



ROL
Rete Oncologica Lombarda

COLANGIOCARCINOMA **(Adenocarcinoma ad origine dalle vie biliari)**

LINEE GUIDA PER
TRATTAMENTO

Testo approvato dai DIPO Lombardi
8 ottobre 2009

Sez. 1: Colangiocarcinoma Intraepatico

Sez. 2: Colangiocarcinoma dell'ilo
(Tumore di Klatskin)

Sez. 1 Colangiocarcinoma Intraepatico

Classificazione TNM

6^a edizione (AJCC/UICC 2002)

Tumore primitivo (T)	Linfonodi regionali (N)	Metastasi a distanza (M)	
Tx: tumore primitivo non definibile	NX: linfonodi regionali non definibili	MX: metastasi a distanza non definibili	
T0: non evidenza di tumore primitivo	N0: assenza di metastasi nei linfonodi regionali	M0: assenza di metastasi a distanza	
T1: tumore singolo senza invasione vascolare	N: metastasi nei linfonodi del legamento epatoduodenale*	M1: presenza di metastasi a distanza	
T2: tumore singolo con invasione vascolare o tumori multipli nessuno > 5 cm			
T3: tumori multipli > 5 cm o tumore che coinvolge un ramo principale della vena porta o della vena epatica			
T4: tumore(i) con invasione diretta degli organi adiacenti ad eccezione della colecisti o con perforazione del peritoneo viscerale			
*Almeno tre linfonodi.			
Stadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	ogni T	N1	M0
IV	Ogni T	ogni N	M1

COLANGIOCARCINOMA INTRAEPATICO

Stadi preoperatori I-IIIB (N0M0)

	Trattamento standard	Trattamento individualizzato	Trattamento sperimentale	Note
A) Paziente non colestatico, asintomatico (ECOG < 2) e senza epatopatia cronica di base				
- Tumore singolo o multipli con estensione a ≤ 3 segmenti	- Resezione chirurgica con linfadenectomia loco regionale	- Associazione con trattamenti ablativi intraoperatori		
- Tumore singolo o multipli con estensione a ≥ 4 segmenti, RLVBWR > 0.8, ICG test < 20%	- Resezione chirurgica con linfadenectomia loco regionale	- Chemioterapia postoperatoria se R1 o R2 o N+ all'istologia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine		
- Tumore singolo o multipli, RLVBWR > 0.8, ICG test > 20%	- Resezione chirurgica solo se epatectomia minore (con sampling linfonodale)	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine		
- Tumore singolo o multipli, RLVBWR < 0.8, ICG test < 20%	- Embolizzazione portale pre-chirurgia resettiva (per via percutanea o intraoperatoria) e rivalutazione per resezione chirurgica con nuova volumetria a 4-6 settimane	- Chemioterapia se tumore ancora non resecabile dopo embolizzazione portale: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine		- <i>Non indicazione a chemioterapia nell'intervallo di 4-6 settimane precedenti la rivalutazione chirurgica post-embolizzazione portale</i>
- Tumore singolo o multipli con invasione vascolare (vena porta, >1 vena sovraepatica o dotti biliari principali)	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoro pirimidine	- Chirurgia epatica avanzata se RLVBWR > 0.8, ICG test < 20% con eventuale associazione a trattamenti ablativi intraoperatori		

	Trattamento standard	Trattamento individualizzato	Trattamento sperimentale	Note
B) Paziente non colestatico, asintomatico (ECOG < 2) con epatopatia cronica o cirrosi				
- Tumore singolo o multipli con estensione a ≤ 3 segmenti in buon compenso epatico (Child A) e senza ipertensione portale	- Resezione chirurgica con linfadenectomia loco regionale	- Associazione con trattamenti ablativi intraoperatori - Chemioterapia adiuvante se R1-R2 o N+ all'istologia		
- Tumore singolo o multipli con estensione a ≥ 4 segmenti, RLVBWR > 0.8, ICG test ² < 20%, in buon compenso epatico (Child A) e senza ipertensione portale	- Resezione chirurgica con linfadenectomia locoregionale	definitiva: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine		
- Tumore singolo o multipli, RLVBWR > 0.8, ICG test > 20% o in presenza di ipertensione portale, in buon compenso epatico (Child A)	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine	- Trattamenti ablativi se nodulo singolo ≤ 2 cm		
- Tumore singolo o multipli, RLVBWR < 0.8, ICG test < 20%, in buon compenso epatico (Child A)	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine	- Embolizzazione portale pre-chirurgia resettiva (per via percutanea o intraoperatoria) e rivalutazione per resezione chirurgica con nuova volumetria a 4-6 settimane - Trattamenti ablativi se nodulo singolo ≤ 2 cm		- Non indicazione a chemioterapia nell'intervallo di 4-6 settimane precedenti la rivalutazione chirurgica post-embolizzazione portale

- Tumore singolo o multipli con invasione vascolare (vena porta, >1 vena sovraepatica o dotti biliari principali), in buon compenso epatico (Child A)	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine	- Chirurgia epatica avanzata se $RLVBWR^1 > 0.8$, ICG $test^2 < 20\%$ e non ipertensione portale		
- Tumore ad ogni stadio, Child A ma con grave ipertensione portale o in precario compenso epatico (Child B o C)	- Terapie di supporto			
	Trattamento standard	Trattamento individualizzato	Trattamento sperimentale	Note
C) Paziente sintomatico o con colestasi (con/senza epatopatia di base)				
- Tumore singolo o multipli con colestasi e dilatazione vie biliari in paziente con o senza sintomi sistemici (qualsiasi ECOG)	- Drenaggio vie biliari (percutaneo o endoscopico) e rivalutazione come nei gruppi A-B di trattamento se conversione a ECOG <2 e risoluzione colestasi (Bilirubina ≤ 3 mg/dL)			
- Tumore singolo o multipli senza colestasi in paziente sintomatico (ECOG ≥ 2)	- Terapie di supporto e rivalutazione come nei gruppi A-B di trattamento se conversione a ECOG <2 e assenza di colestasi	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine		

Stadi preoperatori IIIC-IV (N1 o M1)

	Trattamento standard	Trattamento individualizzato	Trattamento sperimentale	Note
A) Paziente non colestatico, asintomatico (ECOG < 2) e senza epatopatia cronica di base				
- Tumore singolo o multipli, N1 M0	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine	- Chirurgia resettiva (se proponibile come epatectomia minore) in presenza di diffusione linfonodale minima		- Rivalutazione chirurgica se risposta sui linfonodi ilari e/o sul marcatore (CA19.9) se RLVBWR > 0.8, ICG test < 20%
- Tumore singolo o multipli, N1 M1	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine			
- Tumore singolo o multipli (vena porta, >1 vena sovraepatica o dotti biliari principali) N1 e/o M1	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine	- Terapia di supporto		
B) Paziente non colestatico, asintomatico (ECOG < 2) con epatopatia cronica o cirrosi				
- Qualsiasi stadio di tumore, Child A	- Chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine	- Terapia di supporto		
- Qualsiasi stadio, Child B-C	- Terapia di supporto			
C) Paziente sintomatico o con colestasi (con/senza epatopatia di base)				
- Qualsiasi stadio di tumore, paziente con ECOG ≥ 2	- Terapie di supporto			- Passare a valutazione B) quando bil < 3 mg/dL e ECOG < 2
- Qualsiasi stadio di tumore, paziente con ittero (Bil tot > 3 mg/dL) e dilatazione vie biliari, ECOG < 2	- Drenaggio vie biliari (radiologica percutanea o endoscopica)			

Sez. 2 Colangiocarcinoma dell'ilo (Tumore di Klatskin)

Classificazione secondo Bismuth-Corlette

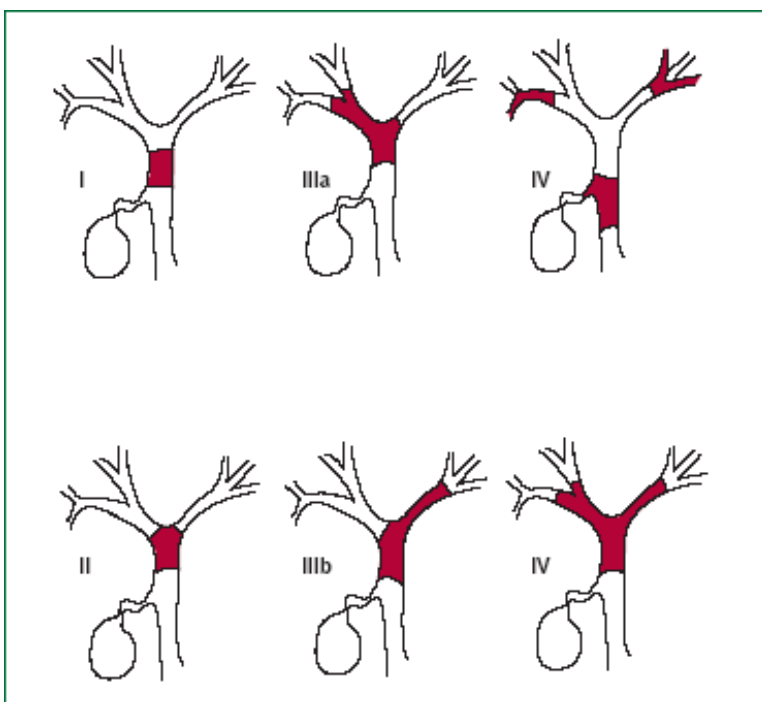
Tipo I - Tumore che coinvolge il dotto epatico comune, distalmente rispetto alla biforcazione

Tipo II - Tumore che coinvolge la biforcazione del dotto epatico comune

Tipo IIIa - Tumore della biforcazione biliare che coinvolge il dotto epatico destro

Tipo IIIb - Tumore della biforcazione biliare che coinvolge il dotto epatico sinistro

Tipo IV - Tumore multicentrico o singolo che coinvolge entrambi i dotti epatici destro e sinistro



Classificazione TNM

6^a edizione (AJCC/UICC 2002)

Tumore primitivo (T)		Linfonodi regionali (N)		Metastasi a distanza (M)	
Tx: tumore primitivo non definibile		NX: linfonodi regionali non definibili		MX: metastasi a distanza non definibili	
T0: non evidenza di tumore primitivo		N0: assenza di metastasi nei linfonodi regionali		M0: assenza di metastasi a distanza	
Tis: carcinoma in situ		N1: presenza di metastasi nei linfonodi regionali*		M1: presenza di metastasi a distanza	
T1: tumore limitato istologicamente alla parete del dotto biliare					
T2: tumore esteso oltre la parete del dotto biliare					
T3: tumore che invade fegato, colecisti, pancreas e/o un singolo ramo della vena porta (destra o sinistra)					
T4: tumore che invade una delle seguenti strutture: tronco portale principale o i suoi rami bilateralmente, arteria epatica comune, o altri organi adiacenti quali colon, stomaco, duodeno o parete addominale					
*Almeno tre linfonodi: linfonodi ilari (linfonodi del coledoco, dell'arteria epatica, della vena porta e del dotto cistico), peripancreatici, periduodenali, dell'arteria mesenterica superiore.					
Stadio	T	N	M		
0	Tis	N0	M0		
IA	T1	N0	M0		
IB	T2	N0	M0		
IIA	T3	N0	M0		
IIB	T1,T2,T3	N1	M0		
III	T4	Ogni N	M0		
IV	Ogni T	N	M1		

COLANGIOCARCINOMA DELL'ILO (Tumore di KLATSKIN)

Stadio Bismuth-Corlette I-IV senza macro-invasione vascolare (TNM preoperatorio I-IIA, N0, M0), ECOG ≤ 2

	Trattamento standard	Trattamento individualizzato	Trattamento sperimentale	Note
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette I : coinvolgimento del dotto epatico comune senza coinvolgimento della confluenza	- Resezione chirurgica della via biliare extraepatica con linfadenectomia locoregionale			- Consigliata determinazione volumetria epatica se prevista epatectomia maggiore. - In caso di chirurgia, consigliata
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette II : coinvolgimento del carrefour biliare senza estensione ai dotti di destra o di sinistra	- Resezione chirurgica del carrefour biliare associata o meno a demolizione dell'emifegato destro o sinistro e del lobo caudato, con linfadenectomia loco regionale previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) se in presenza di colestasi			determinazione intraoperatoria estemporanea dei margini di resezione - In caso di margini di resezione coinvolti da neoplasia, consigliato posizionamento di reperi favorevoli corretta collimazione di eventuale successiva
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette IIIa S4 neg : coinvolgimento del carrefour biliare e del dotto epatico destro senza coinvolgimento del ramo di sin e del ramo del IV segmento (S4)	- Resezione chirurgica del carrefour biliare associata a demolizione dell'emifegato destro con linfadenectomia loco regionale previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) se in presenza di colestasi	- Chemioterapia e/o radioterapia postoperatoria se interventi R1-R2 o con coinvolgimento linfonodale	- Trapianto di fegato in pazienti con risposta clinica a Chemioterapia + Radioterapia (fasci esterni + endoluminale), previo re-staging laparoscopico-laparotomico pre-trapianto (studio prospettico)	radioterapia - In caso di resezioni chirurgiche maggiori consigliata la asportazione associata del lobo caudato se $RLVBWR > 0.8$ e se tecnicamente possibile sulla base delle varianti anatomiche
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette IIIa, S4 pos: coinvolgimento del	- Resezione chirurgica del carrefour biliare associata a demolizione dell'emifegato destro e del IV segmento e			

<p>carrefour biliare e del dotto epatico destro senza coinvolgimento del ramo di sin ma con coinvolgimento del ramo del IV segmento (S4)</p>	<p>con linfadenectomia loco regionale previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) se in presenza di colestasi</p> <p>- Se RWBR < 0.8 embolizzazione portale pre-chirurgia resettiva (per via percutanea o intraoperatoria) e rivalutazione per resezione chirurgica con nuova volumetria a 4-6 settimane</p>		<p>protocollo Mayo Clinic o analoghi)</p>	
<p>- Tumore in stadio Bismuth-Corlette IIIb : coinvolgimento del carrefour biliare e del dotto epatico sinistro senza coinvolgimento del ramo di destra</p>	<p>- Resezione chirurgica del carrefour biliare associata a demolizione dell'emifegato sinistro (comprensivo di S4) con linfadenectomia loco regionale previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) se in presenza di colestasi</p>			
<p>- Tumore in stadio Bismuth-Corlette IV: coinvolgimento multicentrico della via biliare o del carrefour con entrambi i dotti epatici (destro e sinistro almeno sino ai rami di secondo ordine)</p>	<p>- Drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) se in presenza di colestasi (Bil >3 mg/dL) quindi chemioterapia: gemcitabina +/- derivati del platino +/- fluoropirimidine</p> <p>- Radioterapia (fasci esterni +/- endoluminale)</p>	<p>- Chirurgia avanzata</p> <p>- Terapie e di supporto</p>		

**Stadio Bismuth-Corlette I-IV con macro-invasione vascolare
(TNM preoperatorio IIB-IV) o con diffusione extra-epatica
(N1, M1), ECOG ≤ 2**

	Trattamento standard	Trattamento individualizzato	Trattamento sperimentale	Note
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette I-III , N1, M0, senza infiltrazione macrovascolare	- Chemioterapia e/o radioterapia previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) in presenza di colestasi - Terapie palliative e di supporto	- Resezione chirurgica (come in stadi TNM I-IIa) con linfoadectomia loco-regionale		- <i>In caso di risposta ai trattamenti non chirurgici (chemioterapia) consigliata la rivalutazione per intervento di asportazione convenzionale o avanzato</i>
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette I-III , N0, M0, con minima (< al 20% della circonferenza del vaso) infiltrazione della v. porta principale e/o dei suoi rami di divisione di primo ordine (destro o sinistro controlaterale al tumore)	- Chemioterapia e/o radioterapia previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) in presenza di colestasi - Terapie palliative e di supporto	- Valutazione per resezione chirurgica avanzata (ovvero come in stadi TNM I-IIa con l'aggiunta di asportazione/sostituzione del ramo portale e/o arterioso coinvolto e linfonodectomia loco-regionale)		
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette I-III , N1, M0, con infiltrazione vascolare controlaterale al tumore (art. epatica o v. porta principale e/o suoi rami di divisione di primo	- Chemioterapia e/o radioterapia previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) in presenza di colestasi - Terapie palliative e di supporto	- Resezione chirurgica avanzata (ovvero come in stadi TNM I-IIa con l'aggiunta di asportazione/sostituzione del ramo portale e/o arterioso coinvolto e linfonodectomia loco-regionale)		

ordine)				
- Tumore in stadio Bismuth-Corlette I-IV, qualsiasi N ma in presenza di M1	- Chemioterapia previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) in presenza di colestasi	- Terapie palliative e di supporto		
Epatopatia cronica e/o ECOG > 2				
	Trattamento standard	Trattamento individualizzato	Trattamento sperimentale	Note
- Stadio Bismuth-Corlette III-IV, TNM I-IIA, epatopatia cronica con ECOG ≤ 2	- Chemioterapia previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) in presenza di colestasi		- Trapianto di fegato (vedi prima: stadio TNM I-IIa N0M0)	
- Qualsiasi stadio di tumore Bismuth-Corlette, qualsiasi TNM, ECOG > 2	- Terapie palliative e di supporto previo drenaggio mono o bilaterale della via biliare (percutaneo o endoscopico) in presenza di colestasi e se compatibile con condizioni cliniche	- Terapie palliative e di supporto		

Appendice

A) ECOG PERFORMANCE STATUS*

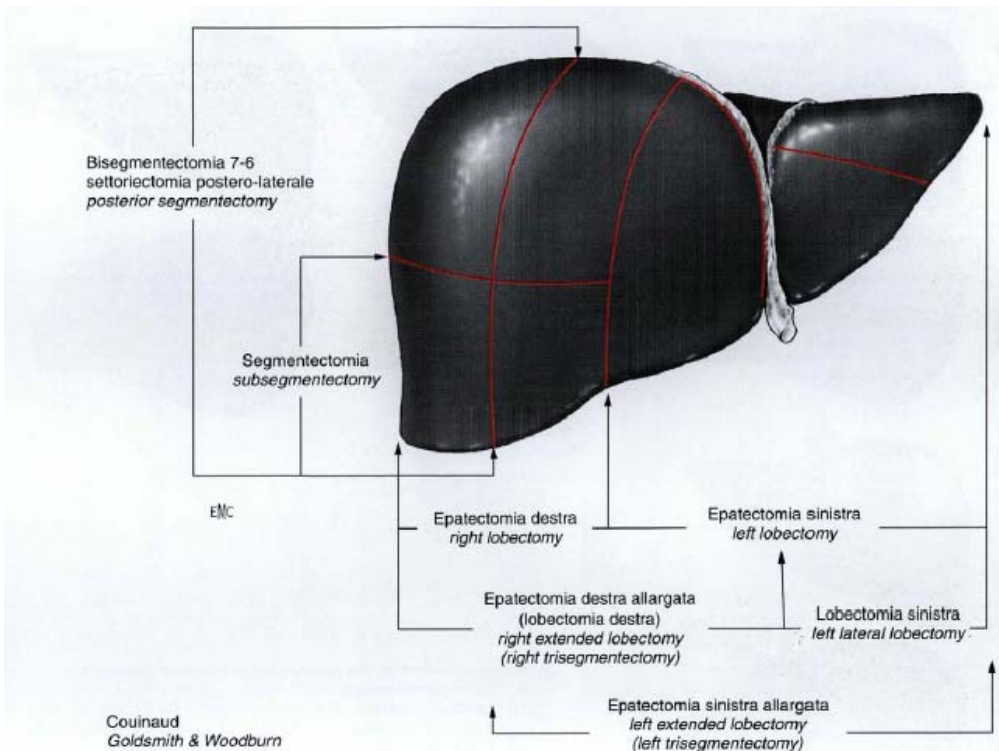
Grado	ECOG
0	Assenza di sintomi. In grado di svolgere le normali attività senza limitazioni
1	Presenza di sintomi, ma il paziente deambula ed è in grado di svolgere attività lievi o sedentarie, con qualche limitazione per le attività più faticose
2	Il paziente deambula ed è autosufficiente ma non può svolgere attività lavorative; in grado di rimanere in piedi per più del 50% del tempo
3	Appena autosufficiente, deve restare a letto per più del 50% del tempo
4	Totalmente disabile e non autosufficiente, è costretto a rimanere a letto per la totalità del tempo
5	Deceduto

*Tratto da: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

B) CLASSIFICAZIONE DELLA RADICALITÀ ONCOLOGICA SULLA BASE DELL'ISTOLOGIA (CLASSIFICAZIONE UICC - INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER)

Resezione	
RX	presenza di tumore residuo non valutabile
R0	assenza di tumore residuo
R1	residuo tumorale microscopico (trancia di sezione). A questa categoria appartengono anche quei pazienti in cui la citologia del liquido peritoneale libero o di lavaggio al momento della laparotomia dimostra la presenza di cellule neoplastiche anche se la resezione della neoplasia risulta poi curativa
R2	residuo tumorale macroscopico a livello locale o a distanza

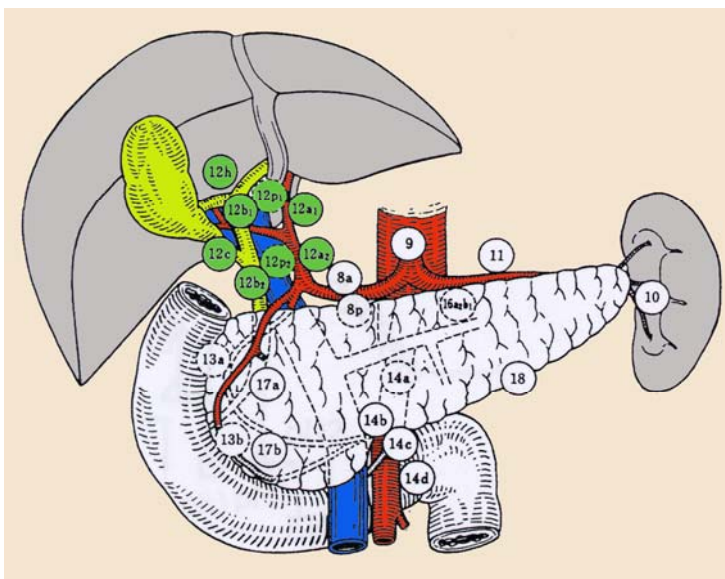
C) CLASSIFICAZIONE DELLE EPATECTOMIE



Epatectomia minore: epatectomia con asportazione di ≤ 3 segmenti adiacenti

Epatectomia maggiore: epatectomia con asportazione di ≥ 4 segmenti adiacenti

D) CLASSIFICAZIONE LINFONODI LOCO-REGIONALI (Japanese classification of lymph node stations for hilar hepatic neoplasm)



● Sedi classificabili come diffusione linfonodale loco-regionale

○ Sedi classificabili come diffusione linfonodale extra-regionale (metastasi)

E) ABBREVIAZIONI E TEST DI RIFERIMENTO

- 1. RLVBWR:** Remnant-Liver-Volume/Body-Weight Ratio. Rapporto tra peso del fegato rimanente dopo rimozione chirurgica del tumore stimato con volumetria epatica (calcolato sulle sezioni TAC ed espresso in cc x 0.109) e peso del paziente (espresso in Kg). Esistono ulteriori indici di misurazione del rischio post-chirurgico in base al volume di fegato resecato utilizzabili in alternativa al RLVBWR, quale il calcolo della percentuale di fegato rimanente dopo resezione rispetto al volume totale del fegato (FLR: Future Liver Remnant). Nel caso di utilizzo di questo parametro il valore desiderabile è > 30%.
- 2. ICG: Indocianine Green Test anche denominato come cardiogreen,** anche detto test di ritenzione del verde di indocianina indicativo della riserva funzionale epatica è rappresentato dal tasso di ritenzione plasmatica a 15 minuti di un colorante (verde di indocianina) ad esclusivo metabolismo epatico, iniettato nella piega antecubitale del braccio in quantità pari a 0.5 mg/kg.
- 3. Condizioni associate a epatopatia cronica:** Virus epatitici, cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva, cirrosi autoimmune, epatopatia cronica e cirrosi da alcool, NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis) e altre malattie metaboliche

4. Classificazione di Child-Pugh

Punteggio	Bilirubina (mg %)	Attività protrombinica	Albumina (g %)	Ascite	Encefalopatia (grado)
1	< 1.5	> 70%	> 3.5	Assente	0
2	1.5-2.3	40-70%	2.8-3.5	Trattabile	1-2
3	> 2.3	< 40 %	< 2.8	Non trattabile	3-4

5-6 pt = Child A

7-9 pt = Child B

> 9 pt = Child C

- 5. Ipertensione Portale** è definita come: gradiente pressorio venoso porto-sistemico (HVPG) > 10 o uno dei seguenti: presenza di varici esofago-gastriche > F1, piastrinopenia (numero assoluto < 100.000/mm³)
- 6. Resezione chirurgica epatica avanzata:** chirurgia epatica che necessiti di ricostruzioni vascolari con eventuali interposizioni di grafts o protesi vascolari, esclusioni vascolari epatiche parziali o totali, confezionamento di anastomosi bilio-digestive complesse (più dotti epatici) associate al posizionamento intraoperatorio di drenaggi tutore
- 7. Colestasi:** Bilirubina sierica totale > 3 mg/dL