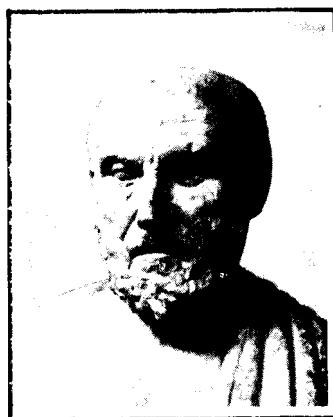


PUBBLICAZIONE

19

CARCINOMA DELLA COLECISTI:
CONSIDERAZIONI EPIDEMIOLOGICHE

L'UOMO E LA MEDICINA



ESTRATTO DAL VOLUME 8
Numero 2 - 1992
Uomo Med.
ISSN: 0394-0381



EDIZIONI
UNIVERSITARIE
ROMANE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"
Istituto di IV Clinica Chirurgica
Direttore: Prof. V. Martinelli
Cattedra di Semeiotica Chirurgica
Titolare: Prof. A. Paolini

PAOLINI Antonio
CAMINITI Alessandro
BATORI Mariano
LEPORE Mariella
PICCIRILLI Carlo
RUGGIERI Massimo

**CARCINOMA DELLA COLECISTI:
CONSIDERAZIONI EPIDEMIOLOGICHE**

Riassunto

Gli Autori analizzano i principali fattori di rischio nella patogenesi del carcinoma della colecisti soffermando la loro attenzione principalmente sulle nuove acquisizioni riguardo i rapporti intercorrenti tra questa patologia e la colelitiasi.

Parole chiave: *cancro della colecisti, epidemiologia, colelitiasi.*

Abstract

The Authors examine the main risk factors in gallbladder cancer and emphasize recent acquisitions in view of possibility of relationship with previous cholelithiasis.

Key words: *gallbladder cancer, epidemiology, cholelithiasis.*

Il cancro primitivo della colecisti è caratterizzato da una prognosi sconsigliante, funzione soprattutto dell'avanzata diffusione extramurale e metastatica che il più delle volte caratterizza l'esplorazione chirurgica.

Nella maggior parte delle revisioni chirurgiche infatti i livelli di sopravvivenza a 5 anni risultano compresi tra l'1 e il 10% con valori medi del 4-5% (10, 22, 29).

Da questa considerazione nasce l'esigenza di individuare i fattori di rischio ed i relativi soggetti maggiormente esposti per permettere di effettuare una efficace profilassi e/o una diagnosi precoce, con conseguenziale riduzione della mortalità.

Epidemiologia descrittiva

Dalla revisione della letteratura si riscontra come l'incidenza della neoplasia in corso di autopsie è dello 0,5% mentre tra tutti i rilievi autoptici di neoplasia rap-

presenta circa il 3% (22).

Negli interventi sulle vie biliari incide inoltre tra lo 0,5% ed il 6,5%, con valori medi del 2% (10, 21, 32).

Questi valori fanno sì che in Italia il tumore si collochi al quinto posto tra le cause più probabili di morte per cancro dell'apparato digerente (Figura 1). Peraltro, limitatamente al sesso femminile, nella fascia di età compresa tra i 65 e gli 80 anni, occupa invece il quarto posto (Figura 2).

Sempre nel nostro paese, il cancro della colecisti rappresenta il 2,2% di tutti i reperti intraoperatori sulle vie biliari e dal 3% al 3,9% delle sole colecistectomie (5, 32).

In ambito mondiale, le statistiche sono caratterizzate da fluttuazioni molto ampie con variazioni di incidenza dell'ordine di 10 volte. Ciò consente di identificare aree geografiche a basso rischio con incidenze di circa 1 caso per 100.000

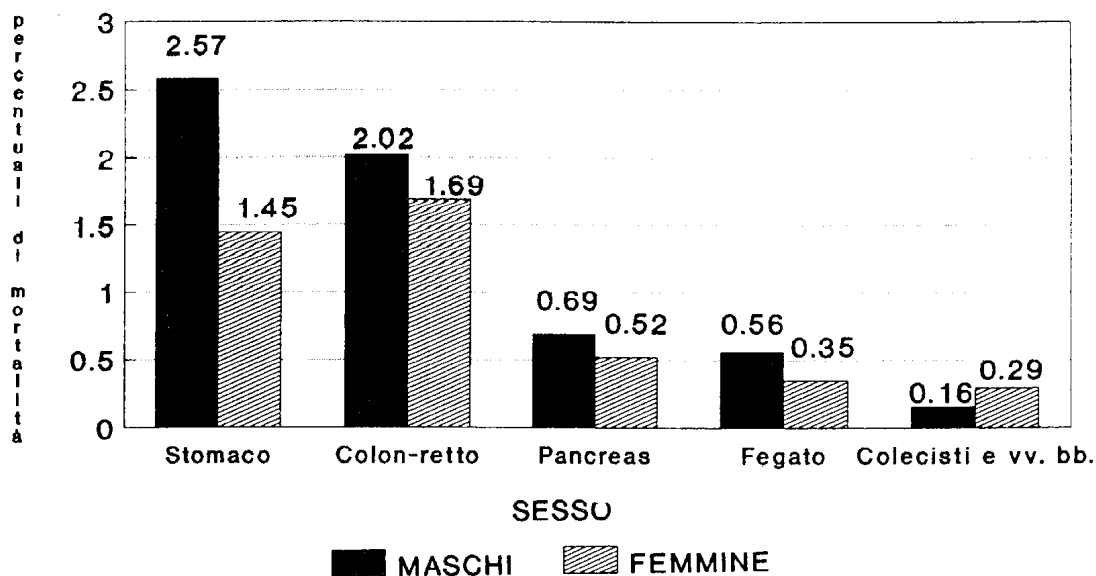


Figura 1 - Cancro dell'apparato digerente: Probabilità di decesso in Italia in valori percentuali da 0 a 80 anni.

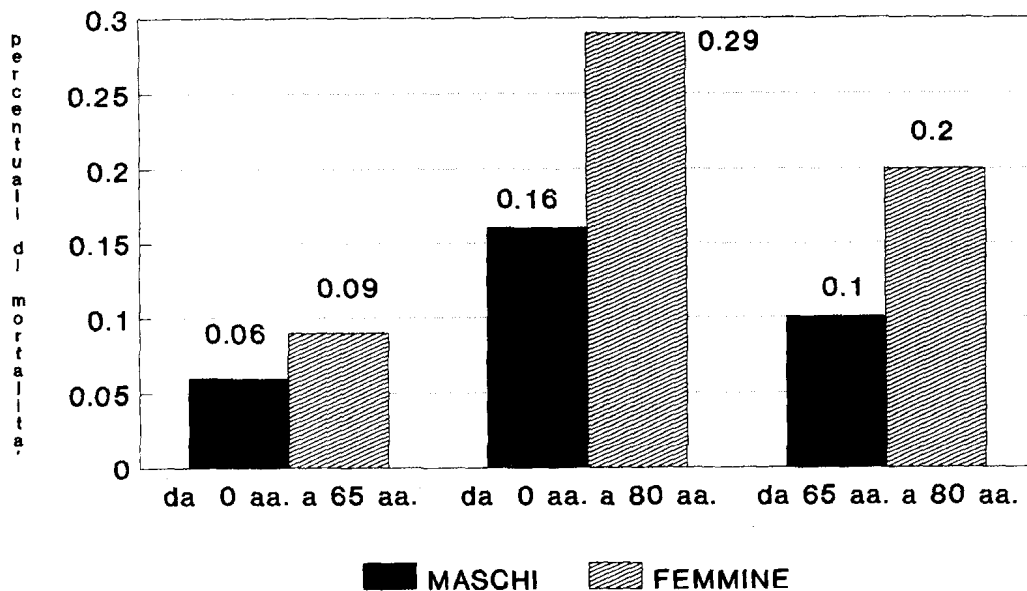


Figura 2 - Cancro della colecisti: Probabilità di decesso in Italia per diverse fasce di età.

abitanti per anno, aree ad alto rischio con valori di circa 10 casi per 100.000 abitanti per anno ed aree con valori intermedi: l'Europa nord-orientale, Israele, America latina e gli Stati centrali e sud-occidentali degli U.S.A. rappresentano zone ad alto rischio; l'Asia (esclusa l'India), gli Stati settentrionali degli U.S.A., l'Europa meridionale e l'Australia sono zone a medio rischio; a basso rischio sono l'Africa e l'India (4, 9, 20).

Occorre evidenziare che questo complesso comportamento dell'incidenza è dovuto in parte all'influenza del fattore etnico; per esempio negli U.S.A. le differenti incidenze tra i vari Stati derivano dalla presenza in percentuali variabili dei gruppi etnici che li popolano: negri e asiatici sono soggetti ad un basso rischio, caucasici ad un rischio intermedio, sudamericani e pellerossa ad un alto rischio.

La frequenza del carcinoma della colecisti è anche funzione dell'età: infatti prima dei 50 anni il tumore è estremamente raro, dopo i 50 anni se costruiamo una curva corretta per l'età notiamo che la sua frequenza cresce progressivamente. Comunque il periodo di maggior frequenza in assoluto è il decennio che va dai 60 ai 70 anni.

Per quanto riguarda il sesso, il rapporto femmine/maschi presenta variazioni: si va dai minimi registrati tra i Maori della Nuova Zelanda (prossimi alla parità) a quelli di Israele, Bolivia e Colombia, superiori a 3,5-4 : 1 (27).

In Italia il rapporto di incidenza del cancro della colecisti fra femmine e maschi è di 2,7 : 1 (23).

Epidemiologia analitica

Si può ritenere con certezza che il cancro della colecisti abbia una eziologia

di tipo plurifattoriale, legata cioè al concorrere di più elementi.

Si possono definire tre gruppi di fattori di rischio, variamente collegati al sesso, età e all'elemento etnico-geografico:

- *fattori genetici*;
- *fattori sistemici*;
- *fattori locali o d'organo*.

Fattori genetici

Il cancro della colecisti non è compreso tra le neoplasie geneticamente determinate o con evidente familiarità ma esistono tuttavia validi motivi per invocare un meccanismo mutazionale su base genetica. Vi sono infatti gruppi etnici e razziali ben definiti ove l'incidenza della neoplasia è elevata; comunque è elevata anche l'incidenza della colelitiasi per cui il meccanismo mutazionale probabilmente agisce in maniera prevalente sulla comparsa di quest'ultima patologia (4, 6, 9, 25).

Fattori sistemici

Sesso, età:

La forte prevalenza nel sesso femminile e nella settima decade è tipica del cancro della colecisti.

E' interessante sottolineare però che i parametri età e sesso presentano, nel cancro, un profilo del tutto parallelo a quello della litiasi.

Obesità:

La correlazione obesità-cancro della colecisti viene interpretata come fattore di rischio di tipo indiretto. Si presuppone cioè una maggiore litogenicità di un ambiente biliare soprasaturo di colesterolo (10).

Influenze ormonali:

Sono stati chiamati in causa più volte gli estrogeni, sia di provenienza

endogena (sesso femminile) che esogena (contraccettivi orali).

L'unico rapporto attualmente configurabile è tuttavia indiretto, in quanto riferibile all'accertata capacità dei contraccettivi orali di incrementare significativamente il colesterolo biliare, senza nel contempo indurre una modificazione analoga degli acidi biliari e dei fosfolipidi (28).

Influenze ambientali, occupazionali, farmacologiche:

Attualmente non esistono dati univoci in favore della influenza ambientale sull'incremento geografico e/o comunitario del cancro della colecisti, né sono state isolate sostanze carcinogenetiche nella bile umana.

Considerazioni analoghe riguardano i fattori occupazionali e farmacologici (9, 30).

Fattori locali o d'organo

Sia sul piano anatomo-patologico, che sul piano sperimentale la litiasi, le flogosi, alcuni particolari quadri patologici di probabile natura precancerosa e il potere oncogeno dei sali biliari rappresentano i fattori di rischio più studiati per questo tipo di cancro.

Litiasi:

La litiasi, il sesso femminile, la VII decade di età e il ceppo etnico, costituiscono i parametri più costanti in ogni casistica di cancro della colecisti; esistono tuttavia fondati motivi per supporre che tutti questi siano primariamente correlati alla litiasi (7, 8, 13).

L'associazione calcolosi-cancro è infatti praticamente costante: 70-90% dei casi osservati al tavolo operatorio, fino ad oltre il 90% di quelli in sede autoptica (26).

Sotto il profilo epidemiologico si è riscontrata l'esistenza di un trend statisti-

co sovrapponibile tra calcolosi e cancro, con il rilievo soprattutto che nei paesi e nei gruppi etnici dove la calcolosi è poco frequente anche il cancro della colecisti è raro (11, 21).

Dal punto di vista anatomo-patologico occorre sottolineare la forte discrepanza tra la rapida invasività del cancro e il tempo necessario per la formazione dei calcoli, il più delle volte di grosse dimensioni.

Anche la clinica viene a supporto dell'ipotesi carcinogenetica della litiasi in quanto si è evidenziato un rapporto direttamente proporzionale tra l'incremento delle colecistectomie per calcolosi e decremento dell'incidenza dei tumori (32).

Rimangono tuttavia perplessità su uno stretto rapporto di causalità litiasi-cancro in relazione alla forte sproporzione di incidenza delle due patologie; inoltre occorre ricordare l'esistenza di quote residue di tumori della colecisti, non trascurabili (fino al 20%), che non si accompagnano alla calcolosi.

Per quanto concerne la litiasi asintomatica, non si hanno dati statistici probativi per un suo effettivo ruolo carcinogenetico.

Molti elementi sono comunque a favore di un ruolo prevalentemente di tipo flogogeno della litiasi; il meccanismo determinante sarebbe quello di un trauma cronico, fonte di successive displasie e, quindi, di una degenerazione carcinomatosa propriamente detta. In tal senso depongono gli studi sui rapporti tra dimensioni dei calcoli e cancro in cui si è evidenziata una incidenza massima di neoplasia in presenza di calcoli con diametri maggiori o pari a 3 cm (con un rischio 10 volte maggiore rispetto a quelli con calcoli di diametro inferiore ad 1 cm) (7).

Gli studi sperimentali evidenziano

risultati nel complesso discordanti e contrari ad una azione esclusiva di sostanze mutagene biliari.

Esistono tuttavia rilievi suggestivi per il ruolo metaplasico-displasico dei calcoli e del successivo intervento di carcinogeni come dimostrato da Kowalensky sulla base di una ricerca condotta su criceti (15).

Flogosi:

Un legame diretto tra flogosi batterica e cancro della colecisti non appare giustificato, se non in funzione dei rapporti intercorrenti con la litiasi. Popolazioni nelle quali le colecistiti e le colangiti ricorrenti sono più frequenti, non hanno dimostrato una incidenza maggiore di cancro colecistico, malgrado segnalazioni di un aumento di tumori della VBP.

Una nota a parte merita l'infezione da *Salmonella* Tiphys, per la facile colonizzazione biliare e la lunga permanenza tanto nel contesto della parete colecistica che in ambito sistemico; una incidenza di neoplasie biliari sei volte più frequente è stata riportata in un gruppo di 471 portatori di S.T. da oltre 50 anni.

A questo proposito occorre ricordare l'ipotesi secondo la quale le *Salmonelle* nella bile eserciterebbero un effetto carcinogenetico in quanto sarebbero in grado di provocare una trasformazione biochimica dei sali biliari in questo senso (2, 31).

Per quanto concerne le flogosi abatteriche, occorre segnalare la forte incidenza di cancro della colecisti rilevata in Giappone nei portatori di anomala giunzione coledoco-wirsunghiana, associata o meno a dilatazione cistica del coledoco. In tale condizione, un canale comune superiore a 15 mm di lunghezza (e una confluenza, quindi, extraduodenale) è alla base di un reflusso cronico di succo

pancreatico e di conseguente colangite (12, 14). Nei soggetti affetti da cancro della colecisti è stata osservata infatti una forte incidenza di anomala giunzione bilio-pancreatica (16,7%), nettamente superiore a quella rilevata in gruppi di controllo comunque non affetti da carcinoma (2,8%); nel contempo nei pazienti con anomala giunzione biliare la frequenza di cancro è molto superiore a quella dei soggetti non portatori di tale anomalia (24,6% contro 1,9%).

Infine vale la pena di ricordare il dato esposto a riguardo del ruolo della litiasi per cui quest'ultima agirebbe tramite un trauma cronico flogogeno che innescerebbe un processo displasico fino all'insorgenza del cancro.

Lesioni precancerose:

La dimostrazione di una sequenza evolutiva basata su possibili lesioni di tipo "precanceroso" è particolarmente ardua nel caso della colecisti, a causa della impossibilità di un attendibile follow-up endoscopico-biottico.

Il terreno sul quale di necessità si sono articolati gli studi più approfonditi è stato quindi prevalentemente "statico" (indagini istologiche seriate di pezzi operatori e autoptici). Le lesioni maggiormente in causa sono la displasia, il cancro in situ, l'adenoma o il papilloma.

Alcuni studi hanno dimostrato come la displasia e il carcinoma in situ siano reperti satelliti costanti in aree iuxta carcinomatoze; inoltre hanno permesso la differenziazione di tali lesioni dalle semplici atipie spesso rilevabili nelle colecistiti croniche (1, 17).

Sono stati condotti studi che suggeriscono inoltre la possibilità che il cancro della colecisti sia associato alla xantogranulomatosi in maniera significativa (3, 24).

E' stata altresì descritta la trasformazione di carcinoidi e di adenomiomatosi della colecisti in adenocarcinoma (10, 18).

Più discussa è la eventuale degenerazione degli adenomi, sostenuta anche di recente da Kozuka in base allo studio di oltre 1.600 reperti operatori (16). Carcinogeni biliari:

Una carcinogenesi dovuta prevalentemente all'azione di sostanze escrete con la bile è stata tra le prime ad essere prospettata; tuttavia al momento una carcinogenesi univoca non risulta identificata fatta eccezione per la possibile modificazione in tale senso operata dalla *Salmonella* Typhimurium.

Conclusioni

In seguito a tale studio di revisione della letteratura mondiale sui vari fattori di rischio del cancro della colecisti, ci pare opportuno sottolineare il ruolo preminente svolto dalla calcolosi della colecisti. Ci pare altresì importante evidenziare il risvolto clinico di una tale affermazione in considerazione della larga diffusione della colelitiasi e delle sue ampie possibilità terapeutiche che potrebbero avere un ruolo nel contrastare quella ben più temibile patologia rappresentata dal cancro della colecisti.

Bibliografia

- 1) **Albores S.J., et al.:** Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Atlas of Tumor Pathology 22 Armed Forces Institute of Pathology, 1986.
- 2) **Axelrod L., et al.:** Typhoid cholecystitis and gallbladder cancer after an interval of 67 years. JAMA, 83: 217, 1971.
- 3) **Benbow E.W.:** Xanthogranulomatous cholecystitis associated with carcinoma of the gallbladder. Postgraduate Med. J., 65: 528, 1989.

- 4) **Black W.C., et al.:** Carcinoma of the gallbladder in a population of the South Western American Indians. *Cancer*, 39: 1267, 1977.
- 5) **Decarli A., et al.:** The probability of cancer death in Italian males and females. *Tumori*, 73: 91, 1987.
- 6) **Devor E.J., et al.:** Gallbladder cancer in Hispanic New Mexico. *General Population 1957, 1977. Cancer*, 45: 1705, 1980.
- 7) **Diehl A.K., et al.:** Cholecystectomy and changing mortality from gallbladder cancer. *The Lancet*, 25: 187, 1981.
- 8) **Diehl A.K.:** Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA*, 250: 2323, 1983.
- 9) **Fraumeni J.F. jr.:** Cancers of the pancreas and biliary tract: epidemiological considerations. *Cancer Res.*, 35: 3437, 1979.
- 10) **Hacker J.F., et al.:** Gallbladder carcinoma arising in adenomyomatosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 83: 1439, 1988.
- 11) **Hart J., et al.:** Epidemiological aspects of gallbladder and biliary tract neoplasms. *Am. J. Public Health*, 62: 306, 1972.
- 12) **Kimura K., et al.:** Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary union. *Gastroenterology*, 89: 1258, 1985.
- 13) **Kimura W., et al.:** Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct in autopsy cases of the aged, with special reference to its relationship to gallstones. *The Am. J. of Gastroenterology*, 84: 386, 1989.
- 14) **Kinoshita H., et al.:** Carcinoma of the gallbladder with an anomalous connection between the coledochus and the pancreatic duct. *Cancer*, 54: 762, 1984.
- 15) **Knudson A.G. jr.:** Heredity and humana cancer. *Am. J. Pathol.*, 77: 77, 1974.
- 16) **Kozuka S.:** Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer*, 50: 2226, 1982.
- 17) **Loitman B.S., et al.:** Papillomas of the gallbladder. *Am. J. Roentgenol.*, 88: 783, 1962.
- 18) **Macoto N., et al.:** Carcinoid tumors of the gallbladder with adenocarcinomatous differentiation: a morphologic and immunoistochemical study. *The Am. J. Gastroenterol.*, 84: 953, 1989.
- 19) **Mancuso T.F., et al.:** Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J. Occup. Med.*, 12: 333, 1970.
- 20) **Morris D.L., et al.:** Gallbladder disease and gallbladder cancer among american in tricultural New Mexico. *Cancer*, 42: 2472, 1978.
- 21) **Perpetuo M.D.C., et al.:** Natural history study of gallbladder cancer. A review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer*, 42: 330, 1978.
- 22) **Piebler J.M., et al.:** Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 147: 929, 1978.
- 23) **Puglionisi A., et al.:** Neoplasie delle vie biliari e dell'ampolla. *Atti dell'88° Congresso della Società Italiana di Chirurgia*, 1986.
- 24) **Roberts K.M., et al.:** Simultaneous xantogranulomatous cholecystitis and primary adenocarcinoma of the gallbladder. *Histopathology*, 13: 708, 1988.
- 25) **Rudolph R., et al.:** Carcinoma of the gallbladder in an 11 years old Navajo girl. *J. Pediatric Surg.*, 7: 66, 1972.
- 26) **Sanlorenzo M., et al.:** Le neoplasie primitive della colecisti. *Min. Med.*, 81: 29, 1990.
- 27) **Seccia M., et al.:** Fattori di rischio ed eziopatogenesi del cancro della colecisti. *Ann. It. Chir.*, 60: 163, 1989.

28) Soloway R.D., et al.: Geographic difference in the operative incidence and type of pigment gallstones and in the non cholesterol components of cholesterol gallstones. *Hepathol. Rapid. Lit.*, 11: 1637, 1981.

29) Spisni R., et al.: Il carcinoma primitivo della colecisti. *Min. Chir.*, 44: 991, 1989.

30) Wellington D.G., et al.: Cancer mortality in enviromental and ethnic factors. New York Acc. Press, 215, 1979.

31) Welton J.C., et al.: Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state. *The Lancet*, 1: 791, 1979.

32) Zannini G.: Cancro della colecisti. *Chir. Epatobil.*, 5: 45, 1986.