB e con una peggiore prognosi [Miyamoto 2011]. L'iperespressione di VEGF e di VEGFR media la risposta proliferativa dei colangiociti alla colestasi e potrebbe accelerare, attraverso un loop autocrino, la proliferazione delle cellule neoplastiche e la neoangiogenesi tumorale [Tang 2006]

### *Apoptosi*

Unitamente allo stimolo proliferativo, la cancerogenesi biliare chiama in causa i meccanismi di evasione dell'apoptosi. Nel colangiocarcinoma la soppressione dei normali meccanismi di eliminazione delle cellule che accumulano un danno genetico coinvolge generalmente p53, proteina responsabile dell'arresto del ciclo cellulare in caso di danno al DNA, le proteine antiapoptotiche Bcl-2, Bcl-Xl e Mcl-1 [Zabron 2013] e, nel carcinoma della colecisti, le proteine proapoptotiche quali Bif-1 e DCC [Yoshida 2000]. Nel carcinoma della colecisti, la perdita di p53, rilevata anche in lesioni precancerose, è una tappa frequentemente percorsa durante le fasi precoci dell'oncogenesi [Moreno 2005].

La regolazione dell'entrata nel ciclo cellulare coinvolge anche gli inibitori dei complessi CDK-ciclina, quali p21WAF1, p16INK4a alterata frequentemente nel colangiocarcinoma [Tannapfel 2002] e nel carcinoma della colecisti [Feng 2011], e p27Kip1, down-regolata nel carcinoma della colecisti [Alsheyab 2007].

### *Epigenetica*

Oltre al già citato DNMT1, nel colangiocarcinoma intraepatico alterazioni epigenetiche sono conseguenza di mutazioni (20% dei casi) a carico delle due isoforme dell'isocitrato deidrogenasi (IDH), che concorrono allo switch anaerobico (effetto Warburg) e alla sintesi di un oncometabolita neomorfo (2-idrossiglutarato) che altera diversi enzimi coinvolti nella regolazione trascrizionale [Borger 2012, Cairns 2013, Javle 2016a]. Altri geni coinvolti includono MLL3 [Ong 2012], BAP1 e due subunità del complesso derepressore della trascrizione SWI/SNF-B (ARID1A e PBRM-1) [Jiao 2013, Javle 2016a].

I geni silenziati sono coinvolti in una varietà di funzioni, fra cui apoptosi o arresto della crescita (p73, DAPK), riparazione del DNA (hMHL1, MGMT), differenziamento (RAR $\beta$ ), regolazione del ciclo cellulare (14-3-3  $\sigma$ , p14ARF, p15INK4b, p16INK4a), contrasto allo stress ossidativo (glutazione S-transferasi, GSTP1), inibizione dell'infiammazione (SOCS3), adesione cellulare (E-caderina), oncosoppressione (Semaphorin3B, metilata nel 100% dei colangiocarcinomi; APC, RASSF1A, RUNX3) [Francis 2010, Tannapfel 2002, Xiaofang 2012, Yang 2005].

### *Aberrazioni cromosomiche*

Mentre nei Paesi orientali, le indagini di copy number variation sembrano restituire dei pattern di alterazioni relativamente frequenti, studi europei sul colangiocarcinoma intraepatico [Homayounfar 2009] rivelano una sola parziale sovrapposizione delle alterazioni cromosomiche e una maggiore complessità cariotipica. Alterazioni di frequente rilevamento in detti studi includono guadagni a 1p, 1q, 7p, 7q, 8q e 11q e perdite a 1p, 3p, 4q, 6q, 8p, 9p, 9q, 13q, 14q, 17p e 21q. Caratteristiche del colangiocarcinoma rispetto al carcinoma epatocellulare sono la cospicua tendenza all'instabilità cromosomica e la combinazione di perdite a 6q e 3p.

### *MicroRNA*

Tra i più recenti sviluppi della ricerca preclinica vi è la dimostrazione del ruolo dell'espressione di specifici microRNA (miR), importanti mediatori della regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica. Alcuni

miRNA sovraespressi nei tumori biliari provocano aumento della sopravvivenza e della proliferazione cellulare. In particolare miR-200b disregola la fosfatasi PTPN12, miR-141 riduce i livelli di CLOCK, miR-21 regola negativamente PTEN, PDCD4 e TIMP3, let-7a sopprime l'espressione di NF-2. La riduzione dei livelli di miR-29b, inibitore dell'espressione di Mcl-1, provoca resistenza all'apoptosi, l'ipermetilazione di miR-370 dereprime la chinasi MAP3K8 a monte della MAPK p38, la downregolazione di miR-148a e miR-152 incrementa i livelli di DNMT1, il silenziamento di miR-214 promuove la transizione epitelio-mesenchimale. Diversi miRNA, infine, sono coinvolti nella crescita tumorale sostenuta dall'IL-6: miR-370, let-7a, miR-148a e miR-152. [Francis 2010, Zabron 2013].

## MODIFICATORI DELLA PROGRESSIONE TUMORALE

### *Transizione epitelio-mesenchimale*

Tappa chiave nello sviluppo di diverse neoplasie incluso il colangiocarcinoma, la transizione epitelio-mesenchimale risulta nell'acquisizione da parte delle cellule di carcinoma di un fenotipo aggressivo e dedifferenziato, fibroblastosimile, caratterizzato da invasività ed accentuata motilità. Tali cellule perdono i marcatori epiteliali (E-caderina e  $\beta$ -catenina di membrana, che frenano la crescita cellulare) e up-regolano marcatori mesenchimali quali N-caderina, S100A4 e vimentina, correlati ad invasività in vitro e scarsa prognosi in vivo [Yao 2012]. Responsabile di questo fenomeno è la stimolazione da parte di HGF, EGF e TGF $\beta$ ; in particolare, il legame di quest'ultimo col suo recettore causa la fosforilazione di SMAD2 e SMAD3 e la loro eterodimerizzazione con SMAD4, a comporre fattori di trascrizione che nel nucleo upregolano Snail, Slug, Twist e Zeb, a loro volta promotori della transizione epitelio-mesenchimale [Sato 2010].

Un altro meccanismo promovente la motilità cellulare e l'invasività nel colangiocarcinoma è la secrezione di metalloproteasi, proteine che degradano la matrice extracellulare: aumentati livelli di MMP-7 e MMP-9 sono stati riscontrati in campioni tumorali [Itatsu 2008, Itatsu 2009].

### *Fattori stromali*

I colangiocarcinomi intraepatico e ilare sono tipicamente costituiti da un denso stroma desmoplastico caratterizzato da abbondante matrice extracellulare che circonda nidi di strutture ghiandolari maligne citocheratina-19 positive. Nella matrice stromale si trovano i CAFs (Carcinoma-Associated Fibroblasts), cellule a tipo miofibroblastico identificate istologicamente dall'immunoreattività per  $\alpha$ -SMA, richiamate dal PDGF-D secreto dalle cellule maligne [Cadamuro 2013] da sorgenti variegata: fibroblasti periduttali e degli spazi portali, cellule stellate epatiche e potenzialmente anche progenitori di derivazione midollare [Chuaysri 2009, Okabe 2009, Quante 2011]. In un continuo cross-talk bidirezionale con le cellule maligne, lo stroma tumorale influenza direttamente la storia naturale della malattia producendo diverse molecole variamente associate ad aspetti della progressione tumorale (invasione, metastatizzazione, dedifferenziazione, sopravvivenza, infiltrazione linfatica e perineurale, ipovascolarizzazione) secondo meccanismi che coinvolgono specifici sistemi recettore-ligando (SDF-1/CXCR4) o ancora oggetto di ipotesi (periostina, tenascina, trombospondina, galectina, Wisp-1) [Aishima 2003, Leelawat 2007, Shimonishi 2001, Tang 2006, Utispan 2012].

## **Bibliografia**

- Aishima S, Taguchi K, Terashi T et al.: Tenascin expression at the invasive front is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 16:1019-27, 2003
- Albores-Saavedra J, Chablé-Montero F, González-Romo MA et al.: Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum Pathol* 43:1506-13, 2012
- Alsheyab FM, Ziadeh MT, Bani-Hani KE: Expression of p21 and p27 in gallbladder cancer. *Saudi Med J* 28:683-7, 2007
- Barreto SG, Dutt A, Chaudhary A: A genetic model for gallbladder carcinogenesis and its dissemination. *Ann Oncol* 25:1086-97, 2014



- Borger DR, Tanabe KK, Fan KC et al.: Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 17:72-9, 2012
- Braconi C, Huang N, Patel T: MicroRNA-dependent regulation of DNA methyltransferase-1 and tumor suppressor gene expression by interleukin-6 in human malignant cholangiocytes. *Hepatology* 51:881-90, 2010
- Cadamuro M, Nardo G, Indraccolo S et al.: Platelet-derived growth factor-D and Rho GTPases regulate recruitment of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Hepatology* 58:1042-53, 2013
- Cairns RA, Mak TW: Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer Discov* 3:730-41, 2013
- Chuaysri C, Thuwajit P, Paupairoj A et al.: Alpha-smooth muscle actin-positive fibroblasts promote biliary cell proliferation and correlate with poor survival in cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 21:957-69, 2009
- Endo K, Yoon BI, Pairojkul C et al.: ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* 36:439-50, 2002
- Feng Z, Chen J, Wei H et al.: The risk factor of gallbladder cancer: hyperplasia of mucous epithelium caused by gallstones associates with p16/CyclinD1/CDK4 pathway. *Exp Mol Pathol* 91:569-77, 2011
- Francis H, Alpini G, DeMorrow S: Recent advances in the regulation of cholangiocarcinoma growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 299:G1-9, 2010
- Grossman EM, Longo WE, Panesar N et al.: The role of cyclooxygenase enzymes in the growth of human gall bladder cancer cells. *Carcinogenesis* 21:1403-9, 2000
- Han C, Wu T: Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 promotes human cholangiocarcinoma cell growth and invasion through EP1 receptor-mediated activation of the epidermal growth factor receptor and Akt. *J Biol Chem* 280:24053-63, 2005 Marino D, Leone F, Cavalloni G et al.: Biliary tract carcinomas: from chemotherapy to targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 85:136-48, 2013
- Harder J, Waiz O, Otto F, et al.: EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J Gastroenterol* 15:4511-7, 2009
- Holzinger F, Z'graggen K, Büchler MW: Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenetic multi-stage cascade towards cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 10 Suppl 4:122-6, 1999 Komori J, Marusawa H, Machimoto T et al.: Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 47:888-96, 2008
- Homayounfar KI, Gunawan B, Cameron S et al.: Pattern of chromosomal aberrations in primary liver cancers identified by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol* 40:834-42, 2009
- Itatsu K, Sasaki M, Yamaguchi J et al.: Cyclooxygenase-2 is involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 174:829-41, 2009
- Itatsu K, Zen Y, Yamaguchi J et al.: Expression of matrix metalloproteinase 7 is an unfavorable postoperative prognostic factor in cholangiocarcinoma of the perihilar, hilar, and extrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 39:710-9, 2008
- Javle MM, Shroff RT, Zhu A et al.: A phase 2 study of BGI398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR-altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium abstract and poster*, 2016
- Jiao Y, Pawlik TM, Anders RA et al.: Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas. *Nat Genet* 45:1470-3, 2013
- JunFrampton G, Invernizzi P, Bernuzzi F et al.: Interleukin-6-driven progranulin expression increases cholangiocarcinoma growth by an Akt-dependent mechanism. *Gut* 61:268-77, 2012 Feb Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, et al.: Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 132:384-96, 2007
- Kiguchi K, Carbajal S, Chan K et al.: Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma. *Cancer Res* 61:6971-6, 2001
- Kiguchi K, Ruffino L, Kawamoto T et al.: Therapeutic effect of CS-706, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, on gallbladder carcinoma in BK5.ErbB-2 mice. *Mol Cancer Ther* 6:1709-17, 2007
- Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF et al.: Interleukin-6 contributes to Mcl-1 up-regulation and TRAIL resistance via an Akt-signaling pathway in cholangiocarcinoma cells. *Gastroenterology* 28:2054-65, 2005
- Komuta M, Spee B, Vander Borgh S et al.: Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology* 47:1544-56, 2008 Akiba J, Nakashima O, Hattori S et al.: Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO

classification. *Am J Surg Pathol* 37:496-505, 2013

- Leelawat K, Leelawat S, Narong S et al.: Roles of the MEK1/2 and AKT pathways in CXCL12/CXCR4 induced cholangiocarcinoma cell invasion. *World J Gastroenterol* 13:1561-8, 2007
- Legan M, Luzar B, Marolt VF, et al.: Expression of cyclooxygenase-2 is associated with p53 accumulation in premalignant and malignant gallbladder lesions. *World J Gastroenterol* 12:3425-9, 2006
- Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y et al.: Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 12:1680-5, 2006
- Malka D, Cervera P, Foulon S et al.: Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:819-28, 2014
- Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A et al.: Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 122:3838-3847, 2016
- Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M et al.: Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 105:131-8, 2011
- Moreno M, Pimentel F, Gazdar AF et al.: TP53 abnormalities are frequent and early events in the sequential pathogenesis of gallbladder carcinoma. *Ann Hepatol* 4:192-9, 2005
- Okabe H, Beppu T, Hayashi H et al.: Hepatic stellate cells may relate to progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 16:2555-64, 2009
- Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, et al.: Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet* 44:690-3, 2012
- Pignochino Y, Sarotto I, Peraldo-Neia C et al.: Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas. *BMC Cancer* 10:631, 2010
- Quante M, Tu SP, Tomita H et al.: Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 19:257-72, 2011
- Riener MO, Bawohl M, Clavien PA et al.: Rare PIK3CA hotspot mutations in carcinomas of the biliary tract. *Gene Chromosomes Cancer* 47:363-7, 2008
- Roa I, De Aretxabala X, Araya JC, et al: Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 93:615-23, 2006
- Sato Y, Harada K, Itatsu K et al.: Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor- $\beta$ 1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 177:141-52, 2010
- Shimonishi T, Miyazaki K, Kono N, Sabit H et al.: Expression of endogenous galectin-1 and galectin-3 in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 32:302-10, 2001
- Sia D, Hoshida Y, Villanueva A et al.: Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 144:829-40, 2013
- Tadlock L, Patel T: Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase signaling in transformed growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology* 33:43-51, 2001
- Tang D, Nagano H, Yamamoto H et al.: Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance. *Oncol Rep* 15:525-32, 2006
- Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M et al.: Genetic and epigenetic alterations of the INK4a-ARF pathway in cholangiocarcinoma. *J Pathol* 197:624-31, 2002
- Utispan K, Sonongbua J, Thuwajit P et al.: Periostin activates integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 through a PI3K/AKT-dependent pathway in invasion of cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 41:1110-8, 2014
- Woo HG, Lee JH, Yoon JH, Kim CY et al.: Identification of a cholangiocarcinoma-like gene expression trait in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 70:3034-41, 2010
- Yang B, House MG, Guo M et al.: Promoter methylation profiles of tumor suppressor genes in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 18:412-20, 2005
- Yao X, Wang X, Wang Z et al.: Clinicopathological and prognostic significance of epithelial mesenchymal transition-related protein expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther* 5:255-61, 2012
- Yoon JH, Canbay AE, Werneburg NW, et al.: Oxysterols induce cyclooxygenase-2 expression in cholangiocytes: implications for biliary tract carcinogenesis. *Hepatology* 39:732-8, 2004
- Yoshida T, Sugai T, Habano W et al.: Microsatellite instability in gallbladder carcinoma: two independent genetic pathways of gallbladder carcinogenesis. *J Gastroenterol* 35:768-74, 2000
- Zabron A, Edwards RJ, Khan SA: The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Dis Model Mech* 6:281-92, 2013

- Zhang L, Jiang L, Sun Q et al.: Prostaglandin E2 enhances mitogen-activated protein kinase/Erk pathway in human cholangiocarcinoma cells: involvement of EP1 receptor, calcium and EGF receptors signaling. *Mol Cell Biochem* 305:19-26, 2007

## 4. Classificazione, diagnosi estadiazione

### 4.1 Colangiocarcinoma (CCA): introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (WHO) [Bosman 2010] e l'American Joint Cancer Committee/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) [Amin 2017] hanno proposto la classificazione del CCA, a seconda della sede, nei seguenti tipi: a) colangiocarcinoma intraepatico (o periferico) (iCCA), quando si trova prossimalmente ai dotti biliari di secondo ordine (fino al 20% dei CCA), b) colangiocarcinoma peri-ilare (pCCA, anche chiamato tumore di Klatskin) [Klatskin 1965], quando si trova in sede extraepatica nella zona compresa tra i dotti biliari di secondo ordine e l'impianto del dotto cistico (fino al 60% dei CCA) e c) colangiocarcinoma distale (dCCA) quando limitato alla zona extraepatica tra l'origine del dotto cistico e la papilla di Vater (fino al 20% dei CCA). Il 5% è multifocale [Blechacz 2011, Bosman 2010, DeOliveira 2007, DeOliveira 2011, Khan 2007, Nakanuma 1994, Nakanuma 2000, Razumilava 2014, Welzel 2006]. A fini delle rilevazioni epidemiologiche è raccomandabile evitare misclassificazioni e definire i sottotipi secondo la classificazione OMS come iCCA, pCCA e dCCA [Blechacz 2011, Bridgewater 2014, DeOliveira 2007].

Aspetti macroscopici: il CCA viene classificato come: mass-forming (esofitico), periduttale-infiltrativo e intraduttale (polipoide), come proposto dal Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) [Nakeeb 1996]. L'AJCC/ UICC classifica il CCA come mass-forming, periduttale-infiltrante e di tipo misto (mass-forming e periduttale), ma non riconosce il tipo a crescita intraduttale [Farges 2011]. Recentemente, è stato inserito nella classificazione WHO un sottotipo distinto di iCCA, il carcinoma combinato epato-colangiocellulare (CHC), che riunisce le caratteristiche dell'epatocarcinoma (HCC) e del CCA [Komuta 2012, Nakanuma 2010, Yeh 2010, Joo 2013], e rappresenta circa lo 0,8- 14% di tutti i tumori primitivi del fegato [Komuta 2012, Shetty 2014]. Questa categoria, precedentemente classificata come un sottotipo di iCCA, include anche il carcinoma colangiocellulare (CLC) e comprende uno spettro di carcinomi epatici primitivi che mostrano differenziazione bi-fenotipica. Le caratteristiche bi-fenotipiche del CHC sono ancora in studio; si pensa che origini dalle cellule progenitrici epatiche, con sede nei canali di Hering, in grado di differenziarsi sia in epatociti e in colangiociti, oppure dalla de-differenziazione di epatociti maturi. Pertanto, il CHC conterrebbe zone sia simil-HCC sia mucino-secerenti all'interno dello stesso tumore. Possiederebbe le caratteristiche macroscopiche della componente HCC per la sua propensione a infiltrarsi nel sistema portale, e quella dell'iCCA per la sua tendenza a metastatizzare ai linfonodi. L'aggressività neoplastica (infiltrazione vascolare e metastasi linfonodali) è simile agli iCCA puri, maggiore di quanto si osserva nell'HCC.

I diversi tipi di CCA richiedono differenti sistemi di stadiazione avendo diverse strategie di trattamento e manifestazioni radiologiche [Sainani 2008]. L'iCCA mass-forming e il CHC richiedono la resezione mentre i pCCA sono trattati con resezione se unilaterali o con trapianto di fegato in casi selezionati con coinvolgimento bilaterale. I dCCA spesso richiedono una duodeno-pancreasectomia (procedura di Whipple) [Chung 2009, Patel 2006].

Istopatologia: Esistono classificazioni istologiche separate del colangiocarcinoma intra ed extraepatico. Nella Tabella 1 viene riportata la classificazione OMS (WHO). Per oltre il 90% sono adenocarcinomi bene o moderatamente differenziati, con tendenza a sviluppare reazioni desmoplastiche, a causa della rapida proliferazione di cellule stromali associate al tumore [De Groen 1999]. Altre caratteristiche del CCA includono la diffusione invasiva con precoce infiltrazione neurale, perineurale, dei tessuti periduttali e

linfatica (presente nel 50% dei casi circa al momento della diagnosi), e l'estensione subepiteliale longitudinale (al di sotto di un epitelio intatto) lungo la parete del dotto fino a 2 centimetri prossimalmente e 1 cm distalmente. Metastasi a distanza sono relativamente più rare (10-20% dei casi).

Per queste caratteristiche di crescita, l'esatta estensione duttale può essere sottostimata dagli studi d'imaging [Jarnagin 2005]. L'estensione intraduttale longitudinale oltre la confluenza biliare secondaria bilaterale determina la non resecabilità. L'invasione radiale degli organi circostanti, del legamento epatoduodenale e del parenchima epatico, compresa l'arteria epatica e la vena porta, è fondamentale per definire resecabilità e curabilità.

Pertanto, per una completa valutazione del CCA, il metodo d'imaging ideale deve fornire: (a) la diagnosi non invasiva e la caratterizzazione del CCA, (b) l'esatta localizzazione del tumore, (c) la stadiazione pre-terapeutica (stima dell'estensione del coinvolgimento biliare e del rapporto del tumore con la vascolarizzazione circostante) e la valutazione di resecabilità o di candidatura per le terapie palliative [Sainani 2008]. Tutte queste informazioni richiedono l'integrazione di diverse metodiche, tra cui l'ecografia (US), la tomografia computerizzata multidetettore (MDTC) e la risonanza magnetica (RM) con colangiopancreatografia (MRCP) e la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) [Blechacz 2008, Cha 2007, Lee 2006, Tamada 2011]. L'ecografia Endoscopica (EUS) è un'utile aggiunta all'ERCP nel caso di pCCA e dCCA per definire la natura neoplastica o litiasica dell'ostruzione e per una conferma bioptica [Cho 2007, Sai 2009].

## 4.2 Screening nei pazienti ad alto rischio

La sorveglianza nei pazienti ad alto rischio aumenterebbe la probabilità della diagnosi precoce, in uno stadio tumorale ancora resecabile; pertanto, i pazienti con fattori predisponenti, quali litiasi intraepatica e colangite ricorrente piogenica (RPC), colangite sclerosante primitiva (PSC), infestazione biliari parassitarie e cisti del coledoco possono essere buoni candidati per lo screening [Blechacz 2008, Razumilava 2011, Tamada 2011, Yachimski 2008].

Litiasi intraepatica o RPC, diversi aspetti della stessa malattia, sono dei fattori predisponenti di CCA con prevalenza segnalata del 10-30% [Schulick 2008]. Nella litiasi intraepatica, si possono sviluppare varie complicanze, come una stenosi benigna, un ascesso e uno pseudo-tumore infiammatorio, il che rende la diagnosi precoce di CCA difficile e, di conseguenza, il tasso di sopravvivenza di CCA in pazienti con epatolitiasi è significativamente più scarso.

I reperti all'imaging di un CCA sovrapposto a RPC sono comuni anche a quanto in precedenza descritto per il CCA intra- o extraepatico e comprendono i segni secondari di atrofia del segmento/lobo del fegato interessato e la stenosi o oblitterazione della vena porta [Morris-Stiff 2008, Kim 2006]. Reperti di allarme all'imaging sono rappresentati dalla progressione di una stenosi in colangiografie successive, una marcata dilatazione biliare a monte di una stenosi dominante e una massa polipoide  $\geq 1$ cm intraduttale [Marsh Rde 2012]. Una RM può essere utile nel differenziare il CCA da masse benigne associate alla RPC; un mal definito o sottile enhancement periferico, iperintensità nelle immagini T2 pesate suggeriscono un CCA piuttosto che lesioni benigne, mentre un enhancement a bersaglio, un aspetto cluster e la molteplicità delle lesioni nelle immagini T2 pesate è a favore della diagnosi di lesioni benigne come ascessi o pseudotumori [Eun 2012].

Nella PSC i reperti ERCP e MRCP sono stenosi multifocali dell'albero biliare alternate con dotti di calibro normali inalterati, risultando in un aspetto a "corona di rosario" [Weismuller 2008]. Un restringimento duttale irregolare con margini rilevati, con dilatazione biliare marcata o a rapida progressione e atrofia del lobo epatico/segmento interessato sono indicativi di sviluppo di CCA su PSC [Elsayes 2006]. Tuttavia, l'ERCP o la MRCP da sole possono essere imprecise nel differenziare stenosi maligne e benigne nel PSC. Una adenopatia addominale è comune anche nel PSC e non indica necessariamente malignità [Charatcharoenwitthaya 2008]. Tuttavia, per stabilire una diagnosi, alcuni pazienti richiedono ancora un approccio diretto mediante ERCP o PTC per il campionamento della bile, la biopsia e l'analisi citologica. Un

algoritmo suggerito, non validato ma basato sull'opinione di esperti per lo screening del CCA insorto su PSC è riportato in Figura 1 [Khan 2012]. Ad oggi, non vi è consenso sul test di screening ideale per il CCA e non sono riportati benefici nello screening nei pazienti con PSC.

### 4.3 Colangiocarcinoma intraepatico (iCCA):diagnosi

L'iCCA può originare dall'epitelio biliare intraepatico, dai dotti biliari segmentali (tappezzati da cellule cilindriche mucino-secernenti) ai duttuli (tappezzati di colangiociti cubici senza produzione di mucina) [Razumilava 2014, Saifuku 2010, Yamasaki 2003]. E' il tumore maligno primitivo più comune in assenza di altre neoplasie solide o di cirrosi. Tuttavia, può insorgere anche in malattie croniche del fegato o cirrosi: in questi casi, la differenziazione preoperatoria tra il iCCA, il carcinoma combinato epato-colangiocellulare (CHC) e l'epatocarcinoma (HCC) è cruciale in quanto la gestione del paziente è diversa: i pazienti con iCCA sono difficilmente candidabili a trapianto di fegato a causa del rischio di esiti subottimali rispetto all'HCC.

I principali sottotipi morfologici dell'iCCA sono i seguenti:

- a) tipo mass-forming: il più comune (>85% dei casi). Si presenta come una massa solida intraparenchimale che mostra una crescita radiale, ben demarcata dal parenchima epatico adiacente. Può contenere fibrosi densa o anche cicatrici, necrosi centrale e mucina [Lim 2003, Nakanuma 2008, Nathan 2009, Sempoux 2011]. La sua prognosi sfavorevole dipende dalla sua diffusione attraverso i vasi venosi portali e linfatici in fase avanzata. Due indagini italiane [Alvaro 2010, Alvaro 2011] hanno rilevato come l'89-94% dei iCCA si presentano come mass forming e come lesione singola nel 78% dei casi.
- b) tipo periduttale-infiltrativo (circa il 20%): si presenta con un'estensione longitudinale lungo il dotto biliare e le strutture intraepatiche portali, con conseguente dilatazione delle vie biliari periferiche. Tende a diffondersi lungo la fascia di Glisson attraverso i vasilinfatici.
- c) tipo a crescita intraduttale (circa il 20%): questo tipo cresce lentamente, proliferando verso il lume del dotto biliare come un trombo tumorale intraduttale talora con caratteristiche di crescita papillare.
- d) tipo a diffusione superficiale: si tratta di un raro tipo d'iCCA con prognosi migliori perché si diffonde esclusivamente lungo il dotto biliare, di solito senza invadere il parenchima epatico [Nakanuma 2010].

I sottotipi periduttale e mass-forming hanno prognosi peggiori per l'elevata quota di recidive dopo resezione. [Shimada 2007, Yamamoto 2009].

L'iCCA può essere riscontro incidentale identificato all'imaging eseguito per altre ragioni. Sebbene le caratteristiche all'imaging dell'iCCA siano frequentemente orientative per questo tipo di lesione, spesso non sono sufficienti per una diagnosi definitiva, con conseguente necessità di un esame biptico.

-iCCA mass-forming. L'US è il primo metodo d'imaging da utilizzare nel sospetto di carcinoma delle vie biliari. All'US l'iCCA appare come una massa ad ecogenicità mista, ipo o iperecogena a seconda della prevalenza di tessuto fibroso, mucina e calcificazioni [Gakhal 2009, Gore 2007, Kim 2010, Miyakawa 2008], associata a dilatazione duttale periferica. Se si riscontra una dilatazione biliare l'US identifica il livello dell'ostruzione duttale [Aljiffry 2009] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). Tali caratteristiche non sono specifiche. In una sospetta ostruzione biliare l'US è affidabile per escludere la presenza di calcoli ma è operatore – dipendente e, da sola, è insufficiente per studiare un sospetto CCA: può mancare la dimostrazione di piccoli tumori e non può definire con precisione l'estensione tumorale [Choi 2004, Han 2002].

Alla MDTC appare tipicamente come una massa ipodensa a margini irregolari che presenta un vivace enhancement periferico in fase arteriosa, con progressivo enhancement centripeto durante le immagini tardive (a 5-10 minuti) [Asayama 2006, Kim 2011]. La natura densa fibrotica del tumore provoca retrazione capsulare fino nel 21% dei casi [Gore 2007, Marsh Rde 2012]. Una dilatazione dei dotti biliari periferici al tumore, l'infiltrazione vascolare senza formazione di un trombo tumorale visibile e la cicatrice centrale sono ulteriori caratteristiche tipiche [Choi 2004]. L'obliterazione della vena porta comporta atrofia del segmento o



del lobo interessato. Noduli satelliti e metastasi intraepatiche sono presenti in circa il 10-20% dei casi e indicano una prognosi infausta [Sainani 2008]. Alla RM, l'iCCA mass-forming si manifesta con i medesimi reperti descritti in TC, ma spesso più prominenti: enhancement periferico in fase arteriosa seguito dal tipico progressivo enhancement centripeto (pooling) in fase tardiva [Chung 2009, Maetani 2001]. L'impiego di mezzi di contrasto epatospecifici (BOPTA o Gd-EOB-DTPA) in RM aiuta nella diagnosi di iCCA in quanto il forte enhancement epatico ottenuto in fase epatobiliare aumenta la cospicuità delle lesioni, rilevando meglio i noduli satelliti rispetto alla sola fase dinamica vascolare, a beneficio di uno staging e un planning pre-chirurgico più accurato [Lee 2001, Hwang 2012, Kang 2012, Kim 2012, Jeong 2013].

Una MDTC o RM in fase tardiva dopo contrasto è raccomandata come parte del work-up di pazienti con iCCA [Benson 2009]. MDTC e/o RM sono usate per determinare la resecabilità del tumore definendone i rapporti con i grandi vasi e l'albero biliare, la presenza di lesioni satelliti e metastasi a distanza [Miller 2007]. Inoltre, i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad imaging del torace, e una laparoscopia di stadiazione può essere eseguita in combinazione con la chirurgia, se non sono identificate metastasi a distanza (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**) [Iavarone 2013, Rimola 2009] il pattern radiografico della CT e della MR è stato descritto in studi retrospettivi con numerosità modeste (24 e 32 rispettivamente) in pazienti con conferma biptica di colangiocarcinoma, presenza di cirrosi confermata istologicamente o bipticamente e assenza di componente tumorale epatocellulare; [Iavarone 2013, Rimola 2009]. Nel fegato cirrotico, la diagnosi differenziale tra l'iCCA mass-forming e l'HCC è cruciale e si basa sull'assenza di wash-out portale/tardivo nell'iCCA alla TC/RM dinamica [Rimola 2009]. Il comportamento caratteristico dell'HCC, agli studi dinamici MDTC/RM è l'enhancement arterioso seguito da un rapido wash-out in fase portale e tardiva [Bruix 2011], a differenza del riempimento progressivo centripeto caratteristico dell'iCCA nelle medesime fasi vascolari [Valls 2000]. Una minoranza di piccoli iCCA (<2cm) può presentarsi con un enhancement globale della lesione, stabile nelle diverse fasi vascolari ed esistono forme di early HCC atipici con wash-in, ma privi di wash-out [Kim 2007]. Uno studio su 31 iCCA istologicamente confermati [Rimola 2009] studiati con RM ha dimostrato un pattern di enhancement progressivo dalla fase arteriosa, venosa e, in particolare, nella fase ritardata fino all'81% e nessuno degli iCCA presentava un wash-out in fase ritardata simile all'HCC. La performance diagnostica della TCMD nell'iCCA è stata recentemente validata in uno studio in pazienti con cirrosi in cui le lesioni intraepatiche, rilevate sia durante sorveglianza con US o incidentali sono state rivalutate con TCMD [Iavarone 2013]: tutti gli iCCA tranne uno hanno mostrato il tipico rim-enhancement eterogeneo in fase arteriosa. In un altro studio, tuttavia, queste caratteristiche classiche dell'iCCA erano presenti solo nel 70% dei casi [Kim 2012]. All'US con mezzo di contrasto ecografico (CEUS) il cospicuo enhancement della lesione ne consente l'identificazione, ma è scarsamente specifico per iCCA, non differenziandolo dall'HCC nel contesto di cirrosi [Li 2013, Xu 2012]. Uno studio di coorte prospettico su 21 casi eseguiti per valutare le caratteristiche CEUS dell'iCCA in confronto con la RM effettuato su pazienti con conferma biptica di colangiocarcinoma, presenza di cirrosi epatica confermata clinicamente o istologicamente e assenza di componente tumorale epatocellulare in cui le immagini sono state valutate da radiologi con expertise nell'imaging addominale [Vilana 2010], ha dimostrato che tutti gli iCCA presentavano wash-out nelle fasi venose della CEUS, venendo misdiagnosticati come HCC, mentre, alla RM dinamica, nessuna di queste lesioni presentava wash-out, essendo identificate come iCCA. Un elevato tasso di diagnosi errata della CEUS rispetto alla RM (52% vs 9%) e MDTC (52% vs 4%) è stato di recente ulteriormente confermato in uno studio retrospettivo di Galassi et al. effettuato su 24 pazienti con diagnosi accertata di colangiocarcinoma senza componente epatocellulare e presenza di cirrosi [Galassi 2013]. Pertanto, come raccomandato dalle linee guida AASLD del 2010 [Bruix 2011], la CEUS non deve essere usata come unica metodica per la diagnosi differenziale conclusiva rispetto all'HCC, specie quando la lesione viene individuata nelle fasi iniziali durante lo screening in fegato cirrotico (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). La valenza di tale acquisizione è limitata dalla natura retrospettiva di tale studio e dal numero limitato di casi.

In setting cirrotico, la RM è il metodo d'imaging di prima scelta e, qualora la RM non visualizzi il pattern vascolare diagnostico, una biopsia di conferma è raccomandabile se il paziente non è candidabile a chirurgia in tempi stretti. Poiché molti di questi pazienti si presentano con ittero, un work-up supplementare

comprende una MRCP per valutare l'invasione epatica e biliare del tumore; la MRCP può mostrare dislocazione dei dotti biliari intorno all'iCCA, ostruzione di un dotto intraepatico, o una massa polipoide nei dotti intraepatici [Marsh Rde 2012, Motosugi 2009].

-iCCA tipo periduttale-infiltrativo: alla MDTC/RM appare come un diffuso ispessimento periduttale dotato di enhancement, con un dotto biliare abnormemente dilatato o irregolarmente ristretto con dilatazione periferica [Chung 2009].

-iCCA tipo intraduttale può presentarsi all'imaging MDTC/ RM con diffusa e marcata ductectasia con una massa papillare o polipoide intraduttale grossolanamente visibile, dotata di enhancement nelle fasi dinamiche, associata ad asimmetrico ispessimento della parete del dotto biliare adiacente; oppure come stenosi focale con lieve dilatazione duttale prossimale e nessuna massa dimostrabile [Chung 2009].

-Carcinoma combinato epato-colangiocellulare (CHC) appare all'imaging TC/RM con caratteristiche sia dell'HCC che dell'iCCA nello stesso tumore: enhancement arterioso, wash-out e pseudocapsula, mentre altre regioni dello stesso tumore mostrano enhancement periferico e progressivo in fase tardiva [Asayama 2010, Motosugi 2009]. Il CHC ha più frequentemente una posizione periferica, più grandi dimensioni, meno invasione microvascolare e meno coinvolgimento linfonodale rispetto al CCA mass-forming mucinoscerente [Cardinale 2010]. Alcuni studi riportano che queste forme hanno un aspetto diverso alla RM con mezzo di contrasto epatospecifico (EOB- DTPA), presentando un intenso enhancement del contorno e forma irregolare a differenza dell'iCCA mass-forming che ha un enhancement meno intenso, aspetto a bersaglio e aspetto lobulato [Hwang 2012]. L'aspetto a bersaglio aiuta anche a differenziare la forma mista dall'HCC atipico ipovascolare [Chong 2012].

PET: La FDG-PET può identificare le forme d'iCCA mass forming anche di 1 cm con una sensibilità riportata dell'85-95% mentre è meno sensibile per il tipo periduttale-infiltrativo [Anderson 2004, Kim 2003]. L'utilità clinica dell'aggiunta della TC/PET per la diagnosi d'iCCA è scarsa dopo che siano state precedentemente eseguite una MDTC o una RM nella diagnosi, poiché ogni tipologia di adenocarcinoma con interessamento epatico può dare una positività e anche perché molti iCCA sono falsamente negativi alla PET con 18-FDG [Anderson 2004, Lan 2012]. Complessivamente, le metodiche d'imaging non sono sempre in grado di distinguere in maniera affidabile l'iCCA da un HCC scirroso o da metastasi da adenocarcinoma [Chong 2012, Rimola 2009, Vilana 2010]. Una diagnosi radiologica presuntiva per iCCA è sufficiente in pazienti non cirrotici in cui è stata pianificata la resezione chirurgica. In pazienti non cirrotici indicati per la chirurgia, una biopsia epatica non è necessaria, in quanto i suoi risultati non cambierebbero la decisione chirurgica.

Una diagnosi istopatologica ottenuta da biopsia epatica è raccomandata per la diagnosi definitiva d'iCCA (per differenziare HCC da ICCA), solo ogni volta che gli studi d'imaging non mostrano aspetti tipici dell'HCC nei pazienti da avviare a terapia sistemica o radioterapia o da inserire in trials clinici o quando la differenziazione cambia la gestione del paziente, quale l'indicazione al trapianto [Bridgewater 2014, Razumilava 2014]. Un possibile algoritmo diagnostico-terapeutico è suggerito in Figura 2

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Nel sospetto di carcinoma delle vie biliari, l'US può essere considerato il primo metodo d'imaging da utilizzare. Se si riscontra una dilatazione biliare è anche possibile identificare il livello dell'ostruzione duttale, tuttavia è operatore – dipendente e, da sola, è insufficiente per studiare un sospetto CCA in quanto può mancare la dimostrazione di piccoli tumori e non può definire con precisione l'estensione tumorale (Aljiffry 2009, Gore 2007, Miyakawa 2008)	<b>Positiva debole</b>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Una MDTC o RM dinamica con studio in fase vascolare tardiva dopo contrasto può essere considerata come parte del work-up di pazienti con sospetto iCCA. Una diagnosi presuntiva d'iCCA si basa su criteri radiologici quali enhancement venoso progressivo centripeto durante le fasi dinamiche di MDTC ed RM, in assenza di altre neoplasie primarie extraepatiche e di cirrosi. (Brux 2011, Iavarone 2013, Kim 2007, Rimola 2009, Valls 2000)	<b>Positiva debole</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	La CEUS non dovrebbe essere presa in considerazione come unica tecnica d'imaging per la diagnosi differenziale conclusiva di HCC rispetto ICCA, soprattutto quando la malattia viene individuata durante lo screening in fegato cirrotico (Galassi 2013, Vilana 2010)	<b>Negativa debole</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	In setting cirrotico, la RM dovrebbe essere considerata come il metodo d'imaging di prima scelta (Marsh Rde 2012)	<b>Positiva Forte</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	In setting cirrotico qualora la RM non visualizzi il pattern vascolare diagnostico, è raccomandabile una biopsia di conferma (Marsh Rde 2012)	<b>Positiva Forte</b>

#### 4.4 Colangiocarcinoma perilare (pCCA):diagnosi

E' la forma più comune di CCA con prevalenza variabile secondo le aree geografiche, riportata dal 46% al 97% [Benson 2009, Amin 2017, Hwang 2012, Jeong 2013]. Il pCCA viene diagnosticato più precocemente e di dimensioni più piccole del suo analogo iCCA, per la sua presentazione precoce con ittero senza dolore nel 90% dei pazienti o con colangite intraepatica nel 10% [Blechacz 2008]. Il tipo periduttale-infiltrativo è la forma più comune di pCCA; lesioni mass-forming esofitiche o papillari intraduttali sono meno frequenti [Chung 2009, Matos 2010, Soares 2014]. Il pCCA periduttale-infiltrativo infiltra diffusamente la parete biliare con scarsa protuberanza mucosa.

-Il pCCA periduttale-infiltrativo cresce lungo la parete duttale e, alla TCMD/RM dinamiche a strato sottile, appare come un ispessimento anulare mal definito della parete del dotto, di solito con enhancement in fase arteriosa e portale, talora con infiltrazione del tessuto adiposo periduttale [Kim 2008]. Questo tipo si diffonde attraverso il tessuto perineurale, il connettivo periduttale ed i linfatici [Guglielmi 2009, Lim 2004, Razumilava 2013]. Nella differenziazione da stenosi biliari e/o ispessimenti della parete di natura benigna l'accuratezza della MRCP è paragonabile a quella dell'ERCP [Sugita 2013]. La presenza di un lungo segmento stenotico con margini spessi e irregolari, un restringimento asimmetrico, irregolarità del lume, enhancement durante la fase portale, una masserella dei tessuti molli periduttali e ingrandimento linfonodale è suggestivo di pCCA [Choi 2005, Park 2004, Sugita 2013]. La presenza d'iperbilirubinemia e di rialzo del CA 19-9 può orientare verso una stenosi maligna. Al contrario, un segmento stenotico breve con margini regolari e simmetrico, un minor grado di dilatazione biliare a monte e minor enhancement dopo contrasto sono più frequenti nelle stenosi benigne. Tuttavia, soprattutto in fase iniziale, esiste una certa sovrapposizione con la colangite sclerosante IgG4-relata; la coesistenza di pancreatite autoimmune, una buona risposta alla terapia steroidea e un aumento di IgG e IgG4 sono utili nella diagnosi differenziale [Kim 2012, Tabata 2013].

-pCCA misto (o combinato). Il pCCA periduttale-infiltrante, progredendo, perde il suo tropismo per la bile e quindi forma una massa associata, combinando gli aspetti del tipo mass-forming con l'iniziale periduttale-



infiltrativo [Lee 2001]. In questi casi, alla TCMD il pCCA misto ha l'aspetto di una massa ilare con un'associata stenosi biliare dominante e/o il complesso dell'ipertrofia-atrofia.

Un'atrofia lobare con ipertrofia controlaterale è comune nei pazienti con pCCA avanzato, a causa dell'ostruzione biliare di lunga data, spesso con omolaterale infiltrazione portale.

**-pCCA intraduttale.** Una dilatazione segmentale o lobare dei dotti biliari, con o senza lesioni papillari o polipoidi irregolari, è caratteristica del pCCA intraduttale, che ha diffusione mucosa superficiale. Questi tumori sono spesso multipli o diffusi all'interno del sistema biliare e coinvolgono sia la porzione intraepatica sia i dotti biliari extraepatici. Il tipo intraduttale di pCCA nasce spesso da un background di IPNBs ed è il tipo più comune di tumore "early" delle vie biliari [Lim 2002, Nakanuma 2012]. Alla TCMD dinamica occasionalmente si rileva una massa che ostruisce il dotto, quando è maggiore di 1 cm, e si presenta come una lesione ipodensa rispetto al parenchima epatico, a causa della mancanza di stroma fibrotico [Lee 2000]. Quando i tumori intraduttali si sviluppano come lesioni multiple endoluminali, possono facilmente essere scambiati per calcoli dei dotti biliari intra- o extraepatici [Kim 2010, Kim 2011, Lim 2000]. Alla RM, rispetto al parenchima epatico, le lesioni intraduttali appaiono ipo-isointense nelle immagini T1-pesate e di solito lievemente iperintense nelle immagini T2- pesate per la produzione di mucina o per componenti ghiandolari. Alla RM dinamica, è presente enhancement eterogeneo in fase precoce, che aumenta gradualmente in fase tardiva.

**pCCA papillare mucino-secerne.** Producono una grande quantità di mucina che interrompe il flusso della bile, e provoca gravi e diffuse dilatazioni dei dotti biliari sia prossimali che distali al tumore; i dotti segmentali o lobari biliari sono dilatati, fino a vere dilatazioni aneurismatiche [Han 2004]. Alla MRCP, gli agglomerati di mucina appaiono come difetti di riempimento allungati, e il tumore si presenta come massa polipoide nell'albero biliare dilatato [Lim 2003], che dev'essere differenziata da un agglomerato di calcoli del dotto biliare [Kim 2008]. Un possibile algoritmo diagnostico-terapeutico è suggerito in Figura 3

3

#### 4.5 Colangiocarcinoma Distale (dCCA):diagnosi

Il dCCA deriva da due tipi di precursori, riconosciuti nella ultima classificazione WHO (Tabella 1): le neoplasie papillari intraduttali e neoplasie intraepiteliali biliari [Nakanuma 2010]. Analogamente al pCCA, i pazienti di solito presentano sintomi di colestasi e colangite secondari all'ostruzione biliare [Lee 2010, Johnson 2001].

Sebbene pCCA e dCCA siano diversi per la patogenesi e trattamento, l'imaging MDTC ed RM, EUS e MRCP viene utilizzato nello stesso modo, e vengono applicati gli stessi criteri diagnostici descritti per il pCCA. La diagnosi di dCCA si basa sulla presenza di una stenosi dominante, in quanto il tipo periduttale-infiltrante è la presentazione più comune e il tipo mass-forming è insolito in questa sede. All'imaging il tumore periduttale infiltrante presenta le seguenti caratteristiche: a) irregolare ispessimento della parete del lume del dotto biliare >5mm; b) stenosi del lume duttale a livello del tumore; c) dilatazione duttale intraepatica a monte. Il tumore si diffonde superficialmente; pertanto, la lunghezza reale può essere difficile da valutare all'imaging. Le metastasi linfonodali sono meno comuni che nel pCCA [Asayama 2006]. Nei rari casi di mass-forming dCCA, alla TCMD può essere rilevata una massa di elevata densità, difficile da distinguere da un carcinoma precoce della testa del pancreas.

Il cancro della colecisti è spesso diagnosticato in una fase avanzata a causa della natura aggressiva del tumore, che può diffondersi rapidamente: più del 75% diffonde oltre la colecisti, il 50% circa metastatizza ai linfonodi regionali (del legamento epatoduodenale, peripancreatici e periportali), più del 50% invade il fegato, più del 10% il duodeno e più del 10% il colon. E' frequente la diffusione perineurale nei tumori più aggressivi, mentre è rara la diffusione ematogena.

Un altro fattore che contribuisce alla diagnosi tardiva di cancro della colecisti è un quadro clinico che simula quello della colica biliare o della colecistite cronica [Bartlett 2008] oppure quando il CC ha già infiltrato il letto colecistico e coinvolto le strutture ilari, per la comparsa di ittero secondario a compressione esercitata

dall'impegno linfonodale dell'ilo epatico sulle vie biliari principali.

In tali casi è evidente sia in US sia in MDTC una massa disomogenea, che ingloba la colecisti e che invade la parte più craniale dell'ilo epatico, talora con ostruzione biliare estesa dall'imbocco del cistico fino all'ilo epatico, o con infiltrazione che dalla loggia colecistica si estende nel parenchima epatico, specie al V segmento. Tale estensione intraepatica spesso non consente di differenziare il tumore colecistico da una neoplasia primitiva del fegato.

Nel sospetto di carcinoma delle vie biliari, l'US è il primo metodo di imaging diagnostico da applicare. Se è dimostrata dilatazione delle vie biliari, è possibile identificare la sede dell'ostruzione [De Groen 1999, Khan 2005] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*). Per il carcinoma della colecisti, il tumore è identificato dall'US in più del 50% dei pazienti [De Groen 1999] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*). Un possibile algoritmo diagnostico-terapeutico è suggerito in Figura 4

#### 4.6 Tumore della colecisti: diagnosi

L'US è la metodica di primo approccio. Tuttavia l'US presenta diversi limiti: a) non può stadare il tumore in modo completo, non visualizzando correttamente i linfonodi, l'estensione peritoneale e le metastasi a distanza; b) non presenta segni patognomonici soprattutto negli stadi iniziali in cui un aspecifico ispessimento parietale entra in diagnosi differenziale anche con un'adenomiomatosi o con una colecistite cronica, specie se l'ispessimento è esteso (il CC, a differenza delle forme infiammatorie, tende a provocare ispessimenti localizzati) [Franquet 1991, Itai 1980, Ohtani 1993, Rossman 1987, Tsuchiya 1991, Weiner 1984, Yeh 1979].

Non è raro che una diagnosi di cancro della colecisti sia un reperto accidentale durante un intervento chirurgico o sul reperto anatomo-patologico dopo colecistectomia per colelitiasi sintomatica. Altri possibili presentazioni cliniche del cancro della colecisti sono una massa sospetta rilevata all'ecografia, o un ittero. Il workup iniziale di questi pazienti dovrebbe includere test di funzionalità epatica e una valutazione della riserva epatica [NCCN 2013].

La TCMD ha una capacità di diagnosi delle lesioni tumorali nella colecisti con una sensibilità del 88%, una specificità del 87%, e un tasso di corretta diagnosi del 87% [Furukawa 1998] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

La principale indicazione all'impiego della MDTC nel CC è la stadiazione, in quanto tale metodica è in grado di dimostrare l'estensione neoplastica al letto colecistico ed al fegato circostante (60% dei casi), la presenza di metastasi linfonodali regionali, peritoneali ed a distanza. L'Angio-TC documenta il grado di infiltrazione vascolare sull'asse portale o sull'arteria epatica, elementi importanti in fase prechirurgica [Kumaran 2002, Yoshimitsu 2002]. Problemi di diagnosi differenziale in MDTC si pongono con la colecistite xantogranulomatosa per la sovrapposizione di reperti quali l'ispessimento della parete colecistica, il coinvolgimento degli organi limitrofi, inclusi il tessuto adiposo pericolecistico, i linfonodi portali ed il fegato. Nella diagnosi di carcinoma della colecisti, la diagnosi differenziale e la determinazione dell'estensione locale del tumore sono importanti. Per questi scopi, metodiche di imaging come l'EUS, la TC, la RM, e la MRCP sono utili.

L'EUS ha una buona sensibilità, del 92% -97%, nel differenziare patologie benigne della colecisti dal carcinoma della colecisti [Azuma 2001, Hirooka 1998, Sugiyama 2000] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

Prima della chirurgia, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a TC/RM con immagini di alta qualità per valutare la penetrazione del tumore all'interno della parete della colecisti, per rilevare l'invasione tumorale diretta di altri organi o del sistema biliare, per determinare se è presente invasione vascolare dei vasi maggiori, e valutare la presenza di metastasi linfonodali o a distanza [Miller 2007] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

La diagnosi degli stadi I e II è di solito fornita dal riscontro in US o in MDTC di un ispessimento nodulare localizzato o diffuso della parete colecistica o di una piccola formazione solida adesa alle pareti della

colecisti o aggettante nel lume. In caso d'ispessimento parietale diffuso, la differenziazione con un aspetto da colecistite è difficile e si basa essenzialmente sull'irregolarità dei profili e sullo spessore parietale che in genere supera i 5-10 mm. I carcinomi della colecisti che si presentano come formazioni vegetanti endoluminali, se di piccole dimensioni, possono essere mal differenziabili da patologie benigne quali adenomi o polipi infiammatori, mentre se superano il centimetro sono altamente sospette per focolaio carcinomatoso. Il tumore della colecisti ha tre principali presentazioni all'imaging: 1) ispessimento murale focale o diffuso (fino al 25% dei casi); 2) massa polipoide intraluminale, di solito >2 cm, con origine dalla parete della colecisti (fino al 25% dei casi); 3) massa sottoepatica che sostituisce o oscura la colecisti, spesso invadendo il fegato adiacente (>50% dei casi)[Gore 2010, Levy 2001, Kim 2002].

La RM non è una metodica d'imaging abitualmente utilizzata nell'iter diagnostico del CC; tuttavia può fornire utili informazioni [Sagoh 1990]. La MRCP può fornire informazioni utili in merito all'infiltrazione della via biliare principale ed all'estensione tumorale endocolecistica. Uno studio che ha valutato la resecabilità del carcinoma della colecisti riporta un'accuratezza nella diagnosi di resecabilità con MDTC del 93,3% [Schwartz 2002] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**).

Secondo alcuni studi, nella diagnosi d'invasione diretta del tumore nel fegato, la RM combinata con MRCP ha sensibilità del 67% -100% e specificità dell'89%; nella diagnosi di invasione del tumore nei dotti biliari, ha sensibilità del 62% -100% e una specificità del 89%; e nella diagnosi di metastasi ai linfonodi, ha una sensibilità del 56% -92% e una specificità del 89% [Kim 2002, Schwartz 2002] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). Fattori che determinano la resecabilità del tumore della colecisti includono lo stadio del tumore secondo i criteri di stadiazione TNM AJCC e la sede del tumore[NCCN 2013]. Un possibile algoritmo diagnostico-terapeutico è suggerito in Figura 5

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Nel sospetto di tumore della colecisti, l'US dovrebbe essere considerato il primo metodo di imaging diagnostico da applicare. (Aljiffry 2009, Gore 2007, Miyakawa 2008)	<b>Positiva forte</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	MDTC e/o RM combinata con MRCP con immagini di alta qualità dovrebbero essere prese in considerazione in prima intenzione prima della chirurgia, per valutare la penetrazione del tumore all'interno della parete della colecisti, per rilevare l'invasione tumorale diretta di altri organi o del sistema biliare, per determinare se è presente invasione vascolare dei vasi maggiori, e valutare la presenza di metastasi linfonodali o a distanza. (Gore 2010, Kim 2002)	<b>Positiva forte</b>

#### 4.7 Colangiocarcinoma intraepatico (iCCA):stadiazione

L'imaging preoperatorio per l'iCCA dovrebbe includere la TC con mezzo di contrasto o la RM/MRCP. La funzione epatica dovrebbe essere attentamente valutata nei pazienti cirrotici, e nei casi di ridotta funzionalità epatica, i limiti della resezione chirurgica dovrebbero essere valutati con i medesimi criteri raccomandati per l'HCC [Broux 2011]. Sia la TCMD che la RM sono appropriate per la stadiazione del tumore (valutazione delle dimensioni del tumore e il numero, presenza di lesioni satelliti, stato delle strutture vascolari) e per la valutazione volumetrica del potenziale fegato residuo. Nella previsione di resecabilità, la TCMD è più precisa della RM, avendo un'accuratezza dell'85-100%; è superiore per identificare metastasi extraepatiche e

per documentare l'infiltrazione vascolare [Vilgrain 2008]. L'imaging ha una capacità limitata di determinare l'estensione intraduttale del tumore e la resecabilità, in particolare per l'iCCA periduttale-infiltrativo.

Nella valutazione pre-chirurgica la FDG-PET può identificare metastasi linfonodali e a distanza altrimenti sconosciute nei pazienti con malattia potenzialmente operabile [Corvera 2008, Kim 2008, Petrowsky 2006, Seo 2008]. Secondo alcune esperienze l'utilizzo della FDG-PET ha cambiato il management chirurgico fino nel 30% dei pazienti [Anderson 2004, Corvera 2008, Kim 2003] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). In particolare, l'uso della FDG-PET nel setting preoperatorio è stato inoltre valutato in uno studio prospettico effettuato da Kim et al. su 123 pazienti [Kim 2008] con sospetto iCCA (94 con successiva conferma istologica) in cui la FDG-PET ha dimostrato di superare la TC da sola nell'individuazione preoperatoria di metastasi linfonodali e a distanza; la FDG-PET ha determinato un cambio di scelta terapeutica in 15 pazienti (15.9% dei 94 totali).

La laparoscopia di stadiazione, eseguita prima o al momento della chirurgia per l'iCCA non ha ancora evidenze sufficienti per raccomandarne l'esecuzione di routine nei pazienti operabili. In una case series non controllata condotta da Weber et al. su 22 pazienti con iCCA, giudicati operabili secondo i reperti di imaging e successivamente sottoposti a laparoscopia diagnostica prima dell'intervento, 6 (27%) pazienti sono stati giudicati inoperabili prima della laparotomia a causa di metastasi peritoneali o intraepatiche non precedentemente identificate [Weber 2001] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**).

I sistemi di stadiazione esistenti sono: l'AJCC/ UICC alla sua VIII edizione (Tabella 3) [Amin 2017, Sobin 2009], il TNM [Nathan 2009, Nathan 2010] quello del Gruppo di Studio Liver Cancer of Japan (LCSGJ) [Yamasaki 2003] e il National Cancer Center of Japan (NCCJ) [Okabayashi 2001]. La principale differenza tra questi sistemi di stadiazione consiste nella stadiazione del T. Lo staging AJCC/UICCA nella VIII edizione presenta una stadiazione specifica per l'iCCA adottando le numerose proposte di precedenti studi [Amin 2017, Nathan 2009], ed è stato convalidato da un'indipendente studio di coorte retrospettivo di Amin et al. che ha mostrato una buona correlazione con la prognosi in un sottogruppo di 163 pazienti sottoposti a resezione con esito curativo (R0) di iCCA con linfadenectomia ed esclusione di istologica di componente tumorale epatocellulare [Amin 2017] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). La valutazione del T si basa sul numero delle lesioni, sull'invasione vascolare, sulla presenza di metastasi intraepatiche e sull'invasione delle strutture adiacenti [Amin 2017]. Tuttavia, richiede la valutazione istologica per il Tis (carcinoma in situ) e lo stadio T4, e quindi non è affidabile per la stadiazione preoperatoria. Specificamente, i tumori classificati come T1 sono solitari senza invasione vascolare; il T2 include tumori multipli (e.g. malattia multifocale, noduli satelliti, metastasi intraepatiche) così come tumori associati ad ogni tipologia di invasione micro- o macrovascolare. Lo staging AJCC/UICCA nella VIII edizione ha introdotto un cutoff di 5 cm come dimensione massima per separare il T1 in T1a e T1b. L'invasione peridottale è stata rimossa dalla categoria T4 che attualmente viene definita come coinvolgimento di struttura locali extra-epatiche. I tumori multipli sono classificati come T2b anche se è difficile distinguere la malattia multifocale da una lesione dominante con metastasi intraepatiche. Le metastasi linfonodali locoregionali, che coinvolgono linfonodi ilari, periduodenali e peripancreatici sono classificate come N1; le metastasi a distanza sono classificate come M1. Metastasi linfonodali regionali, ilari, periduodenali e peripancreatici per l'emifegato destro, e ilari e gastroepatici per il sinistro sono un predittore indipendente di sopravvivenza e sono, quindi, inclusi in tutti i sistemi di stadiazione. L'impegno dei linfonodi celiaci, periaortici o cavali è considerato come metastasi a distanza (M1).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
-------------------------------	-------------------------	-------------------------------------

<b>MOLTO BASSA</b>	La FDG-PET può essere considerata in fase pre-operatoria per escludere metastasi linfonodali o a distanza, anche se il suo ruolo resta controverso. (Corvera 2008, Kim 2008, Petrowsky 2006, Seo 2008)	<b>Positiva debole</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	Nei pazienti con iCCA la laparoscopia di stadiazione non dovrebbe essere universalmente considerata per la stadiazione dell'iCCA (Weber 2001)	<b>Negativa debole</b>

#### 4.8 Colangiocarcinoma perilare (pCCA):stadiazione

Nel pCCA, la classificazione Bismuth-Corlette è quella più utilizzata per programmare il giusto approccio derivativo poiché valuta l'estensione tumorale longitudinale (Bismuth). Questa distingue quattro tipi di pCCA in base alla loro estensione perilare: tipo I, tumore confinato al dotto epatico comune; tipo II, tumore limitato alla confluenza degli epatici, senza coinvolgimento dei dotti secondari; tipo III, tumore che coinvolge la confluenza con estensione al dotto epatico di destra (IIIA) o di sinistra (IIIB); tipo IV, interessa la confluenza biliare con il coinvolgimento dei dotti intraepatici secondari su entrambi i lati. Questo sistema è utilizzato per pianificare il trattamento chirurgico, dalla resezione (tipo I e II) a un'epatectomia maggiore (tipo III). Il tipo IV è tradizionalmente considerato non chirurgico, tranne che per il trapianto di fegato [Paul 2011] ma, di recente, la chirurgia curativa è stata tentata anche nei tumori di tipo IV che si estendono a ritroso per meno di 2 cm dall'ilo. Tuttavia, il sistema di classificazione Bismuth-Corlette manca d'informazioni importanti per la reseccabilità quali l'infiltrazione vascolare, la diffusione metastatica linfonodale locale o a distanza, e l'atrofia epatica lobare e pertanto questo sistema non ha un valore prognostico e non correla con i risultati di sopravvivenza [Park 2009, Zervos 2005]; inoltre, in alcuni casi, una precisa classificazione Bismuth-Corlette può essere di difficile definizione all'imaging per la scarsa delimitazione dell'estensione longitudinale (dei margini superiore e inferiore del tumore) in caso d'infiltrazione subepiteliale nelle forme infiltranti e di estensiva diffusione mucosa nelle forme polipoidi papillari [Chung 2009].

La classificazione proposta dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (Tabella 4) dettaglia tre fattori legati all'estensione del tumore: la posizione e l'estensione del coinvolgimento biliare (simile alla classificazione Bismuth-Corlette), l'invasione venosa portale e l'atrofia lobare epatica, indipendentemente da metastasi linfonodali o a distanza, ed è utilizzata per la selezione dei pazienti per la chirurgia [Jarnagin 2005, Jarnagin 2001]. Zervos et al. hanno rivalutato una versione preliminare del sistema di staging MSKCC e non hanno trovato alcuna correlazione tra gli stadi T e reseccabilità e sopravvivenza [Zervos 2005].

Nella 8ª edizione del sistema di stadiazione AJCC/UICC, il pCCA è stadionato come una entità distinta (Tabella 5) basandosi sulla stadiazione anatomo-patologica (TNM patologico). Il sistema AJCC considera anche il coinvolgimento della vena porta e dell'arteria epatica, l'impegno linfonodale e le metastasi a distanza. E' principalmente utilizzato come sistema di stadiazione postoperatoria e ha un'utilità minima per valutare la reseccabilità in fase pre-operatoria. Un tumore in stadio iniziale (T1) è limitato alla parete del dotto biliare. Il più delle volte, i tumori T1 sono papillare o polipoide, anche di grandi dimensioni. All'imaging, questo tumore si presenta come un allargamento del lume biliare o come ispessimento della parete del dotto biliare, e il tessuto adiposo periduttale è intatto. Tumori T2 si estendono oltre la parete del dotto biliare, invadendo il grasso periduttale (T2a) o il fegato (T2b), e spesso si presentano come forme infiltrative



periduttali o come massa nodulare mostrando irregolare ispessimento della parete duttale con una maggiore enhancement. All'imaging, la distinzione tra fasi T1 e T2 è difficile poiché la determinazione del bordo del dotto biliare può essere difficile, anche istologicamente. Lo stadio T3 include lesioni localmente invasive che coinvolgono fegato, colecisti, pancreas, o vena porta omolaterale o dell'arteria epatica. Lo stadio T4 include i tumori ampiamente invasivi, con estensione alla vena porta bilaterale o del tronco principale, l'arteria epatica comune, l'estensione vascolare controlaterale, e il coinvolgimento dei dotti biliari di secondo ordine o di organi adiacenti (colon, stomaco, duodeno o parete addominale). Tuttavia, nella corrente gestione chirurgica, un'invasione focale di meno di 2 cm di lunghezza del tronco portale principale non necessariamente indica la non resecabilità, ma indica la resezione curativa della vena porta coinvolta con posizionamento di graft venoso. Il coinvolgimento del parenchima epatico è classificato come T2 invece di T3 poiché il coinvolgimento parenchimale da solo ha una prognosi migliore rispetto al coinvolgimento vascolare unilaterale. Numerose esperienze hanno dimostrato imprecisioni nella valutazione della sopravvivenza dal sistema AJCC, che possono, in parte, essere dovute al non aver tenuto conto della profondità dell'invasione tumorale [Soares 2014].

Dati i limiti dei vari sistemi di stadiazione e la difficoltà nel confrontare i risultati in vari centri, DeOliveira e un panel internazionale di esperti hanno introdotto un nuovo sistema di stadiazione per il pCCA dal punto di vista chirurgico, che comprende anche nuovi fattori per migliorare e standardizzare la determinazione della prognosi e la refertazione del tumore (Tabella 6) [DeOliveira 2007].

Questo nuovo sistema è derivato dalla classificazione Bismuth-Corlette per la valutazione del coinvolgimento dell'albero biliare, ma considera anche: a) le dimensioni del tumore (diametro >1 cm, 1-3 cm, o  $\geq 3$  cm, la scelta di un cut-off di tre centimetri per lo stadio T3 si basa su recenti dati che indicano una prognosi migliore per i tumori più piccoli); b) morfologia del tumore: periduttale o nodulare sclerosante o mass-forming, intraduttale o polipoide, emista; c) grado e specifica posizione dell'infiltrazione dell'arteria epatica e dell'encasement della vena porta (coinvolgimento del vaso di oltre 180° sulla circonferenza del vaso indica encasement); d) atrofia lobare epatica e volume del potenziale residuo fegato (future liver remnant: FRL), e) altre malattie del fegato (fibrosi, steatoepatite non alcolica o PSC), che sono un importante fattore di rischio per la chirurgia; f) lo stato dei gruppi linfonodali ilari (linfonodi periportal o epatici lungo il tripode celiaco e periaortici); g), la presenza di metastasi a distanza, tra cui fegato e metastasi peritoneali. Pertanto, questa stadiazione è applicabile nel contesto pre-operatorio e comprende ben stabiliti fattori prognostici. L'inclusione del tipo di crescita macroscopica tumorale non è mai stato incluso in altri sistemi di stadiazione ed è stato dimostrato di essere un fattore predittivo per la sopravvivenza [Shimada 2007]. Tuttavia, questo sistema di stadiazione è piuttosto complicato e comprende anche alcuni fattori prognostici non ancora validati, come le dimensioni del tumore (diversi studi hanno dimostrato che non è un fattore prognostico indipendente), l'atrofia lobare (che ha un valore prognostico in analisi univariata, ma non multivariata) e il criterio volumetrico che è più un fattore per la resezione che un fattore prognostico [Jarnagin 2005]. Ulteriori punti di critica comprendono i criteri di coinvolgimento vascolare, come ad esempio il coinvolgimento a 180° e la derivazione del coinvolgimento vascolare dal coinvolgimento biliare [Blechacz 2011]. La validità di questo nuovo sistema ha ancora bisogno di verifica in ampi studi prospettici. Nella 8° edizione del sistema di stadiazione AJCC/UICC, la categoria dei tumori T4 esclude l'estensione ai dotti biliari di secondo ordine. Inoltre, i tumori T4 sono stati riclassificati da stadio IVa a IIIb, dal momento che sono stati considerati resecabili mediante epatectomia combinata con resezione vascolare in centri con elevata expertise specifica. Meno del 50% dei CCA sono resecabili [Soares 2014]. Entrambe le estensioni longitudinali e laterali del tumore, che includono l'invasione vascolare o l'espansione ai tessuti molli, come valutato nella stadiazione T dell'AJCC, sono importanti per determinare la resecabilità del tumore [Nakeeb 1996].

Il numero di studi dedicati alla performance delle tecniche d'imaging nella stadiazione e definizione della resecabilità del pCCA è scarso e la loro qualità metodologica modesta [Ruys 2012]. L'US è l'indagine di primo livello per la valutazione di un ittero ostruttivo ed è utile per identificare l'ostruzione meccanica, confermare se è presente dilatazione biliare o per valutare la presenza o l'assenza di calcoli, identificare l'estensione dell'ostruzione con una sensibilità del 55-95% e una specificità del 71-96% [Bloom 1999, Pasanen 1993] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**).

L'US è meno efficace della MDTC o della MRCP e delle metodiche colangiografiche dirette per definire la sede e la causa di ostruzione [Choi 2008, Pasanen 1993]. Pertanto, come dimostrato nello studio prospettico di Pasanen et al. effettuato su 220 pazienti con ittero o colestasi senza ittero confrontando varie modalità di imaging con la successiva conferma istologica e/o citologica altre modalità di imaging sono necessarie per la caratterizzazione e per lo staging del pCCA [Choi 2008, Lalani 2013, Pasanen 1993] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). La TC con mdc è raccomandata come modalità di prima istanza per la valutazione dei pazienti con alta probabilità di malignità [Lalani 2013]; è utile per la diagnosi e per documentare l'estensione locale del tumore e l'invasione vascolare, importanti per la pianificazione terapeutica [Chen 2006, Khan 2002] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). Nel CCA senza ispessimento delle pareti delle vie biliari, è difficile solo attraverso la MDTC identificare l'estensione locale o la profondità [Khan 2002] (**Livello di evidenza 3**). La RM combinata con MRCP è la modalità di scelta in aggiunta alla MDTC, identificando il pCCA con sensibilità dell'89% ed accuratezza del 76% [Charatcharoenwiththaya 2008] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). Pertanto per la diagnosi e la stadiazione del pCCA, RM/MRCP, TCMD, ERCP ed EUS vengono frequentemente combinati.

La MDTC con scansioni sottili (2-5 mm) è il metodo di prima scelta per la stadiazione del CCA poiché accessibile, in grado di indicare la sede e la dimensione del tumore, l'invasione locale, l'infiltrazione vascolare arteriosa e portale e l'atrofia lobare, le metastasi nei linfonodi regionali e a distanza, consentendola stadiazione completa della malattia e l'analisi volumetrica del fegato necessaria per la resezione epatica [Choi 2008, Choi 2008, Sainani 2008,].

Il protocollo ottimale prevede uno studio MDTC pre-contrasto, utile per individuare e differenziare un calcolo da un tumore intraduttale [Jung 2006], seguito da un esame multifasico dopo mdc in fase arteriosa, portale e tardiva (3-30 minuti), associato a ricostruzioni 2D e 3D multiplanari (MPR) e Maximum Intensity Projection (MIP) per lo studio della vascolarizzazione. La scansione tardiva effettuata 3-30 minuti dopo l'iniezione di mezzo di contrasto è in grado di dimostrare l'enhancement tardivo del tumore, espressione dell'abbondante stroma fibroso all'interno dei CCA intraepatici o ilari [Lacomis 1997]. Ulteriori ricostruzioni usando algoritmi Minimum-Intensity-Projection (MinIP), ottengono la colangiografia TC (CT-CP), visualizzazione in negativo delle vie biliari, sullo sfondo di un parenchima epatico contrastato. Le immagini MinIP dimostrano la sede e l'estensione tumorale, l'ispessimento di parete e le masse intraduttali con sensibilità, specificità, e accuratezza riportate rispettivamente del 95%, 93.5% e 88.5%, [Ahmetoglu 2004, Bang 2010, Ryoo 2010, Ryoo 2012, Tongdee 2010, Zandrino 2002]. Nella valutazione di resecabilità la TCMD ha accuratezza variabile dal 60 al 91,7%, sensibilità del 56-76% [Otto 2004, Zech 2004] e valori predittivi negativi dell'85-100% [Aloya 2007, Choi 2008, Vilgrain 2008]. L'accuratezza della TCMD per la valutazione del grado di coinvolgimento dei dotti biliari è dell'86% (95% CI 77-92) con sensibilità e specificità per il coinvolgimento della vena porta dell'89% (80-94) e del 92% (85-96), dell'arteria epatica del 83% (63-94) e del 93% (69-99), e linfonodale del

61% (28-86) e dell'88% (74-95), rispettivamente [Ruys 2012]. L'invasione vascolare dell'arteria epatica e della vena porta è diagnosticata dalla TCMD con ricostruzioni MIP, in modo equivalente se non migliore dello studio angiografico, con accuratezza che supera il 90% [Lee 2006, Park 2006].

Il coinvolgimento del legamento epatoduodenale è ben diagnosticato dalla TCMD solo in caso di massiva infiltrazione con evidente infiltrazione vascolare, mentre è difficilmente individuato nei casi di infiltrazioni laminari e ciò riduce sensibilmente l'accuratezza della MDTC nel predire la resecabilità del pCCA.

La sensibilità di TCMD per rilevare metastasi linfonodali varia dal 35 al 63% [Ruys 2012, Park 2006, Unno 2007], con un'accuratezza variabile dal 63 all'84% a causa dei limiti intrinseci dei criteri dimensionali nel differenziare un linfonodo metastatico piccolo o di un grande linfonodo reattivo [Ruys 2012, Unno 2007].

Le immagini TCMD a strato sottile (2-5 mm) correlano bene (> 90%) con l'estensione locale del tumore rilevata sul campione chirurgico [Watadani 2008], ad eccezione delle metastasi peritoneali che sono generalmente sottostimate [Vilgrain 2008]. La diffusione peritoneale, se laminare e sottile, è di difficile identificazione alla TCMD in quanto al di sotto del suo potere di risoluzione e una laparoscopia è consigliabile per identificare metastasi peritoneali occulte, che controindicano l'intervento chirurgico [Kim

2002, Park 2004]. La MDTC definisce correttamente i sottotipi morfologici di CCA in quasi il 100% dei casi ma ha scarsa accuratezza, inferiore alla MRCP, nel definire l'infiltrazione longitudinale lungo l'albero biliare (variando dal 60 al 92%) rispetto alla sua accuratezza nella valutazione dell'infiltrazione assiale agli organi limitrofi (prossima al 100%) [Choi 2007, Kim 2009, Vilgrain 2008], per sottostima soprattutto dell'estensione prossimale dovuta all'infiltrazione microscopica oltre i margini tumorali. L'infiltrazione longitudinale microscopica è mucosa nelle forme papillari intraduttali e mass-forming, e può estendersi per 10-20 mm, mentre è sottomucosa nell'infiltrativo-periduttale, con estensione media di 6-10 mm [Sagamoto 1998]. Pertanto, per assicurare margini chirurgici negativi è raccomandabile un margine di resezione di oltre 1 cm nel tipo infiltrativo e di oltre 2 cm nel tipo papillare e mass-forming [Akamatsu 2011].

In assenza di tubi di drenaggio, l'accuratezza nella definizione della sede e dell'estensione tumorale raggiunge il 92% [Vilgrain 2008]. La presenza di drenaggio biliare rende difficile un'accurata diagnosi di estensione duttale sia a causa di artefatti a stella dovuti alla radiopacità del tubo di drenaggio che sono ancora più evidenti intorno agli stent metallici, sia per la decompressione delle vie biliari e per alterazioni infiammatorie periduttali delle vie biliari [Choi 2008, Masselli 2008, Kim 2009] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). E' pertanto raccomandabile l'esecuzione della MDTC prima del posizionamento di un drenaggio biliare o di uno stent, che generano artefatti legati alla loro radiopacità, rendendo meno accurata la valutazione dell'estensione tumorale.

La RM dinamica con MRCP, associata ad Angio-RM è la metodica ottimale per la diagnosi e la stadiazione del CCA. La MRCP rispetto all'ERCP o alla PTC, ha il vantaggio della non invasività e della mancata necessità di mezzo di contrasto e inoltre fornisce la rappresentazione dell'intero albero biliare, anche dei dotti esclusi [Zhang 1999, Yeh 2000]. Nel valutare l'estensione duttale del tumore, la MRCP ha sensibilità e specificità >90

[Sainani 2008], e un'accuratezza variabile dal 71 al 96% [Choi 2008, Kim 2009, Park 2008, Ruys 2012, Vogl 2008], leggermente superiore a quella della TCMD che varia dal 60 al 92% [Cha 2000, Choi 2007, Kim 2009, Unno 2007], in virtù della superiore risoluzione di contrasto.

In uno studio retrospettivo [Ashok 2007] la MRCP ha mostrato superiore sensibilità (96%), specificità (85%) e accuratezza (91%) rispetto all'ERCP (80%, 75% e 78%, rispettivamente) nel differenziare il CCA da una stenosi benigna.

La MRCP è utile per identificare la porzione ostruita del dotto biliare, per definire l'estensione locale del carcinoma [Zervos 2005] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**): è in grado di identificare le sedi ostruite con una sensibilità del 94%-99% e nella differenziazione tra stenosi benigna e maligna ha una sensibilità del 70%-96% [Romagnuolo 2003] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**) [Barish 1999, Park 2004, Van Beers 2008] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). L'accuratezza della MRCP nel valutare la resecabilità raggiunge il 95%, ed è paragonabile all'ERCP [Lopera 2001, Manfredi 2004, Vogl 2006].

La combinazione di RM/MRCP e angio-RM dinamica con ricostruzioni 3D vascolari può fornire informazioni utili [Choi 2008, Lalani 2013], ma con sensibilità - limitata al 67-73% - inferiore all'angio-TCMD e all'angiografia tradizionale, per l'infiltrazione arteriosa, di solito sottostimata [Manfredi 2004, Masselli 2008, Sainani 2008]; ugualmente la sua accuratezza è scarsa nell'identificazione dell'infiltrazione del legamento epatoduodenale e della diffusione peritoneale [Park 2008]. L'accuratezza della RM/MRCP per l'identificazione dell'impegno linfonodale è simile a quella della MDTC (61% sensibilità e 88% specificità) [Ruys 2012]. La misurazione del volume di fegato con MDTC e RM è ugualmente efficace con entrambe le metodiche [Muggli 2009].

La RM/MRCP ha una buona accuratezza (75-90%) nella valutazione della resecabilità dei tumori ilari pur con sottostima della diffusione microscopica lungo la mucosa e nello spazio perineurale [Charatchroenwitthaya 2008, Chrissou 2010, Hänninen 2005, Masselli 2008] comparabile a quella della



MDTC con ricostruzioni multiplanari [Kim 2002, Seo 2008]. L'accuratezza di MDTC e RM/ MRCP per la previsione del grado di coinvolgimento duttale, l'invasione arteriosa epatica, l'invasione della vena porta, e le metastasi linfonodali sono rispettivamente nel range dell'84-91%, 83-93%, 86-98% e 74- 84% [Lee 2003, Masselli 2008]. La RM è inferiore alla MDTC nell'identificare le metastasi a distanza, specie polmonari e ossee [Ariff 2009, Maccioni 2010] ed è particolarmente limitata in pazienti portatori di stent biliari o noncollaboranti.

Metodiche di colangiografia diretta: rispetto alla colangiografia diretta, attualmente, è favorita come primo approccio, la combinazione di MRCP e MDTC; tuttavia, un'affidabile differenziazione tra stenosi benigna e maligna non è sempre possibile mediante MRCP. Inoltre, le tecniche di colangiografia diretta, ERCP o PTC, sono più affidabili della MRCP nel valutare l'estensione longitudinale ed orizzontale del pCCA [Hayashi 1994, Sakamoto 1998] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*). Alcuni pazienti poi necessitano di colangiografia diretta, dell'EUS o di Colangioscopia con analisi citologica della bile/ biopsia per definire la diagnosi e per risolvere l'ostruzione biliare con posizionamento di stent [Zandrino 2002]. Pertanto, più metodiche d'imaging, tra cui MDTC, RM/MRCP e colangiografia diretta, sono di solito utilizzate per la diagnosi di pCCA, per ottenere tutte le informazioni utili a determinarne la reseccabilità [Chung 2008, Gakhal 2009, Slattery 2006, Weber 2008].

L'ERCP nei pazienti con sospetta ostruzione biliare maligna e MDTC o RM negative o ambigue oggi ha un ruolo a) per la campionatura dei tessuti dalle lesioni biliari; b) quando può modificare la gestione del paziente; c) per la colangioscopia e d) per la decompressione delle vie biliari mediante stenting [Costamagna 2008, Lim 2003]. La procedura ERCP comporta una morbilità fino al 10%, più comunemente per pancreatite, e una mortalità dello 0,4%: questi fattori devono essere valutati rispetto ai potenziali benefici dell'ERCP [Aronson 2002, Costamagna 2008, Hekimoglu 2008, Saad 2010]. In unacase series di Hekimoglu et al. [Hekimoglu 2008] dove sono state confrontate le performance diagnostiche di MRCP e ERCP su diversi pazienti con sospetta malattia biliare, la MRCP è riuscita a diagnosticare una patologia tumorale delle vie biliari con 100% di sensibilità e specificità in 20 pazienti

La Colangiografia Percutanea Transepatica (PTC) può aiutare, come seconda scelta dopo l'ERCP, nelle stenosi non accessibili all'ERCP per conferma diagnostica dopo la MRCP per definire con precisione il livello di ostruzione in pazienti con dotti biliari dilatati ed escludere la presenza di calcoli nella via biliare [Saad 2010]. La scelta tra PTC ed ERCP è generalmente dettata dal livello di esperienza dell'operatore e dalle caratteristiche anatomiche del tumore [Khan 2002]. L'ERCP viene tradizionalmente preferita a causa del più alto tasso di complicanze maggiori e minori storicamente attribuite alla PTC [Weber 2001]. Anche se non c'è una chiara evidenza di superiorità della PTC rispetto all'ERCP sulla base del livello di ostruzione, l'approccio percutaneo dovrebbe essere preferibile all'ERCP nelle lesioni biliari prossimali che coinvolgono l'ilo o le vie biliari di primo e secondo ordine, poiché mostra più chiaramente il margine superiore del tumore e la sua estensione nell'albero biliare prossimale con accuratezza >90% [Zhimin 2013]. Anche la PTC è impiegata per la citologia biliare e per la biopsia/brushing e come primo step per il posizionamento di uno stent [Bilbao 1976, Lee 2000].

Uno studio prospettico Otto et al. [Otto 2004] che ha confrontato in 82 pazienti l'uso di PTC, ERCP e MRCP nella valutazione dell'estensione tumorale ha dimostrato la superiorità della PTC con una corretta stima di estensione del tumore nel 53%, 29% e 36% dei casi, rispettivamente, con una differenza statisticamente significativa rispetto all'ERCP [Otto 2004].

ERCP e PTC presentano il limite legato all'iniezione del mezzo di contrasto attraverso stenosi serrate in caso di multipli tentativi di drenaggio falliti, che può provocare possibili colangiti e/o sepsi, associate a morbilità significativa fino al 7% e mortalità fino all'1% [Bilbao 1976]. Ciò pone l'indicazione assoluta di lasciare sempre un drenaggio a permanenza dopo l'opacizzazione dei dotti ostruiti, al fine di prevenire la sepsi.

PTC – ERCP e sampling tissutale. La diagnosi tissutale può essere acquisita tramite brushing o biopsia ad

ago sottile (FNA), anche EUS-guidata [Aronson 2002, Chen 2008, Krishna 2009, Maranki 2009].

L'esame cito-istologico deve venire effettuato solo se necessario. La citologia biliare attraverso ERCP o PTC è usata raramente a causa dei suoi scarsi risultati [Savader 1998]. Il tasso positivo della citologia biliare ottenuto mediante ERCP è di circa il 30% (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

La citologia ottenuta dal brushing durante PTC o ERCP ha valore diagnostico limitato per la natura superficiale del campionamento e della bassa sensibilità riportata del 44-67%, quindi una citologia negativa non esclude la malignità. Una recente metanalisi di 11 studi [Trikudanathan 2014] ha confermato la scarsa sensibilità del brushing biliare per la diagnosi di CCA in pazienti con colangite sclerosante primitiva (PSC) (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*). La sensibilità e la specificità globale del brushing biliare per la diagnosi di CCA in pazienti con PSC sono state rispettivamente del 43% (95% intervallo di confidenza [CI], 35% -52%) e del 97% (95% CI, 95% -98%). L'aspirazione intraduttale mediante ERCP comparata con il brushing ha mostrato sensibilità significativamente più alta (89% vs 78% di campioni adeguati e 89% vs 37% di tutti i campioni) e un'adeguatezza cellulare significativamente superiore (92,8% vs 35,7%) nei pazienti con sospetta stenosi maligna [Curcio 2012].

La presenza di una stenosi dominante con o senza una dilatazione biliare a monte indica la sede in cui eseguire il brushing per l'esame citologico, che deve essere condotto con analisi convenzionale e se disponibile con ibridizzazione a fluorescenza in situ (FISH) [Razumilava 2014]. L'analisi FISH, basata sull'identificazione quantitativa delle alterazioni genetiche, aumenta la sensibilità della citologia mediante brushing dal 15-21% al 38-58% [Gonda 2012, Razumilava 2013].

La biopsia transluminale con pinza ha mostrato la massima resa per la diagnosi dei tumori biliari, e un campione può essere ottenuto da una stenosi rilevata alla colangiografia anche quando il tumore responsabile della stenosi non è ben visibile alla MDTC o all'US. La biopsia con pinza consente l'acquisizione di campioni tissutali più profondi rispetto al brushing. Nello studio di Jung et al. [Jung 2002], la biopsia transluminale durante PTBD in ostruzioni biliari maligne ha un'accuratezza complessiva del 79,2%, con una sensibilità del 78,4% e una specificità del 100% [Jung 2002]. Altri studi hanno dimostrato che la biopsia durante PTBD è una procedura sicura e può fornire un grado elevato di accuratezza nella diagnosi di ostruzioni biliari maligne [Savader 1996, Xing 2005], anche se è stata riportata un'ampia variazione di valori, dal 30% al 100% [Donald 1993, Kim 1992, Terasaki 1991, Tsai 1997]. La sensibilità può essere significativamente più bassa nel segmento ampollare del coledoco rispetto ad altre sedi, per la difficoltà nel campionare perpendicolarmente a causa di un'angolazione e per la presenza di tumori extrabiliari più frequenti in quella sede.

La colangiografia diretta mediante ERCP con biopsia è la tecnica tradizionale per la diagnosi di pCCA. La colangioscopia può essere eseguita per aumentare la performance diagnostica [Reknimitr 2013] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*). La biopsia mediante ERCP può essere eseguita sotto guida fluoroscopica o colangioscopica. La biopsia sotto guida fluoroscopica con pinza biottica consente il prelievo di un grosso campione tissutale e ha sensibilità diagnostica dal 40 al 60% [Kubota 1993, Pugliese 1995, Reknimitr 2013, Webwr 2008]. La biopsia sotto guida colangioscopica (con "mother-baby") può aumentare la sensibilità per identificare lesioni maligne fino all'89-100% con specificità dell'87-96% [Fukuda 2005, Itoi 2010, Shah 2006] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

Colangioscopia: a causa dell'accuratezza non soddisfacente delle tecniche d'imaging e dell'evoluzione tecnologica degli endoscopi, l'interesse verso la colangioscopia si è rinnovato [Petersen 2009]; la colangioscopia è utile in centri esperti ma sono necessari ulteriori studi. In uno studio prospettico multicentrico la colangioscopia transpapillare mediante ERCP ha aumentato l'abilità di differenziare stenosi maligne da benigne rispetto alla sola ERCP e ha facilitato la biopsia mirata [Chen 2011]. La biopsia percutanea transluminale colangioscopica con pinza offre le maggiori possibilità di ottenere cellule maligne perché permette una mira più precisa e l'ispezione diretta della lesione; la sua sensibilità riportata nella diagnosi di CCA è del 96% [Nimura 1993]. Tuttavia, questa tecnica è più difficile, lunga e costosa rispetto

ad altre tecniche transluminali perché il tratto del PTBD deve essere dilatato per accogliere il colangioscopio [Savader 1996]. Inoltre, l'utilità della biopsia colangioscopica per la diagnosi di malignità extrabiliare resta limitata [Nimura 1993]. Pertanto, la biopsia colangioscopica dovrebbe essere riservata ai casi in cui le altre tecniche più semplici hanno fallito [Savader 1996, Tsai 1997]. Riguardo all'approccio mediante ERCP o PTC, non ci sono differenze significative nella sensibilità e nelle complicanze, ma la metastatizzazione lungo il decorso del catetere è complicanza non rara dopo PTC nei CCA extraepatici [Sakata 2005, Takahashi 2010]. E' suggerita la combinazione di almeno due tecniche quali il brushing e la biopsia transluminale nello stesso setting in tutte le stenosi sospette, utilizzando l'approccio ERCP come prima linea [Reknimitr 2013]. La combinazione di citologia mediante brushing e biopsia biliare aumenta il tasso positivo al 40-70% [Park 2008] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**).

La biopsia colangioscopica è stata valutata in una case series del 1993 da Kubota et al. [Kubota 1993] in un gruppo di pazienti sottoposti a CPRE e l'88% dei 19 pazienti con hanno ricevuto una diagnosi corretta già con il prelievo colangioscopico

**Eco-endoscopia (EUS):** procedura in aggiunta all'ERCP, permette una buona visione dell'albero biliare extraepatico distale, delle lesioni ilari, della colecisti, dei linfonodi regionali e dei vasi consentendo la stadiazione locale di neoplasie ilari e periampollari, ed è utile per guidare la FNA [Krishna 2009, Krishna 2009, Ross 2008] delle lesioni distali. La sensibilità dell'EUS è significativamente più elevata nel CCA distale che nel pCCA [Mohamadnejad 2011]. La FNA guidata dall'EUS ha sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), e accuratezza per diagnosi di tumore del 84,6%, 100%, 100%, e 87,8%, rispettivamente [Azuma 2001]. Altri reports su pazienti con sospetto pCCA con diagnosi istologica non conclusiva hanno dimostrato un'accuratezza diagnostica globale, sensibilità, specificità, VPP, e valore predittivo negativo (VPN) dell'EUS-FNA nella diagnosi pCCA rispettivamente del 91%, 89%, 100%, 100% e 67% [DeWitt 2006, Eloubeidi 2004, Fritscher-Ravens 2004]. Il suo scarso VPN non consente l'esclusione di malignità dopo una biopsia negativa [DeWitt 2006, Weynand 2004]. La letteratura recente supporta anche l'utilizzo dell'EUS come coadiuvante nel valutare le potenziali stenosi dei dotti così come i tumori in fase iniziale in pazienti in fase pre-itterica [Maranki 2009, Sai 2009]. L'EUS associata a FNA in combinazione con altre modalità di imaging può migliorare l'accuratezza diagnostica nel pCCA, per confermare la diagnosi di CCA e per valutarne la reseccabilità nei pazienti con risultati inconclusivi dopo la valutazione standard (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). Quando il trapianto di fegato è fattibile, la valutazione del pCCA con EUS non deve associarsi a biopsia, per l'elevato rischio di disseminazione lungo il tragitto dell'ago, che preclude il trapianto [Heimbach 2011, Levy 2012]. Al contrario, la biopsia dei linfonodi può essere un valido aiuto nella diagnosi del pCCA avanzato [Razumilava 2014]. Il rischio di disseminazione non è chiarito ed è riportato tra 1:10.000 e 1:40.000 [Kan 2012]. Una nuova e promettente strategia diagnostica per il CCA extraepatico è quella di combinare l'ERCP o la PTC con l'ecografia intraduttale US (IDUS). Nei pazienti con risultati negativi alla biopsia biliare ERCP-guidata, la sensibilità è migliorata con l'uso delle pinze IDUS-guidate durante ERCP, con una sensibilità fino al 92% nei casi di tumori sessili intraduttali [Tamada 2002]. Lo studio di Kim et al. [Kim 2010] ha dimostrato che la PTC in combinazione con l>IDUS è molto accurata per la valutazione del grado di Bismuth in pazienti con pCCA, che può aiutare nella scelta del planning chirurgico, soprattutto nei Bismuth tipo IIIa, IIIb o IV.

**PET-TC:** il suo ruolo non è ancora ben definito ed è prematuro stabilirne un uso routinario nel pCCA (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). La sensibilità nel rilevamento di metastasi a distanza non linfonodali della PET e della PET-TC in pazienti con CCA è tra il 70 ed il 100%, mentre la sensibilità per metastasi linfonodali loco- regionali è risultata solamente del 12% [Petrowsky 2006]. Un altro studio che comparava MDTC associata a RM versus PET-TC non dimostrava alcun vantaggio per la diagnosi di CCA, ma una migliore accuratezza nella identificazione dei linfonodi regionali e metastasi a distanza [Kluge 2001]. La PET-CT può avere un ruolo potenziale nella stadiazione pre-operatoria ma questo deve essere ancora validato [Kim 2008, Kluge 2001].

**Una laparoscopia di stadiazione** ha il ruolo di identificare metastasi epatiche e peritoneali [Martin 2001,

Weber 2002]. Poiché alla presentazione, fino al 50% dei pazienti ha linfonodi positivi e il 10-20% ha un coinvolgimento peritoneale, la maggior parte dei centri utilizza una laparoscopia di stadiazione con o senza esame US laparoscopico per escludere malattia metastatica locale nei pazienti considerati resecabili all'imaging e questa è ancora raccomandata in alcune linee guida prima di tentare una resezione curativa per evitare una laparotomia non necessaria [Rerknimitr 2013](*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*). Tuttavia la laparoscopia di stadiazione con o senza US ha scarsa capacità diagnostica globale, nel range del 25-42% [Connor 2005, Goere 2006, Tilleman 2002, Weber 2002]. Il recente miglioramento delle metodiche d'imaging non invasivo (PET-CT, EUS e IDUS) ha ridimensionato il suo ruolo. In uno studio di 175 pazienti con pCCA giudicati resecabili dall'imaging e sottoposti a laparoscopia di stadiazione, solo nel 14% la malattia avanzata ha evitato laparotomie non necessarie e nel 32% la non resecabilità fu identificata dalla laparoscopia: tali basse percentuali probabilmente dipendono dal miglioramento delle metodiche di imaging nell'ultimo periodo [Ruys 2011]. Ulteriori studi sono necessari per dimostrare i benefici attuali della laparoscopia di stadiazione. Un possibile algoritmo diagnostico-terapeutico è suggerito nelle Tabelle 7,8.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	L'US addominale dovrebbe essere considerata come l'indagine di primo livello nei pazienti con sospetta ostruzione delle vie biliari. (Pasanen 1993)	<b>Positiva forte</b>
<b>BASSA</b>	I pazienti con sospetto pCCA dovrebbero essere considerati per una RM/MRCP e una MDTC che sono complementari e forniscono la valutazione della resecabilità e la stadiazione prechirurgica. (Romagnuolo 2003)	<b>Positiva forte</b>
<b>BASSA</b>	La RM combinata con MRCP dovrebbe essere considerata come modalità di imaging di scelta dopo l'US, tuttavia, per evidenziare la presenza di metastasi, dovrebbe essere eseguita una TC toraco-addominale e pelvica con mezzo di contrasto in tutti i pazienti, in particolare nei pazienti candidati alla chirurgia (Romagnuolo 2003)	<b>Positiva forte</b>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	La MRCP dovrebbe essere considerata in prima intenzione rispetto alla colangiografia diretta. (Otto 2004)	<b>Positiva forte</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	Nei pazienti con pCCA la stadiazione e la valutazione di resecabilità delle lesioni maligne ilari dovrebbe valutata dalle metodiche di imaging in assenza di stent biliari (Akamatsu 2011, Kim 2009, Masselli 2008, Sakamoto 1998)	<b>Positiva forte</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	Nei pazienti con pCCA le metodiche di colangiografia diretta (PTC – ERCP) dovrebbero essere riservate alla diagnosi istologica o per la decompressione terapeutica delle vie biliari in caso di colangite o per il posizionamento dello stent nei casi non resecabili (Hekimoglu 2008)	<b>Positiva forte</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	Nei pazienti con pCCA una laparoscopia può essere presa in considerazione per escludere o confermare metastasi peritoneali occulte, che controindicano l'intervento chirurgico. (Rerknimitr 2013)	<b>Positiva debole</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	Nei pazienti con pCCA la conferma istologica e/o citologica all'ERCP, la laparoscopia o la laparotomia possono essere considerate quando venga ritenuta opzione di necessità (Kubota 1993)	<b>Positiva debole</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	In considerazione del rischio di seeding tumorale, l'eleggibilità al trattamento chirurgico dovrebbe essere stabilita prima di una biopsia percutanea o EUS-guidata. (Kubota 1993)	<b>Positiva forte</b>

#### 4.9 Colangiocarcinoma Distale (dCCA):stadiazione

Il primo sistema di classificazione che ha assegnato una definizione per il dCCA separato dal pCCA è la 7° edizione della classificazione AJCC/UICC, recentemente aggiornata all'8° edizione, (Tabella 7) e ciò è un passo importante, perché sono state dimostrate differenze tra queste due forme extraepatiche di CCA. Ad esempio, la profondità d'invasione duttale e l'invasione del pancreas sono significativamente più comuni nei dCCA [Sakamoto 2005]. Per il dCCA la profondità di invasione, le metastasi linfonodali, l'invasione perineurale e vascolare microscopica così come l'invasione del pancreas, e la resezione R0 sono risultati predittori significativi di sopravvivenza [Hong 2009, Murakami 2007]. La diffusione metastatica linfonodale differisce tra i tre tipi di CCA ed è osservata più comunemente nei dCAA [Yoshida 2003]. Diversi studi hanno suggerito che il numero di linfonodi patologici è un fattore prognostico indipendente; più di due linfonodi metastatici sono predittivi di prognosi peggiore. Lo stadio T della classificazione AJCC distingue tumori in base alla profondità d'invasione.

La stadiazione linfonodale del dCCA ha due stadi (N0, N1). Diversamente dai tumori prossimali, la stadiazione linfonodale viene effettuata al momento dell'intervento chirurgico con il campionamento di almeno 12 linfonodi. La TCMD dinamica è essenziale per il primo work-up del dCCA poiché può fornire informazioni riguardanti l'estensione al pancreas, è in grado di rilevare la malattia metastatica e più, nelle immagini in fase arteriosa e portale può rappresentare il coinvolgimento arterioso e portale [Slattery 2006], ma può sottovalutare l'estensione tumorale che si sviluppa longitudinalmente lungo i dotti e nel peritoneo. Prima dell'intervento chirurgico sono tipicamente richieste immagini aggiuntive mediante la MRCP e



l'ERCP. Ognuna di queste consente una visualizzazione accurata dell'albero biliare, ma l'ERCP ha l'ulteriore vantaggio di posizionare un drenaggio biliare pre- operatorio e ottenere la citologia della stenosi, mediante brushing o prelievo, per confermare il dCCA. L'aggiunta di EUS con aspirazione con ago sottile (FNA) può essere considerata se la diagnosi è ancora in discussione e nella valutazione accurata delle metastasi linfonodali e lo stato delle strutture vascolari[Razumilava 2013].

#### 4.10 Tumore della colecisti:stadiazione

La stadiazione AJCC/UICC (Tabella 8) mostra il grado di estensione del cancro ed è un dato di fatto che più il cancro è avanzato e più la prognosi peggiora. Tra i fattori TN, il fattore prognostico più importante nel cancro della colecisti avanzato sono le metastasi linfonodali, segnalato come fattore prognostico indipendente sulla base di analisi multivariate[Bartlett 1996, Yamaguchi 2002, Sasaki 2006]. Un altro importante fattore prognostico, così come le metastasi linfonodali, è l'invasione del legamento epatoduodenale. La prognosi a 5 anni dopo resezione chirurgica correla con l'estensione della neoplasia (cfr. stadiazione TNM): i tumori limitati alla mucosa (Stadio I) o alla sottomucosa (Stadio II) sono di solito reperti occasionali durante colecistectomia ed hanno sopravvivenza rispettivamente del 29-50% e del 7% a 5 anni. I tumori che al momento della scoperta hanno infiltrato la parete muscolare della colecisti (Stadio III) hanno sopravvivenza del 3% a 5 anni. Lo stadio IV ha una sopravvivenza media inferiore ad 1 anno e del 2% a 5 anni. I pazienti dovrebbero anche essere sottoposti a studio TC del torace. Una laparoscopia di stadiazione ha un rendimento elevato ed è consigliata prima di una laparotomia per una resezione potenzialmente curativa se non sono documentate metastasi a distanza [Benson 2009]. Per i pazienti che si presentano con ittero, un workup supplementare dovrebbe comprendere una colangiografia per valutare l'invasione epatica e biliare [Benson 2009]. La MRCP è preferibile rispetto all'ERCP o alla PTC, a meno che non sia previsto un intervento terapeutico endoscopico o percutaneo [NCCN 2013]. La colangiografia mediante PTC o ERCP è utile per il campionamento di bile per l'esame citologico ed inoltre è importante perché preliminarmente alla decompressione delle vie biliari in casi d'infiltrazione ostruttiva del coledoco. Anche se il ruolo della PET non è ancora stato definito nella valutazione dei pazienti con cancro della colecisti, prove emergenti indicano che è utile per rilevare la presenza di metastasi a distanza nei pazienti con malattia altrimenti potenzialmente resecabile [Bartlett 2008, Corvera 2008, Kim 2008, Petrowsky 2006].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Prima della chirurgia i pazienti affetti da tumore della colecisti dovrebbero essere considerati per studio TC del torace e a laparoscopia di stadiazione se non sono documentate metastasi a distanza (Benson 2009)	<b>Positiva forte</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	La colangiografia mediante PTC o ERCP può essere considerata per il campionamento di bile per l'esame citologico (Khan 2002)	<b>Positiva debole</b>
<b>MOLTO BASSA</b>	La PET può essere oggetto di considerazione per rilevare la presenza di metastasi a distanza nei pazienti con malattia altrimenti potenzialmente resecabile (Kim 2008)	<b>Positiva debole</b>

## Bibliografia

- Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M.: Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 15:4240e62,2009
- Alvaro D Crocetti E, Ferretti S, et al.: Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. *Dig LiverDis* 42: 490–495,2010
- Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, et al.: Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the “Cholangiocarcinoma” committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Dig Liver Dis* 43: 60–65,2011
- Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, et al.: Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 8:90–97,2004
- Asayama Y, Tajima T, Okamoto D, et al.: Imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Eur J Radiol* 75: e120–e125,2010
- Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, et al.: Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology* 238:150–155,2006
- Bartlett DL, Ramanathan RK, Ben-Josef E.: Cancers of the biliary tree. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins 1156–1186,2008
- Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, et al.: NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 7(4):350-91,2009
- Blechacz B, Gores GJ.: Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 48: 308–321,2008
- Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al.: Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8: 512–522,2011
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010
- Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 60(6):1268-89, 2014J
- Bruix J, Sherman M.: American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53(3):1020-1022,2011
- Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, et al.: Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2: 407-416,2010
- Cha JM, Kim MH, Jang SJ: Early bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 13: 3409–3416,2007
- Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, et al.: Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 48:1106e17,2008
- Cho ES, Park MS, Yu JS, et al.: Biliary ductal involvement of hilar cholangiocarcinoma: multidetector computed tomography versus magnetic resonance cholangiography. *J Comput Assist Tomogr* 31: 72–78,2007
- Choi BI, Lee JM, Han JK.: Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 29: 548–557, 2004
- Choi SH, Han JK, Lee JM, et al.: Differentiating malignant from benign common bile duct stricture with multiphasic helical CT. *Radiology* 236:178–183,2005
- Chong YS, Kim YK, Lee MW, et al.: Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Clin Radiol* 67: 766–773,2012
- Chung YE, Kim MJ, Park YN, et al.: Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 29: 683–700,2009
- De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al.: Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 341: 1368–1378,1999
- DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al.: Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 245:755–762,2007

- Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y et al.: New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 53: 1363–71,2011
- Amin MB American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017
- Elsayes KM, Oliveira EP, Narra VR, et al.: MR and MRCP in the evaluation of primary sclerosing cholangitis: current applications and imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 30: 398–404, 2006
- Eun HW, Kim JH, Hong SS, et al.: Malignant versus benign hepatic masses in patients with recurrent pyogenic cholangitis: MR differential diagnosis. *Abdom Imaging* 37: 767–774, 2012
- Farges O, Fuks D, Le Treut YP, et al.: AJCC
- 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: by the AFC-IHCC-2009 study group. *Cancer* 117: 2170–2177, 2011
- Franquet T, Montes M, Ruiz de Azua Y et al.: Primary gallbladder carcinoma: imaging findings in 50 patients with pathologic correlations. *Gastrointest Radiol* 16: 146–150, 1991.
- Gakhal MS, et al.: Multimodality imaging of biliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 18: 225–239, vii–viii, 2009
- Galassi M, Iavarone M, Rossi S, et al.: Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int* 33: 771–779, 2013
- Gore RM, Shelhamer RP: Biliary tract neoplasms: Diagnosis and staging. *Cancer Imaging* 7: S15–S23, 2007
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 33: 1247–1254, 2009
- Han JK, Choi BI, Kim AY, et al.: Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics* 22: 173–87, 2002
- Han JK, Lee JM.: Intrahepatic intraductal cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 29: 558–564, 2004
- Hwang J, Kim YK, Park MJ, et al.: Differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 36: 881–89, 2012
- Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, et al.: Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 58: 1188–1193, 2013
- Itai Y, Araki T, Furui S et al.: Computed tomography of gallbladder carcinoma. *Radiology* 137: 713–718, 1980
- Jarnagin W, Winston C.: Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *HPB (Oxford)* 7(4): 244–251, 2005
- Jeong HT, Kim MJ, Chung YE, et al.: Gadoxetate disodium-enhanced MRI of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinomas: imaging-histologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 201(4): W603–611, 2013
- Johnson SR, Kelly BS, Pennington LJ, et al.: A single center experience with extrahepatic cholangiocarcinomas. *Surgery* 130: 584–590, 2001
- Joo I, Lee JM.: Imaging bile duct tumors: pathologic concepts, classification, and early tumor detection. *Abdom Imaging* 38: 1334–1350, 2013
- Kang Y, Lee JM, Kim SH, et al.: Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images. *Radiology* 264: 751–760, 2012;
- Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al.: British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 61(12): 1657–69, 2012
- Khan SA, Miras A, Pelling M, et al.: Cholangiocarcinoma and its management. *Gut*, 2007; 56: 1755–56
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al.: Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366: 1303–14, 2005
- Kim H, Lim JH, Jang KT, et al.: Morphology of intraductal papillary neoplasm of the bile ducts. *Abdom Imaging* 36: 438–446, 2011
- Kim HJ, Lee JM, Kim SH, et al.: Evaluation of the longitudinal tumor extent of bile duct cancer: value of adding gadolinium-enhanced dynamic imaging to unenhanced images and magnetic resonance cholangiography. *J Comput Assist Tomogr* 31: 469–474, 2007
- Kim JE, Lee JM, Kim SH, et al.: Differentiation of intraductal growing-type cholangiocarcinomas from nodular-



type cholangiocarcinomas at biliary MR imaging with MR cholangiography. *Radiology* 257: 364–372,2010

- Kim JH, Byun JH, Lee SJ, et al.: Differential diagnosis of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and periductal infiltrating cancer in the common bile duct at dynamic CT, endoscopic retrograde cholangiography and MR cholangiography. *Eur Radiol* 22: 2502–2513,2012
- Kim JH, Kim TK, Eun HW, et al.: CT findings of cholangiocarcinoma associated with recurrent pyogenic cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 187:1571–1577,2006
- Kim MJ, Choi JY, Chung YE: Evaluation of biliary malignancies using multidetector-row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 34:496–505,2010
- Kim NR, Lee JM, Kim SH, et al.: Enhancement characteristics of cholangiocarcinomas on multiphase helical CT: emphasis on morphologic subtypes. *Clin Imaging* 32: 114–120,2008
- Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al.: Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphase CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern–correlation with clinicopathologic findings. *Radiology* 260: 148–157,2011
- Kim SH, Lee CH, Kim BH, et al.: Typical and atypical imaging findings of intrahepatic cholangiocarcinoma using gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 36: 704–709,2012
- Kim YJ, Yun M, Lee WJ, et al.: Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 1467–1472,2003
- Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 38: 241-56,1965
- Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V et al.: Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocytes phenotypes. *Hepatology* 55: 1876–1888,2012
- Lan BY, Kwee SA, Wong LL.: Positron emission tomography in hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review. *Am J Surg* 204: 232–41,2012
- Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al.: Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology* 239: 113–121,2006
- Lee JW, Han JK, Kim TK, et al.: CT features of intraductal intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 175: 721–725,2000
- Lee M, Banerjee S, Posner MC, et al.: Distal extrahepatic cholangiocarcinoma presenting as cholangitis. *Dig Dis Sci* 55: 1852–1855,2010
- Lee WJ, Lim HK, Jang KM, et al.: Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnoses. *Radiographics* 21: S97–S116,2001
- Li R, Zhang X, Ma KS, et al.: Dynamic enhancing vascular pattern of intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: the influence of chronic hepatitis and cirrhosis. *Abdom Imaging* 38:112–119, 2013
- Lim JH, Kim MH, Kim TK, et al. Papillary neoplasms of the bile duct that mimic biliary stone disease. *Radiographics* 23: 447–455,2003
- Lim JH, Kim YI, Park CK.: Intraductal mucosal-spreading mucin-producing peripheral cholangiocarcinoma of the liver. *Abdom Imaging* 25: 89–92,2000
- Lim JH, Park CK.: Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 29: 540–547,2004
- Lim JH, Yi CA, Lim HK, et al.: Radiological spectrum of intraductal papillary tumors of the bile ducts. *Korean J Radiol* 3: 57–63,2002
- Lim JH.: Cholangiocarcinoma:morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 181: 819 – 827,2003
- Maetani Y, Itoh K, Watanabe C, et al.: MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 176: 1499-1507,2001

- Marsh Rde W, Alonzo M, Bajaj S et al: Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part I: diagnosis-clinical staging and pathology. *J Surg Oncol*. 106(3):332-8,2012
- Matos C, Serrao E, Bali MA.: Magnetic resonance imaging of biliary tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 18:477-496,2010
- Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M.: The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 16:343-368,2007
- Miyakawa S, Ishihara S, Takada T et al.: Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:7-14,2008
- Morris-Stiff G, Bhati C, Olliff S, et al.: Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: a 24-year experience. *Dig Surg* 25:126-132,2008
- Motosugi U, Ichikawa T, Nakajima H, et al.: Cholangiolocellular carcinoma of the liver: imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 33: 682-688,2009
- Nakanuma Y, Leong AS, Sripta B, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 158-183,2000
- Nakanuma Y, Minato H, Kida T, et al. : Pathology of cholangiocellular carcinoma. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, et al. *Primary liver cancer in Japan*. Tokyo, Japan: Springer-Verlag; 39-50,1994
- Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, et al.: Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatol Res* 38:325-334,2008
- Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al.: Pathological classification of Intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2: 419-427,2010
- Nakanuma Y, Sato Y.: Cystic and papillary neoplasm involving peribiliary glands: a biliary counterpart of branch-type intraductal papillary mucinous neoplasm? *Hepatology* 55: 2040-2041,2012
- Nakanuma Y.: A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 60: 419-429,2010
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al.: Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224:463-473,1996
- Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN et al.: A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 16: 14-22,2009
- NCCN Guidelines2013
- Ohtani T, Shirai I, Tsukada K et al.: Carcinoma of the gallbladder: CT evaluation of lymphatic spread. *Radiology* 189:875-881,1993
- Park MS, Kim TK, Kim KW, et al.: Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology* 233: 234-240,2004
- Patel T.: Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3: 33-42,2006
- Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD.: Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 54: 1842-1852,2011
- Razumilava N, Gores GJ.: Cholangiocarcinoma. *Lancet* 383: 2168-79,2014
- Razumilava N, Gores GJ.: Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 11:13-21,2013
- Rimola J, Forner A, Reig M, et al.: Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 50: 791-798,2009
- Rossman MD, Friedman AC, Radecki PD et al.: MR imaging of gallbladder carcinoma. *AJR* 148:143-144,1987
- Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y et al.: Early detection of extrahepatic bile-duct carcinomas in the nonicteric stage by using MRCP followed by EUS *Gastrointest Endosc* 70(1):29-36,2009

- Saifuku Y, Yamagata M, Koike T, et al.: Endoscopic ultrasonography can diagnose distal biliary strictures without a mass on computed tomography. *World J Gastroenterol* 16(2):237-244,2010
- Sainani NI Catalano OA, Holalkere NS, et al.: Cholangiocarcinoma: current and novel imaging techniques. *Radiographics* 28: 1263–1287,2008
- Schulick RD.: Primary sclerosing cholangitis: detection of cancer in strictures. *J Gastrointest Surg* 12:420–422, 2008
- Sempoux C, Jibara G, Ward SC, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology. *Semin Liver Dis* 31: 49–60,2011
- Seyama Y, Makuuchi M.: Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 13: 1505–1515, 2007
- Shetty AS, Fowler KJ, Brunt EM et al.: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: what the radiologist needs to know about biphenotypic liver carcinoma. *Abdom Imaging* 39(2): 310–322,2014
- Shimada K, Sano T, Sakamoto Y et al.: Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 31: 2016–2022,2007
- Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP et al.: Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr* 3(1): 18-34,2014
- Sugita R.: Magnetic resonance evaluations of biliary malignancy and condition at high-risk for biliary malignancy: Current status. *World J Hepatol* 5: 654–665,2013
- Tabata T, Kamisawa T, Hara S, et al.: Differentiating immunoglobulin g4-related sclerosing cholangitis from hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 7: 234–238,2013
- Tamada K, Ushio J, Sugano K: Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2: 203–216,2011
- Tsuchiya Y: Early carcinoma of the gallbladder: macroscopic features and US findings. *Radiology* 179:171-175, 1991
- Valls C, Gumà A, Puig I et al: Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging*, 25: 490–96,2000
- Vilana R. Forner A, Bianchi L, et al.: Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 51: 2020–2029,2010
- Weiner SN, Koenigsberg M, Morehouse H et al.: Sonography and Computed Tomography in the diagnosis of the carcinoma of the gallbladder. *AJR* 142:735-739,1984
- Weismuller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, et al.: The challenges in primary sclerosing cholangitis–aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 48(Suppl 1): S38–S57,2008
- Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al.: Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 98: 873-5,2006
- Xu HX, Chen LD, Liu LN et al.: Contrast-enhanced ultrasound of intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation with pathological examination. *Br J Radiol* 85:1029–1037,2012
- Yachimski P, Pratt DS.: Cholangiocarcinoma: natural history, treatment, and strategies for surveillance in high-risk patients. *J Clin Gastroenterol* 42:178–190,2008
- Yamamoto Y, Shimada K, Sakamoto Y et al.: Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocellular carcinoma presenting intrahepatic bile duct growth. *J Surg Oncol* 99: 161–165,2009
- Yamasaki S.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10: 288–291,2003
- Yeh HC: Ultrasonography and computed tomography of carcinoma of the gallbladder. *Radiology* 133:167-173, 1979

- Yeh MM.: Pathology of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 1485–1492, 2010
- Furukawa H, Kosuge T, Shimada K, et al.: Small polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 133:735–9,1998
- Kumaran V, Gulati MS, Paul SB, et al.: The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol* 12:1993-1999,2002
- Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, et al.: Multidetector CT of local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation of surgically resected patients according to the TNM System. *AJR* 179:423-428,2002
- Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T.: Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut* 46:250–4,2000
- Azuma T, Yoshikawa T, Araida T, et al.: Differential diagnosis of polypoid lesion of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. *Am J Surg* 181:65–70,2001
- Hirooka Y, Naitoh Y, Goto H, et al.: Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in gallbladder diseases. *Gastrointest Endosc* 48:406–10,1998
- Kim BS, Ha HK, Lee I J, et al.: Accuracy of CT in local staging of gallbladder carcinoma. *Acta Radiol* 43:71-76, 2002
- Levy AD, Murakata LA, Rohrmann Jr. CA: AFIP archives: Gallbladder carcinoma—radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 21:295-314,2001
- Gore RM, Thakrar KH, Newmark GM, et al.: Gallbladder imaging. *Gastroenterol Clin North Am* 39:265–287, ix, 2010
- Sagoh T, Itoh K, Togashi K et al.: Gallbladder carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 174:131-136, 1990
- Kim JH, Kim TK, Eun HW.: Preoperative evaluation of gallbladder carcinoma: efficacy of combined use of MR imaging, MR cholangiography, and contrast-enhanced dual phase three dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 16: 676–84,2002
- Schwartz LH, Black J, Fong Y, et al.: Gallbladder carcinoma: findings at MR imaging with MR cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 26: 405–10,2002
- Vilgrain V.: Staging cholangiocarcinoma by imaging studies. *HPB (Oxford)* 10: 106–109,2008
- Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al.: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 206:57–65,2008
- Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al.: Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 103:1145–1151,2008
- Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al.: Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 45:43–50,2006
- Seo S, Hatano E, Higashi T, et al.: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node metastasis, P-glycoprotein expression, and recurrence after resection in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 143:769– 777,2008
- Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg* 193:384–391,2001
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C.: *TNM Classification of Malignant Tumours (UICC International Union Against Cancer)*. 7th edn. Wiley-Blackwell,2009
- Nathan H, Pawlik TM.: Staging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 26: 269–273,2010
- Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al.: A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer* 92: 2374–2383,2001
- Paul A, Kaiser GM, Molmenti EP, et al.: Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg* 77: 1695–1699,2011

- Park J, Kim MH, Kim KP, et al.: Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver* 3: 298–305,2009
- Zervos EE, Osborne D, Goldin SB, et al.: Stage does not predict survival after resection of hilar cholangiocarcinomas promoting an aggressive operative approach. *Am J Surg* 190: 810–815,2005
- Jarnagin WR, Fong Y, De Matteo RP, et al.: Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234: 507–517,2001
- Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR, et al.: Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 85: 1255–62,2012
- Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH et al.: A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur. J. Surg.* 159: 23–9,1993
- Bloom CM, Langer B, Wilson SR.: Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics* 19: 1199–218,1999
- Choi JY, Kim MJ, Lee JM, et al.: Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol.* 91(5):1448-1457, 2008
- Lalani T, Couto CA, Rosen MP, et al.: ACR Appropriateness Criteria - Jaundice. *J Am Coll Radiol* 10:402-409, 2013
- Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51:1–9,2002
- Chen HW, Pan AZ, Zhen ZJ, et al.: Preoperative evaluation of resectability of Klatskin tumor with 16-MDCT angiography and cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 186:1580–6,2006
- Choi YH, Lee JM, Lee JY, et al.: Biliary malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multidetector-row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 32(3):362-368,2008
- Jung AY, Lee JM, Choi SH, et al.: CT features of an intraductal polypoid mass: differentiation between hepatocellular carcinoma with bile duct tumor invasion and intraductal papillary cholangiocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 30: 173–181,2006
- Lacomis JM, Baron RL, Oliver JH 3rd, et al.: Cholangiocarcinoma: delayed CT contrast enhancement patterns. *Radiology* 203: 98–104,1997
- Tongdee T, Amornvittayachan O, Tongdee R.: Accuracy of multidetector computed tomography cholangiography in evaluation of cause of biliary tract obstruction. *J Med Assoc Thai.* 93(5):566-573,2010
- Bang BW, Jeong S, Lee DH, et al.: Curved planar reformatted images of MDCT for differentiation of biliary stent occlusion in patients with malignant biliary obstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 194(6):1509-1514,2010
- Zandrino F, Benzi L, Ferretti ML, et al.: Multislice CT cholangiography without biliary contrast agent: technique and initial clinical results in the assessment of patients with biliary obstruction. *Eur Radiol* 12: 1155–1161,2002
- Ahmetoglu A, Kosucu P, Kul S, et al.: MDCT cholangiography with volume rendering for the assessment of patients with biliary obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 183: 1327–1332,2004
- Ryoo I, Lee JM, Chung YE et al.: Gadobutrol-enhanced, three-dimensional, dynamic MR imaging with MR cholangiography for the preoperative evaluation of bile duct cancer. *Invest Radiol* 45: 217–224,2010
- Ryoo I, Lee JM, Park HS, et al.: Preoperative assessment of longitudinal extent of bile duct cancers using MDCT with multiplanar reconstruction and minimum intensity projections: comparison with MR cholangiography. *Eur J Radiol* 81: 2020–2026,2012
  
- Zech CJ, Schoenberg SO, Reiser M, et al.: Cross-sectional imaging of biliary tumors: current clinical status and future developments. *Eur Radiol* 14:1174–1187,2004
- Otto G, Romanehsen B, Hoppe-Lotichius M, et al.: Hilar cholangiocarcinoma: resectability and radicality after routine diagnostic imaging. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11: 310–318,2004
- Aloia TA, Charnsangavej C, Faria S et al.: High-resolution computed tomography accurately predicts resectability



in hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 193: 702–706,2007

- Park MS, Lee DK, Kim MJ, et al.: Preoperative staging accuracy of multidetector row computed tomography for extrahepatic bile duct carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 30: 362–367,2006
- Unno M, Okumoto T, Katayose Y, et al.: Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by multidetector row computed tomography. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 14: 434–440,2007
- Watadani T, Akahane M, Yoshikawa T, et al.: Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma using multidetector-row CT: correlation with histopathological findings. *Radiat Med* 26: 402–407,2008
- Choi JY, Lee JM, Lee JY, et al.: Assessment of hilar and extrahepatic bile duct cancer using multidetector CT: value of adding multiplanar reformations to standard axial images. *Eur Radiol* 17: 3130–3138,2007
- Kim HJ, Lee DH, Lim JW, et al.: Multidetector Computed Tomography in the Preoperative Workup of Hilar Cholangiocarcinoma. *Acta Radiol* 50: 845–853,2009
- Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, et al.: The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 227: 405–411,1998
- Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D, et al.: Surgical strategy for bile duct cancer: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2: 94–107,2011
- Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, et al.: MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Eur Radiol* 18: 2213–2221,2008
- Zhang Y, Uchida M, Abe T et al: Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr*, 23: 670–77,1999
- Yeh TS, Jan YY, Tseng JH et al: Malignant perihilar biliary obstruction; magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *Am J Gastroenterol*, 95: 432–40,2000
- Park HS, Lee JM, Choi JY, et al.: Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol*. 190(2):396-405, 2008
- Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, et al.: Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol* 16: 2317–2325,2006
- Cha JH, Han JK, Kim TK et al.: Preoperative evaluation of Klatskin tumor: accuracy of spiral CT in determining vascular invasion as a sign of unresectability. *Abdom Imaging* 25: 500 –507, 2000
- Ashok KS.: Role of MRCP versus ERCP in bile duct cholangiocarcinoma and benign stricture. *Biomed Imaging Interv J* 3:e12e545,2007
- Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, et al.: Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 139:547–57,2003
- Barish MA, Yocel EK, Ferrucci JT.: Magnetic resonance cholangiopancreatography. *New Engl J Med* 341:258–64,1999
- Van Beers BE.: Diagnosis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 10: 87-93,2008
- Lopera JE, Soto JA, Munera F.: Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology* 220:90–6,2001
- Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, et al.: Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24: 155–164,2004
- Muggli D, Müller MA, Karlo C et al.: A simple method to approximate liver size on cross-sectional images using living liver models. *Clin Radiol* 64: 682 – 689,2009
- Masselli G, Gualdi G. Hilar CCA: MRI/MRCP in staging and treatment planning. *Abdom Imaging* 33:444-451, 2008
- Chryssou E, Guthrie JA, Ward J, et al.: Hilar cholangiocarcinoma: MR correlation with surgical and histological findings. *Clin Radiol* 65: 781-788,2010



- Hänninen EL, Pech M, Jonas S, et al.: Magnetic resonance imaging including magnetic resonance cholangiopancreatography for tumor localization and therapy planning in malignant hilar obstructions. *Acta Radiol* 46:462-470, 2005
- Lee MG, Park KB, Shin YM et al: Preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma with contrast-enhanced three-dimensional fast imaging with steady-state precession magnetic resonance angiography: comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *World J Surg*, 27: 278–83,2003
- Ariff B, Lloyd CR, Khan S, et al.: Imaging of liver cancers. *World J Gastroenterol* 15:1289-300,2009
- Maccioni F, Martinelli M, Al Ansari N, et al. Magnetic resonance cholangiography: past, present and future. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14:721e5,2010
- Hayashi S, Miyazaki M, Kondo Yet al.: Invasive growth patterns of hepatic hilar ductal carcinoma. A histologic analysis of 18 surgical cases. *Cancer* 73:2922–238,1994
- Chung YE, Kim MJ, Park YN, et al.: Staging of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Radiol* 18: 2182–2195, 2008
- Weber A, Schmid RM, Prinz C.: Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 14: 4131–4136,2008
- Slattery JM, Sahani DV.: What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? *Oncologist* 11: 913–922,2006
- Costamagna G, Familiari P, Marchese M, et al.: Endoscopic biliopancreatic investigations and therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 22(5):865-881,2008
- Aronson N, Flamm CR, Mark D, et al.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. (50):1-8,2002
- Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al.: MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis*. 9(3):162-169,2008
- Saad WEA, Wallace MJ, Wojak JC, et al.: Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Transhepatic Cholangiography, Biliary Drainage, and Percutaneous Cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol* 21:789–795,2010
- Zhimin G, Noor H, Jian-Bo Z, et al.: Advances in diagnosis and treatment of hilar CCA --a review. *Med Sci Monit* 19:648-656,2013
- Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, et al.: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10.000 cases. *Gastroenterology* 70:314–320,1976
- Krishna NB, Mehra M, Reddy AV, et al.: EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics. *Gastrointest Endosc*. 70(1):70-79,2009
- Maranki J, Hernandez AJ, Arslan B, et al.: Interventional endoscopic ultrasound-guided cholangiography: long-term experience of an emerging alternative to percutaneous transhepatic cholangiography. *Endoscopy*. 41(6):532-538,2009
- Chen WX, Xie QG, Zhang WF, et al.: Multiple imaging techniques in the diagnosis of ampullary carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 7(6):649-653,2008
- Savader SJ, Lynch FC, Radvany MG, et al.: Single-specimen bile cytology: a prospective study of 80 patients with obstructive jaundice. *J Vasc Interv Radiol* 9:817–821,1998
- Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al.: Diagnostic yield of bile duct brushings for CCA in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 79:783-789,2014
- Curcio G, Traina M, Mocciaro F, et al.: Intraductal aspiration: a promising new tissue-sampling technique for the diagnosis of suspected malignant biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 75:798–804,2012
- Gonda TA, Glick MP, Sethi A, et al.: Polysomy and p16 deletion by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of indeterminate biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 75:74e9,2012
- Jung GS, Huh JD, Lee SU, et al.: Bile duct: analysis of percutaneous transluminal forceps biopsy in 130 patients suspected of having malignant biliary obstruction. *Radiology* 224:725–730,2002

- Xing GS, Geng JC, Han XW, et al.: Endobiliary brush cytology during percutaneous transhepatic cholangiodrainage in patients with obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4:98–103,2005
- Savader SJ, Prescott CA, Lund GB, et al.: Intraductal biliary biopsy: comparison of three techniques. *J Vasc Interv Radiol* 7:743–750,1996
- Kim CS, Han YM, Song HY, et al.: Percutaneous transhepatic biliary biopsy using gastrofiberscopic biopsy forceps. *J Korean Med Sci* 7:325–332,1992
- Donald JJ, Fache JS, Burhenne HJ.: Percutaneous transluminal biopsy of the biliary tract. *Can Assoc Radiol J* 44:185–188,1993
- Tsai CC, Mo LR, Chou CY, et al.: Percutaneous transhepatic transluminal forceps biopsy in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 44:770–773,1997
- Terasaki K, Wittich GR, Lycke G, et al.: Percutaneous transluminal biopsy of biliary strictures with a biptome. *AJR Am J Roentgenol* 156:77–78,1991
- Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachuek T et al.: Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 28(4):593-607,2013
- Weber A, von Weyhern C, Fend F et al.: Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 14: 1097–101,2008
- Kubota Y, Takaoka M, Tani K et al.: Endoscopic transpapillary biopsy for diagnosis of patients with pancreaticobiliary ductal strictures. *Am. J. Gastroenterol.* 88: 1700–4,1993
- Pugliese V, Conio M, Nicolo G et al.: Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. *Gastrointest. Endosc.* 42: 520–6,1995
- Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y et al.: Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest.Endosc.* 62: 374–82,2005
- Shah RJ, Langer DA, Antillon MR et al.: Cholangioscopy and cholangioscopic forceps biopsy in patients with indeterminate pancreaticobiliary pathology. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4:219–25,2006
- Itoi T, Osanai M, Igarashi Y et al.: Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8: 934–8,2010
- Petersen BT.: Cholangioscopy for special applications: primary sclerosing cholangitis, liver transplant, and selective duct access. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 19:579e86,2009
- Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, et al.: Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 74:805e14,2011
- Nimura Y.: Staging of biliary carcinoma: cholangiography and cholangioscopy. *Endoscopy* 25:76–80,1993
- Sakata J, Shirai Y, Wakai T, et al.: Catheter tract implantation metastases associated with Percutaneous biliary drainage for extrahepatic CCA. *World J Gastroenterol* 11:7024–7027,2005
- Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, et al.: Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in CCA. *Br J Surg* 97:1860–1866,2010
- Ross WA, Wasan SM, Evans DB, et al.: Combined EUS with FNA and ERCP for the evaluation of patients with obstructive jaundice from presumed pancreatic malignancy. *Gastrointest Endosc.* 68(3):461-466,2008
- Krishna NB, LaBundy JL, Saripalli S, et al.: Diagnostic value of EUS-FNA in patients suspected of having pancreatic cancer with a focal lesion on CT scan/MRI but without obstructive jaundice. *Pancreas.* 38(6):625-630, 2009
- Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S et al.: Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest. Endosc.* 73: 71–8,2011
- Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT et al.: EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am. J. Gastroenterol.* 99: 45–51,2004

- Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2: 209–13,2004
- DeWitt J, Misra VL, Leblanc JK et al.: EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest. Endosc.* 64: 325–33,2006
- Weynand B, Deprez P.: Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in biliary and pancreatic diseases: pitfalls and performances. *Acta Gastroenterol Belg* 67:294e300,2004
- Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, et al.: Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)* 13:356–60, 2011
- Levy MJ, Heimbach JK, Gores GJ.: Endoscopic ultrasound staging of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 28: 244–52,2012
- Tamada K, Tomiyama T, Wada S, et al.: Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *Gut* 50:326–331,2002
- Kim HM, Park JY, Kim KS, et al.: Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar CCA. *J Gastroenterol Hepatol* 25:286-292,2010
- Kluge R, Schmidt F, Caca K et al.: Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 33: 1029–35,2001
- Martin RC 2nd, Fong Y, DeMatteo RP et al.: Peritoneal washings are not predictive of occult peritoneal disease in patients with hilar cholangiocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 193: 620–5,2001
- Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y et al.: Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann. Surg.* 235: 392–9,2002
- Tilleman EH, de Castro SM, Busch OR et al.: Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *J. Gastrointest. Surg.* 6: 426–30; discussion 430–1,2002
- Connor S, Barron E, Wigmore SJ et al.: The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 9: 476–80,2005
- Goere D, Waghlikar GD, Pessaux P et al.: Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg. Endosc.* 20: 721–5,2006
- Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, et al.: Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Ann Surg Oncol* 18: 2647-2653,2011
- Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, et al.: Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. *Surgery* 137:396–402, 2005
- Hong SM, Pawlik TM, Cho H, et al.: Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma. *Surgery* 146: 250–257,2009
- Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, et al.: Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 95: 207–212,2007
- Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A et al.: Lymphatic spread differs according to tumor location in extrahepatic bile duct cancer. *Hepatogastroenterology* 50: 17–20,2003
- Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, et al.: Long-term results after resection for gallbladder cancer: implications for staging and management. *Ann Surg* 224:639–46,1996
- Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, et al.: Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 89:1130–6,2002
- Sasaki E, Nagino M, Ebata T, et al.: Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with gallbladder carcinoma. *Ann Surg* 244:99–105,2006

## 5. Chirurgia

### 5.1 Colangiocarcinoma intraepatico (iCCA)

La resezione epatica rappresenta l'unica chance di sopravvivenza a distanza per il paziente con colangiocarcinoma intraepatico (ICC) [Benson 2017, Miyazaki 2015, Valle 2016, Weber 2015], con percentuali di sopravvivenza a 5 anni tra il 10 e il 40% dopo resezione [Bridgewater 2014, Weber 2015]. L'inchiesta nazionale Francese presentata al Congresso dell'Associazione Francese di Chirurgia (AFC) del 2009 ha evidenziato una significativa differenza di sopravvivenza tra i 589 pazienti resecati e 79 pazienti non resecati, con sopravvivenze a 1, 3 e 5 anni rispettivamente del 76, 51, 33% e 29, 3, 0% [Regimbeau 2009]. La stessa inchiesta ha evidenziato un significativo miglioramento della prognosi a distanza con percentuali di sopravvivenza a 3 e 5 anni del 20% in più dopo resezioni con margine negativo (R0) rispetto a resezioni con margine positivo (R1) [Regimbeau 2009] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**). Resezioni epatiche maggiori o estese sono spesso necessarie per ottenere resezioni R0 [Benson 2017]. Sfortunatamente, solo il 20–40% dei pazienti risulta resecabile al momento della diagnosi [Benson 2017]. I criteri generali di non resecabilità includono la presenza di metastasi polmonari, peritoneali e ai linfonodi extra-regionali (para-aortici ed extraperitoneali) [Benson 2017, Miyazaki 2015, Weber 2015]. La laparoscopia esplorativa, associata all'ecografia epatica intra-operatoria, non è raccomandabile di routine a tutti i pazienti potenzialmente resecabili [Bridgewater 2014], ma è condivisibile in pazienti con alto rischio di malattia più avanzata [Weber 2015]. Esistono diversi e riconosciuti fattori prognostici negativi, le dimensioni  $\geq 5$  cm, le lesioni multiple, la presenza di metastasi linfonodali, l'invasione perineurale e vascolare, che tuttavia non controindicano la resezione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	La resezione epatica con margini negativi (R0) dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico resecabile (Regimbeau 2009)	<b>Positiva forte</b>

• **Nei pazienti con colangiocarcinoma resecabile è consigliabile la linfoadenectomia regionale?**

Nonostante nelle serie chirurgiche occidentali multicentriche la linfoadenectomia sia eseguita in una percentuale variabile dal 41.5% al 72% [De Jong 2011, Ribero 2012], la linfoadenectomia regionale è indicata per una corretta stadiazione del paziente [Benson 2017, Valle 2016, Weber 2015]. Questa include i linfonodi ilari, del peduncolo epatico (pericoledocici, periportal, periarteriosi), dell'arteria epatica comune fino al tripode celiaco e retroduodenali superiori. Nel caso di un colangiocarcinoma intraepatico a sede nell'emifegato sinistro devono essere incluse le stazioni linfonodali della piccola curvatura gastrica. La presenza o meno di metastasi linfonodali è riconosciuto come tra i più importanti fattori prognostici e pertanto la linfoadenectomia è fondamentale per lo staging del paziente. Lo studio multicentrico italiano [Ribero 2012] ha evidenziato percentuali di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni significativamente inferiori in 160 pazienti con metastasi linfonodali (N1) rispetto a 251 pazienti senza metastasi linfonodali (N0), rispettivamente del 70.5, 22.4, 15.9% e 85.6, 57.3, 38.2% ( $p < 0.001$ ). Il valore prognostico dello status linfonodale è stato confermato in un recente studio multicentrico [Bagante 2017] in cui sono stati analizzati 317 pazienti, tutti sottoposti a linfoadenectomia con asportazione di almeno 6 linfonodi regionali, segnalato come valore minimo limite per una corretta stadiazione del paziente con colangiocarcinoma intraepatico nell'ultima edizione del TNM [Amin 2017].

In questo studio, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 54.9% per i pazienti N0 versus 15.2% per i pazienti N1 ( $p < 0.001$ ) [Bagante 2017] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	La linfoadenectomia regionale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico reseccabile (Bagante 2017)	<b>Positiva debole</b>

## 5.2. Colangiocarcinoma extraepatico (ECC)

La resezione chirurgica con margini negativi (R0) associata a linfoadenectomia regionale rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo nei pazienti con neoplasia reseccabile [Mansour 2015]. Il tipo di intervento è correlato alla sede della neoplasia: duodenocefalopancreasectomia (DCP) per tumori del terzo medio e terzo distale della via biliare principale (VBP) e resezione della convergenza biliare con la VBP associata a resezione epatica maggiore e caudectomia per tumori dell'ilo epatico o peri-ilari (pCCA) [Benson 2017, Regimbeau 2009, Valle 2016]. In rari casi è possibile considerare la resezione isolata della VBP per tumori del terzo medio della VBP [Valle 2016]. Una resezione epatica associata a DCP può essere indicata per colangiocarcinomi diffusi della VBP, ma in considerazione dei pochi dati presenti in letteratura, della complessità dell'intervento chirurgico e dell'elevato rischio operatorio e di complicanze post-operatorie, risulta attualmente un intervento non eseguito di routine in Occidente. In letteratura sono riportate percentuali di sopravvivenza a 5 anni dal 20 al 42% nei pazienti con colangiocarcinoma dell'ilo e dal 16 al 52% nei pazienti con colangiocarcinoma della via biliare distale [Benson 2017].

Nell'inchiesta nazionale Francese dell'AFC del 2009 [Regimbeau 2009] si è evidenziata una significativa differenza di sopravvivenza tra i 595 pazienti resecati e 115 pazienti non resecati per tumore peri-ilare, con sopravvivenze a 5 anni rispettivamente del 45% e 16% ( $p=0.0001$ ). Lo stesso studio ha inoltre evidenziato una significativa differenza di sopravvivenza a 3 e 5 anni nei pazienti resecati con margini negativi (R0), rispetto a pazienti con margini positivi (microscopico: R1 e macroscopico: R2) rispettivamente del 55, 40% per gli R0, 39, 26% per gli R1 e 0% per gli R2 ( $p=0.0001$ ) [Regimbeau 2009].

Un recente studio sui pazienti con colangiocarcinoma intraepatico, peri-ilare, e distale valutati alla Mayo Clinic in Florida dal 1992 al 2010 [Waseem 2017] ha evidenziato il miglioramento della sopravvivenza mediana dopo chirurgia nei pazienti con colangiocarcinoma distale rispetto ai non trattati (21.9 mesi vs 6.8 mesi); un ulteriore miglioramento della sopravvivenza mediana è stato ottenuto con l'integrazione della chemioterapia (34.3 mesi) e della chemio e radioterapia (69.1 mesi). Una recente meta-analisi con inclusione di 9 studi e analisi di 959 pazienti per valutazione dell'impatto prognostico del margine di resezione, ha evidenziato una significativa differenza di sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti R1 e R0 rispettivamente del 15.1 % (18/119) e 40.8 % (343/840), (RR 2.11; IC 95 % 1.36–3.30;  $P = 0.001$ ) [Wellner 2017] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

I criteri di non reseccabilità generali includono la presenza di metastasi epatiche, polmonari, peritoneali e ai linfonodi extra-regionali (para-aortici ed extraperitoneali) Figura3 e Figura4.



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	Nei pazienti affetti da colangiocarcinoma extraepatico potenzialmente resecabile, dovrebbe essere presa in considerazione la resezione chirurgica, in relazione alla sede della neoplasia, con margini negativi (R0) e linfadenectomia (Wellner 2017)	<b>Positiva forte</b>

- *Nei pazienti con colangiocarcinoma peri-ilare non resecabile è consigliabile il trapianto?*

Il trapianto in combinazione con un trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante è stato indicato come opzione potenzialmente curativa in pazienti selezionati con malattia localmente avanzata, senza metastasi linfonodali o disseminate con percentuali di sopravvivenza a 5 anni variabili dal 25 al 42% [Benson 2017]. Nel 2005 Rea DJ et al, ha descritto i risultati del rigoroso protocollo applicato dal 1993 dalla Divisione dei Trapianti della Mayo Clinic di Rochester (MN, USA) che prevedeva Radioterapia esterna, Brachiterapia, Esplorazione Chirurgica, Chemioterapia e in ultimo il Trapianto: dei 71 pazienti selezionati, i 38 pazienti trapiantati hanno avuto una percentuale di recidiva a 5 anni del 12% con sopravvivenza a 1,3 e 5 anni rispettivamente del 92, 82 e 82% [Rea 2005]. Successivamente uno studio multicentrico statunitense ha confermato eccellenti risultati con sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 65% in pazienti con colangiocarcinoma periilare non resecabile [Darwish 2012] (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*). Il trapianto, tuttavia, attualmente non rappresenta lo standard terapeutico, ma è da valutare esclusivamente in centri specialistici e in corso di studi clinici.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Il trapianto non dovrebbe essere preso in considerazione come standard di cura per pazienti con neoplasia dell'ilo localmente avanzata. (Darwish 2012)	<b>Negativa debole</b>

### 5.3 Tumore della colecisti

La resezione chirurgica con margini negativi (R0) è l'unico trattamento in grado di offrire una possibilità di cura del tumore della colecisti [Benson 2017, Jayaraman 2010, Valle 2016]. Il trattamento chirurgico dipende dallo stadio della neoplasia. Nella pratica clinica ci si può trovare davanti alle seguenti situazioni: 1) riscontro incidentale all'esame istologico dopo colecistectomia; 2) riscontro incidentale nel corso dell'intervento di colecistectomia; 3) evidenza all'imaging preoperatorio di sospetto tumore della colecisti in assenza di sintomi; 4) riscontro di neoplasia della colecisti dopo la comparsa di ittero [Benson 2017].

I criteri di non resecabilità assoluti comprendono le metastasi epatiche, peritoneali, linfonodali extraregionali, l'ascite neoplastica, e l'interessamento diffuso del peduncolo epatico. L'infiltrazione del colon, del duodeno o del fegato non rappresentano controindicazioni assolute. La resezione consiste nella resezione epatica dei segmenti IVB-V con colecistectomia "en bloc" nei casi non avanzati [Valle 2016], ma l'estensione della resezione può arrivare fino all'epatectomia destra allargata con resezione della VBP nei casi con neoplasia più estesa e in cui il trattamento chirurgico è sovrapponibile ai pazienti con colangiocarcinoma peri-ilare.



Alla resezione epatica deve essere associata la resezione del moncone del dotto cistico fino all'ottenimento di un margine negativo (R0), la asportazione della placca ilare e la linfadenectomia regionale [Blumgart 2007]; la resezione della VBP è consigliata in caso di infiltrazione neoplastica così da ottenere una resezione R0 [Regimbeau 2009]. Fattori prognostici negativi sono, il  $pT \geq 2$ , la presenza di una colecistite al momento della colecistectomia, le metastasi linfonodali, il grading, e in particolare il residuo neoplastico al momento del reintervento per neoplasia incidentale della colecisti [Butte 2014, Clemente 2012, D'Angelica 2009, Fuks 2011, Pawlik 2007] (Figura5).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	La resezione epatica con margini negativi (R0), la linfadenectomia e in alcuni casi la resezione della via biliare principale, dovrebbero essere presi in considerazione in prima intenzione (Blumgart 2007, Regimbeau 2009)	<b>Positiva forte</b>

- *Nei pazienti con riscontro incidentale di tumore della colecisti pT1b, pT2 e pT3 dopo colecistectomia è indicato il re-intervento?*

Teoricamente nel tumore in situ (Tis) e nel tumore pT1a, con margine del dotto cistico indenne da neoplasia, la colecistectomia può essere ritenuta un trattamento sufficiente poichè la sopravvivenza dopo la semplice colecistectomia è prossima al 100% [Benson 2017, Goetze 2008, Isambert 2011]. Nei pazienti con neoplasia incidentale pT1b, pT2 e pT3 è necessario il reintervento che prevede la resezione epatica, la linfadenectomia, la resezione del moncone del dotto cistico ed in alcuni casi la resezione della VBP e dei trami dei trocars usati per la colecistectomia [Miyazaki 2015, Valle 2016]. Il reintervento in questi casi è associato a un aumento significativo della sopravvivenza rispetto ai pazienti con neoplasia allo stesso stadio ma non rioperati (rispettivamente 79% vs 42% a 5 anni ( $p = 0.03$ ) nel pT1b [Goetze 2008], 55% vs 35% a 5 anni ( $p = 0.03$ ) nel pT2 [Goetze 2008] e sopravvivenza fino al 19% a 5 anni dopo reintervento nel pT3 ( $p = 0.04$ ) [Fuks 2011] (*Qualità dell'evidenza BASSA*) Figura6.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	Il re-intervento dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con tumore incidentale della colecisti con pTstage $\geq 1b$ (Fuks 2011, Goetze 2008, Goetze 2008)	<b>Positiva forte</b>

## Bibliografia

- Amin MB, Edge S, Greene F, et al.: AJCC Cancer Staging Manual. Eight Edition – Chapter 23: Intrahepatic Bile duct, 2017
- Bagante F, Spolverato G, Weiss M et al.: Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System. J Gastrointest Surg. 2017

- Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE et al.: NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1. J Natl Compr Canc Netw 15:563-573, 2017
- Bridgewater J, Galle PR, Khan SA et al.: Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 60:1268-89, 2014
- de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC et al.: Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. J Clin Oncol 29:3140-5, 2011
- Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S et al.: Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. J Hepatobiliary Pancreat Sci 22:249-73, 2015
- Regimbeau JM, Pruvot FR, Farges O: Chirurgie del cholangiocarcinomes intrahépatiques, hilaires et vésiculaires. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Rapport présenté au 111<sup>EME</sup> Congrès Français de Chirurgie, 2009
- Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A et al.: Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. Arch Surg 147:1107-13, 2012
- Valle JW, Borbath I, Khan SA et al.: Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 27(suppl 5):v28-v37, 2016
- Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM et al.: Intrahepatic Cholangiocarcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford) 17:669-80, 2015
- Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM et al.: Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. Gastroenterology 143:88-98, 2012
- Mansour JC, Aloia TA, Crane CH et al.: Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford) 17:691-9, 2015
- Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB et al.: Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 242:451-8, 2005
- Waseem D, Tushar P: Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: Management and outcomes. Ann Hepatol 2017 16:133-139 2017
- Wellner UF, Shen Y, Keck T et al.: The survival outcome and prognostic factors for distal cholangiocarcinoma following surgical resection: a meta-analysis for the 5-year survival. Surg Today 47:271-279, 2017
- Blumgart LH: Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 4th edition, Saunders, Philadelphia 2007
- Butte JM, Kingham TP, Gönen M et al.: Residual disease predicts outcomes after definitive resection for incidental gallbladder cancer. J Am Coll Surg 219:416-29, 2014
- Clemente G, Nuzzo G, De Rose AM et al.: Unexpected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a worrisome picture. J Gastrointest Surg 16:1462-8, 2012
- Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP et al.: Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. World J Surg 35:1887-97, 2011
- Goetze TO, Paolucci V: Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. Ann Surg 247: 104-108, 2008
- Goetze TO, Paolucci V: Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. Surg Endosc 22: 2462-5, 2008
- Isambert A, Leux C, Métairie S, et al.: Unsuspected gallbladder cancer: when, why and which reoperation. J Visc Surg 148: 89-97, 2011
- Jayaraman S, Jarnagin WR: Management of gallbladder cancer. Gastroenterol Clin North Am 39:331-42, 2010
- Pawlik TM, Gleisner AL, Viganò L et al.: Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. J Gastrointest Surg 11:1478-87, 2007

#### 5.4 Drenaggio pre-operatorio ed Embolizzazione portale

- *Nei pazienti con pCCA candidati ad intervento chirurgico il drenaggio biliare pre-operatorio è raccomandabile?*

Il drenaggio biliare può essere eseguito per via endoscopica o per via percutanea. Non sono disponibili attualmente trial clinici randomizzati che confrontano questi due tipi di drenaggi ma la maggior parte degli

studi retrospettivi non ha dimostrato differenze significative, sia in termini di riduzione della bilirubinemia che di complicanze [kawakami 2011].

Il panel di esperti concorda sull'opportunità di considerare un approccio percutaneo nelle lesioni intraepatiche ed ilari e considerare l'approccio endoscopico nelle lesioni distali.

L'expertise differente dei diversi Centri condiziona in maniera significativa la modalità di approccio endoscopico/percutaneo.

L'efficacia del drenaggio biliare pre-operatorio è stata analizzata da Farges et al. [Farges 2013] in uno studio retrospettivo multicentrico effettuato su 366 pazienti sottoposti a resezione di pCCA tra il 1997 e il 2008 con annessa epatectomia destra o sinistra e senza resezione della testa del pancreas. Centottanta pazienti (180/366; 49,1%) hanno ricevuto il posizionamento di drenaggio biliare. Nonostante il drenaggio non abbia determinato una significativa variazione della mortalità post-operatoria, una sottoanalisi ha mostrato una diminuzione della mortalità post-operatoria normalizzata per la bilirubina pre-operatoria nei pazienti sottoposti ad epatectomia destra (adjusted OR=0,29; CI 0,11 – 0,77; p= 0,013) ed un aumento della mortalità post-operatoria nei pazienti sottoposti ad epatectomia sinistra (OR=4,06 CI 1,01-16,3; p=0,035). In particolare, la causa di mortalità post-operatoria maggiore nel gruppo sottoposto ad epatectomia destra è stata l'insufficienza epatica mentre nel gruppo sottoposto all'epatectomia sinistra la sepsi; il posizionamento di un drenaggio biliare pre-operatorio dovrebbe dunque essere valutato preferenzialmente in pazienti con massa epatica notevolmente ridotta dopo epatectomia mentre è di scarso beneficio o potenzialmente dannoso in pazienti con massa epatica residua maggiore (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*) (Figura3).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Nel pCCA, il posizionamento di un drenaggio biliare preoperatorio dovrebbe essere considerato nei pazienti selezionati con colangite acuta e nei candidati ad emiepatectomia estesa, nei quali il volume del fegato residuo è insufficiente (<40% del volume totale del fegato). (Farges 2013)	<b>Positiva forte</b>

• ***Nei pazienti candidati con dCCA candidati all'intervento chirurgico il drenaggio biliare pre-operatorio è raccomandabile?***

Nel colangiocarcinoma della via biliare distale (dCCA) il drenaggio biliare pre-operatorio è indicato in pazienti selezionati.

Il drenaggio pre-operatorio di un'ostruzione maligna del coledoco potenzialmente resecabile è indicato nei pazienti candidati a terapia neoadiuvante, nei pazienti con colangite acuta, nei pazienti con intenso prurito, in caso di ittero di lunga durata, con scarso stato nutrizionale e/o insufficienza renale iniziale o ingravescente, o con epatopatie croniche e necessità di chirurgia ritardata (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*) [Farges 2013, Sewnath 2002]. La meta-analisi del 2002 di Sewnath et al. [Sewnath 2002] ha analizzato gli outcome clinici di pazienti sottoposti a diversi tipi di trattamento chirurgico a seconda del posizionamento o meno di stent biliari, senza discriminazione rispetto al metodo usato per il posizionamento. Analizzando 5 RCT per un totale di 312 pazienti (di cui 59 con dCCA) si è osservata una differenza non significativa della mortalità, un minor rischio di complicanze post-operatorie nei pazienti con posizionamento di stent biliare (29,9% vs 41,9%; Peto OR 0,59; CI 0,37–0,94) ed un maggior rischio di complicanze complessive nei pazienti con posizionamento di stent biliare (57,1 % vs 41,9 %; OR 1,99 CI 1,25–3,16). Nella stessa meta-analisi sono stati analizzati 18 studi retrospettivi per un totale di 2853 pazienti di cui 1688 (59%) hanno ricevuto il posizionamento di uno stent biliare; dei 50 dCCA presenti nella seconda meta-analisi, 27 hanno ricevuto posizionamento di stent biliare. Sono stati analizzati gli stessi outcome e l'unico ad aver raggiunto la

significatività è un aumento delle complicanze complessive nei pazienti che hanno ricevuto il posizionamento di uno stent biliare (58,8% versus 42,1%; OR 1,64; CI 1,20 –2,26) (Figura4).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Nel dCCA l'uso routinario del drenaggio preoperatorio prima di una pancreaticoduodenectomia può essere preso in considerazione in casi selezionati: pazienti candidati a terapia neoadiuvante, o con colangite acuta suppurativa, o in pazienti con intenso prurito o intensamente defedati e chirurgia posticipata. (Sewnath 2002, Takada 2002)	<b>Positiva debole</b>

• *Nei pazienti candidati ad intervento chirurgico è indicata l'embolizzazione portale pre-operatoria?*

L'embolizzazione portale (EP) è indicata nei pazienti in cui è programmata una epatectomia destra o una epatectomia destra allargata o una resezione parenchimale > 50-60% del volume totale, con l'obiettivo di prevenire o ridurre il rischio d'insufficienza epatica post-operatoria (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**) [Benson 2014]. Sebbene non esistano studi randomizzati di confronto sul rischio operatorio nei pazienti sottoposti o meno a EP, è evidente dalle serie retrospettive presenti in letteratura una riduzione della mortalità fino a 0-2% nei pazienti resecati dopo EP [Benson 2014]. Al contrario percentuali di mortalità dal 10 al 21% sono riportate dai centri in cui l'indicazione alla EP è posta in caso di volumi di fegato residuo minori del 25-30% (Figura3).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	L'Embolizzazione portale pre-operatoria dovrebbe essere considerata nei pazienti in cui è prevista un'epatectomia destra o più estesa, con una quota di resezione superiore al 50-60% del fegato. (Benson 2014)	<b>Positiva forte</b>

## Bibliografia

- Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abrams TA et al.: Hepatobiliary cancers, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 12:1152-82, 2014
- Farges O, Regimbeau JM, Fuks D et al.: Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. Br J Surg 100:274-83, 2013
- Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M et al.: Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. J Gastroenterol 46:242-8, 2011
- Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y et al.: Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. (Oxford) 11:445-51, 2009
- Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH et al.: A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg 236:17-27, 2002
- Takada T, Amano H, Yasuda H et al.: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 95:168595, 2002

## 6. Terapia adiuvante

### 6.1 Radioterapia adiuvante

#### Colangiocarcinoma intraepatico (ICC)

La resezione chirurgica rimane l'unica opzione curativa per i pazienti con ICC, nonostante l'OS a 5 anni rimanga compresa fra il 25 e il 35%. Il ruolo della CT rimane tuttora dibattuto, mentre un interesse crescente destano le terapie loco-regionali alternative alla chirurgia, sebbene i dati a disposizione siano molto limitati. Il ruolo della RT nei pazienti con ICC non è ancora ben definito, anche perché nella maggior parte degli studi condotti su pazienti con tumori primitivi del fegato, gli ICC rappresentano solo una minoranza. Non vi sono studi randomizzati che abbiano dimostrato un vantaggio nell'utilizzo della RT in questi pazienti, sebbene molti studi retrospettivi monocentrici suggeriscano dei risultati in termini di palliazione e aneddoticamente un miglioramento della sopravvivenza. I risultati più incoraggianti vengono dagli studi di fase I-II sull'impiego della SBRT nei pazienti con malattia non resecabile, recidiva locale o linfonodale di malattia.

- *Nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico sottoposti a resezione è consigliabile un trattamento radioterapico adiuvante?*

Il ruolo della RT adiuvante nel colangiocarcinoma intraepatico è ancora poco definito, in quanto la maggior parte degli studi sono stati condotti su un piccolo numero di pazienti spesso disomogenei e/o affetti da tumori delle vie biliari extraepatiche. Nel 2008 è stata condotta sul Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database un'analisi retrospettiva di 3839 pazienti con ICC, suddivisi in quattro categorie: 1) chirurgia e radioterapia (7%); 2) solo chirurgia (25%); 3) radioterapia esclusiva (10%); 4) nessun trattamento (58%). L'OS mediana è stata significativamente più alta nel gruppo 1, rispetto al gruppo 2 (11 vs 6 mesi,  $p=0.014$ ) e nel gruppo 3 rispetto al gruppo 4 (7 vs 3 mesi,  $p < 0.0001$ ). Il vantaggio maggiore in termini di sopravvivenza è risultato correlato a chirurgia associata alla RT adiuvante, seguito dalla sola chirurgia ed in ultimo dalla sola RT. (Shinohara ET et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Dec 1;72(5):1495-501) (*Qualità dell'evidenza BASSA*) (Figura7).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	Nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico sottoposti a resezione, può essere preso in considerazione un trattamento radioterapico adiuvante (Shinohara 2008)	<b>Positiva debole</b>

#### Colangiocarcinoma extraepatico (ECC)

- *Nei pazienti con colangiocarcinoma extra-epatico sottoposti a resezione è consigliabile un trattamento radioterapico adiuvante?*

Il contributo probabilmente più importante alla definizione del ruolo della radioterapia adiuvante nel colangiocarcinoma potrebbe essere dato dalla metanalisi pubblicata nel 2012 da Anne Horgan e coll. [Horgan 2012], che hanno effettuato una ricerca di letteratura su PubMed e su atti dei congressi ASCO ed ESMO dal 1980 al 2010, identificando 20 studi valutabili, per un totale di 6712 pazienti, di cui 4915 trattati con sola

chirurgia e 1797 con terapia adiuvante. Un solo studio randomizzato era presente. Nella popolazione globale la metanalisi ha rivelato un non significativo miglioramento della sopravvivenza con qualsiasi terapia adiuvante rispetto alla sola chirurgia (OR 0.74, 95% CI: 0.55-1.01,  $p=0.06$ ). Questo beneficio non significativo è stato osservato anche quando le malattie sono state suddivise per sede. L'effetto della terapia adiuvante è risultato dipendente dalla modalità di trattamento, con la chemioterapia (OR 0.39, 95% CI: 0.23-0.66,  $p\leq 0.001$ ) o la radiochemioterapia (OR 0.61, 95% CI: 0.38-0.99,  $p=0.049$ ) più efficaci della radioterapia (OR 0.98, 95% CI: 0.35-1.06,  $p=0.08$ ). Nove studi riportavano la positività linfonodale o dei margini chirurgici. In questi casi è stato osservato un significativo beneficio di qualsivoglia terapia adiuvante. I limiti di questa metanalisi derivano dalla natura stessa degli studi analizzati: quasi tutti retrospettivi, condotti in un arco di tempo di 30 anni e con inevitabili bias di selezione dei pazienti. Inoltre la metanalisi è stata effettuata sulla base dei dati presenti negli articoli pubblicati e non sulle dirette informazioni provenienti dai singoli studi (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

Nello stesso anno, una simile revisione sistematica è stata condotta da Marta Bonet Beltràn e coll. su lavori pubblicati tra il 1995 e il 2008 in cui fosse stata utilizzata radioterapia 3D. Sono stati selezionati 24 studi di RT adiuvante e 35 studi di chirurgia esclusiva. Dieci studi contenevano dati sufficienti per la metanalisi, che ha dimostrato che i pazienti trattati con radioterapia adiuvante hanno un rischio significativamente minore di morte rispetto ai pazienti trattati con sola chirurgia. (HR 0.62, 95% CI 0.48-0.78,  $p<0.001$ ). Il beneficio è stato osservato particolarmente nei pazienti con margini positivi, che erano maggiormente rappresentati tra quelli sottoposti a radioterapia (69% vs. 31%,  $p<0.001$ ) (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

Uno studio SEER sul colangiocarcinoma extraepatico ha analizzato 1491 paziente di cui 473 avevano ricevuto RT adiuvante (Vern-Gross. 2011). La sopravvivenza mediana è stata di 20 mesi, senza un miglioramento della sopravvivenza in assenza di informazioni sullo stato dei margini. I pazienti con metastasi linfonodali avevano una sopravvivenza mediana di 18 mesi rispetto ai 33 mesi dei pazienti con N0 ( $p<0.001$ ). I dati dell'analisi SEER tuttavia vanno interpretati con cautela, per l'incertezza legata ad importanti fattori legati al paziente, in particolare riguardo alle tecniche, dosi e volumi di RT e alle eventuali terapie successive (*Qualità dell'evidenza BASSA*) (Figura7).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	Nei pazienti con colangiocarcinoma extra-epatico sottoposti a resezione (soprattutto se R1) può essere considerato un trattamento radioterapico adiuvante., (Bonet Beltràn 2012, Horgan 2012, Vern-Gross 2011)	<b>Positiva debole</b>

## Colecisti

### *Nei pazienti con tumore della colecisti sottoposti a intervento chirurgico è indicato un trattamento radiante adiuvante?*

La maggior parte degli studi di radioterapia adiuvante nel carcinoma della colecisti sono retrospettivi, spesso basati su ricerche al "Surveillance, Epidemiology, and End Results database", ma in assenza di studi di fase II possono essere considerati nella pratica clinica per una miglior selezione dei pazienti candidati a trattamento chemio o radiochemioterapico adiuvante.

Nel lavoro di Lim et al. pubblicato nel 2013 sono stati valutati retrospettivamente 279 pazienti nell'intento di identificare fattori prognostici che avrebbero potuto essere utili nel definire l'aspettativa di vita e il miglior iter terapeutico. Di questi pazienti, trattati tra il gennaio 1999 e il febbraio 2009, 164 (58.8%) sono stati



sottoposti a chirurgia R0, di cui 35 a colecistectomia e 129 a resezione estesa. La chemioterapia e la radioterapia sono state effettuate in 72 (25.8%) e in 55 (19.6%) pazienti, rispettivamente. All'analisi multivariata lo stadio TNM, il tipo di chirurgia, i margini di resezione e il grado di differenziazione sono risultati statisticamente significativi. Rispetto alla colecistectomia, la resezione estesa ha determinato un aumento della sopravvivenza in tutti gli stadi T, ma la significatività statistica solo per i T3 ( $p < 0.001$ ) e nei T4 ( $p = 0.007$ ). Sebbene la chemioterapia e la radioterapia non fossero correlati con la prognosi dei pazienti, la radioterapia adiuvante sembra aumentare significativamente la sopravvivenza dei pazienti con margini positivi ( $p = 0.023$ ). [Lim J Clin Gastroenterol 2013] (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

Lo studio di Wang et al. pubblicato nel 2015 ha analizzato retrospettivamente 1112 pazienti con diagnosi di carcinoma della colecisti sottoposto a chirurgia e il 63% a RT adiuvante, di cui il 93% concomitante a chemioterapia. I pazienti trattati con RT adiuvante avevano un T avanzato ( $p < 0.01$ ), interessamento linfonodale ( $p < 0.01$ ) e margini positivi ( $p < 0.01$ ). La radioterapia adiuvante è risultata associata ad un aumento del controllo locale ( $p = 0.01$ ) (Wang J. Ann Surg Oncol. 2015) (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

Hoehn et al. hanno pubblicato nel 2015 un'analisi dell' "American College of Surgeons National Cancer Data Base" per i pazienti con diagnosi di carcinoma della colecisti trattati dal 1998 al 2006 ( $n = 6690$ ). Hanno comparato tre gruppi: sola chirurgia ( $n = 5261$ ), chirurgia e chemioterapia adiuvante ( $n = 417$ ) e chirurgia con radio e chemioterapia adiuvanti ( $n = 1012$ ). Il trattamento adiuvante radio-chemioterapico era associato a un incremento della sopravvivenza in tutti i pazienti, in particolar modo in quello con linfonodi positivi, così come in quelli con stadio T2 e T3 e stato linfonodale ignoto (Hoehn RS. J Gastrointest Surg. 2015) (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

Nel 2018 una metanalisi ha analizzato 14 studi retrospettivi che includevano un totale di 9364 pazienti. In generale nel gruppo sottoposto a radioterapia adiuvante c'erano più pazienti con fattori prognostici sfavorevoli rispetto ai pazienti sottoposti a sola chirurgia, ciononostante, la metanalisi ha dimostrato che la radioterapia adiuvante reduce significativamente il rischio di morte (HR 0.54; 95% CI 0.44-0.67;  $p < 0.001$ ) e di recidiva (HR 0.61; 95% CI 0.38-0.98;  $p = 0.04$ ). La subanalisi ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per pazienti con linfonodi positivi (HR 0.61;  $p < 0.001$ ) e resezioni R1 (HR 0.55;  $p < 0.001$ ), ma non per pazienti con linfonodi negativi (HR 1.06;  $p = 0.78$ ). (Kim et al. Ann Surg Oncol 2018;25:255-264) (*Qualità dell'evidenza BASSA*) (Figura7).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti con tumore della colecisti sottoposti a intervento chirurgico può essere considerato un trattamento radiante adiuvante, se in stadio pT2-3 e N+. (Hoehn 2015, Lim 2013, Wang 2008, Wang 2015)	Positiva debole

## Bibliografia

- Shinohara ET et al. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Dec 1;72(5):1495-501
- Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:1934-40.
- Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I, Solé JM, Carrió I. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. Cancer Treat Rev 2012 Apr;38(2):111-9.
- Vern-Gross TZ, Shivnani AT, Chen K, Lee CM, Tward JD, MacDonald OK, et al. Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma: effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:189-98.

- Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:2617-2622.
- Krasnick BA et al. Adjuvant therapy is associated with improved survival after curative resection for hilar cholangiocarcinoma: A multi-institution analysis from the U.S. extrahepatic biliary malignancy consortium. *J Surg Oncol* 2018;117:363-71.
- Lim H, Seo DW, Park do H et al. Prognostic factors in patients with gallbladder cancer after surgical resection: analysis of 279 operated patients. *J Clin Gastroenterol.* 2013 May-Jun;47(5):443-8.
- Wang J, Narang AK, Sugar EA, et al. Evaluation of Adjuvant Radiation Therapy for Resected Gallbladder Carcinoma: A Multi-institutional Experience. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22 Suppl 3:S1100-6
- Hoehn RS, Wima K, Ertel AE, et al. Adjuvant Therapy for Gallbladder Cancer: an Analysis of the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg.* 2015 Oct;19(10):1794-801.
- Kim et al. Adjuvant chemoradiotherapy is associated with improved survival for patients with resected gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:255-264.

## 6.2 Chemioterapia adiuvante

- *Nei pazienti con carcinoma della colecisti o delle vie biliari intra- ed extra-epatiche sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1) è raccomandabile un trattamento post-operatorio chemioterapico a scopo adiuvante?*

Le evidenze di letteratura a sostegno di un trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori delle vie biliari derivano da due studi randomizzati [Takada 2002, Neoptolemos 2012] ed una meta-analisi [Horgan 2012].

Il primo studio è stato pubblicato da Takada et al. nel 2002 [Takada 2002]. Gli autori hanno arruolato 508 pazienti, affetti da carcinoma del pancreas, della papilla di Vater o delle vie biliari e della colecisti (in totale sono stati inclusi 279 pazienti con colangiocarcinoma) in stadio II-IV sottoposti a resezione chirurgica, e hanno randomizzato i pazienti a sola osservazione o a trattamento adiuvante. Quest'ultimo era rappresentato da mitomicina-C alla dose di 6 mg/mq endovena (ev) il giorno della chirurgia, seguito da 5-fluorouracile 310 mg/mq ev per 5 giorni consecutivi nella prima e nella terza settimana post-chirurgia, seguito da 5-fluorouracile 100 mg/mq/die *per os* fino a recidiva. L'analisi *per protocol* ha incluso un totale di 112 pazienti con tumori della colecisti: in questo gruppo si evidenziava un vantaggio a 5 anni a favore del trattamento chemioterapico in termini di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS: 26.0% vs. 14.4%; p=0.0367) (obiettivo primario dello studio) e sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS: 20.3% vs. 11.6%; p=0.0210). Nessuna differenza significativa è stata osservata invece nel gruppo di pazienti con tumori della via biliare, del pancreas o della papilla di Vater. Il trattamento chemioterapico è stato associato ad un maggiore tasso di tossicità di grado  $\geq 2$ , in particolare anoressia (22.4%), leucopenia (12.9%) e nausea/vomito (12.9%) (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**).

Più recentemente, lo studio ESPAC-3 ha randomizzato pazienti operati (R0 o R1) affetti da neoplasie in stadio I-IVa della regione peri-ampollare a sola osservazione post-operatoria o a chemioterapia adiuvante per 6 mesi con 5-fluorouracile alla dose di 425 mg/mq in bolo ev in associazione ad acido folinico 20 mg/mq ev per 5 giorni ogni 28 oppure gemcitabina alla dose di 1000 mg/mq ev una volta alla settimana per 3 settimane ogni 4 [Neoptolemos 2012]. Dei 428 pazienti inclusi nello studio, 96 presentavano una neoplasia della via biliare distale. Non sono state riportate differenze significative tra i due bracci in OS mediana (obiettivo primario dello studio): questa è infatti risultata di 32.5 mesi nel braccio di controllo e di 43.1 mesi nel braccio di chemioterapia adiuvante (hazard ratio, HR 0.86, 95%CI 0.66-1.11; p=0.25). Dopo correzione per fattori prognostici indipendenti (età, sede della neoplasia nella via biliare, grado di differenziazione tumorale, stadio linfonodale), la differenza tra osservazione e trattamento chemioterapico adiuvante ha raggiunto la significatività statistica (HR 0.75, 95%CI 0.57-0.98; p=0.03). In particolare, la gemcitabina ha riportato un migliore profilo di tollerabilità rispetto al 5-fluorouracile in bolo, soprattutto in termini di netta riduzione

della tossicità di grado 3-4 sulla mucosa gastrointestinale, come stomatite (0% versus 11%) e diarrea (4% versus 14%) (*Qualità dell'evidenza MODERATA*).

Horgan et al. nel 2012 hanno condotto una meta-analisi dei dati di letteratura pubblicati dal 1960 al Novembre 2010 con l'obiettivo di stabilire l'impatto in termini di OS della chemioterapia, della radioterapia o della chemio-radioterapia adiuvante rispetto alla sola chirurgia con intento curativo (R0 o R1) [Horgan 2012]. La meta-analisi ha incluso un totale di 6712 pazienti e non ha riportato una differenza significativa in OS tra la chirurgia da sola e la chirurgia seguita da un qualsiasi trattamento adiuvante (*pooled odds ratio*, OR 0.74, 95%CI 0.55-1.01;  $p=0.06$ ). Tuttavia, analizzando gli studi di sola chemioterapia post-operatoria, gli autori hanno osservato un vantaggio significativo a favore del trattamento (OR 0.39, 95%CI 0.23-0.66;  $p<0.001$ ). La meta-analisi di Horgan et al. presenta comunque molti limiti: in particolare l'arco temporale degli studi inclusi e la variabilità dei trattamenti chemioterapici somministrati e delle tecniche radioterapiche utilizzate sono fattori che determinano una elevata eterogeneità nei risultati riportati, difficilmente trasferibili alla pratica clinica (*Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA*).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	<p>Nei pazienti con carcinoma della colecisti e delle vie biliari intra- ed extra-epatiche sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1) può essere preso in considerazione un trattamento chemioterapico a scopo adiuvante con 5-fluorouracile o gemcitabina.</p> <p>(Horgan 2012, Neoptolemos 2012, Takada 2003)</p>	<b>Positiva debole</b>

Più recentemente sono stati presentati i risultati di due importanti studi prospettici randomizzati di fase III: tuttavia, ad oggi tali studi non sono stati ancora pubblicati in esteso e non possono pertanto essere inclusi nelle linee guida.

Lo studio francese PRODIGE 12 – ACCORD 18, presentato all'*ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2017*, è uno studio randomizzato che ha confrontato un braccio di sola sorveglianza post-chirurgia con un trattamento adiuvante a base di GEMOX (gemcitabina 1000 mg/mq ev al giorno 1 + oxaliplatino 85 mg/mq ev al giorno 1, ripetuti ogni 14 giorni) per 12 cicli in pazienti con tumori del tratto biliare resecati R0 o R1 e randomizzati entro 3 mesi dall'intervento [Edeline 2017]. Gli autori hanno randomizzato 193 pazienti operati: l'interessamento patologico dei linfonodi regionali (pN1) era evidente in circa un terzo dei pazienti ed un residuo microscopico di malattia (R1) si evidenziava nel 13% circa dei casi. Ad un follow up mediano di 44.3 mesi, non si sono evidenziate differenze significative in termini di sopravvivenza libera da recidiva (*relapse-free survival*, RFS) tra i due bracci (mediane: 30.4 mesi per il braccio di chemioterapia vs. 22.0 mesi per il braccio di controllo; HR 0.83, 95%CI 0.58-1.19;  $p=0.31$ ).

Lo studio BILCAP è uno studio randomizzato di fase III con obiettivo primario la OS condotto in UK, presentato all'*ASCO Annual Meeting 2017* [Primrose 2017]. Lo studio ha confrontato la sola chirurgia con un braccio sperimentale di chirurgia seguita entro 12 settimane da chemioterapia adiuvante con capecitabina alla dose di 1250 mg/mq *per os* bid per 14 giorni ogni 21 per un totale di 8 cicli. Lo studio ha arruolato 447 pazienti con carcinoma della colecisti (esclusi i casi pT1a) e carcinomi delle vie biliari intra- ed extra-epatiche (con l'esclusione dei tumori ampollari). Il 38% dei pazienti nei due bracci presentava un residuo microscopico di malattia (R1) ed un interessamento linfonodale (pN1) era presente in poco meno della metà dei casi. La OS mediana è stata rispettivamente di 36.4 mesi nel braccio di sola chirurgia rispetto a 51.1 mesi nel braccio di chemioterapia (HR 0.81, 95%CI 0.63-1.04;  $p=0.097$ ). All'analisi di sensitività, dopo correzione per fattori prognostici quali lo stadio linfonodale, il grado tumorale e il sesso, la differenza tra i due bracci raggiunge la significatività statistica (HR 0.70, 95%CI 0.55-0.91;  $p=0.007$ ). La capecitabina ha

dimostrato un vantaggio rispetto alla sola osservazione anche in termini di RFS (HR 0.76, 95% CI 0.58-0.99;  $p=0.039$ ). Il profilo di tossicità della capecitabina è risultato sovrapponibile a quanto atteso, e non si sono registrate morti tossiche legate al trattamento.

Un possibile algoritmo terapeutico è suggerito in Figura 6.

## Bibliografia

- Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM et al.: Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. J Clin Oncol 35 (suppl 4S; abstract 225), 2017
- Horgan AM, Amir E, Walter T et al.: Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 30:1934-40, 2012
- Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF et al.: Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perihilar adenocarcinoma: the ESPAC-3 perihilar adenocarcinoma randomized trial. JAMA 308:147-56, 2012
- Primrose JN, Fox R, Palmer DH et al.: Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. J Clin Oncol 35(suppl; abstr 4006), 2017
- Takada T, Amano H, Yasuda H et al.: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 95:1685-95, 2002

## 7. Trattamenti locoregionali per malattia localmente avanzata inoperabile

### *Radioterapia nel colangiocarcinoma intraepatico inoperabile*

#### *Radioterapia nel colangiocarcinoma intraepatico inoperabile*

- *Nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico inoperabile è indicato un trattamento radiante esclusivo in alternativa alla sola chemioterapia?*

Nel 2005, l'Università del Michigan ha analizzato 128 pazienti (46 pazienti con ICC, 35 con HCC e 47 con metastasi da CRC) arruolati in due Trial di fase II consecutivi, che prevedevano RT ad alte dosi (dose mediana 60.75 Gy; range 40-90 Gy, 1.5 Gy/frazione bigiornaliere), concomitante a CT con Floxuridina in infusione continua attraverso l'arteria epatica. L' OS mediana dei pazienti con ICC è stata di 13.3 mesi. L'OS e la PFS sono risultate correlate all'utilizzo di alte dosi di RT (> 60-75Gy). (Edgar Ben-Josef et al. J Clin Oncol. 2005. 23:8739-8747) (**Qualità dell'evidenza BASSA**). Nel 2016, Jackson et al. hanno analizzato i dati di 1636 pazienti con CCC intraepatico non metastatico non suscettibili di chirurgia, estrapolati dal National Cancer Database e diagnosticati fra il 2001 e il 2011. Di questi, il 23% hanno ricevuto un trattamento radioterapico nell'ambito di un iter terapeutico multidisciplinare. La sopravvivenza a 2 anni è stata del 21.4%. i pazienti trattati con radioterapia in aggiunta alla chemioterapia hanno presentato un aumento significativo della sopravvivenza a 2 anni (25.8% vs 20%;  $p = 0.001$ ). Il valore prognostico dell'aggiunta della RT nel trattamento multimodale di questi pazienti è stato confermato anche dall'analisi multivariata (HR 0.80). (Jackson et al. Cancer J 2016;22: 237-242) (**Qualità dell'evidenza BASSA**) (Figura2).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	Nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico inoperabile può essere considerato un trattamento radiante esclusivo. (Ben-Josef 2005) (Jackson 2016)	<b>Positiva debole</b>

### *SBRT nel colangiocarcinoma intraepatico inoperabile*

- *Nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico inoperabile la radioterapia stereotassica (SBRT) è una valida alternativa terapeutica alla radioterapia convenzionale?*

Nel 2008, un gruppo Canadese ha analizzato i dati relativi ad uno studio di Fase I, che ha arruolato 31 pazienti con epatocarcinoma e 10 pazienti con ICC non resecabili, né suscettibili di altre terapie, sottoposti a SBRT (dose mediana 36.0 Gy, range 24- 54 Gy in 6 frazioni). Per i pazienti con ICC, l'OS mediana è stata di 15 mesi (range 6.5-29 mesi) e l'OS a 1 anno del 58%. (Regina V. Tse et al. J Clin Oncol 26:657-664. 2008) (Qualità dell'evidenza BASSA) Nel 2016, Weiner et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico di fase I/II su 26 pazienti con i CCC sottoposti a SBRT. La dose mediana prescritta è stata 55 Gy (range 40 – 55 Gy) in 5 frazioni. A un follow-up mediano di 8.8 mesi la sopravvivenza mediana è stata di 11.1 mesi, con tasso ad 1 anno del 45%. La risposta globale del 42% e il controllo locale a 1 anno del 91%. (Weiner et al. Radioth Oncol 121 (2016) 79-85) (Qualità dell'evidenza BASSA). Nel 2016, l' MD Anderson Cancer Center ha analizzato retrospettivamente i dati di 79 pazienti con iCCC trattati con RT. La sopravvivenza mediana è stata di 30 mesi, con tassi a 1-, 2-e 3-anni dell' 87%, 61% e 44%, rispettivamente. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, in relazione alla dose di RT impiegata. Lo studio ha evidenziato che un trattamento radiante di alta precisione con dosi di prescrizione più elevate permetteva un miglior controllo locale di malattia ( $p < 0.03$ ) e un miglioramento della sopravvivenza ( $p < 0.02$ ) (Tao R et al. J Clin Oncol 2016; 34(3):219e26) (Qualità dell'evidenza BASSA). Gkika et al. hanno analizzato retrospettivamente 37 pazienti trattati con SBRT per 43 lesioni da CCC inoperabili. Con una dose mediana di 45 Gy (range 25-66), in 3-12 frazioni, hanno riportato un controllo locale a 1 anno del 78%. La sopravvivenza mediana è stata di 14 mesi dalla SBRT, 22 mesi dalla diagnosi [Gkika E et al. BMC Cancer 2017;17:781] (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

Recentemente è stata pubblicata un'esperienza di SBRT con Cyberknife su 28 pazienti con CCC. È stata erogata una dose mediana di 45 Gy in 3-5 frazioni. È stata ottenuta una risposta clinica nel 46.4% dei casi, con una sopravvivenza mediana di 15 mesi. L'analisi multivariata ha identificato il numero di lesioni, il CA19-9, lo stadio TNM come fattori prognostici indipendenti per i pazienti trattati con SBRT. [Shen Ze-Tian et al. Oncotarget 2017;8:93541-50] (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

In questi studi la tossicità è generalmente temporanea e tollerabile (Figura2).



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico inoperabile la SBRT può essere presa in considerazione. (Barney 2012, Ibarra 2012, Tao 2016, Tse 2008, Weiner 2016)	Positiva debole

### Radiochemioterapia

- *In pazienti con tumori di piccole dimensioni che non superano i dotti biliari extraepatici è raccomandabile la brachiterapia?*
- *Nei pazienti con colangiocarcinoma localmente avanzato, la brachiterapia può avere una finalità palliativa rispetto alla sola radioterapia a fasci esterni?*

Nel 2015 sono stati pubblicati i risultati finali dello studio prospettico di fase II SWOG S0809 che ha testato l'efficacia di 4 cicli di CT con capecitabina e gemcitabina seguiti da RT-CT con capecitabina concomitante. La sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 65% per tutti i pazienti, del 67% per gli R0 e 60% per gli R1 (mOS 34 e 35 mesi rispettivamente). [Ben Josef 2015] (**Qualità dell'evidenza BASSA**).

Recentemente, il Consorzio statunitense per le neoplasie biliari extraepatiche ha condotto un'analisi retrospettiva su pazienti trattati in 10 grandi Centri americani tra il 2000 e il 2015. Nel periodo in esame 249 pazienti sono stati operati con intento curativo, e 129 (57%) hanno ricevuto un trattamento adiuvante, che è stato a base di chemioterapia nel 27% dei casi, chemioterapia + radioterapia nel 69%, e sola radioterapia nel 4%. Globalmente non è stata osservata una differenza significativa tra i pazienti sottoposti a sola chirurgia e quelli sottoposti a trattamento adiuvante, in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale, ma le analisi univariata e multivariata hanno rivelato una associazione statisticamente significativa tra positività linfonodale, età superiore ai 60 anni, grado indifferenziato e prognosi peggiore. La terapia adiuvante ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di progressione (HR 0.55, 95% CI 0.37-0.84) e morte (HR 0.58, 95% CI 0.38-0.89), ma sfortunatamente un'analisi dei sottogruppi di terapia adiuvante non è stata effettuata. [Krasnick et al. J Surg Oncol 2018;117:363-71] (**Qualità dell'evidenza BASSA**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con colangiocarcinoma extra-epatico localmente avanzato può essere considerato un trattamento radiochemioterapico. (Ben-Josef 2015, Kim 2011, Serafini 2001)	Positiva debole

### Brachiterapia

- *In pazienti con tumori di piccole dimensioni che non superano i dotti biliari extraepatici è raccomandabile la brachiterapia?*
- *Nei pazienti con colangiocarcinoma localmente avanzato, la brachiterapia può avere una finalità palliativa rispetto alla sola radioterapia a fasci esterni?*

Per l'avanzato stadio di malattia alla diagnosi o per le importanti comorbidity che precludono un approccio



chirurgico, più della metà dei pazienti con colangiocarcinoma sono candidati ad un trattamento palliativo. Il più frequente è il drenaggio biliare endoscopico. Tuttavia alcuni autori hanno riportato che la brachiterapia endoluminale (dose media di 25Gy) può essere efficace nel prevenire la crescita tumorale, mantenere la pervietà biliare ed essere quindi il trattamento di scelta per pazienti con uno scarso performance status. [Bruha R, 2001; Chen Y, 2004; Kocak Z, 2005] (*Qualità dell'evidenza BASSA*)

In paziente con colangiocarcinoma non resecabile la brachiterapia endoluminale può essere utilizzata singolarmente o in combinazione a radioterapia a fasci esterni. In particolare, il razionale dell'utilizzo della brachiterapia è quello di minimizzare la dose agli organi sani e aumentare invece la dose a un target limitato e ben definito. Tumori di piccole dimensioni che non superano i dotti biliari extraepatici possono essere trattati con successo mediante l'utilizzo di questa tecnica.

La maggior parte delle esperienze cliniche riguarda trattamenti combinati di radioterapia a fasci esterni (EBRT) e brachiterapia LDR (low dose rate) usando aghi di radio, semi di iridio o fili di iridio.

La Brachiterapia percutanea intraluminale (ILBT) associata alla radioterapia a fasci esterni (ERBT) in studi retrospettivi si è dimostrata efficace per la palliazione dei colangiocarcinomi non resecabili, eseguita per via endoscopica o per via percutanea [Bowling 1996, Leung 1997] (*Qualità dell'evidenza BASSA*). Le sorgenti di Iridio-192 montate su un catetere vengono inserite all'interno del drenaggio biliare posizionato in precedenza, che attraversa la stenosi biliare. La vicinanza della sorgente di radiazione al tumore permette la somministrazione di dosi di radiazioni più elevate rispetto alla radioterapia esterna (EBRT) senza danni agli organi circostanti. Il controllo locale del tumore prolunga la palliazione dell'ittero, prevenendo la crescita del tumore nell'albero biliare. Inoltre, è stato anche segnalato come la ILBT possa favorire il mantenimento della pervietà dello stent nei pazienti con CCA ilare localmente avanzato [Ghafoori 2010, Takamura 2003, Yoshioka 2014], (*Qualità dell'evidenza BASSA*), riducendo la necessità di ulteriori interventi e aumentando così la qualità della vita dei pazienti.

Nel 2016 è stato pubblicato uno studio retrospettivo SEER su 1326 pazienti con colangiocarcinoma extraepatico inoperabile [Boothe 2016] (*Qualità dell'evidenza BASSA*). Di questi pazienti 1188 avevano ricevuto solo EBRT mentre 91 (7.1%) erano stati sottoposti a EBRT più BT. L'aggiunta di brachiterapia è risultata associata a un miglioramento della sopravvivenza mediana cancro specifica (15 vs 12 mesi), pur senza il conforto della significatività statistica ( $p=0.10$ ). L'analisi SEER ha tuttavia evidenziato una progressiva riduzione dell'uso della BT negli ultimi 15 anni. (*Qualità dell'evidenza BASSA*) (Figura3-5)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	Nel colangiocarcinoma non resecabile, la radioterapia ottenuta combinando ILBT e EBRT, seguita da posizionamento di stent metallico può essere presa in considerazione come opzione terapeutica.	<b>Positiva debole</b>
<b>BASSA</b>	Nei pazienti con colangiocarcinoma localmente avanzato, la brachiterapia può essere presa in considerazione con finalità palliativa. (Bruha 2001, Chen 2004, Kocak 2005)	<b>Positiva debole</b>

### Termoablazione

La termoablazione guidata dall'imaging include l'ablazione con radiofrequenza (RFA) e l'ablazione a microonde (MWA). Mentre per i piccoli HCC in stadio very early (Stadio 0), le più recenti linee guida raccomandano l'ablazione come trattamento standard nei pazienti non chirurgici [Forner 2012], nell'iCCA sono stati condotti pochi studi sull'ablazione, con outcomes meno ottimali rispetto a quelli osservati

nell'HCC. La RFA può fornire un controllo locale di lesioni di piccole dimensioni (<3-4 cm di diametro), localizzate, non resecabili, senza diffusione extra-epatica [Carrafiello 2010, Kim 2011]. Infatti nello studio retrospettivo di Kim et al [Kim 2011] condotto su 15 pazienti è stato dimostrato che nei tumori di piccole dimensioni (< 3cm) si riscontrano percentuali di efficacia tecnica primaria e di necrosi del 90-100%. Inoltre, la sopravvivenza mediana globale varia tra i 33 e i 38.5 mesi, la sopravvivenza ad un anno tra l'84.6% ed il 100%, e la sopravvivenza a 3 anni tra il 43.3% ed il 83.3%. Questi risultati suggeriscono che nei pazienti con iCCA singolo di piccole dimensioni la RFA può avere benefici sulla sopravvivenza rispetto ad altri trattamenti palliativi. Nei pazienti con recidive locali o malattia residua dopo resezione con intento curativo, la RFA ha determinato una sopravvivenza mediana da 27.4 fino a 51 mesi [Kim 2011]. I limiti della RFA sono una scarsa efficacia nelle lesioni di dimensioni superiori a 5 cm e complicanze tecniche in prossimità dei grossi vasi e della capsula [Gore 2007, Kim 2011]. La quota di recidive dopo RF è abbastanza alta [Gore 2007].

Nonostante la RFA sia stata la tecnica maggiormente studiata, approcci alternativi sono possibili come la MWA [Carrafiello 2010, Livraghi 2012].

### **Chemoembolizzazione arteriosa (TACE)**

La chemoembolizzazione arteriosa convenzionale (cTACE) rappresenta il trattamento cardine dell'HCC in stadio intermedio, non trattabile con resezione o ablazione. Il razionale della TACE risiede nell'infusione intra-arteriosa di un agente citotossico seguita da embolizzazione del ramo arterioso afferente alla lesione, che comporta un forte effetto citotossico ed ischemico [EASL-EORTC 2012]. Attualmente esistono due differenti tecniche: la TACE convenzionale (cTACE), e la Drug-Eluting-Beads-TACE (DEB-TACE) effettuata con microsferi a rilascio controllato di agente citotossico, sviluppata per potenziare l'attività antitumorale e i benefici clinici dopo TACE. L'effetto antitumorale della TACE è legata all'ipervascolarizzazione delle lesioni quali la maggior parte di HCC. Sebbene l'iCCA non appaia francamente ipervascolarizzato durante le fasi dinamiche di MDTC ed RM, spesso in angiografia l'iCCA mostra un blush intratumorale. Nonostante ciò, in letteratura vi è un limitato numero di studi sulla TACE in pazienti affetti da iCCA e non ci sono trials che abbiano valutato sistematicamente i risultati della TACE nel trattamento di tali pazienti. La maggior parte degli studi sulla TACE sono retrospettivi e non utilizzano uno stesso chemioterapico o una pianificazione di trattamento standardizzata. I pochi studi sulla TACE nell'iCCA non resecabile hanno dimostrato modesti miglioramenti della sopravvivenza [Burger 2005, Gusani 2008]. Tuttavia, i dati sembrano suggerire tollerabilità accettabile e un potenziale beneficio di sopravvivenza nei pazienti trattati con TACE se confrontati con la migliore terapia di supporto (OS 12-15 mesi vs 3.3 mesi) [Park 2011, Shen 2011, Vogl 2012]. Uno studio monocentrico retrospettivo di coorte su 155 pazienti affetti da iCCA, ha riportato una sopravvivenza mediana globale superiore nel gruppo di pazienti trattati con cTACE (12.2 mesi), nei confronti del gruppo pazienti non trattati (3.3 mesi); il gruppo di pazienti trattati con TACE ha inoltre mostrato un controllo di malattia del 89% con risposta parziale nel 23% dei casi e malattia stabile nel 66% dei casi [Park 2011]. Una recente meta-analisi di 14 trials di trattamenti intrarteriosi in pazienti con iCCA non resecabile ha dimostrato una sopravvivenza mediana di  $15.6 \pm 1.1$  mesi; il 49.8% della totalità dei pazienti hanno mostrato malattia stabile secondo i criteri RECIST (Response Criteria in Solid Tumors) [Edwards 2012]. La sopravvivenza della cTACE può essere incrementata da chemioterapia sistemica sequenziale [Kiefer 2011, Stuebs 2012]. Un'analisi retrospettiva riporta come la cTACE utilizzata a scopo adiuvante dopo chirurgia, non abbia ritardato l'insorgenza di recidive, ma possa prolungare la sopravvivenza globale in pazienti con recidiva precoce [Shen 2011]. La DEB-TACE, sviluppata con l'intento di migliorare l'attività antitumorale e i benefici clinici della cTACE, non ha ancora dimostrato una chiara superiorità in efficacia rispetto alla TACE convenzionale. Due recenti studi italiani usando DEB-TACE con oxaliplatino o doxorubicina hanno riportato risultati promettenti. Il primo studio, retrospettivo e comparativo, usando microsferi caricate con oxaliplatino, ha ottenuto risposte parziali nel 44% dei pazienti (4/9) e malattia stabile nel 56% (5/9) ed ha riportato una sopravvivenza mediana superiore (30 mesi) nei pazienti trattati con DEB-TACE combinata a chemioterapia sistemica, rispetto a pazienti

trattati con la sola terapia sistemica (12.7 mesi) [Poggi 2009]. Nel secondo studio, 11 pazienti furono trattati con DEB-TACE con microsferi caricate con doxorubicina: la sopravvivenza mediana è stata di 13 mesi rispetto a 7 mesi del gruppo di controllo di pazienti solo trattati con terapia conservativa [Aliberti 2008]. Uno studio più recente ha dimostrato per la DEB-TACE con irinotecan una simile efficacia rispetto alla chemioterapia sistemica (OS 11.7 mesi e 11 mesi, rispettivamente) e la superiorità della DEB-TACE rispetto alla cTACE in termini di prolungata sopravvivenza (OS 11.7 vs. 5.7 mesi) [Kuhlmann 2012].

Sono necessari ulteriori studi RCT sulla DEB-TACE prima di raggiungere conclusioni definitive in termini di superiore efficacia e uso appropriato.

### **Chemioterapia intra-arteriosa**

I dati relativi all'impiego della chemioterapia intraarteriosa nel trattamento palliativo dei tumori delle vie biliari localmente avanzati o metastatici sono limitati. Il razionale di tale metodica risiede nel fatto che in buona parte dei casi di tumori delle vie biliari avanzati la malattia è localizzata al fegato. Inoltre, data la vascolarizzazione prevalentemente arteriosa dell'albero biliare, la somministrazione di farmaci chemioterapici direttamente in arteria epatica, permetterebbe di ottenere una maggiore efficacia locoregionale a fronte di una ridotta tossicità sistemica. Due studi italiani di fase II hanno valutato l'efficacia di un approccio terapeutico combinato di chemioterapia locoregionale e sistemica attraverso la somministrazione di epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) e cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup>) in bolo in arteria epatica (die 1) combinata con l'infusione continua di 5-FU alla dose di 200 mg/m<sup>2</sup>/die (dal die 1 al die 14) ogni 3 settimane o con la somministrazione orale di capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno (dal die 2 al die 15). I due studi, seppur caratterizzati da una casistica limitata (30 e 19 pazienti, rispettivamente), hanno ottenuto un tasso di risposta del 31.5-40%, registrando, nel primo studio, quattro casi di downstaging con secondario intervento chirurgico o di termoablazione ed un miglioramento del performance status nella metà dei pazienti trattati [Cantore 2005, Mambrini 2007]. Un recente studio di fase II ha analizzato l'efficacia della somministrazione intraarteriosa di oxaliplatino e 5-FU (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> con acido folinico 170 mg/m<sup>2</sup> ogni 2 settimane) mediante un sistema di infusione impiantato in arteria epatica, in pazienti con malattia avanzata localizzata al fegato. I risultati hanno dimostrato un'efficacia modesta ed un tasso di risposta complessivo (ORR 16%) non superiore a quello usualmente ottenibile con la chemioterapia sistemica somministrata per via endovenosa [Sinn 2013]. Anche se gli studi in merito dimostrano una buona efficacia e un'accettabile tollerabilità della chemioterapia intraarteriosa nel trattamento dei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato, sono necessari ulteriori studi su casistiche più ampie per confermare tali risultati e dimostrare il reale beneficio di questo approccio terapeutico sulla sopravvivenza dei pazienti con malattia localizzata al fegato.

### **La radioembolizzazione arteriosa (TARE)**

La radioembolizzazione arteriosa (TARE) consiste nell'infusione intra-arteriosa di sostanze radioattive, come lo iodio-131 (<sup>131</sup>I) associato a lipiodol, o microsferi contenenti Itrio-90 (<sup>90</sup>Y) attraverso l'arteria epatica [EASL-EORTC 2012]. Queste sostanze radioattive iniettate per via arteriosa vengono rilasciate in prossimità della lesione, ove emettono radiazioni a bassa penetranza ed alta energia ( $\beta$  particelle). La TARE con <sup>90</sup>Y è stata usata nel trattamento dell'HCC, nelle metastasi epatiche da tumore coloretale o da tumore neuroendocrino: in questi ambiti la TARE si è dimostrata un trattamento sicuro ed efficace [Cosimelli 2010, Kennedy 2008, Salem 2005]. Finora, nessuno studio randomizzato controllato ha paragonato l'efficacia della TARE con la cTACE o con il trattamento chemioterapico sistemico in pazienti con iCCA non resecabile. Numerosi trials clinici in pazienti con iCCA non resecabile trattati con TARE sono in corso, in attesa dei risultati definitivi. In particolare, nello studio retrospettivo di Hoffman et al. 33 pazienti con iCCA non resecabile dopo TARE hanno dimostrato la sicurezza ed efficacia del trattamento nell'iCCA, con tassi di controllo di malattia tra il 72% ed il 95%, con sopravvivenza mediana globale tra 9.3 e 22 mesi [Hoffmann 2012], nonostante l'esiguità dei casi presi in esame. In un altro studio [Rafi 2013] la sopravvivenza ad 1 anno

dopo TARE era del 56%. I fattori prognostici favorevoli sono l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, l'entità della massa neoplastica (tumor burden), il tipo di tumore, l'invasione portale e la risposta tumorale. La TARE si è dimostrata una procedura relativamente sicura, con effetti collaterali minori, maggiormente rappresentati da astenia, dolore addominale e transitorio incremento della bilirubinemia sierica. E' da considerare come valida alternativa nell'iCCA non resecabile in assenza di diffusione extraepatica.

### **Terapia Fotodinamica**

La terapia fotodinamica è relativamente nuova per il trattamento locale del colangiocarcinoma. È un metodo ablativo che prevede l'iniezione endovenosa di un farmaco fotosensibilizzante seguita da irraggiamento selettivo con luce di una specifica lunghezza d'onda per avviare l'attivazione localizzata del farmaco, ed è stato utilizzato come palliazione per il colangiocarcinoma associato al posizionamento di stent metallici [Benson 2009]. I SEMS non impediscono la diffusione della luce per la terapia fotodinamica, ma sono necessari aggiustamenti della dose di luce da erogare. La terapia fotodinamica trans-SEMS per la palliazione del pCCA dev'essere eseguita in centri con personale esperto. Due piccoli studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la combinazione della terapia fotodinamica con impianto di stent biliare può migliorare in modo significativo la sopravvivenza globale dei pazienti con colangiocarcinoma non resecabile [Ortner 2003, Zoepf 2005]. Tali risultati preliminari non sono ancora stati confermati da studi RCT di maggior volume.

### **Ablazione intraduttale con radiofrequenza (RFA)**

È accettata come un ottimo strumento per l'ablazione di tumori solidi nel fegato. Recentemente, una sonda per RFA dedicata, con potenza inferiore è stata introdotta per l'utilizzo nelle vie biliari per indurre necrosi coagulativa locale. Questa è una nuova applicazione nell'uso della RFA nella gestione del CCA utilizzabile per via endoscopica e anche per via percutanea [Steel 2011, Wadsworth 2013]. In un recente studio pilota Steel et al. hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia della RFA endobiliare utilizzando un catetere bipolare in una coorte prospettica di 22 pazienti, con ittero ostruttivo maligno (16 tumori pancreatici e 6 CCA) senza alcuna complicanza maggiore. Uno studio retrospettivo con i risultati del primo utilizzo della RFA percutanea endobiliare nell'uomo in 39 pazienti con ostruzione biliare maligna, seguita da un inserimento di stent metallico [Mizandari 2013], ha dimostrato la fattibilità e la sicurezza di questa tecnica, ma la sua efficacia è ancora da dimostrare. Ulteriori studi saranno necessari per dimostrare se questa applicazione sarà una valida opzione nel trattamento palliativo del CCA o forse possa diventare la terapia definitiva in quelli con malattia localizzata che sono scarsamente candidabili per la resezione chirurgica potenzialmente curativa.

### **Bibliografia**

- Barney et al.: Clinical outcomes and toxicity using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiation Oncology* 7:67, 2012
- Edgar Ben-Josef et al.: Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 23:8739-8747, 2005
- Ibarra RA et al.: Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta Oncologica* 51: 575–583, 2012
- Jackson MW et al.: Treatment Selection and Survival Outcomes With and Without Radiation for Unresectable, Localized Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer J* 22:237–242, 2016
- Tao R et al.: Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol* 34:219-26, 2016
- Weiner AA et al.: Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies-Report of a phase I/II institutional study. *Radioth Oncol* 121:79-85, 2016

- Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al.: SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 33:2617-2622, 2015
- Kim TH, Han SS, Park SJ et al.: Role of adjuvant chemo-radiotherapy for resected extrahepatic biliary tract cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:853-9, 2011
- Serafini FM, Sachs D, Bloomston M et al.: Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. *Am Surg* 67:839-44, 2001
- Boothe D, Hopkins Z, Frandsen J et al.: Comparison of external beam radiation and brachytherapy to external beam radiation alone for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 7:580-587, 2016
- Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR et al.: A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 39: 852-58, 1996
- Bruha R, Petryl J, Kubecova M et al.: Intraluminal brachytherapy and self-expandable stents in non-resectable biliary malignancies—the question of long-term palliation. *Hepatogastroenterology* 48:631-7, 2001
- Chen Y, Wang XL, Yan ZP et al.: HDR-192Ir intraluminal brachytherapy in treatment of malignant obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 10:3506-10, 2004
- Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG et al.: Radiotherapy in the Treatment of Patients with Unresectable Extrahepatic CCA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:654-659, 2010
- Kocak Z, Ozkan H, Adli M et al.: Intraluminal brachytherapy with metallic stenting in the palliative treatment of malignant obstruction of the bile duct. *Radiat Med* 23:200, 2005
- Leung JT, Kuan R: Intraluminal brachytherapy in the treatment of bile duct carcinomas. *Australian Radiology* 41:151-54, 1997
- Takamura A, Saito H, Kamada T et al.: Intraluminal low-dose-rate 192Ir brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1357-1365, 2003
- Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H et al.: Impact of intraluminal brachytherapy on survival outcome for radiation therapy for unresectable biliary tract cancer: a propensity-score matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:822-829, 2014
- Aliberti C, Benea G, Tilli M et al.: Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:883-888, 2008
- Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E et al.: NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 7:350-91, 2009
- Burger I, Hong K, Schulick R et al.: Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 16:353-61, 2005
- Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G et al.: Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 103:1402-7, 2005
- Carrafiello G, Laganà D, Cotta E et al.: Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:835-9, 2010
- Cosimelli M, Golfieri R, Cagol P et al.: Multi-centre phase II clinical trial of Yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 103:324-331, 2010
- Edwards A, Ray JC: Transarterial therapies for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 23:S101, 2012
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908-43, 2012
- Forner A, Llovet JM, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 379:1245-55, 2012
- Gore RM, Shelhamer RP: Biliary tract neoplasms: Diagnosis and staging. *Cancer Imaging* 7:S15-S23, 2007
- Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL et al.: Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 12:129-37, 2008
- Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A et al.: Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:105-116, 2012



- Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al.: Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 31:271–279, 2008
- Kiefer MV, Albert M, McNally M et al.: Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer* 117:1498–1505, 2011
- Kim JH, Won HJ, Shin YM et al.: Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 196:W205-9, 2011
- Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC et al.: Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24:437–443, 2012
- Livraghi T, Meloni F, Solbiati L et al.: Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:868-74, 2012
- Mambrini A, Guglielmi A, Pacetti P et al.: Capecitabine plus hepatic intra-arterial epirubicin and cisplatin in unresectable biliary cancer: a phase II study. *Anticancer Res* 27:3009-13, 2007
- Mizandari M, Pai M, Xi F et al.: Percutaneous intraductal radiofrequency ablation is a safe treatment for malignant biliary obstruction: feasibility and early results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:814-819, 2013
- Ortner ME, Caca K, Berr F et al.: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 125:1355–1363, 2003
- Park SY, Kim JH, Yoon HJ et al.: Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 66:322-8, 2011
- Poggi G, Amatu A, Montagna B et al.: OEMTACE: a new therapeutic approach in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32:1187–1192, 2009
- Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B et al.: Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:440–48, 2013
- Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B et al.: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): Safety, tumor response, survival. *J Vasc Intervent Radiol* 16:1627–1639, 2005
- Shen WF, Zhong W, Liu Q et al.: Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative surgery: retrospective control study. *World J Surg* 35:2083-91, 2011
- Sinn M, Nicolaou A, Gebauer B et al.: Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract cancer: a phase II study. *Dig Dis Sci* 58:2399-405, 2013
- Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S et al.: Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 73:149-153, 2011
- Stuebs P, Habermann P, Garlipp B et al.: Developments of treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: an analysis of systemic and local therapy modes in 57 patients. *J Clin Oncol* 30:abstr 356, 2012
- Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE et al.: Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success. *Int J Cancer* 131:733-40, 2012
- Wadsworth CA, Westaby D, Khan SA: Endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 29:305–11, 2013
- Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC et al.: Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 100:2426–2430, 2005

## 8. Terapia della malattia sistemica

La maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo un intervento chirurgico radicale e potenzialmente curativo, la recidiva si manifesta in oltre il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dal trattamento resettivo. Nei pazienti metastatici il trattamento di riferimento è rappresentato dalla chemioterapia sistemica il cui obiettivo primario è prolungare la sopravvivenza dei pazienti nonché migliorarne la qualità di vita.

Il beneficio della chemioterapia sistemica rispetto alla sola terapia di supporto in pazienti con neoplasia delle vie biliari in stadio avanzato è stato dimostrato da due studi randomizzati, seppur condotti su casistiche



limitate ed eterogenee. Nel primo caso, infatti, sono costituite da una popolazione comprendente sia neoplasie delle vie biliari che adenocarcinomi pancreatici [Glimelius 1996] e, nel secondo caso, unicamente da pazienti con neoplasia della colecisti, biologicamente e prognosticamente affine ma non sovrapponibile al colangiocarcinoma [Sharma 2010].

Gli agenti chemioterapici esplorati e che hanno dimostrato maggiore attività nei confronti dei tumori delle vie biliari sono la gemcitabina, i derivati del platino (cisplatino ed oxaliplatino), il 5-FU e i suoi profarmaci orali come la capecitabina, e l'S-1 (Tabella 10 e 11).

- ***Nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato, un regime di combinazione a due o più farmaci è superiore rispetto alla sola monoterapia?***

Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di una pooled analisi di 104 trial clinici condotti dal 1985 al 2007, di cui solo 3 randomizzati (due di fase II e uno di fase III), per un totale di 2810 pazienti con neoplasie delle vie biliari avanzate trattati con differenti regimi chemioterapici [Eckel 2007]. I regimi di combinazione con due farmaci hanno dimostrato una significativa superiorità in termini di efficacia rispetto alla sola monochemioterapia e, da un'analisi per sottogruppi, la combinazione della gemcitabina con i derivati del platino (cisplatino od oxaliplatino) ha dimostrato la maggiore efficacia nel trattamento delle neoplasie biliari avanzate. (*Qualità dell'evidenza ALTA*)

- ***Nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato, l'associazione di Cisplatino e Gemcitabina è superiore rispetto alla sola Gemcitabina?***

La superiorità di CISGEM sulla gemcitabina da sola è stata dimostrata da Valle et al. inizialmente in uno studio di fase II (ABC-01) su 86 pazienti [Valle 2009], esteso in itinere in uno studio di fase III (ABC-02), consistente in un trial clinico randomizzato multicentrico su 410 pazienti con diagnosi patologica di tumore delle vie biliari (iCCA, pCCA, eCCA, CC o dell'ampolla di Water); le sopravvivenze mediane dei pazienti che hanno ricevuto CISGEM e di quelli che hanno ricevuto gemcitabina da sola sono state 11,7 mesi e 8,1 mesi, rispettivamente (HR 0,64, CI 0,52-0,80;  $p < 0,001$ ) mentre la progression-free survival mediana è stata rispettivamente di 8 mesi e 5 mesi ( $p < 0,00$ ). [Valle 2010]. (*Qualità dell'evidenza ALTA*) Nel gruppo cisplatino-gemcitabina ogni ciclo comprendeva 25 mg/m<sup>2</sup> di cisplatino, seguiti da 1000 mg/m<sup>2</sup> di gemcitabina, somministrati al giorno 1 e 8, ripetuti ogni 3 settimane. Nel gruppo trattato con sola gemcitabina, quest'ultima veniva somministrata alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8 e 15 ogni 4 settimane. Il controllo della neoplasia, identificabile nella risposta parziale o completa o nella stabilità di malattia, è stato ottenuto nell'81,4% dei pazienti trattati con il regime combinato e nel 71,8% dei pazienti in monoterapia con gemcitabina. Per quanto riguarda il profilo di tossicità, un aumento non significativo di neutropenia è stato rilevato nel gruppo cisplatino-gemcitabina [Valle 2010].

I dati riportati con lo schema di combinazione CISGEM sono stati confermati anche su pazienti asiatici. Infatti, uno studio multicentrico condotto in Giappone su 84 pazienti totali randomizzati ad una chemioterapia di combinazione con schedula gemcitabina-cisplatino (n=42), identica a quella dello studio ABC-02, o alla monoterapia con gemcitabina (n=42), ha ottenuto risultati simili a quelli del trial ABC-02, riportando, con lo schema gemcitabina-cisplatino, una superiorità in termini di ORR (19,5% vs. 11,9%), DCR (68,3% vs. 50%), PFS mediana (5,8 vs. 3,7 mesi) e OS mediana (11,2 vs. 7,7 mesi), rispetto alla monochemioterapia con gemcitabina [Okusaka 2010].

Una analisi dei due studi di cui sopra ha dimostrato la consistenza dei risultati, rafforzando il concetto dell'uso combinato di cisplatino e gemcitabina [Valle 2014].

Gli studi di fase II di combinazione di gemcitabina ed oxaliplatino nel trattamento di prima linea dei tumori delle vie biliari in stadio avanzato hanno mostrato un tasso di risposta globale variabile dal 15% al 50% e una OS mediana variabile dagli 8,3 ai 12,4 mesi [André 2008, Hardeer 2006, Lee 2012, Malka 2014, Manzione 2007, Verderame 2006]. (*Qualità dell'evidenza BASSA*)

Mancando tuttavia al momento uno studio randomizzato di confronto diretto tra i due regimi di

combinazione gemcitabina- oxaliplatino (GEMOX) e gemcitabina-cisplatino (GEMCIS) nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumore delle vie biliari in stadio avanzato, non è possibile definire la superiorità di un regime chemioterapico di combinazione sull'altro e l'uso alternativo dell'oxaliplatino può essere preso in considerazione almeno in alcuni sottogruppi di pazienti a maggior rischio di effetti secondari legati all'impiego del cisplatino.

Nei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato, sottoposti a chemioterapia di I linea, il performance status (ECOG) risulta essere il più importante fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza. [Park 2009; Bridgewater 2016].

Uno studio pubblicato nel 2014 che ha analizzato i dati combinati del trial inglese ABC-02 e del trial giapponese BT22 ha dimostrato che sono i pazienti con buon performance status (ECOG PS=0-1) che traggono il maggior beneficio dalla chemioterapia di combinazione (HR per la PFS e OS di 0.61 e 0.64, rispettivamente). Pazienti con ECOG PS 2 sono stati inclusi solo nello studio ABC-02 e l'HR per l'OS in questo gruppo è stato pari a 0.88 [Valle 2014].

Pertanto, in assenza di studi condotti elettivamente su pazienti con scarso performance status (ECOG PS=2), in questo sottogruppo sembra, al momento, preferibile considerare la monoterapia con gemcitabina come prima scelta di terapia sistemica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	Nei pazienti con tumore delle vie biliari in fase avanzata, in buon performance status (ECOG PS=0-1), un regime di combinazione a due farmaci dovrebbe essere preso in considerazione come trattamento di prima linea.	<b>Positiva forte</b>
<b>ALTA</b>	Nel tumore delle vie biliari localmente avanzato o metastastico, l'uso combinato di cisplatino e gemcitabina dovrebbe essere preso in considerazione come trattamento di prima intenzione. (Valle 2010)	<b>Positiva forte</b>
<b>BASSA</b>	L'uso alternativo dell'oxaliplatino può essere preso in considerazione almeno in alcuni sottogruppi di pazienti a maggior rischio di effetti secondari legati all'impiego del cisplatino. (André 2008, Hardeer 2006, Lee 2012, Malka 2014, Manzione 2007, Verderame 2006)	<b>Positiva debole</b>

- *Nei pazienti con colangiocarcinoma avanzato in progressione dopo chemioterapia di I linea è raccomandabile un trattamento sistemico di II linea?*

Data la rarità della malattia, l'outcome sfavorevole e lo scarso performance status dei pazienti al momento della progressione dopo una prima linea di chemioterapia, sono stati finora condotti pochi studi riguardanti una seconda od ulteriori linee di chemioterapia. Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati di una revisione sistematica dei dati di letteratura relativi al ruolo della chemioterapia di II linea nei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato, comprendente trials di fase II, studi retrospettivi e case-reports.

I principali schemi di trattamento impiegati nei trials di fase II presi in esame sono stati regimi di chemioterapia con 5-FU o fluoropirimidine orali (capecitabina o S1), irinotecan, docetaxel o gemcitabina associata o meno ai derivati del platino nei casi in progressione dopo 5-FU.

La media ponderata dell'OS calcolata sui 12 trials di fase II analizzati è stata di 6.6 mesi mentre la PFS di 2.8 mesi. Dai dati complessivi, considerando la mancanza di trials randomizzati e la grande quantità di studi retrospettivi, è emersa una bassa qualità dell'evidenza a supporto dell'impiego di un trattamento chemioterapico di II linea nei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato [Lamarca 2014]. (*Qualità dell'evidenza BASSA*).

Al momento non disponiamo di dati di studi randomizzati che dimostrino il reale beneficio di un trattamento chemioterapico di II linea in pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato in progressione dopo una I linea di terapia e non è definito il tipo di schema terapeutico più appropriato in questo setting.

E' in corso uno studio multicentrico randomizzato di fase III (ABC-06) che si propone di valutare, nei pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento, se l'utilizzo di una chemioterapia a base di 5-FU e oxaliplatino (FOLFOX) determini un vantaggio di sopravvivenza rispetto al solo controllo attivo dei sintomi (drenaggio biliare, terapia antibiotica, terapia steroidea) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01926236].

Da un'analisi multivariata condotta su una casistica retrospettiva italiana di 357 pazienti [Fornaro 2014], il buon performance status è risultato essere il più importante fattore prognostico associato alla sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad un trattamento chemioterapico di II linea (HR 0,35; CI 0,21–0,56 p<0,001) e, pertanto, rappresenta un importante criterio di selezione per identificare categorie di pazienti che possono beneficiare maggiormente di un trattamento chemioterapico al momento della progressione dopo una prima linea di terapia [Fornaro 2014]. (*Qualità dell'evidenza BASSA*) Figura7.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	Nel tumore delle vie biliari localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo una prima linea di terapia, l'impiego di chemioterapia di II linea può essere preso in considerazione nei pazienti con buon performance status (ECOG PS=0-1). (Fornaro 2014, Lamarca 2014)	<b>Positiva debole</b>

## Bibliografia

- André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L et al: Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. Br J Cancer 99:862-67, 2008
- Bridgewater J, Lopes A, Wasan H et al: Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):134-40
- Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. British Journal of Cancer 96:896–02, 2007
- Fornaro L, Cereda S, Aprile G et al: Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. Br J Cancer 110:2165-69, 2014
- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO et al: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 7:593–00, 1996.
- Harder J, Riecken B, Kummer O et al: Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. Br J Cancer 95:848-52, 2006
- Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W et al: Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol 25:2328-38, 2014.
- Lee J, Park SH, Chang HM et al: Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary- tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 13:181-88, 2012
- Malka D, Cervera P, Foulon S et al: Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. Lancet Oncol 15:819- 28, 2014
- Manzione L, Romano R, Germano D: Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced

biliary tract cancer: a single-institution experience. *Oncology* 73:311-15, 2007

- Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103:469-74, 2010
- Park I, Lee JL, Ryu MH et al: Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer* 115: 4148-55, 2009
- Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK et al: Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gallbladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 28:4581-86, 2010
- Valle J, Furuse J, Jital M et al: Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. Epub 2014 May 19. *Ann Oncol* 25:391-98, 2014.
- Valle J, Wasan H, Johnson P et al: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – the UK ABC-01 study. *Br J Cancer* 101: 621-27, 2009.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH et al: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362:1273-81, 2010
- Verderame F, Russo A, Di Leo L et al: Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 17:68-2, 2006.

## 9. Drenaggio biliare e stenting palliativo

### Drenaggio biliare palliativo

- *Nei pazienti con colangiocarcinoma il drenaggio biliare palliativo è raccomandabile?*
- *Per il drenaggio palliativo di un'ostruzione neoplastica biliare qual'è l'approccio raccomandabile (endoscopico o percutaneo)?*

### Ostruzioni distali

Per il drenaggio palliativo di un'ostruzione maligna del coledoco distale il primo approccio dovrebbe essere per via endoscopica che ha percentuali di successo oltre l'80% (range 75-95%) [England 1996] (**Qualità dell'evidenza MODERATA**), con morbilità inferiore all'intervento chirurgico (**Qualità dell'evidenza MODERATA**) [Speer 1987].

La via endoscopica permette l'ispezione del duodeno e la pancreatografia, che nei tumori distali consente di escludere un carcinoma pancreatico. L'ERCP può essere seguita da inserimento di un singolo stent durante la stessa sessione. Per quanto riguarda il tipo di stent, lo stent metallico è raccomandato nei pazienti con ostruzione della via biliare distale [Davids 1992, Hausegger 1998, Isayama 2004, Kaassis 2003, Levy 2004, Miyakawa 2008, Wagner 1993].

La gestione percutanea delle stenosi distali è riservata a pazienti per i quali l'approccio endoscopico sia fallito o impraticabile -ostruzione neoplastica gastrica o duodenale, impossibilità nell'incannulare la papilla, anatomia alterata da precedente intervento chirurgico (Billroth 2, epaticodigiunostomia con ansa alla Roux en-Y per un tumore di Klatskin) o mancato superamento della stenosi biliare- o per controindicazioni -ostruzione faringea o esofagea e coagulopatia attiva, pancreatite acuta, severa malattia cardiopolmonare.

Nella maggior parte di questi casi, l'approccio percutaneo è tecnicamente fattibile e il suo ruolo come opzione secondaria è ampiamente accettato. Similmente allo stenting endoscopico, lo stenting percutaneo può essere realizzato sia con stent plastici (PS) che con stent metallici autoespansibili (SEMS).

Nelle ostruzioni biliari distali, il successo tecnico dell'approccio percutaneo è superiore al 90% in tutte le serie della letteratura, il successo clinico varia dal 77% al 98%, la mortalità correlata alla procedura varia da 0% a 3%, la mortalità a 30 giorni varia dal 2% al 20% e di solito è legata alla malattia di base, le complicanze variano dall'8% al 30% e possono nella maggioranza dei casi essere trattate conservativamente.

Un reintervento per occlusione dello stent è necessario nel corso della malattia nel 5% -40% dei casi a 6 mesi, e quasi tutti i pazienti richiedono il reintervento entro un anno [Becker 1993, Indar 2003, Lee 1992,

Lee 1994, Roeren 1996, Rossi 1994, Salomonowitz 1992, Stoker 1991, Stoker 1993].

La meta-analisi di Moss et al. [Moss 2007] ha dimostrato che PS e SEMS hanno simili quote di successo a breve termine -riduzione dell'ittero, della bilirubina sierica o del prurito- (tre RCTs, 288 pazienti) e simile mortalità a 30 giorni (cinque RCTs, 498 pazienti) [Moss 2009]. La pervietà media di una protesi plastica di 10-Fr era di 4–5 mesi e nessuna significativa differenza era riportata per la sopravvivenza.

Il rischio di ostruzione biliare recidiva è dimezzata con i SEMS rispetto agli SP (RR 0,44; CI 0,3-0,63;  $p < 0.01$ ) sia a 4 mesi che per tutta la sopravvivenza dei pazienti/o la fine della sorveglianza [Moss 2007].

L'inserzione iniziale endoscopica di uno stent in plastica da 10 Fr è consigliata se la diagnosi di malignità non è stabilita o se la sopravvivenza attesa è  $< 4$  mesi. Nei pazienti con una diagnosi accertata di malignità, l'inserimento iniziale di un SEMS diametro di 10 mm è consigliato se la sopravvivenza attesa è  $> 4$  mesi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MODERATA</b>	Il drenaggio palliativo di un'ostruzione maligna del coledoco distale dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione. (England 1996)	<b>Positiva forte</b>
<b>MODERATA</b>	Per il drenaggio palliativo di un'ostruzione maligna del coledoco distale la via endoscopica dovrebbe essere considerata in prima intenzione. La gestione percutanea delle stenosi distali è riservata a pazienti per i quali l'approccio endoscopico sia fallito o impraticabile. (Speer 1987)	<b>Positiva forte</b>

- ***Nelle ostruzioni da CCA ilare Bismuth I e II, lo stenting endoscopico è raccomandabile come prima scelta?***

Nelle ostruzioni biliari ilari da pCCA Bismuth I e II, lo stenting endoscopico, con posizionamento di un solo stent nell'epatocoleddoco, è raccomandato come prima scelta in quanto è approccio meno invasivo con outcomes accettabili [Rerknimitr 2013] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**) (Tabella 12 e 13). Le raccomandazioni della "Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers suggeriscono l'approccio endoscopico come prima scelta e percutaneo come seconda scelta.

In pazienti con pCCA avanzato, l'approccio ERCP è tecnicamente impegnativo ed è spesso associato a drenaggio inadeguato dei dotti epatici, con segmenti biliari isolati non opacizzati durante l'ERCP, esponendo a sepsi biliari e aumento della mortalità, mentre la via percutanea è la procedura ideale per un drenaggio bilaterale per il pCCA [Lee 2007, Kosuge 1999, Nimura 2000, Shapiro 1995, Sugiura 1994]. Inoltre per via endoscopica l'attraversamento di stenosi ilari è difficile, con percentuali di successo inferiori a quelli per le stenosi distali [Cheng 2002, Ducreux 1992, Zhimin 2013].

Nella palliazione del pCCA Bismuth III e IV lo stenting percutaneo dovrebbe essere la prima scelta, poiché fornisce un più completo drenaggio biliare con minore quota di complicanze infettive rispetto alla via endoscopica [Rerknimitr 2004].

**Drenaggio unilaterale vs bilaterale.** Non esiste consenso per quanto riguarda lo stenting biliare unilaterale o bilaterale multiplo nei tumori ilari Bismuth II, III e IV in pazienti con malattia inoperabile ed avviati a terapie palliative. Tuttavia si ritiene preferibile lo stenting di entrambi i lobi di destra e di sinistra nelle lesioni ilari tipo Bismuth III e IV [Hatzidakis 2001, Lee 2000] Figura 8. Lo scopo dello stenting palliativo nel pCCA è il drenaggio di un adeguato volume di fegato (maggiore o uguale al 50%), a prescindere se unilaterale, bilaterale o multisegmentari.



Il drenaggio di un volume di fegato >50% è associato ad una maggiore efficacia del drenaggio e una maggiore sopravvivenza [Deviere 1988, Vienne 2010], rispetto al drenaggio di <50 % del volume epatico. In uno studio recente retrospettivo il drenaggio endoscopico di oltre il 50% del volume epatico nel pCCA era associato con una maggiore riduzione dei livelli di bilirubina, una minore incidenza di colangite precoce e una maggior sopravvivenza rispetto al drenaggio di meno del 50% del volume epatico [Vienne 2010]. Generalmente, il lobo epatico destro rappresenta il 55-60% del volume epatico, mentre il lobo sinistro e il caudato rappresentano rispettivamente il 30-35% ed il 10% del volume epatico [Bismuth 1982]. Per drenare più del 50% del volume epatico spesso è necessario più di uno stent, sia bilaterale che multisegmentale, a seconda dell'anatomia individuale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Nelle ostruzioni biliari ilari da <u>CCA ilare</u> Bismuth I e II, lo stenting endoscopico (con posizionamento solo di uno stent nell'epatocolodoco) può essere preso in considerazione come prima opzione. (Rerknimitr 2013)	<b>Positiva debole</b>

**•Nei pazienti con ostruzioni tipo Bismuth III e IV è raccomandabile il drenaggio bilaterale?**

De Palma et al. [De Palma 2001] riferiscono un drenaggio più efficiente con stenting monolaterale (Molto bassa) tuttavia, un terzo dei pazienti nella loro serie era pCCA Bismuth I [De Palma 2001]. Due studi preliminari [Chang 1998, Deviere 1988] hanno dimostrato che lo stenting unilaterale è associato ad una significativa riduzione della sopravvivenza a causa di colangiti del lobo non drenato o dei segmenti iniettati di mezzo di contrasto, ma non drenati. Se il contrasto ristagna in dotti periferici dilatati a monte dell'ostruzione ma non drenati, la colangite è estremamente frequente [Chang 1998, Deviere 1988].

Dopo un'opacizzazione delle vie biliari a monte di un CCA (Bismuth III e IV), la morbilità e mortalità sono maggiori con il drenaggio unilaterale rispetto al drenaggio bilaterale. Pertanto, i dotti biliari accidentalmente opacizzati a monte di una stenosi devono venire drenati durante la stessa procedura.

Antibiotici dovrebbero venire somministrati in caso di drenaggio incompleto e continuati fino a quando non si sia ottenuto un drenaggio completo.

Al contrario, uno studio retrospettivo ha dimostrato che il drenaggio bilaterale riuscito comporta una sopravvivenza più lunga (225 giorni vs 145 giorni) [Chang 1998].

Quattro studi che hanno usato l'approccio endoscopico (n=3) o percutaneo (n=1) per il drenaggio biliare hanno confrontato l'approccio unilaterale con quello bilaterale. Una tendenza a una maggior sopravvivenza e a una minore incidenza di colangiti si è riscontrata dopo drenaggio bilaterale rispetto al monolaterale [Chang 1988, Deviere 1988, Inal 2003, Naitoh 2009] (**Qualità dell'evidenza MOLTO BASSA**).

Stent metallici (SEMS) versus plastici (PS). Prima di una decisione multidisciplinare sulla non resecabilità devono essere utilizzati stent biliari plastici o stent metallici auto-espandibili ricoperti, che possono essere rimossi. Il posizionamento di stent autoespansibili metallici (SEMS) non ricoperti che non possono venire rimossi deve essere riservato alle opzioni palliative.

Gli stent plastici e i SEMS non ricoperti danno simili risultati a breve termine in pazienti con pCCA ma i SEMS garantiscono una pervietà maggiore rispetto agli stent plastici (solo i SEMS non ricoperti vengono usati in questo setting per prevenire l'occlusione dei dotti collaterali).

Se l'aspettativa di vita è oltre i 3-4 mesi i benefici degli stent metallici rispetto agli stent plastici e dello stenting bilaterale rispetto all'unilaterale sono stati dimostrati in termini di maggiore mantenimento della pervietà biliare, minore necessità di revisioni con procedure invasive, e migliore rapporto costo-efficacia



rispetto agli stent plastici [Liberato 2012, Raju 2011, Soderlund 2006, Yeoh 1999].

Nell'approccio percutaneo i SEMS sono diventati lo standard e sono preferiti rispetto alle protesi plastiche [Kaskarelis 1999, Van Delden 2008]. Sono più costosi degli stent in plastica, ma hanno diametri tre volte superiore dei PS (espandendosi a 8-12 mm), pur venendo introdotti attraverso un sistema di rilascio di piccolo calibro (circa 8F diametro), e garantiscono una pervietà di 6-12 mesi, almeno doppia rispetto agli stent plastici [Adam 1991, Cheng 2002, Davids 1992, Lammer 1996, Prat 1998, Raju 2011]. Alcuni autori affermano che gli stent ricoperti hanno una pervietà più lunga degli stent non-ricoperti [Isayama 2004, Kitano 2013, Krokidis 2010, Krokidis 2011], mentre altri studi non hanno evidenziato la superiorità degli stent ricoperti rispetto agli stent non-ricoperti [Krokidis 2011, Lee 2013, Telford 2010, Ung 2013].

Tre RCT hanno mostrato risultati contrastanti: pervietà maggiore con uno stent ricoperto non disponibile in commercio in 112 pazienti (un RCT) [Isayama 1993] e nessuna differenza rispetto agli stent non-ricoperti in nitinol con un modello disponibile sul mercato in 529 pazienti (due RCTs rispettivamente di 129 e 400 pazienti [Kullman 2010, Telford 2010].

Un recente RCT [Lee 2014] che comparava pervietà dello stent e sopravvivenza globale in pazienti con ostruzione biliare maligna extraepatica trattati con stent ricoperti e non-ricoperti ha dimostrato una pervietà superiore degli stent metallici non-ricoperti, con simili complicanze e sopravvivenza.

L'occlusione precoce dello stent (<3 mesi) era significativamente maggiore negli stent ricoperti per overgrowth del tumore, per migrazione e per formazione di fango biliare rispetto agli stent non-ricoperti. I pori sulla membrana di rivestimento degli stent ricoperti forniscono una superficie di sviluppo di biofilm batterico, che rallenta il flusso biliare e promuove la precipitazione di sali biliari, che porta alla formazione di fango. Al contrario, gli stent non-ricoperti, essendo incorporati nella parete biliare, riducono la formazione di fango biliare perché la rete metallica non è esposta all'interno del dotto biliare. Al momento, non ci sono evidenze sufficienti per sostenere l'uso di routine di stent ricoperti nelle ostruzioni maligne biliari. Sono necessari ulteriori studi per identificare quali popolazioni di pazienti potranno trarne beneficio [Bezzi 2002, Fanelli 2008, Han 2007, Miyayama 2004, Rossi 1994, Schoder 2002].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Nella palliazione del CCA Bismuth III e IV lo stenting percutaneo di entrambi i lobi di destra e di sinistra, dovrebbe essere considerato in prima intenzione, dal momento che fornisce un più completo drenaggio biliare con minore quota di complicanze infettive rispetto alla via endoscopica. (Chang 1998, De palma 2001, Inal 2003, Naitoh 2009)	<b>Positiva forte</b>

## Bibliografia

- Adam AI, Chetty N, Roddie M et al.: Self-expandable stainless steel endoprosthesis for treatment of malignant bile duct obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 156:321-325, 1991
- Becker CD, Glatli A, Maibach R et al.: Percutaneous palliation of malignant obstructive jaundice with the Wallstent endoprosthesis: follow-up and reintervention in patients with hilar and non-hilar obstruction. *J Vasc Interv Radiol* 4:597-604, 1993
- Bezzi M, Zolovkins A, Cantisani V et al.: New ePTFE/FEP-covered stent in the palliative treatment of malignant biliary obstruction. *J Vasc Interv Radiol* 13:581-589, 2002
- Bismuth H: Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 6:3-9, 1982
- Chang WH, Kortan P, Haber GB: Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 47:354-362, 1998

- Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ et al.: Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar CCA: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 56:33–39, 2002
- Davids PH, Groen AK, Rauws EA et al.: Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 340:1488–1492, 1992
- De Palma GD, Galloro G, Siciliano S et al.: Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 53:547-553, 2001
- Deviere J, Baize M, de Toeuf J et al.: Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 34:95-101, 1988
- Ducreux M, Liguory C, Lefebvre JF et al.: Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Results and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 37:778-783, 1992
- England RE, Martin DF: Endoscopic and percutaneous intervention in malignant obstructive jaundice. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19:381-387, 1996
- Fanelli F, Orgera G, Bezzi M et al.: Management of malignant biliary obstruction: technical and clinical results using an expanded polytetrafluoroethylene fluorinated ethylene propylene (ePTFE/FEP)-covered metallic stent after 6-year experience. *Eur Radiol* 18:911-919, 2008
- Freeman ML, Overby C: Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc* 58:41-49, 2003
- Geller A: Klatskin tumor – palliative therapy: the jury is still out or may be not yet in. *Gastrointest Endosc* 69:63-65, 2009
- Han YM, Kwak HS, Jin GY et al.: Treatment of malignant biliary obstruction with a PTFE covered self-expandable nitinol stent. *Korean J Radiol* 8:410-417, 2007
- Hatzidakis AA, Tsetis D, Chrysou E et al.: Nitinol stents for palliative treatment of malignant obstructive jaundice: should we stent the sphincter of Oddi in every case? *Cardiovasc Intervent Radiol* 24:245-248, 2001
- Hausegger KA, Thurnher S, Bodendörfer G et al.: Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents. *AJR Am J Roentgenol* 170:403–8, 1998
- Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A et al.: Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc* 53:40–46, 2001
- Inal M, Akgul E, Aksungur E, et al.: Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction: unilobar versus bilobar drainage. *J Vasc Interv Radiol* 14:1409-1416, 2003
- Indar AA, Lobo DN, Gilliam AD et al.: Percutaneous biliary metal wall stenting in malignant obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15:915–919, 2003
- Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T et al.: A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” Diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 53:729–34, 2004
- Kaassis M, Boyer J, Dumas R et al.: Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 57:178–82, 2003
- Kaskarelis IS, Papadaki MG, Papageorgiou GN et al.: Long-term follow-up in patients with malignant biliary obstruction after percutaneous placement of uncovered wallstent endoprostheses. *Acta Radiol* 40:528–533, 1999;
- Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K et al.: Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 108:1713-1722, 2013
- Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K et al.: Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 230:663-71, 1999
- Krokidis M, Fanelli F, Orgera G et al.: Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:352-361, 2011
- Krokidis M, Fanelli F, Orgera G et al.: Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma: covered Viabil stent versus uncovered Wallstents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:97-106, 2010
- Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C et al.: Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 72:915-923, 2010
- Lammer J, Hausegger KA, Fluckiger F et al.: Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. *Radiology* 201:167-172, 1996

- Lee DH, Yu JS, Hwang JC et al.: Percutaneous placement of self- expandable metallic biliary stents in malignant extrahepatic strictures: indications of transpapillary and suprapapillary methods. *Korean J Radiol* 1:65-72, 2000
- Lee JH, Krishna SG, Singh A et al.: Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointest Endosc* 78:312-324, 2013
- Lee M, Dawson SL, Mueller PR et al.: Failed metallic biliary stents: causes and management of delayed complications. *Clin Radiol* 49:857-862, 1994
- Lee M, Dawson SL, Mueller PR et al.: Palliation of malignant bile duct obstruction with metallic biliary endoprostheses: technique, results, and complications. *J Vasc Interv Radiol* 3:665-671, 1992
- Lee SH, Park JK, Yoon WJ et al.: Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type. *World J Gastroenterol* 13: 3948-3955, 2007
- Lee SJ, Kim MD, Lee MS et al.: Comparison of the efficacy of covered versus uncovered metallic stents in treating Inoperable Malignant Common Bile Duct Obstruction: A Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol* 25:1912-20, 2014
- Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ et al.: Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: an evidence-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:273-85, 2004
- Liberato MJ, Canena JM: Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients. *BMC Gastroenterol* 12:103, 2012
- Miyakawa S, Ishihara S, Takada T et al.: Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:7-14, 2008
- Miyayama S, Matsui O, Akakura Y et al.: Efficacy of covered metallic stents in the treatment of unresectable malignant biliary obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 27:349-354, 2004
- Moss AC, Morris E, Leyden J et al.: Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19:1119 - 1124, 2007
- Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P: Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD004200, 2006
- Naitoh I, Ohara H, Nakazawa T et al.: Unilateral versus bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *J Gastro- enterol Hepatol* 24:552-55, 2009
- Nimura Y, Kamiya J, Kondo S et al.: Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7:155-62, 2000
- Prat F, Chapat O, Ducot, B, et al.: A randomised trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 47:1-7, 1998
- Raju RP, Jaganmohan SR, Ross WA et al.: Optimum palliation of inoperable hilar cholangiocarcinoma: comparative assessment of the efficacy of plastic and self-expanding metal stents. *Dig Dis Sci* 56:1557-64, 2011
- Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachuek T et al.: Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 28:593-607, 2013
- Rerknimitr R, Kladcharoen N, Mahachai V et al.: Result of endoscopic biliary drainage in hilar CCA. *J Clin Gastroenterol* 38:518-523, 2004
- Roeren T, Tonn W, Richter GM et al.. Percutaneous therapy of malignant obstructive jaundice using expandable metal stents: a prospective study of 92 patients. *Rofo* 165:181-187, 1996
- Rossi P, Bezzi M, Rossi M et al.: Metallic stents in malignant biliary obstruction: results of a multicenter European study of 240 patients. *J Vasc Interv Radiol* 5:279-285, 1994
- Salomonowitz EK, Adam A, Antonucci F et al: Malignant biliary obstruction: treatment with self-expandable stainless steel endoprosthesis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 15:351-355, 1992
- Schoder M, Rossi P, Uflacker R et al.: Malignant biliary obstruction: treatment with ePTFE/FEP- covered endoprostheses initial technical and clinical experiences in a multicenter trial. *Radiology* 225:35-42, 2002
- Shapiro MJ: Management of malignant biliary obstruction: non-operative and palliative techniques. *Oncology* 9:493-496, 1995
- Singh V, Singh G, Verma GR et al.: Contrast-free unilateral endoscopic palliation in malignant hilar biliary obstruction: new method. *J Gastroenterol Hepatol* 19:589 -592, 2004
- Soderlund C, Linder S: Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 63:986-95, 2006
- Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al.: Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in

- malignant obstructive jaundice. *Lancet* 2:57–62, 1987
- Stoker J, Lameris JS, Jeekel J: Percutaneously placed Wallstent endoprosthesis in patients with malignant distal biliary obstruction. *Br J Surg* 80:1185–1187, 1993
  - Stoker J, Lameris JS: Complications of percutaneously inserted biliary Wallstents. *J Vasc Interv Radiol* 4:767–772, 1991
  - Sugiura Y, Nakamura S, Iida S et al.: Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. *Surgery* 115:445–451, 1994
  - Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH et al.: A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 72:907–914, 2010
  - Ung KA, Stotzer PO, Nilsson A et al.: Covered and uncovered self-expandable metallic Hanaro stents are equally efficacious in the drainage of extrahepatic malignant strictures. Results of a double-blind randomized study. *Scand J Gastroenterol* 48:459–465, 2013
  - Van Delden OM, Laméris JS: Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 18:448–456, 2008
  - Vienne A, Hobeika E, Gouya H et al.: Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 72:728–735, 2010
  - Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N et al.: Plastic endoprostheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 25:213, 1993
  - Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT et al.: Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc* 49:466–71, 1999
  - Zhimin G, Noor H, Jian-Bo Z et al.: Advances in diagnosis and treatment of hilar CCA --a review. *Med Sci Monit* 19:648–656, 2013

## 10. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

### QUESITO CLINICO

**Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?**

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p><b>Positiva forte</b> (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p><b>Positiva debole</b> (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

*Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE*

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

## 11. Tabelle

Tabella 1: Classificazione istologica OMS (WHO) del colangiocarcinoma intra ed extraepatico  
Tumori dei dotti biliari intraepatici

Benigno	Premaligno	Maligno
Adenoma del dotto biliare	Neoplasia biliare intraepiteliale	Colangiocarcinoma intraepatico
Adenoma microcistico	Neoplasia papillare intraduttale	Neoplasia papillare intraduttale con associata neoplasia invasiva
Adenofibroma biliare	Neoplasia cistica mucinosa	Neoplasia cistica mucinosa con associata neoplasia invasiva

Tabella 2

Premaligno	Carcinoma
Adenoma	Adenocarcinoma
Neoplasia biliare intraepiteliale	Carcinoma adenosquamoso
Neoplasia papillare intracistica (colecisti) o intraduttale (vi biliare)	Neoplasia papillare intracistica (colecisti) o intraduttale (via biliare) con associata neoplasia invasiva
Neoplasia cistica mucinosa	Neoplasia cistica mucinosa con associata neoplasia invasiva
	Carcinoma a cellule squamose
	Carcinoma indifferenziato

Tabella 3. Stadiazione TNM del colangiocarcinoma intraepatico. (American Joint Cancer Committee/Union for International Cancer Control 8th edition)

<b>Tumore primitivo (T)</b>			
Tx	Tumore primitivo non può essere valutato		
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo		
Tis	Carcinoma in situ (tumore intraduttale)		
T1a	Tumore solitario senza invasione vascolare* < 5 cm di diametro massimo		
T1b	Tumore solitario senza invasione vascolare* > 5 cm di diametro massimo		
T2a	Tumore solitario con invasione vascolare*		
T2b	Tumori multipli, con o senza invasione vascolare*		
T3	Tumori che perforano il peritoneo viscerale o coinvolgono le strutture epatiche localiper invasione diretta		
T4	Tumore con invasione diretta delle strutture extra-epatiche localiper iduttale		
<b>Linfonodi regionali (N)</b>			
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati N0 Non metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali presenti#		
<b>Metastasi a distanza (M)</b>			
M0	Non metastasi a distanza		
M1	Metastasi a distanza presenti		
<b>Stadio anatomico/gruppi prognostici:</b>			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
Stadio IIIB	T4	N0	M0
Stadio IVA	Ogni T	N1	M0
Stadio IVB	Ogni T	Ogni N	M1

Note:

\*Comprende l'invasione macrovascolare (Vena porta o epatiche) e microvascolare.

# Il coinvolgimento dei linfonodi celiaci, periaortici o cavali è considerato metastasi a distanza (M1)

Abbreviazioni: TNM: tumore, linfonodi, metastasi



Tabella 4. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center staging system for Pcca

Stadio	Criteri
T1	Tumore che coinvolge confluenza biliare +/- estensione unilaterale ai rami biliari di secondo grado
T2	Tumore che coinvolge confluenza biliare +/- estensione unilaterale ai rami biliari di secondo grado E Coinvolgimento della vena omolaterale +/- atrofia del lobo epatico ipsilaterale epatica
T3	Tumore che coinvolge confluenza biliare +/- estensione unilaterale ai rami biliari di secondo grado O Estensione unilaterale ai rami biliari di secondo grado con coinvolgimento della vena porta controlaterale O Estensione unilaterale ai rami biliari di secondo grado con atrofia del lobo epatico controlaterale O Coinvolgimento venoso portale principale o bilaterale

Tabella 5. American Joint Cancer Committee/Union for International Cancer Control 8<sup>th</sup> edition TNM staging for perihilar cholangiocarcinoma

Tumore primitivo (T)c:			
Tx	Tumore primitivo non può essere valutato		
T0	Nessuna evidenza del tumore primitivo		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumore confinato al dotto biliare, con estensione fino alla lamina muscolare o al tessuto fibroso Tumore che supera la parete del dotto biliare invadendo il tessuto adiposo circostante		
T2A	Tumore che invade il parenchima epatico adiacente		
T2B	Tumore che invade unilateralmente i rami della vena porta o dell'arteria epatica		
T3	Tumore che invade il ramo portale principale o le sue diramazioni bilateralmente, o l'arteria epatica comune, o i dotti biliari di secondo ordine di un lato con coinvolgimento della vena porta o dell'arteria epatica controlateralmente.		
T4			
Linfonodi regionali (N):			
Nx	I linfonodi regionali non possono essere valutati		
N0	Non metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali presenti (include linfonodi lungo il dotto cistico, il dotto biliare principale, arteria epatica e vena porta)		
N2	Metastasi ai linfonodi periaortici, pericavali, lungo l'arteria mesenterica superiore e/o tripode celiaco		
Metastasi a distanza (M):			
M0	Non metastasia distanza		
M1	Metastasi a distanzapresenti		
Stadio anatomico/gruppi prognostici:			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2A-B	N0	M0
Stadio IIIA	T3	N1	M0
Stadio IIIB	T1-3	N1	M0
Stadio IIIB	T4	N0-1	M0
Stadio IVB	Ogni T	N2	M0
	Ogni T	Ogni N	M1

Tabella 6. Sistema di stadiazione proposto da DeOliveira et al.

Classificazione	Sede/posizione	Descrizione
		<b>Dotto biliare (B)(Basato sulla classificazione di Bismuth)</b>
B1		Coledoco
B2		Confluenza del dotto epatico
B3	R	Dotto epatico destro
B3	L	Dotto epatico sinistro
B4		Dotto epatico destro e sinistro
		<b>Dimensione del tumore (T)</b>
T1		< 1cm
T2		1 - < 3 cm
T3		≥ 3cm
		<b>Forma del tumore (F)</b>
Sclerosante		Sclerosante (o periduttale)
Nodulare		Mass forming (o nodulare)
Misto		Sclerosante e mass forming
Polipoide		Polipoide (o intraduttale)
		<b>Coinvolgimento (&gt;180°) della vena porta (PV)</b>
PV0		No coinvolgimento portale
PV1		Ramo principale della vena porta
PV2		Biforcazione portale
PV3	R	Vena porta destra
PV3	L	Vena porta sinistra
PV4		Vena porta destra e sinistra
		<b>Coinvolgimento (&gt;180°) dell'arteria epatica (HA)</b>
HA0		No coinvolgimento arterioso
HA1		Arteria epatica comune
HA2		Biforcazione dell'arteria epatica
HA3	R	Arteria epatica destra
HA3	L	Arteria epatica sinistra
HA4		Arteria epatica destra e sinistra
		<b>Volume del fegato residuo (V)</b>
V 0		Nessuna informazione sul volume necessario (resezione epatica non prevista)
V (%)	Indicare segmenti	% del volume totale di un putativo fegato rimanente dopo resezione
		<b>Linfonodi (N) (basato sulla classificazione della "Japanese Society of Biliary Surgery")</b>
N0		No coinvolgimento linfonodale
N1		Coinvolgimento dei linfonodi ilari o dell'arteria epatica
N2		Coinvolgimento dei linfonodi periaortici
		<b>Metastasi (M) (Basato sulla classificazione TNM)</b>
M0		No metastasi a distanza
M1		Metastasi a distanza, comprese metastasi epatiche o peritoneali

Tabella 7. Stadiazione TNM del dCCA secondo l'American Joint Cancer Committee/Union for International Cancer Control 8° edizione

<b>Tumore primitivo (T)c:</b>			
Tx	Tumore primitivo non può essere valutato		
T0	Nessuna evidenza del tumore primitivo		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumore con profondità d'invasione <5 mm		
T2	Tumore con profondità d'invasione compresa tra 5 e 12 mm		
T3	Tumore con profondità d'invasione >12 mm		
T4	Tumore che invade il tripode celiaco o l'arteria mesenterica superiore		
<b>Linfonodi regionali (N):</b>			
Nx	I linfonodi regionali non possono essere valutati		
N0	Non metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali presenti		
<b>Metastasi a distanza (M):</b>			
M0	Non metastasi a distanza		
M1	Metastasi a distanza presenti		
<b>Stadio anatomico/gruppi prognostici:</b>			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
Stadio IIB	T1-3	N1	M0
Stadio III	T4	Ogni N	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

Tabella 8: Stadiazione TNM/ UICC del tumore della colecisti

<b>Tumore primitivo (T):</b>			
T0	Tumore non identificabile		
Tis	Carcinoma in situ		
T1a	Tumore che infiltra la lamina propria		
T1b	Tumore che infiltra lo strato muscolare della colecisti		
T2a	Tumore che infiltra il tessuto connettivo pericolecistico, senza invasione della sierosa o del fegato (localizzazione versante peritoneale)		
T2b	Tumore che infiltra il tessuto connettivo pericolecistico, senza invasione della sierosa o del fegato (localizzazione versante epatico)		
T3	Tumore che perfora la sierosa (peritoneo viscerale) o invade direttamente il fegato o invade uno degli organi circostanti (stomaco, duodeno, colon, pancreas, omento) o le vie biliari extraepatiche		
T4	Tumore che infiltra il tronco portale comune o l'arteria epatica o invade due o più organi circostanti extraepatici (stomaco, duodeno, colon, pancreas, omento, vie biliari extraepatiche)		
<b>Linfonodi regionali (N):</b>			
N0	Non metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi della catena pericoledocica o del dotto cistico o all'ilo epatico (legamento epatoduodenale) intorno alla vena porta o all'arteria epatica		
N2	Metastasi ai linfonodi della testa del pancreas, periduodenali, periaortici, pericavali, celiaci, e/ o mesenterici		
<b>Metastasi a distanza (M):</b>			
M0	Non metastasi a distanza		
M1	Metastasi a distanza presenti		
<b>Stadio anatomico/gruppi prognostici:</b>			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
Stadio IIB	T1-3	N1	M0
Stadio IIIA	T4	Ogni N	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

Tabella 9: Caratteristiche degli studi inseriti nella metanalisi

Autore	Date arruolamento e sede	N° pazienti		Tipo di intervento		R1 %		N+ %		5-Y OS %	
		Tx	Controllo	CT	RT	Tx	Controllo	Tx	Controllo	Tx	Controllo
<b>Colecisti</b>											
Gold et al	1985 to 2004 United States	25	48	5FU	EBRT	0	0	70	30	48	40
Itoh et al	1994 to 2004 Japan	5	13	NR	EBRT	NR	NR	NR	NR	40	61
Lindell et al	1991 to 1999 Sweden	10	10	5FU	EBRT	50	50	30	20	47	13
Takada et al	1986 to 1992 Japan	69	43	5FU + MMC	NA	55	53	91	98	26	14
Todoroki et al	1976 to 1998 Japan	28	19	NA	EBRT± elettroni	100	100	NR	NR	17	0
Wang et al	1988 to 2003 United States (SEER)	760	3,420	NA	NR	NR	NR	34	19	18	19
<b>Vie Biliari</b>											
Baton et al	1984 to 2003 France	43	16	NR	NA	NR	NR	NR	NR	17	9
Gerhards et al	1983 to 1998 the Netherlands	71	20	None	EBRT ±	85	90	NR	NR	25	11
Heron et al	1983 to 1997 United States	13	13	None	EBRT +	NR	NR	15	6	55	43
Hughes et al, Yeo et al	1994 to 2003 United States	34	30	5FU based	EBRT	26	7	82	37	35	27
Itoh et al	1994 to 2004 Japan	11	8	NR	EBRT	NR	NR	NR	NR	21	50
McMasters et al	1983 to 1996 United States	20	11	5FU	EBRT	NR	NR	NR	NR	24	28
Morak et al	2000 to 2007 the Netherlands	28	30	5FU, MTX, cisplatin	EBRT	18	3	57	60	40	22
Murakami et al	1990 to 2008 Japan	50	53	Gemcitabina + S-1	NA	18	30	58	62	57	24
Pitt et al	1988 to 1993 United States	14	17	NA	EBRT + IR- 192	NR	NR	NR	NR	24	9
Sagawa et al	1980 to 1998 Japan	13	11	NA	EBRT ±	0	0	NR	NR	50	55
Serafini et al	1988 to 1999 United States	34	43	FU	EBRT	24	35	NR	NR	35	25
Takada et al	1986 to 1992 Japan	58	60	5FU + MMC	NA	41	37	84	88	27	24
Todoroki et al	1976 to 1999 Japan	28	19	NA	EBRT	100	100	NR	NR	34	14
Vern-Gross et al	1973 to 2003 United States (SEER)	86	325	NA	NR	NR	NR	0	0	20	40
Vern-Gross et al	1973 to 2003 United States (SEER)	387	693	NA	NR	NR	NR	NR	NR	18	18
Zlotecki et al	1962 to 1993 United States	10	13	NA	EBRT	50	31	NR	NR	35	19

Abbreviazioni: Tx, trattamento; OS, sopravvivenza globale; EBRT, external beam radiation therapy; 5FU, fluorouracile; ILRT, intraluminal radiation therapy; MMC, mitomicina-C; MTX, mitoxantrone; NA, non applicabile; NR, non riportato; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

Tabella 10. Studi sulla chemioterapia sistemica di prima linea con Gemcitabina + Cisplatino

Autore, anno	Tipo di studio	N° pz	ORR (%)	mTTP (mesi)	mOS (mesi)
Thongprasert et al. 2005	Fase II	40	27.5	4.8	8.4
Giuliani et al. 2006	Fase II	38	32	4	8
Park et al. 2006	Fase II	27	33.3	5,6	10
Kim et al. 2006	Fase II	29	34.5	3	11
Lee et al. 2008	Fase II	35	17,1	3.2	8.6
Meyerhardt et al. 2008	Fase II	30	21	6.3	9.7
Goldstein et al. 2011	Fase II	50	26	4	6.8
Kang et al. 2012	Fase II	49	19.6	5.7	10.1
Valle et al. 2010	Fase II/III	204	81.4 (TCR)	8	11.7
Okusaka et al. 2010	Fase II	41	19.5	5.8	11.2

Tabella 11. Studi sulla chemioterapia sistemica di prima linea con Gemcitabina + Oxaliplatino

Autore, anno	Tipo di studio	N° pz	ORR (%)	mTTP (mesi)	mOS (mesi)
Verderame et al. 2006	Fase II	24	50	n.d.	12
Harder et al. 2006	Fase II	31	26	6.5	11
Manziona et al. 2007	Fase II	34	41	n.d.	10
André et al. 2008	Fase II	67	14.9	3.4 (PFS)	8.8
Kim et al. 2009	Fase II	40	15	4.2	8.5
Hollebecque et al. 2010	Fase II	44	16.3	n.d.	11
Jang JS. 2010	Fase II	53	18.9	4.8 (PFS)	8.3
Halim et al. 2011	Fase II	40	27.5	4 (PFS)	12
Lee et al. 2012	Fase III	133	15.8	4.2	9.5
Malka et al. 2014	Fase II	74	17	5.5	12.4

Abbreviazioni: ORR=overall response rate; mTTP=median time-to-progression; mOS=median overall survival; PFS=progression-free-survival; TCR=tumor control rate



Tabella 12: Studi comparativi tra Drenaggio Biliare Endoscopico (EBD) e Drenaggio Biliare Percutaneo (PBD) nella ostruzione biliare maligna: Tipo di Studio, Criteri di Inclusione, Criteri di Esclusione, Sede dell'Ostruzione

Studio Anno	Tipo di Studio n=pz	Criteri Inclusione	Criteri Esclusione	Sede Ostruzione	Tipo di Trattamento
Speer 1987	Trial Clinico Randomizzato (RCT) N = 75	Palliativo. Neoplasia inoperabile pancreas, via biliare,colecisti	Ostruzione duodenale, pregressa chirurgia o altra neoplasia primitiva	Misto (ilare e distale)	EBD stent plastico vs PBDS stent plastico
Pinol 2002	Trial Clinico Randomizzato (RCT) N = 54	Palliativo. Neoplasia inoperabile pancreas, via biliare, linfonodi metastatici ECOG <2	Ostruzione duodenale, pregressa chirurgia, infiltrazione diffusa epatica ECOG > 2	Misto (ilare e distale)	EBD stent plastico vs PBDS stent metallico
Saluja 2008	Trial Clinico Randomizzato (RCT) N = 54	Palliativo. Neoplasia della colecisti inoperabile con ostruzione ilare	Ostruzione duodenale, neoplasia operabile, Bismuth I/IV, presenza di stents metallici	Ilare (Bismuth II o III)	EBD stent plastico vs PBD
Lee 2007	Retrospettivo, non randomizzato N = 134	Palliativo. Tumore di Klatskin inoperabile	Tumore della colecisti, metastasi a distanza, pregressa resezione per tumore di Klatskin	Ilare (Bismuth II, III, IV)	PBD esterno vs EBD con stent plastico vs PBDS stent metallico
Paik 2009	Retrospettivo, non randomizzato N = 85	Palliativo. Tumore di Klatskin avanzato	Pregressa resezione/ chemioterapia o radioterapia	Ilare (Bismuth II o III e IV)	EBD stent metallico PBD stent metallico
Kloek 2010	Retrospettivo, non randomizzato N = 101	Curativo. Tumore di Klatskin operabile	Tumore di Klatskin inoperabile	Ilare	EBD stent plastico vsPBD

Abbreviazioni: EBD= Drenaggio Biliare Endoscopico, Esterno PBD= Drenaggio Biliare Percutaneo Esterno, PBDS= Drenaggio Biliare Percutaneo con stenting, PBD= Drenaggio Biliare Percutaneo con catetere.

Tabella 13: Studi comparativi tra Drenaggio Biliare Endoscopico (EBD) e Drenaggio Biliare Percutaneo (PBD) nella ostruzione biliare maligna: Efficacia, Complicanze e Outcome

Studio Anno	Numero di pazienti	Successo tecnico	Successo terapeutico (p)	Mortalità a 30 gg	Complicanze	Conversione	Sopravvivenza Mediana
Speer 1987	EBD (39) PBDS (36)	89% 76% NS	81% 61% (p=0.007)	16% 33% (p=0.016)	19% 33% N/A	a PBDS n=3 a EBD n=7	159 gg 113 gg NS
Pinol 2002	EBD (26) PBDS (28)	58% 75% NS	42% 71% (p=0.03)	42% 36% NS	35% 61% NS	a PBDS n=6 a EBD n=1	2 mesi 3.7 mesi p=0.02
Saluja 2008	EBD (27) PBDS (27)	81% 93% NS	41% 89% (p<0.001)	4% 8% NS	52% 18% (p=0.04)	a PBDS n=2 a EBD n=0	75 gg 53 gg NS
Lee 2007	PBD Esterno (66) EBD (34) PBDS (34)	N/A	94% 79.4% 97.1 (p=0.03)	2.1% 0% 1.5%	19.7% 38.2% 50%	N/A	N/A
Paik 2009	EBD (44) PBDS (41)	N/A	77.3% 92% (p=0.049)	1.2% 0% NS	29.5% 31.7% NS	N/A	6.2 mesi 8.7 mesi NS
Kloek 2010	EBD (90) PBDS (11)	81% 100% NS	15 settim 11 (p=0.033)	N/A	48% 9% (p=0.02)	a PBDS 33% a EBD 0%	N/A

Abbeviamenti: EBD= Drenaggio Biliare Endoscopico, Esterno PBD= Drenaggio Biliare Percutaneo Esterno, PBDS= Drenaggio Biliare Percutaneo con stenting, PBD= Drenaggio Biliare Percutaneo con catetere, NS= Statisticamente non significativo, N/A= non riportato.



## Appendice 1



## QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

## POPULATION:

Patients with advanced/metastatic cancer

## INTERVENTION:

Early palliative care integrated with oncology treatment.

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.

## COMPARISON:

solo practice model

## MAIN OUTCOMES:

Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;

<b>SETTING:</b>	outpatients/inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	

**ASSESSMENT**

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> <b>Yes</b></li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.</p>	
Desirable Effects		

How substantial are the desirable anticipated effects?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
	Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b> SD	SMD <b>0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>	
	Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was <b>0</b> SD	SMD <b>0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>	
	Overall Survival (OS)	Study population		<b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) <sup>j</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,g,k,l</sup>	
		35 per 100	<b>35 per 100</b> (28 to 43)				
	Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-		
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-		



	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</li> <li>b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</li> <li>c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>e. I<sup>2</sup>=67%</li> <li>f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</li> <li>g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</li> <li>h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</li> <li>i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</li> <li>j. Tattersall 2014 and Temel 2010</li> <li>k. I<sup>2</sup>=92%</li> <li>l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</li> </ul>	
--	---	--

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p><b>EVENTUALI</b> EFFETTI INDESIDERATI DELL' APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL' ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIÀ APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>3. I<sup>2</sup>=67% for the quality of life outcome</li> <li>4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</li> <li>5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</li> <li>6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment</li> </ol>	

	<p>system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>7. I2=92% for the overall survival outcome</p> <p>8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
<p>Balance of effects</p>		

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● <b>Probably favors the intervention</b></li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.</p> <p>LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI;</li> <li>2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE ),</li> <li>3. DISEGNO STATISTICO,</li> <li>4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI</li> <li>5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI</li> <li>6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").</li> </ol>	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● <b>Moderate savings a lungo termine</b></li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI.</p> <p>SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L' ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L' ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L' ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL' ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L' ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● <b>No included studies</b></li> </ul>	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● <b>Probably favors the intervention</b></li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity		

What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● <b>Increased</b></li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD.</p> <p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● <b>Probably yes</b></li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	



Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	<b>Don't know</b>
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	<b>Moderate savings</b>	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	No included studies

JUDGEMENT							
			comparison				
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	<b>Increased</b>	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

**TYPE OF RECOMMENDATION**

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
---	--	--	--

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

## CONCLUSIONS

### Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE)**.

**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE**, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

### Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

### Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

### Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI. SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: "SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITÀ DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETÀ E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:10.1177/0300891618792478 ).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

### Monitoring and evaluation

---

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

#### Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.