

PUBBLICAZIONE

32

CONSIDERAZIONI EPIDEMIOLOGICO-
CLINICHE SULLE CORRELAZIONI FRA
CALCOLOSI E CANCRO DELLA
COLECISTI. RUOLO DELLA
COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA
NELLA PREVENZIONE DEL CANCRO

A. CAMINITI, G. MARTINO, F. MENICHELLI, S. CARIATI, U. ELMORE,
L. GIACOMELLI, G. PASCARELLA, M. CALVITTI, G. TUMINO

**Considerazioni epidemiologico-cliniche sulle
correlazioni fra calcolosi e cancro della colecisti.
Ruolo della colecistectomia laparoscopica
nella prevenzione del cancro.**

Estratto da:

CHIRURGIA GASTROENTEROLOGICA

Vol. 30 - N. 1 - Gennaio-Marzo 1996

Considerazioni epidemiologico-cliniche sulle correlazioni fra calcoli e cancro della colecisti. Ruolo della colecistectomia laparoscopica nella prevenzione del cancro.

A. CAMINITI*, G. MARTINO, F. MENICHELLI*, S. CARIATI, U. ELMORE, L. GIACOMELLI, G. PASCARELLA, M. CALVITI, G. TUMINO**

Key words: Gallbladder cancer - Surgery - Cholelithiasis.

ABSTRACT

A. Caminiti, G. Martino, F. Menicelli, S. Cariati, U. Elmore, L. Giacomelli, G. Pascarella, M. Calviti, G. Tumino -
Gallbladder cancer and cholelithiasis: the role of laparoscopic cholecystectomy in prevention of gallbladder cancer.

A series of 30 patients (7 males and 23 females) suffering from gallbladder cancer has been examined. The survival after surgical procedures was poor (median survival was 12 months in patients whose disease was completely removed; 4 months in those patients whose disease was not resected). Thus, as the preoperative diagnosis is extremely difficult and not early, in the present study we evaluate the incidence of gallbladder carcinoma in Italy and the relationship with chronic gallstone. The correlation between cancer and gallstone suggests that laparoscopic cholecistectomy in patients with chronic, symptomatic cholelithiasis should be useful to reduce this disease.

Chir. Gastroent; 30: 39, 1996

Il cancro primitivo della colecisti fu descritto per la prima volta nel 1771 da M. Stoll.

È caratterizzato da una prognosi sconsolante, funzione soprattutto dell'avanzata diffusione extramurale e metastatica che il più delle volte si evidenzia all'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% (1,2, 11, 13, 18).

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

A questo scopo abbiamo condotto uno studio basato sull'esame della casistica d'Istituto della III Clinica Chirurgica dell'Università "La Sapienza" di Roma, sull'esperienza di diversi autori ricavata da un'analisi della letteratura internazionale e sulla valutazione di dati epidemiologici statistici mondiali ed in particolare nazionali basati su elaborazioni ISTAT (17).

Casistica

Dal 1965 al maggio 1995, nell'istituto di III

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

* Istituto di III Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica

(Direttore: G. Di Matteo)

Cattedra di Chirurgia Geriatrica I

(Titolare: G. Zelli)

** Cattedra di Chirurgia Generale

(Titolare: G. Tumino)

Clinica Chirurgica dell'Università di Roma "La Sapienza" (Diretta dal Prof. G. Marcozzi e successivamente dal Prof. G. Di Matteo), sono stati trattati 30 casi di carcinoma della colecisti. L'età media dei pazienti è stata di 57 anni, (23 donne - 7 uomini). Il sintomo più precoce e frequente (93%) è stato il dolore. Nel 66% dei casi era localizzato all'ipocondrio dx talvolta irradiato all'epigastrio ed alla spalla dx (28%) a carattere tensivo (19%) o gravativo, di tipo continuo. In alcuni casi (33%) il dolore aveva i caratteri della colica biliare. In 13 pazienti (43%) si è manifestato un ittero colostatico: la sindrome itterica aveva un andamento progressivo ed apiretico in 3 casi, nei rimanenti insorgeva con febbre elevata e recrudescenza della sintomatologia dolorosa, con episodi di sepsi biliare ripetuti più volte. Una sintomatologia dispeptica con nausea, inappetenza, digestione lenta si è avuta in 20 pazienti (66%). Un marcato calo ponderale si è verificato in 14 pazienti (46%) (Tab. I).

TABELLA I
Cancro della colecisti: segni e/o sintomi

	<i>N. Casi</i>	<i>Percentuali</i>
Dolore	28	93%
Ittero	13	43%
Dispepsia	20	66%
Calo ponderale	14	46%
Epatomegalia	10	33%

Nell'anamnesi risultava nel 90% la presenza di una litiasi già diagnosticata in alcuni casi anche da 20 anni.

L'esame obiettivo ha messo in evidenza la presenza di un'epatomegalia in 10 pazienti (33%) negli altri si è riscontrato solo una dolorabilità più o meno marcata all'ipocondrio dx con manovra di Murphy positiva.

La diagnosi preoperatoria è stata in 19 casi (63%) di carcinoma della colecisti ed in 11 (37%) di calcolosi biliare; in questi ultimi solo il reperto operatorio e l'esame istologico effettuato sul pezzo hanno consentito la precisazione. La colecistografia ha messo in evidenza una mancata opacizzazione della colecisti in 15 ca-

si. L'esame RX dell'apparato digerente ha dimostrato in 7 casi (32%) la presenza di impronte, compressioni e depiazamenti dello stomaco, del piloro del duodeno e del colon riferibili a processo morboso espansivo estrinseco a tali organi. In 2 pazienti con ittero abbiamo effettuato una colangiopancreatografia retrograda per via endoscopica (CPRE) che ha evidenziato la presenza di una stenosi dell'epatocolodoco al di sotto del carrefour epatico.

Negli ultimi anni abbiamo fondato lo studio preoperatorio di tutti questi pazienti soprattutto sulla ecografia epatica e delle vie biliari. I reperti sono stati molto vari, ma significativi: in 6 casi si è osservata la presenza, in sede colicistica di una zona disomogenea, a limiti irregolari; in 2 casi una dilatazione delle vie biliari intra epatiche; in 2 casi la presenza nella colecisti di una formazione iperecogena che non produce cono d'ombra; in un altro fenomeni di pericolecistite, formazioni litiasiche ed un'altra piccola formazione senza cono d'ombra a limiti irregolari; in due casi era evidente una massa in corrispondenza del letto della colecisti con limiti indefiniti rispetto al parenchima epatico contiguo.

Attualmente in caso di sospetto di carcinoma della colecisti è indispensabile impiegare la Tomografia computerizzata che in tre nostri casi ha dato ulteriori informazioni sulla diffusione locale della malattia.

Infine bisogna ricordare la necessità dell'impiego della colangiografia percutanea transparietoepatica (PTC) che è in grado di permettere lo studio delle vie biliari e della colecisti in caso di grave ittero ostruttivo, ma che soprattutto rappresenta un momento di passaggio tra l'atto diagnostico e quello terapeutico; infatti in tre nostri casi in corso di PTC si è provveduto a posizionare un drenaggio biliare esterno per la risoluzione temporanea o definitiva dell'ittero.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico; in 16 pazienti di cui 5 con ittero, l'intervento è consistito nella semplice laparotomia esplorativa, oppure in una derivazione, in 11 è stata eseguita una colecistectomia, 4 volte con resezione atipica del parenchima epatico contiguo; in 1 solo paziente un'exeresi completa della V.B.P. seguita da intraepatico-di-

giunostomia sul dotto del IV segmento secondo la tecnica di Soupolit Coinaud. In un caso è stata eseguita una colecistectomia laparoscopica, con diagnosi preparatoria di litiasi semplice, che all'esame istologico ha dimostrato trattarsi di adenocarcinoma della colecisti (pT2, G3). In due casi infine è stata eseguita una laparoscopia esplorativa con diagnosi preoperatoria di carcinoma della colecisti.

Abbiamo potuto osservare il carcinoma della colecisti sia nella sua forma circoscritta che in quella diffusa. In 6 casi il tumore era esclusivamente localizzato nel corpo o nel fondo della colecisti. Nelle forme diffuse si presentava sotto due diversi aspetti: diffusa semplice ed a tipo di massa epato-vescicolare. Istologicamente i carcinomi della colecisti da noi considerati sono risultati essere un adenocarcinoma in 25 casi, un adenoacantoma in 3 ed un tumore solido in due casi. In tre casi di adenocarcinoma sono state osservate formazioni ghiandolari commiste a formazioni papillari (adenocarcinoma papillare). Negli adenoacantomi invece, accanto alla proliferazione adenocarcinomatosi, si sono dimostrate cellule spinose con tendenza alla corneificazione e disposte a tipo di infiltrazione solida. Nelle nostre osservazioni ci sono stati due soli casi di cancro solido, tumore assai raro con uno stroma scarso e cellule neoplastiche a varia disposizione.

I risultati finora ottenuti sono scoraggianti. Infatti la sopravvivenza media dei pazienti operati si aggira intorno ai 4 mesi dall'intervento di laparotomia esplorativa ed intorno all'anno per quelli operati di colecistectomia.

Discussione

Il cancro primitivo della colecisti, in termini assoluti, non presenta una frequenza elevata; malgrado ciò esistono dati statistici che non consentono di considerarlo tra le neoplasie rare.

Dalla revisione della letteratura si riscontra infatti come l'incidenza della neoplasia in corso di autopsie è dello 0,5% mentre in tutti i rilievi autopsici di neoplasia rappresenta circa il 3%; costituisce inoltre il 20% di tutti i tumori ga-

strointestinali, ed è senza dubbio il tumore più frequente del distretto biliare.

Negli interventi sulle vie biliari incide inoltre tra lo 0,5% ed il 6,5% con valori medi del 2% (1, 13, 21, 23).

La frequenza del carcinoma della colecisti è 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; in ogni caso 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.

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, 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.

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.

L'esperienza chirurgica comparativa della letteratura italiana recente indica un'incidenza del cancro della colecisti del 3-3,9% su tutte le colecistectomie eseguite (percentuale che si eleva al 5% a 70 anni ed al 7% a 80 anni), e del 2% su tutti gli interventi eseguiti per neoplasia.

È probabile però che da questa ottica chirur-

gica l'incidenza del cancro della colecisti risulti sottostimata, in relazione soprattutto alle forme di "cancro in situ" poiché da un lato non si può essere certi che i chirurghi esaminino sempre personalmente le colecisti che asportano, limitandosi per lo più alla verifica della presenza di calcoli, dall'altro non è certo una pratica diffusa quella di sottoporre ad esame istologico ogni colecisti asportata se non esiste uno specifico sospetto di natura neoplastica.

L'esperienza autoptica d'altra parte pone il cancro della colecisti al quinto posto tra quelli dell'apparato digerente (dopo stomaco, colon, pancreas ed esofago).

Questi dati di fonte anatomico-patologica presentano tuttavia aspetti discutibili. Difatti fino a tempi relativamente recenti sotto la dizione di neoplasie epatobiliari venivano inclusi, tra gli altri, i carcinomi della colecisti, non permettendo quindi una reale valutazione dell'incidenza di tale singola patologia; inoltre non sempre la causa di morte coincideva con la neoplasia stessa che pertanto risultava misconosciuta nel referto autoptico. Infine la pratica dell'autopsia per varie motivazioni vede ancora oggi molte limitazioni e restrizioni in sedi ospedaliere ed universitarie, per cui questi dati sono da consi-

derarsi solo indicativi e certamente non completi né conclusivi.

Per questo motivo è sembrato utile adottare i dati statistici elaborati dall'ISTAT sul cancro della colecisti basati sulle certificazioni di morte. Essi sono disponibili in maniera completa, riferiti all'intero territorio nazionale ed analizzati per regioni e per anno (dal 1970 al 1987). Essi sembrano essere sufficientemente attendibili ed accurati, almeno fino alla fascia d'età dei 65 anni e sono caratterizzati dal fatto di differenziare esplicitamente, a partire dal 1970, il cancro della colecisti da quello delle vie biliari (fig. 1) ⁽¹⁷⁾.

Poiché ci troviamo di fronte ad una neoplasia molto aggressiva, caratterizzata da elevata mortalità, possiamo quindi ritenere con buona approssimazione che studiando la popolazione dei soggetti deceduti per cancro della colecisti dovremmo avere uno specchio abbastanza fedele della reale situazione, sia pure limitatamente alle forme conclamate evolute negativamente. Tuttavia i dati semplici della incidenza del cancro della colecisti non sono uno specchio del tutto fedele della realtà, in quanto la composizione globale, in termini di invecchiamento e relativa distribuzione di sesso, di attività lavorativa e di abitudini alimentari, incidono nell'analisi della casistica, ancora di più se si analizzano le singole regioni italiane, pertanto per valutare la diffusione della malattia si deve ricorrere al tasso "standardizzato" di mortalità. Esso può essere calcolato sulla base della consistenza e composizione della popolazione italiana residente media calcolata sulla base delle risultanze anagrafiche comunali, allo scopo di prescindere dalle variabili quali età, sesso, ecc. (fig. 2).

In questo modo è possibile disporre di uno strumento statistico che consente di confrontare direttamente e correttamente i tassi di mortalità specifici tra relative regioni altrimenti estremamente diverse per densità di popolazione, e per composizione riguardo all'età media di essa, al sesso e nei singoli anni considerati dallo studio.

Osservando queste tabelle si nota innanzi tutto che in Italia l'incidenza è di tipo medio-basso (tra 2 e 4/100.000).

Ad un'analisi accurata delle tabelle, relative

Fig. 1 - Numero decessi, in decine, per cancro della colecisti sul totale degli abitanti in Italia negli anni 1970-1987, suddivisi secondo intervalli d'età e sesso (totale: 14.335) (Fonte ISTAT, 1987)

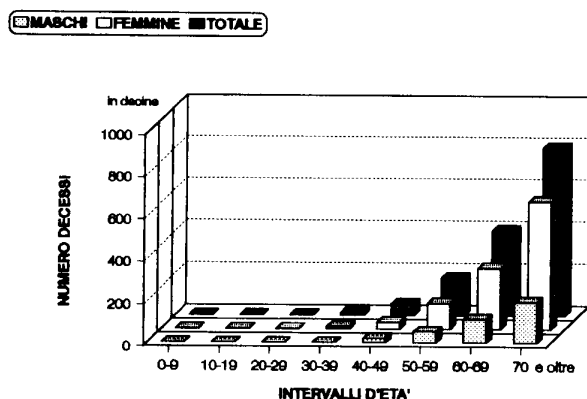
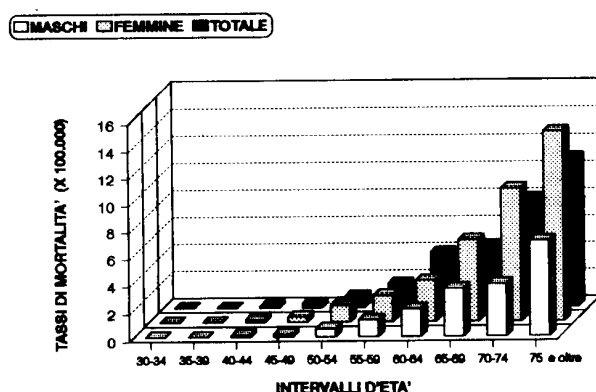


Fig. 2 - Tassi grezzi di mortalità per cancro della colecisti in Italia, per 100.000 abitanti, negli anni 1970-1987, suddivisi per intervalli d'età e sesso (Fonte ISTAT, 1987)



ai tassi grezzi, e a quelli standardizzati di mortalità, si rilevano differenze non trascurabili in rapporto ai singoli anni, al sesso, in relazione alle classi di età e per regioni. Infatti in Italia l'incidenza del cancro della colecisti aumenta in assoluto con l'età in entrambi i sessi, raggiungendo il massimo nella settima decade di vita, con un rapporto uomini-donne compreso tra 1:3 ed 1:2. Inoltre l'incidenza globale della mortalità specifica si è andata accrescendo in questi ultimi anni. Analizzando i tassi standardizzati sembra evidente come il progressivo aumento di incidenza negli anni più recenti di tale patologia sia il risultato di un miglioramento dei mezzi diagnostici oltre che dell'influenza di fattori ambientali ancora da definire. Inoltre se consideriamo l'incidenza del cancro della colecisti nelle varie regioni, prendendo in esame il tasso di mortalità, risulta una nettissima flessione nelle popolazioni delle regioni insulari e meridionali (fig. 3 e 4).

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi del cancro della colecisti ci troviamo di fronte ad una complessa, interessante, ricca serie di fattori da dover considerare ^(5, 15, 16).

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 mutaziona-

Fig. 3 - Suddivisione del numero totale (14.335), in valore assoluto, dei decessi per cancro della colecisti negli anni 1970-1987, secondo comparti regionali (Fonte ISTAT, 1987)

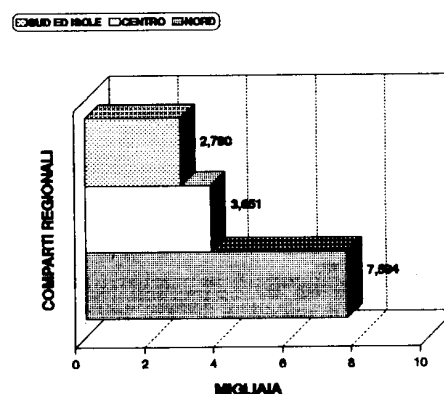
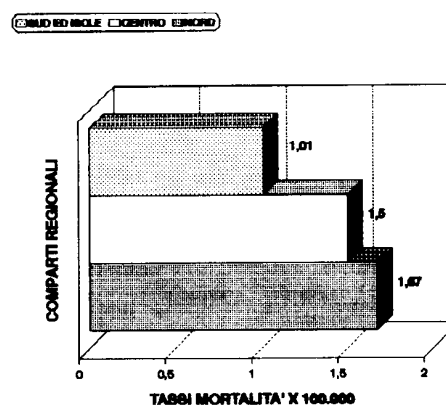


Fig. 4 - Tassi standardizzati dei decessi per cancro della colecisti negli anni 1970-1987, secondo comparti regionali, per 100.000 abitanti (Fonte ISTAT, 1987)



le su base genetica. Le premesse di tale considerazione sono rappresentate dall'elevata e anomala incidenza del cancro in ceppi etnici-razziali ben definiti (anche in habitat diversi da quelli originali).

Si evidenzia comunque che in questi gruppi

c'è una incidenza di colelitiasi, per cui il meccanismo mutazionale sopra citato probabilmente influisce in maniera più diretta su quest'ultima patologia che a sua volta potrebbe avere un ruolo nella genesi della neoplasia^(3,4,11,14,15,16).

La forte prevalenza nel sesso femminile e nella settima decade è tipica del cancro della colecisti. È interessante sottolineare però che i parametri età e sesso presentano, nel cancro, un profilo del tutto parallelo a quello della litiasi.

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.

Nell'eziopatogenesi del cancro della colecisti sono stati chiamati in causa più volte gli estrogeni, sia di provenienza endogena (sesso femminile) che farmacologica (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. Tale rilievo potrebbe avere rilevanza se correlato alla frequente associazione della litiasi prevalentemente o completamente con il cancro.

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 carcinogene nella bile umana. Considerazioni analoghe riguardano i fattori occupazionali e farmacologici. Vanno ricordate tuttavia alcune sostanze carcinogene di tipo alimentare, tipo le nitrosamine, oppure il fenilcolantrene ed anche sostanze impiegate nei cicli di lavori industriali, come la benzidina che potrebbero avviare imprecise mutazioni cromosomiche alla base della trasformazione neoplastica.

Attualmente 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 ed accreditati per questo tipo di cancro.

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 correlati alla litiasi stessa.

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.

Malgrado controversie ancora evidenti, si può ritenere che i dati a favore di un ruolo primitivo della calcolosi rispetto al cancro siano ormai prevalenti. A convalidare questa opinione contribuiscono considerazioni di ordine epidemiologico, anatomo-patologico, clinico, sperimentale.

Sotto il profilo epidemiologico si è riscontrata l'esistenza di un trend statistico sovrapponibile tra calcolosi e cancro che evidenzia come nei paesi e nei gruppi etnici dove la calcolosi è poco frequente anche il cancro della colecisti è raro (51, 86). In particolare in Cile si è evidenziato un rischio aumentato 7 volte nei portatori di calcoli rispetto ai soggetti esenti.

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 dimostrato un rapporto direttamente proporzionale tra l'incremento delle colecistectomie per calcolosi e decremento dell'incidenza dei tumori: altro dato riscontrato è stato un aumento del rischio di insorgenza del cancro in soggetti trattati in maniera conservativa in caso di litiasi biliare.

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

Per quanto concerne la litiasi silente, non mancano forti riserve sulla sua reale associazione

ne numerica con il cancro anche se sembra che poco meno dell'1% dei pazienti con calcolosi asintomatica vadano incontro a cancro della colecisti.

In particolare in Italia l'interpretazione del reale rapporto tra litiasi e cancro è influenzata piuttosto negativamente dalla elevatissima frequenza della litiasi rispetto alla relativa rarità del cancro, e della netta maggiore frequenza della litiasi nel sesso femminile, che non trova riscontro del tutto parallelo in una stessa predominanza del cancro nel sesso femminile.

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).

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 sottoposti dapprima all'introduzione di un nucleo litiasico di colesterina e quindi nutriti con dieta a base di dimetilnitrosammina. In particolare i criceti sono stati divisi in due popolazioni: i casi ed i controlli. Nei casi è stata praticata una colecistotomia a cui è seguita l'introduzione nella colecisti delle palline di colesterina; nei controlli è stato praticato solo l'intervento chirurgico senza successiva introduzione delle palline in modo da evitare che il fattore cancerogeno potesse essere l'intervento. Successivamente sono state nutrite entrambe le popolazioni con la dieta suddetta. Si è visto che il carcinoma si è sviluppato raramente (6%) tra la popolazione di controllo e assai frequente-

mente (68%) in quella nella quale erano state inserite le palline di colesterina.

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 via biliare principale.

Una nota a parte merita l'infezione da *Salmonella* Tiphy, 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 carcinogeno in quanto sarebbero in grado di provocare una trasformazione biochimica dei sali biliari in questo senso.

La frequenza del cancro della colecisti nelle colecisti a porcellana sarebbe comunque eccezionalmente elevata: 10-20% secondo alcuni autori fino al 61% secondo altri.

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. 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%).

Un ulteriore contributo a favore di un ruolo precursore della flogosi è deducibile dalla particolare predisposizione a sviluppare la neoplasia

da parte dei soggetti sottoposti a colecistostomia.

Comunque 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.

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 appaiono probanti per l'identificazione della displasia e del carcinoma in situ come reperti satelliti costanti in aree iuxta-carcinomatose e, per contro, per differenziare tali lesioni dalle semplici atipie spesso rilevabili nelle colecistiti croniche.

Sono stati condotti studi che suggeriscono la possibilità che il cancro della colecisti sia associato alla xantogranulomatosi in maniera significativa.

Per altri autori è possibile che un carcinoide della colecisti si trasformi in adenocarcinoma, cosa che peraltro si potrebbe verificare più frequentemente in caso di adenomiosinosi o di diverticolo.

Discussa è la eventuale degenerazione degli adenomi, sostenuta anche di recente da Kozuka in base allo studio di oltre 1.600 reperti operatori.

Il rapporto tra cancro della colecisti e tumori benigni sembra confermato per i papillomi di diametro superiore a 1 cm, mentre le papillomatosi sono sempre considerate a rischio.

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 problematica già citata della possibile modificazione in senso carcinogenetico operata dalla *Salmonella*

Typhi; anche il fenilcolantrene e la benzidina impiegate nei cicli industriali potrebbero avere un ruolo.

Tuttavia la nettissima flessione in Italia della incidenza del cancro della colecisti nelle regioni insulari e meridionali potrebbe far pensare all'esistenza di carcinogeni ambientali, alimentari, tipo le nitrosammine più facilmente presenti nelle diete di tipo continentale che non nella dieta mediterranea.

La storia naturale del carcinoma della colecisti è estremamente subdola, in quanto la sintomatologia è molto vaga.

Si è calcolato che l'inizio della sintomatologia nel cancro della colecisti, intesa sia come modificazione del quadro clinico in una lunga storia di colecistopatia, sia come comparsa primitiva di disturbi propri della neoplasia, precede il ricovero in media di 6 mesi, anche se la durata complessiva dei sintomi da patologia biliare è in media di 3 anni, con variazioni da 4 a 25.

Quindi esiste la difficoltà per il riconoscimento del carcinoma della colecisti perchè esso si associa assai frequentemente alla litiasi e alla colecistite cronica ed in pratica la sintomatologia il più delle volte altro non è che un accentuarsi di quella di quest'ultime patologie^(21, 23, 25, 26).

Tra i sintomi più frequentemente riscontrati ricordiamo: il dolore a tipo colica biliare con frequenze che secondo i vari autori variano dal 91% al 79%; il calo ponderale dal 57,2% al 30%; la nausea ed il vomito dal 40% al 18%; l'ittero dovuto a compressione estrinseca dei dotti biliari da parte di linfonodi metastatizzati dell'ilo epatico, o per infiltrazione neoplastica dei dotti stessi dal 64,8% al 10%; l'epatomegalia dal 71,4% all'8%.

Questi sintomi possono essere già abituali per questi pazienti e quindi non particolarmente allarmanti.

Anche gli esami ematochimici e gli esami radiologici sono poco indicativi.

Fra gli esami di laboratorio quelli che spesso possono risultare alterati sono soprattutto la transaminasi (71,4%) la V.E.S. (64,3%) e la bilirubinemia totale e diretta

(64,3%); inoltre può risultare alterata anche la fosfatasi alcalina (57,1%), l'LDH (57,1%) e i leucociti (37,7%). La colecistocolangiografia e la colecistografia sono entrambe di scarsa utilità, in quanto il più delle volte riescono solamente a documentare una esclusione funzionale della colecisti.

Altri esami radiografici, quali la colangiografia percutanea transepatica (PTC) e la colangiografia retrograta perendoscopica (CPRE) trovano specifica indicazione soltanto nei casi in cui l'invasione neoplastica abbia interessato le strutture circostanti determinando un ittero colostatico ingravescente; in questi casi tali indagini oltre alla diagnosi possono consentire il trattamento palliativo dell'ittero. Abbandonato ormai da tempo l'uso dell'arteriografia selettiva, l'esame ecotomografico, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica sono oggi le indagini più attendibili nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma della colecisti.

Oltre al vantaggio di consentire la visualizzazione del fegato e delle stazioni linfonodali sede di possibili metastasi, esse possono essere eseguite anche quando risulta impossibile il ricorso ad altre tecniche radiografiche tradizionali (ittero colostatico, infiltrazioni neoplastiche, ecc.).

Possono, infine essere utilizzate in casi selezionati quale guida per l'esecuzione di agoaspirati e/o biopsie mirate, la cui resa diagnostica è divenuta ormai elevatissima.

Sebbene l'ecografia sia ritenuta dalla maggior parte degli autori l'indagine di prima scelta nella patologia neoplastica della colecisti per le sue ben note caratteristiche (non invasività, ripetibilità, basso costo, innocuità, ecc.) si deve sottolineare che questa metodica comporta un certo numero di falsi negativi, con una sensibilità che raggiunge solamente il 70%.

Le caratteristiche ecografiche principali che dovrebbero far sospettare la presenza di un carcinoma della colecisti sono l'esistenza di una massa ecogenica all'interno della colecisti non associata ai coni d'ombra tipici dei calcoli, e la scomparsa dell'interfaccia tra co-

lecisti e fegato, indice di infiltrazione tumorale.

La forma massiva del carcinoma della colecisti, è probabilmente quella in cui l'ecografia offre il maggiore apporto sia per l'identificazione della sede del tumore in pazienti itterici e sospetti neoplastici, sia per uno staging preoperatorio di estensione della patologia, evidenziando le eventuali secondarietà contigue e/o a distanza.

La tomografia computerizzata permette di evidenziare le alterazioni intrinseche della colecisti e delle strutture immediatamente circostanti con maggiore definizione degli ultrasuoni.

Anch'essa è indispensabile ai fini di una corretta stadiazione della neoplasia e della formulazione del giudizio di operabilità.

Altra moderna metodica diagnostica utilizzabile nello studio della colecisti in caso di sospetto neoplastico è la risonanza magnetica.

Occorre infine menzionare la laparoscopia la quale può definire senza notevoli rischi lo studio 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. È preferibile comunque che sia eseguita dopo l'ecografia, la T.C. o la R.M. poiché queste indagini danno sempre informazioni utili che possono servire ad indirizzare l'indagine laparoscopica ad una più esatta valutazione. Non bisogna poi dimenticare che nella laparoscopia attualmente si incontrano il momento diagnostico ed eventualmente quello terapeutico grazie all'enorme sviluppo che questa metodica ha avuto negli ultimi tempi: per questo motivo è consigliabile giungere alla laparoscopia quando il caso clinico è stato già studiato con le altre metodiche a disposizione per poi poter attuare gli opportuni provvedimenti terapeutici.

L'assenza di una sintomatologia specifica, la scarsa utilità dell'indagine diagnostica e la rapida metastatizzazione di questa neoplasia rendono difficile la formulazione di una corretta diagnosi preoperatoria, che avviene solamente nel 4-10% dei casi; inoltre condiziona una prognosi sfavorevole a breve termine con

sopravvivenza globale del 10% ad 1 anno e del 4-5% a 5 anni.

L'evoluzione del carcinoma della colecisti è comunque condizionata dal tipo istologico, dallo stadio, dal grado di differenziazione e può essere influenzata dalla condotta terapeutica.

La sopravvivenza media del carcinoma papillifero raggiunge infatti i 24 mesi, più della media di 5 mesi dell'adenocarcinoma scarsamente differenziato; oltre il 60% dei pazienti in stadio I e II sec. Nevin vive dopo 5 anni ed il 40% dopo 10 anni mentre quelli in stadio III sec. Nevin generalmente muoiono entro i primi 2 anni dall'intervento e quelli in IV e V stadio muoiono entro 18 mesi dalla diagnosi. Durante il decorso della malattia si possono verificare diverse complicanze tra cui ricordiamo l'ascite dovuta a trombosi neoplastica della vena porta o sua compressione da parte di masse linfonodali metastatizzate; l'idrope della colecisti quando viene occluso il dotto cistico per cui la bile intrappolata è sostituita da una secrezione mucinosa (bile bianca); la fistolizzazione nel duodeno, nel colon ed anche nello stomaco; la peritonite da perforazione. La causa di morte in questi pazienti è quasi sempre la disseminazione intracaptica, mentre rare sono le metastasi a distanza.

Il problema del miglior approccio chirurgico a questo tipo di neoplasia a tutt'oggi è ancora aperto.

I numerosi studi condotti finora non sono apparsi utili ai fini di una definizione statistica del problema stesso e l'unica cosa certa è che il carcinoma della colecisti offre ancora oggi ben poche possibilità di risoluzione terapeutica efficace.

Ai fini prognostici e per la programmazione del tipo di intervento da effettuare la stadiazione è di fondamentale importanza sebbene il cancro della colecisti sia molto spesso un reperto operatorio occasionale (a tale proposito ricordiamo il suggerimento proposto da alcuni autori di eseguire sempre un esame istologico estemporaneo in caso di colecistectomia per litiasi per poter attuare il trattamento chirurgico più efficace).

In ogni caso solo nel 25% dei casi è possibi-

le attuare un trattamento chirurgico che abbia un significato curativo.

Alcuni autori concordano nel ritenere che nei casi in cui il tumore sia confinato alla mucosa ed alla sottomucosa fino ad interessare la muscolare (I e II stadio di Nevin), possa essere utile e sufficiente il ricorso alla colecistectomia semplice; secondo altri invece l'exeresi deve essere sempre la più ampia possibile al fine di portare la linea di sezione su tessuto sano quanto più distante dalla sede del tumore. Sarebbe inoltre necessario anche in questi stadi iniziali eseguire un intervento allargato comprendente la linfadenectomia locoregionale, la resezione cuneiforme epatica del letto della colecisti ed eventualmente l'asportazione dei segmenti IV e V del fegato ^(7, 8, 24, 26).

È opinione comune che un trattamento chirurgico "curativo" possa essere realizzato solamente nei primi due stadi della neoplasia con periodo libero da malattia della durata di 5 anni rispettivamente del 64% e del 15%.

In questi ultimi anni in cui si è sempre più diffusa la colecistectomia laparoscopica si è verificata la non rara occorrenza di cancro in colecisti asportate per via laparoscopica per litiasi (in Cile questo fenomeno si verifica nel 5% delle colecistectomie laparoscopiche). A questo proposito bisogna puntualizzare che in genere estrarre la colecisti attraverso l'ombelico può essere difficoltoso a causa delle grosse dimensioni dei calcoli; per tale motivo di solito questi ultimi vengono frantumati prima dell'estrazione. Tuttavia tale manovra comporterebbe delle alterazioni dell'epitelio mucoso della colecisti che non permetterebbero più una corretta diagnosi di lesioni precancerose o di cancri in situ. Per tale motivo si preferisce allargare l'incisione ombelicale a livello della fascia in modo da rimuovere con più facilità la colecisti senza alterare significativamente il risultato estetico dell'incisione a livello ombelicale. Inoltre è stata descritta la possibilità di disseminazione neoplastica durante l'estrazione della colecisti con un tumore non diagnosticato: si sono verificati infatti impianti di cellule neoplastiche a livello del tratto di iscrizione del trocar e della superficie peritoneale. Per questo motivo alcuni autori

propongono l'utilizzazione di una borsa di plastica di routine durante l'estrazione per limitare questo problema, soprattutto nelle donne oltre i 40 anni; tuttavia altri sostengono che nei paesi dove l'incidenza di carcinoma rilevato durante colecistectomia laparoscopica per litiasi è più bassa come negli U.S.A. (sotto l'1%), l'uso della borsa di plastica comporterebbe un costo non giustificato (6, 9, 10, 12, 19, 20, 22).

In ogni caso sarebbe controindicata comunque la colecistectomia laparoscopica per cancro ed in caso di diagnosi intraoperatoria sarebbe necessaria la conversione dell'intervento in laparotomia per limitare la possibilità di disseminazione neoplastica. A tale proposito alcuni sostengono la necessità di completare l'intervento con un'ampia escissione del sito in cui viene posizionato il trocar attraverso cui viene estratta la colecisti che all'esame istologico estemporaneo risulti neoplastica.

Negli stadi più avanzati le probabilità di sopravvivenza anche dopo intervento radicale crollano e le soluzioni terapeutiche più idonee diventano quelle palliative nel tentativo di rendere la sopravvivenza del paziente qualitativamente più accettabile.

Le tecniche palliative sono fondamentalmente la derivazione biliare esterna, interna ed esterna-interna, la cui esecuzione per entrambi i tipi può essere chirurgica o non chirurgica.

La derivazione biliare esterna di tipo chirurgico consiste principalmente nell'inserzione di un tubo a T per derivare il flusso biliare. Il drenaggio biliare esterno non chirurgico che trova indicazione come misura temporanea può essere eseguito in due modi: mediante posizionamento percutaneo transepatico, oppure per via endoscopica transpapillare (drenaggio interno-esterno).

Se le condizioni del paziente lo consentono l'intervento più indicato per praticare una derivazione interna può essere l'anastomosi biliodigestiva confezionata sulla placca ilare o sulle vie biliari intraepatiche. Una menzione particolare merita la derivazione biliare sul III segmento epatico secondo la tecnica di Soupault-Couinaud, oppure, dopo resezione epatica cuneiforme del bordo anteriore del III segmento, a sini-

stra del legamento rotondo. Ma se si considerano le percentuali di sopravvivenza media nelle derivazioni biliodigestive, viene spontaneo suggerire il semplice drenaggio biliare esterno percutaneo o, se possibile, la messa in situ di una endoprotesi posizionabile per via transparietoeptica, transpapillare od anche per via chirurgica. Questo tipo di intubazione transtumorale, fra l'altro, eviterebbe la schiavitù del tubo esterno rendendo così più tollerabile la già breve sopravvivenza.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante con 5 fluorouracile o con Mitomicina C, non sembra essere determinante ai fini prognostici in quanto le sopravvivenze dei pazienti trattati con questo protocollo non differiscono sostanzialmente da quelle dei pazienti non trattati.

Negli ultimi anni tuttavia si segnalano alcuni lavori che riferiscono un miglioramento qualitativo nelle condizioni del malato dopo trattamenti adiuvanti soprattutto se il tumore primitivo è stato asportato, con risposte parziali discrete e modesti allungamenti della sopravvivenza.

Conclusioni

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. 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.

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

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.

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.

Gli esami radiologici sono rappresentati dalla colecistografia e dalla colangiocolecistografia; il reperto più frequente è l'esclusione della colecisti perciò la dimostrazione di un difetto di riempimento del viscere è una evenienza piuttosto rara.

L'ecotomografia è oggi considerata indagine strumentale di prima scelta per la patologie delle vie biliari in genere, tuttavia la sua sensibilità soprattutto negli stadi iniziali non è sufficientemente elevata.

La T.C. utilissima per una diagnosi di natura, è inoltre indispensabile ai fini di una corretta stadiazione della neoplasia e per la formulazione di un giudizio di operabilità.

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; è stato dimostrato che la prognosi è buona quando il carcinoma è confinato alla mucosa e alla tonaca muscolare mentre diviene infesta 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 sono scarse ed è opinione diffusa che a questi stadi rimanga soltanto spazio per la terapia palliativa o adiuvante.

Tutte queste considerazioni portano alla conclusione che la più valida modalità di intervento in questa neoplasia sia rappresentata da una profilassi preclinica data la frequente impossibilità di un rilevamento della neoplasia in fase precoce.

A tale proposito si può affermare che in Italia i fattori di rischio individuali sono:

a) età superiore ai 50 anni;

b) sesso femminile;

c) calcolosi della colecisti di lunga durata e/o con calcoli di grosse dimensioni ed a composizione colesterinica. In Italia, comunque, bisognerebbe attuare un protocollo di studio di tipo epidemiologico con un'indagine precisa della incidenza del cancro della colecisti nella popolazione affetta da calcolosi più o meno sintomatica basato tra l'altro sull'esame istologico sistematico eseguito su tutte le colecisti asportate per litiasi;

d) condizioni di reflusso pancreatico;

e) colecisti a porcellana;

f) flogosi cronica della colecisti con displasia;

g) papillomi con diametro maggiore di 1 cm e papillomatosi.

h) tipo di alimentazione che più si discosta dalla dieta mediterranea.

Poiché in ogni caso esiste un importante parallelismo nell'epidemiologia della colelitiasi e del carcinoma della colecisti, vari autori hanno prospettato la pratica della colecistectomia per litiasi biliare di routine per la profilassi del cancro della colecisti. A questo proposito alcuni ritengono che in tutti i pazienti sofferenti da tempo di litiasi biliare è consigliabile l'intervento chirurgico di colecistectomia al fine di evitare l'insorgenza del cancro della colecisti. Altri autori consigliano l'intervento solo quando la sintomatologia è relativamente più fastidiosa o il paziente ha raggiunto età più avanzate.

D'altra parte in base ai dati statistici estrapolari 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. Quest'ultimo dato dimostra come, per l'evidente squilibrio del rapporto costo-beneficio che un tale programma di screening e terapeutico 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.

Tuttavia questo discorso sicuramente valido fino a pochissimi anni fa può essere affrontato in maniera diversa in questi ultimi tempi in cui si è andata affermando la chirurgia laparoscopica ed in particolare la colecistectomia laparoscopica con gli indubbi benefici di ordine clinico ed economico che la nuova metodica ha portato.

Non sembra gratuito pensare infatti che questa nuova metodica possa spostare l'ago della bilancia verso una maggiore aggressività chirurgica nei confronti della litiasi della colecisti avendo sempre da una parte lo spettro del cancro con la sua pessima prognosi e dall'altra la migliore gestibilità della chirurgia della colecisti con approccio laparoscopico caratterizzato da un ridimensionamento della morbidità e della mortalità e da una ridotto costo economico (tempi di ricovero e convalescenza fortemente ridotte).

È 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; questa indicazione però può essere sicuramente allargata in tutti i casi in cui l'approccio laparoscopico può essere praticato, cosa che si verifica nella grande maggioranza dei casi.

Sembra comunque necessario definire con maggiore chiarezza grazie ad ulteriori studi il rapporto cancro-colecisti; tuttavia la clinica che già darà importanti segnali nella conferma di tale rapporto potrà dare ulteriori segnali in

questo senso: se infatti l'allargamento della indicazione chirurgica laparoscopica nella litiasi che si è avuto negli ultimi tempi corrisponderà ad una riduzione dell'incidenza del cancro della colecisti potremo affermare con più forza l'importanza del fattore di rischio calcolosi nel cancro della colecisti ma soprattutto l'opportunità di una indicazione chirurgica laparoscopica "preventiva" per cancro nella litiasi anche asintomatica.

Riassunto

Considerazioni epidemiologico-cliniche sulle correlazioni fra calcolosi e cancro della colecisti. Ruolo della colecistectomia laparoscopica nella prevenzione del cancro (Caminiti A., Martino G., Menichelli F., Cariatì S., Elmore U., Giacomelli L., Pascarella G., Calviti M., Tumino G.).

È stata esaminata una casistica di 30 pazienti (7 uomini e 23 donne) affette da cancro della colecisti. La sopravvivenza dopo intervento chirurgico è stata scoraggiante (12 mesi dopo exeresi del tumore, 4 mesi per i pazienti in cui non è stato possibile attuare la resezione).

Così essendo difficile una diagnosi preoperatoria precoce, in questo studio abbiamo valutato l'incidenza del cancro della colecisti in Italia e la sua relazione con la calcolosi della colecisti.

La correlazione tra cancro e calcolosi della colecisti suggerisce che la colecistectomia laparoscopica per i pazienti affetti da calcolosi della colecisti sintomatica da lungo tempo potrebbe essere utile nel ridurre l'incidenza di questa malattia.

Bibliografia

- 1) Albores S.J. et al.: *Carcinoma in situ of the gall-bladder*. Am J Surg Pathol. 8:323, 1984.
- 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) Bassi F. et al.: *Tumori della colecisti: attuali possibilità diagnostiche. Aggiornamenti in patologia epatobiliare*. Pugnoli (FG). 1984.

- 4) Benny So C. et al.: *Carcinoma of the gallbladder: a risk associated with gallbladder preserving treatment for cholelithiasis*. Radiology 174:127, 1990.
- 5) Berggdahl L.: *Gallbladder carcinoma first diagnosis at microscopic examination of gallbladder removed for presumed benign disease*. Ann Surg. 191:19, 1980.
- 6) Brooks D.C.: *Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer*. Surgery 119:479, 1995.
- 7) Cappelletti F. et al.: *Valutazioni cliniche e considerazioni terapeutiche nel cancro della colecisti*. Ann Ital Chir. 59:57, 1987.
- 8) Castle W.N. et al.: *Carcinoma of gallbladder and cholecystomy*. Arch Surg. 117:946, 1982.
- 9) Clair D.G. et al.: *Rapid development of umbelical metastases after laparoscopic cholecystectomy for unsuspected carcinoma*. Surgery 117:355, 1993.
- 10) De Aretxabala X. et al.: *Laparoscopic cholecistectomy and gallbladder cancer*. Surgery 119:479, 1995.
- 11) Del Gaudio et al.: *Calcolosi della colecisti e cancro*. Aggiornamenti in patologia epatobiliare. Pugnochiuso (FG) 1984.
- 12) Ferzli G.S. Daou R.: *Laparoscopic cholecistectomy and gallbladder cancer*. Surg endosc 8:1357, 1994.
- 13) Ghilardi G. et al.: *Il carcinoma primitivo della colecisti*. Min Chir. 45:67, 1990.
- 14) Goodnight J.E.: *Bile duct carcinoma*. Surg. Clin North Am 61:981, 1981.
- 15) Kimura W. et al.: *Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct autopsy cases of the aged, with special reference to its relationship to gallstones*. The Am J of Gastroenterology 84:386, 1989.
- 16) Nakayama F.: *Symposium on recent progress in the diagnosis and treatment of carcinoma of the gallbladder*. Introduction. World J. Surg. 15:313, 1991.
- 17) Picardi N. et al.: *Epidemiologia del cancro della colecisti in Italia*. Dati di fonte ISTAT 1970-1987. Ann. Ital. Chir. 64:189, 1993.
- 18) Roa I. et al.: *Cancer de la vesicula biliar: consideraciones anatomicas y anatomopatologicas*. Rev med chil. 69:118, 1990.
- 19) Roa I. et al.: *La colecistectomia laparoscopica dificulta el estudio histopatologico de la mucosa vesicular*. Rev Med Chir. 121:458, 1993.
- 20) Roggia G. et al.: *Il contributo della laparoscopia nella diagnosi di carcinoma della colecisti*. Aggiornamenti in patologia epatobiliare. Pugnochiuso (FG) 1984.
- 21) Sanlorenzo M. et al.: *Le neoplasie primitive della colecisti*. Min Med 81:29, 1990.
- 22) Santhi S.V.: *Laparoscopic cholecistectomy for gallbladder cancer* !!? Am J Gastroenter 87:1522, 1992.
- 23) Spisni R. et al.: *Il carcinoma primitivo della colecisti*. Min Chir. 44:991, 1989.
- 24) 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.
- 25) Zannini G.: *Cancro della colecisti*. Chir. Epatobil 5:45, 1986.
- 26) Zelli G.P. Mazzeella P.: *Il cancro della colecisti nel paziente anziano*. Ann Ital Chir. 53:25, 1981.