

PUBBLICAZIONE

20

RECENTI CONSIDERAZIONI CLINICO-
TERAPEUTICHE IN TEMA DI
CARCINOMA DELLA COLECISTI

EDIZIONI UNIVERSITARIE ROMANE - Via Michelangelo Poggioli n. 3 - 00161 Roma - tel. (06) 49.15.03 - 49.40.658

**ESTRATTO DAL VOLUME 8
N. 3 - 1992**

Abbreviazione secondo norme ISO:
Med. oggi domani
International Serials Data System:
ISSN: 0394 - 0357



MEDICINA

oggi e domani

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
CAPRIOTTI Ivano
RUGGIERI Massimo

RECENTI CONSIDERAZIONI CLINICO-TERAPEUTICHE
IN TEMA DI CARCINOMA DELLA COLECISTI

Riassunto

Gli Autori esaminano le diverse teorie che correlano il tumore della colecisti alla concomitanza di litiasi biliare.

A tale riguardo presentano la casistica d'Istituto comprendente 7 casi di carcinoma della colecisti osservati negli ultimi cinque anni.

Concludono inoltre che non è possibile porre una indicazione alla colecistectomia nei pazienti portatori di colelitiasi asintomatica tuttavia ritengono che tale intervento possa essere indicato nei casi oligosintomatici con calcolo maggiore di 3 cm di diametro.

Parole chiave: cancro della colecisti, calcolosi della colecisti, colecistectomia.

Abstract

The Authors examine theories in view of the possibility of relationship of gallbladder cancer with previous cholelithiasis.

A series of 7 patients with gallbladder cancer encountered in 1987-92 is presented.

Prophylaxis by systematic cholecistectomy in cases of nonsymptomatic cholelithiasis seems not possible at present, however surgery can be indicated in oligosymptomatic patients with gallstones of 3 cm of diameter or more.

Key words: gallbladder cancer, gallbladder cholelithiasis, cholecistectomy.

Il cancro primitivo della colecisti, pur non presentando una frequenza elevata, costituisce un capitolo particolarmente interessante della patologia neoplastica dell'apparato digerente sia per le problematiche etiopatogenetiche che lo caratterizzano sia per le difficoltà diagnostiche e terapeutiche che comporta.

L'incidenza della neoplasia in corso di autopsie è infatti dello 0,5% mentre tra tutti i rilievi autoptici di neoplasia rappresenta circa il 3% (1, 17, 26).

Negli interventi sulle vie biliari incide inoltre tra lo 0,5% ed il 6,5%, con valori medi del 2% (10, 13, 20, 25, 33).

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.

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 (32).

D'altro canto nella maggior parte delle revisioni chirurgiche i livelli di sopravvivenza a 5 anni risultano compresi tra l'1 e il 10% con valori medi del 4-5% (10, 13, 26, 31).

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

Casistica clinica

Presso l'Istituto di IV Clinica Chirurgica dell'Università di Roma "La Sapienza", negli ultimi 5 anni sono stati osservati 7 casi di carcinoma della colecisti.

Il rapporto maschi-femmine è stato di 1 a 2,5 con 2 maschi e 5 femmine.

L'età mediana è risultata essere di 70 anni con un range dai 53 agli 86 anni.

Tutti i pazienti risultavano essere portatori di calcolosi della colecisti con diagnosi posta da circa 19 anni in un caso, da circa 2 anni in tre casi e da tempo imprecisato negli altri quattro casi.

La sintomatologia fu caratterizzata da dolore a tipo colica biliare in sei casi su sette (85%); da calo ponderale in quattro casi (57%); da nausea e vomito in due casi (28%); da ittero dovuto a compressione estrinseca dei dotti biliari da parte di linfonodi metastatizzati all'ilo epatico, o per infiltrazione neoplastica dei dotti stessi in due casi (28%); da

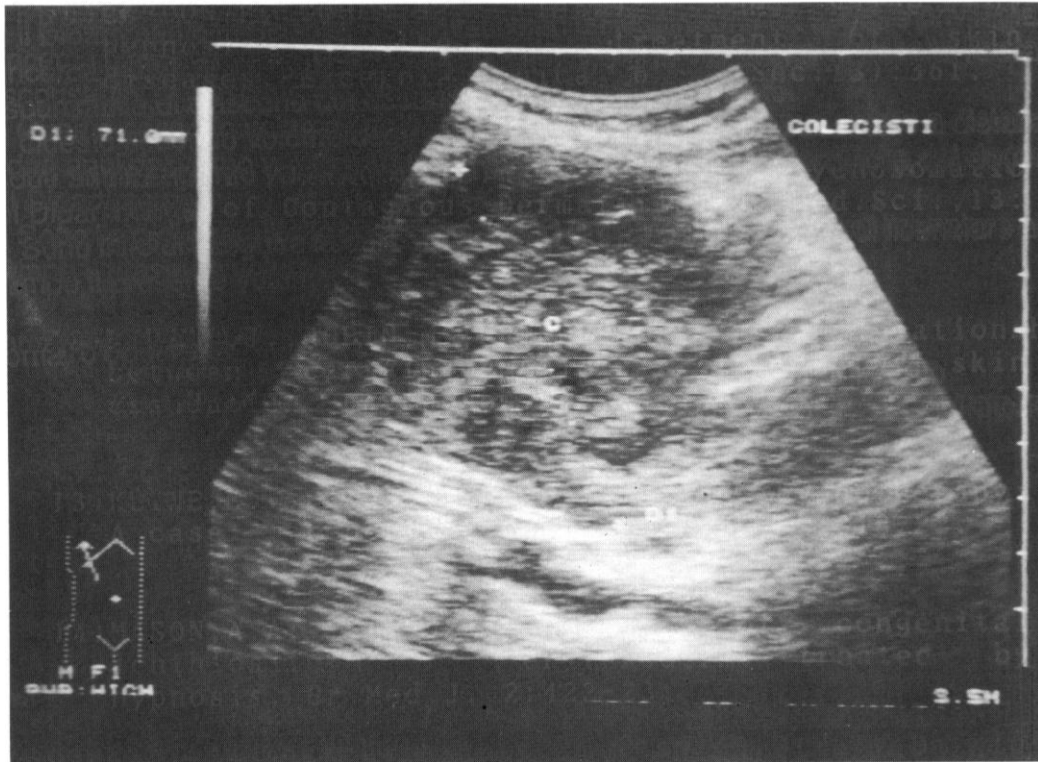


Figura 1 - Carcinoma della colecisti (IV Stadio): estesa diffusione del processo neoplastico al letto della colecisti con infiltrazione del parenchima epatico (C = colecisti).

epatomegalia in due casi (28%).

Solo in un caso la diagnosi fu posta preoperatoriamente.

Di questi 7 pazienti una donna non è stata operata per la presenza di una massiva infiltrazione epatica documentata ecograficamente (Figura 1); in due casi è stata eseguita una laparotomia esplorativa che ha dimostrato una situazione di inoperabilità per presenza di una massiva infiltrazione epatica; in altri due casi è stata necessaria una derivazione biliare interna; solo negli ultimi due pazienti è stato possibile effettuare un intervento di colecistectomia al quale in un paziente è stata associata una derivazione biliare interna.

In questi ultimi due casi l'esame istologico sul pezzo operatorio ha dimostrato trattarsi di un adenocarcinoma; in particolare in un caso si trattava di adenocarcinoma modicamente differenziato, caratterizzato da un T2NxM1, G2, R0, stadio IV (Figura 2).

In uno dei due casi in cui era stata praticata la sola derivazione biliare interna si è avuto un decesso in XXX giornata postoperatoria per arresto cardiaco.

Per quanto riguarda la sopravvivenza a distanza dopo colecistectomia abbiamo



Figura 2 - Pezzo operatorio in cui è evidente la presenza di una lesione neoplastica a carico della colecisti.

avuto risultati scoraggianti con decessi verificatisi mediamente dopo due mesi con risultati sovrapponibili a quelli dei pazienti trattati con tecniche palliative o sottoposti a semplice laparotomia esplorativa o addirittura non sottoposti ad intervento.

Discussione

Il carcinoma primitivo della colecisti ha tuttora una prognosi altamente sfavorevole nonostante gli indubbi progressi realizzati attraverso lo studio delle sue vie di disseminazione e la diffusione degli interventi chirurgici demolitivi (2). Uno dei principali fattori che influenzano l'esito della terapia di questa neoplasia è la difficoltà di ottenere una diagnosi precoce, prima che l'invasione tumorale abbia superato i limiti delle possibilità chirurgiche (27).

Infatti non ci sono elementi clinici, biochimici o radiologici che possano precocemente consentire la distinzione tra lesioni benigne e maligne della colecisti (18).

La sintomatologia d'esordio del carcinoma della colecisti può essere quella di una neoplasia in stadio avanzato: la comparsa di ittero e dimagrimento è tardiva e indirizza il sospetto clinico più frequentemente verso una patologia primitiva del pancreas, del

fegato o della via biliare principale (26).

In generale la sintomatologia di esordio di un carcinoma della colecisti al suo stadio iniziale, ancora suscettibile di terapia radicale, è sovrapponibile a quella della colelitiasi o della colecistite cronica; la diagnosi preoperatoria è perciò piuttosto rara ed oscilla tra il 4 e il 10% dei casi (6, 13, 15, 22, 24, 26, 32).

Gli esami radiologici sono imperniati sulla colecistografia e sulla colangiografia per fusionale: il reperto più frequente è l'esclusione della colecisti perciò la dimostrazione di un difetto di riempimento del viscere è una evenienza piuttosto rara.

Sebbene l'ecografia sia ritenuta dalla maggior parte degli autori l'indagine di prima scelta nella patologia neoplastica della colecisti, si deve sottolineare che questa metodica comporta un certo numero di falsi negativi con una sensibilità che raggiunge il 70% (4).

Le caratteristiche ecografiche principali che dovrebbero far sospettare la presenza di un carcinoma della colecisti sono l'esistenza di una massa ecogena all'interno della colecisti non associata ai coni d'ombra tipici dei calcoli, e la scomparsa dell'interfaccia tra colecisti e fegato, indice di infiltrazione tumorale (Figura 1).

La tomografia computerizzata è in grado di evidenziare le alterazioni intrinseche della colecisti e delle strutture immediatamente circostanti con maggiore definizione degli ultrasuoni, favorita in ciò anche dalla minore incidenza di artefatti legati alla presenza di gas intraintestinale e/o di notevole quantità di adipe. E' comunque indispensabile ai fini di una corretta stadiazione della neoplasia e alla formulazione del giudizio di operabilità.

La laparoscopia può inoltre definire senza notevoli rischi lo stadio di diffusione della malattia potendo evidenziare sia microimpianti sia una diffusione peritoneale del tumore e talvolta anche le metastasi epatiche non riscontrate con le indagini strumentali meno invasive. E' preferibile comunque che sia eseguita dopo l'ecografia e la T.C. poiché queste indagini danno sempre informazioni utili che possono servire ad indirizzare l'indagine laparoscopica.

La metastatizzazione piuttosto precoce interessa principalmente la via linfatica, quella vascolare e il fegato.

Si ritiene che una corretta stadiazione sia indispensabile per stabilire la corretta condotta operatoria: alcuni Autori concordano nel ritenere che nei casi in cui il tumore sia confinato alla mucosa e alla sottomucosa fino ad interessare la muscolare (I e II stadio di Nevin), possa essere utile e sufficiente il solo ricorso alla colecistectomia semplice (22, 26); secondo altri invece l'exeresi deve essere sempre più ampia possibile al fine di portare la linea di sezione su tessuto sano quanto più distante dalla sede del tumore (2, 26).

E' stato dimostrato che la prognosi è buona quando il carcinoma è confinato alla mucosa e alla tonaca muscolare mentre diviene infausta a breve termine quando è coinvolta la sottosierosa o addirittura la neoplasia invade i linfonodi limitrofi ed il fegato. Purtroppo la maggior parte delle diagnosi vengono poste quando la neoplasia ha raggiunto stadi avanzati per cui le probabilità di sopravvivenza anche dopo intervento radicale crollano ed è opinione diffusa che a questi stadi rimanga soltanto spazio per la terapia palliativa o adiuvante (22, 23).

Tutte queste considerazioni portano alla conclusione che la più valida modalità di intervento in questa neoplasia sia rappresentata da una profilassi preclinica.

A questo fine è indispensabile riconoscere gli eventuali fattori di rischio che intervengono in questa patologia.

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 abitanti per anno (Africa ed India); aree ad alto rischio con valori di circa 10 casi per 100.000 abitanti per anno (Europa nord-orientale, Israele, America latina e stati centrali e sud-occidentali degli U.S.A.); aree con valori intermedi (Asia con esclusione dell'India, gli stati settentrionali degli U.S.A., l'Europa meridionale e l'Australia) (5, 12, 21).

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 ed 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: 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 3,4-4 ad 1 (30).

In Italia il rapporto di incidenza del cancro della colecisti tra femmine e maschi è di 2,7 ad 1 (28).

La litiasi, il sesso femminile, la VII decade di età ed 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 correlati alla stessa colelitiasi (8, 9, 16).

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 (29).

Sotto il profilo epidemiologico si è riscontrata l'esistenza di un trend statistico 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 (14, 25).

Dal punto di vista anatomo-patologico occorre sottolineare la forte discrepanza tra la rapida invasività del cancro ed 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 (33).

La correlazione calcolosi-cancro parrebbe confermata anche da alcune osservazioni sperimentali; in particolare Kowalensky riuscì ad indurre la neoplasia impiantando delle sfere di colesterolo nella colecisti di topo di tipo Hamster nutriti con dimetilnitrosammine (19).

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 a calcolosi.

Molti elementi sono 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 (7). 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 a quelli con calcoli di diametro inferiore ad 1 cm) (8).

In conseguenza di queste considerazioni, vari Autori hanno prospettato la colecistectomia di routine per litiasi biliare per la profilassi del cancro della colecisti.

A questo proposito alcuni ritengono che in tutti i pazienti sofferenti da tempo di litiasi biliare sia indicato l'intervento chirurgico di colecistectomia al fine di evitare l'insorgenza del cancro della colecisti; altri consigliano l'intervento solo quando la sintomatologia è relativamente più fastidiosa o il paziente ha raggiunto età più avanzate (3, 4, 11, 29, 31).

D'altra parte in base ai dati statistici estrapolati da recenti studi epidemiologici, nell'ambito di una data popolazione di controllo, circa il 7,9% dei soggetti di età compresa tra i 40 e i 65 anni risulta affetto da colelitiasi; solamente 1/5 di essi è sintomatico e, quindi, presumibilmente sottoposto a colecistectomia, mentre la restante parte, equivalente al 6,5% della popolazione totale, è totalmente asintomatica. Poiché il rischio di sviluppare un carcinoma della colecisti in soggetti affetti da colelitiasi è pari allo 0,05%, secondo i dati più recenti di statistica attuariale, si può dedurre che questa evenienza può occorrere presumibilmente soltanto in 4 persone su 100.000 (1, 16, 17, 20, 25, 26). Quest'ultimo dato dimostra come, per l'evidente squilibrio del rapporto costo-beneficio che un tale programma di screening e terapia comporterebbe dal punto di vista organizzativo, la possibilità di prevenire questa neoplasia, ricorrendo sistematicamente alla colecistectomia "preventiva" in tutti i pazienti asintomatici, non sia attuabile sul piano pratico.

E' nostra opinione che la colecistectomia "preventiva" debba essere attuata in quei casi oligosintomatici in cui il paziente è portatore di calcoli voluminosi (maggiori di 3 cm di diametro) da lungo tempo poiché in queste situazioni il rischio di insorgenza del cancro diviene più significativo; a questo riguardo sono comunque necessari ed auspicabili ulteriori studi ed in particolare ci sembra interessante citare le nuove possibilità che potrebbero esserci fornite dalle recenti tecniche di colecistectomia per via laparoscopica; tale intervento, che appare più agevole e più frequentemente attuabile in situazioni in cui la sintomatologia non sia particolarmente fastidiosa, potrebbe ridurre in futuro l'incidenza di questa così terribile malattia.

Bibliografia

1) Arminski T.C.: Primary carcinoma of the gallbladder. *Cancer*, 3: 379, 1949.

2) Barbier G., et al.: Cancer primitif de la vésicule biliaire. A propos d'une série homogène de 75 cas. *J. Chir.*, 124: 311, 1987.

3) Bartolucci R., et al.: Il carcinoma della colecisti. *Chirurgia*, 2: 400, 1989.

4) Benelli B., et al.: Utilità dell'ecografia nella diagnosi del carcinoma della colecisti. *Min. Med.*, 80: 237, 1989.

5) Black W.C., et al.: Carcinoma of the gallbladder in a population of the South Western American Indians. *Cancer*, 39: 1267, 1977.

6) Cimarelli S., et al.: Il cancro primitivo

della colecisti. Min. Med., 42: 1239, 1987.

7) Diehl A.K.: Epidemiology of cancer: a synthesis of recent data. J. Natl. Cancer Inst., 65: 1209, 1980.

8) Diehl A.K., et al.: Cholecystectomy and changing mortality from gallbladder cancer. The Lancet, 25: 187, 1981.

9) Diehl A.K.: Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. JAMA, 250: 2323, 1983.

10) Dowdy G.S.: The biliary tract. Philadelphia L&F, 1969.

11) Festa V., et al.: Carcinoma della colecisti. Nostra esperienza. Min. Chir., 44: 1229, 1989.

12) Fraumeni J.F. jr.: Cancers of the pancreas and biliary tract: epidemiological considerations. Cancer Res., 35: 3437, 1979.

13) Hacker J.F., et al.: Gallbladder carcinoma arising in adenomyomatosis. Am. J. Gastroenterol., 83: 1439, 1988.

14) Hart J., et al.: Epidemiological aspects of gallbladder and biliary tract neoplasms. Am. J. Public Health, 62: 306, 1972.

15) Hederstrom E., et al.: Ultrasonography in carcinoma of gallbladder. Diagnostic difficulties and pitfalls. Acta Radiol., 28: 715, 1987.

16) 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.

17) Kirshbaum J.D., et al.: Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Surg. Gynecol. Obstet., 73: 740, 1941.

18) Klamer T.W., et al.: Carcinoma of the gallbladder. Surg. Gynecol. Obstet., 156: 641, 1983.

19) Kowalewsky K., et al.: Carcinoma of gallbladder produced in hamsters by insertion of cholesterol pellets and feeding methylnitrosammina. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136: 482, 1971.

20) Mc Laughlin C.W.: Carcinoma of

gallbladder added hazard in untreated calculous cholecystitis in older patients. Surgery, 56: 757, 1964.

21) Morris D.L., et al.: Gallbladder disease and gallbladder cancer among american in tricultural New Mexico. Cancer, 42: 2472, 1978.

22) Morrow C.E., et al.: Primary gallbladder carcinoma: significance of subserosal lesions and results of aggressive surgical treatment and adjuvant chemotherapy. Surgery, 94: 709, 1983.

23) Ouchi K., et al.: Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. Surgery, 101: 731, 1987.

24) Parigi M., et al.: Carcinoma della colecisti. Contributo di 50 casi. Min. Chir., 42: 1165, 1987.

25) 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.

26) Piehler J.M., et al.: Primary carcinoma of the gallbladder. Surg. Gynecol. Obstet., 147: 929, 1978.

27) Pietrarota P., et al.: Il carcinoma della colecisti. Chirurgia, 4: 278, 1991.

28) Puglionisi A., et al.: Neoplasie delle vie biliari e dell'ampolla. Atti dell'88° Congresso della Società Italiana di Chirurgia, 1986.

29) Sanlorenzo M., et al.: Le neoplasie primitive della colecisti. Min. Med., 81: 29, 1990.

30) Seccia M., et al.: Fattori di rischio ed eziopatogenesi del cancro della colecisti. Ann. It. Chir., 60: 163, 1989.

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

32) Tsunoda T., et al.: The surgical treatment of the carcinoma of the gallbladder. Rationale of the second look operation for inapparent carcinoma. Jap. J. Surg., 17: 478, 1987.

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