



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Fattori prognostici di recidiva e sopravvivenza dopo
resezione epatica per colangiocarcinoma intraepatico:
esperienza monocentrica**

**Prognostic Factors for Recurrence and Survival After Liver
Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Single-
Center Experience**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Marco Vivarelli

Tesi di laurea di:

Giulia Braccialarghe

Correlatore:

Prof. Federico Mocchegiani

A.A. 2025/2026

Sommario

<i>CAPITOLO 1: INTRODUZIONE</i>	3
1.1 Colangiocarcinoma.....	5
1.1.1 Definizione e classificazione	5
1.1.2 Epidemiologia.....	5
1.1.3 Fattori di rischio.....	7
1.1.4 Patogenesi e biologia molecolare	10
1.1.5 Aspetti anatomici, morfologici e istologici del colangiocarcinoma	11
1.2 Diagnosi.....	20
1.2.1 Presentazione clinica	20
1.2.2 Diagnostica laboratoristica e marcatori sierici	21
1.2.3 Imaging radiologico.....	22
1.2.4 Sistemi di stadiazione (AJCC/TNM).....	29
1.3 Trattamento del colangiocarcinoma intraepatico	31
1.3.1 Indicazioni alla chirurgia resettiva	32
1.3.2 Ottimizzazione preoperatoria del future liver remnant (FLR).....	33
1.3.3 Laparoscopia esplorativa e stadiazione chirurgica	34
1.3.4 Tecniche di resezione epatica.....	35
1.3.5 Linfadenectomia	37
1.3.6 Terapie locoregionali.....	38
1.3.7 Terapia sistemica neoadiuvante e adiuvante.....	39
1.3.8 Trapianto di fegato.....	40
<i>CAPITOLO 2: Fattori prognostici di recidiva e sopravvivenza dopo resezione epatica per colangiocarcinoma intraepatico: esperienza monocentrica</i>	42
2.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO.....	43
2.2 OBIETTIVI	44
2.3 MATERIALI E METODI	45
2.3.1 Disegno dello studio	45
2.3.2 Raccolta dati e variabili analizzate	46
2.3.4 Analisi statistica.....	48
2.4 RISULTATI	50

2.4.1 Caratteristiche clinico-demografiche e preoperatorie della popolazione	51
2.4.2 Trattamenti preoperatori, caratteristiche chirurgiche e trattamento adiuvante.....	52
2.4.3 Caratteristiche anatomopatologiche	54
2.4.4 Sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva	56
2.4.5 Fattori prognostici associati alla sopravvivenza globale	57
2.4.6 Fattori prognostici associati alla sopravvivenza libera da recidiva	59
2.4.7 Analisi esplorativa del valore prognostico del CA 19-9.....	61
<i>CAPITOLO 3: DISCUSSIONE.....</i>	<i>64</i>
<i>CAPITOLO 4: CONCLUSIONI.....</i>	<i>69</i>
<i>CAPITOLO 5: INDICE DELLE ABBREVIAZIONI.....</i>	<i>70</i>
<i>CAPITOLO 6: BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</i>	<i>74</i>

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 IL COLANGIOCACINOMA

1.1.1 Definizione e classificazione

Il colangiocarcinoma (CCA) costituisce un gruppo eterogeneo di neoplasie delle cellule epiteliali che originano nell'albero biliare e possono svilupparsi in qualsiasi punto del tratto biliare, dai canali di Hering fino al dotto biliare principale (1). In base alla localizzazione anatomica, il CCA viene suddiviso in tre sottotipi: colangiocarcinoma intraepatico o periferico (iCCA), localizzato prossimalmente ai dotti biliari di secondo ordine; colangiocarcinoma perilare (pCCA), situato tra i dotti biliari di secondo ordine e il dotto cistico; e colangiocarcinoma distale (dCCA), localizzato tra il dotto cistico e l'ampolla di Vater (1-3). Il pCCA e il dCCA possono essere collettivamente definiti anche come colangiocarcinomi "extraepatici" (eCCA), mentre il tumore della colecisti e i tumori dell'ampolla di Vater non sono inclusi nella famiglia del CCA(4). Questa classificazione anatomica è recepita anche dai sistemi di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC)(5) e dell'Union for International Cancer Control (UICC) (6), che distinguono l'iCCA dai colangiocarcinomi extraepatici e ne prevedono una stadiazione separata. Questi sottotipi condividono alcune caratteristiche istopatologiche e cliniche, ma presentano anche importanti differenze inter- e intra-tumorali, in grado di influenzarne la patogenesi, il comportamento biologico e l'esito clinico(2).

1.1.2 Epidemiologia

Il colangiocarcinoma (CCA) rappresenta il secondo tumore epatico primitivo più frequente dopo l'epatocarcinoma (HCC), costituisce circa il 15% di tutte le neoplasie primitive del fegato e il 3% delle neoplasie gastrointestinali.

Dal punto di vista della distribuzione anatomica, il colangiocarcinoma perilare (pCCA) rappresenta il sottotipo più frequente, costituendo circa il 50–60% dei casi negli Stati Uniti. Seguono il colangiocarcinoma distale (dCCA), che comprende circa il 20–30% dei casi, e il colangiocarcinoma intraepatico (iCCA), responsabile del 10–20% dei casi(2). Dati analoghi sono riportati anche in altre casistiche, nelle quali la forma perilare rappresenta circa la metà dei colangiocarcinomi, mentre le forme distale e intraepatica

mostrano una frequenza variabile, rispettivamente intorno al 40% e inferiore al 10% dei casi (7).

Accanto ai sottotipi anatomici classici, i carcinomi combinati epatocellulare-colangiocarcinoma rappresentano una rara categoria di tumori primitivi epatici caratterizzati dalla coesistenza di differenziazione epatocitaria e colangiocitaria. Queste forme non vengono generalmente considerate un sottotipo anatomico di colangiocarcinoma, ma un'entità distinta nell'ambito delle neoplasie primitive del fegato. La loro frequenza è bassa e variabile nelle diverse casistiche, stimata nella maggior parte degli studi intorno al 2–5% dei tumori primitivi epatici (8).

Il profilo epidemiologico del colangiocarcinoma e dei suoi sottotipi mostra ampie variazioni geografiche, questo riflette la diversa esposizione ai differenti fattori di rischio. I tassi più elevati si osservano nel continente asiatico, in particolare nel Nord-Est della Thailandia, dove si registrano circa 85 casi per 100.000 abitanti, seguiti dal Nord e Centro della Thailandia (14,5 casi per 100.000 abitanti) e da Gwangju, in Corea del Sud (8,8 casi per 100.000 abitanti).

Nei Paesi occidentali l'incidenza è significativamente inferiore, con valori compresi tra 0,5 e 3,4 casi per 100.000 abitanti; tra questi, l'Italia presenta uno dei tassi più elevati, pari a circa 3,4 casi per 100.000 abitanti(7).

Negli ultimi decenni è stato osservato un progressivo aumento dell'incidenza del colangiocarcinoma intraepatico in numerosi Paesi occidentali, sebbene tale andamento non sia uniforme in tutte le aree geografiche (3).

Analogamente all'incidenza, anche la mortalità per iCCA ed eCCA presenta importanti differenze epidemiologiche. Nella maggior parte dei Paesi europei, i tassi di mortalità per iCCA sono aumentati nell'ultimo decennio, con i valori più elevati osservati in Irlanda, Regno Unito, Portogallo e Spagna. Trend in aumento sono stati riportati anche in Nord America, Oceania e Medio Oriente (7).

L'Asia orientale presenta i più elevati tassi di mortalità sia per iCCA sia per eCCA; tuttavia, diversamente da quanto osservato in molti Paesi occidentali, in alcune aree come Hong Kong, Giappone e Corea del Sud si è registrata una stabilizzazione o una lieve riduzione della mortalità negli ultimi anni. In generale, i tassi di mortalità dell'eCCA risultano inferiori rispetto a quelli dell'iCCA nella maggior parte dei Paesi (7).

Le differenze epidemiologiche globali tra iCCA ed eCCA potrebbero essere correlate a differenti fattori di rischio, problematiche di classificazione diagnostica, programmi di sorveglianza, diagnosi precoce e differente accesso a centri specialistici (4).

1.1.3 Fattori di rischio

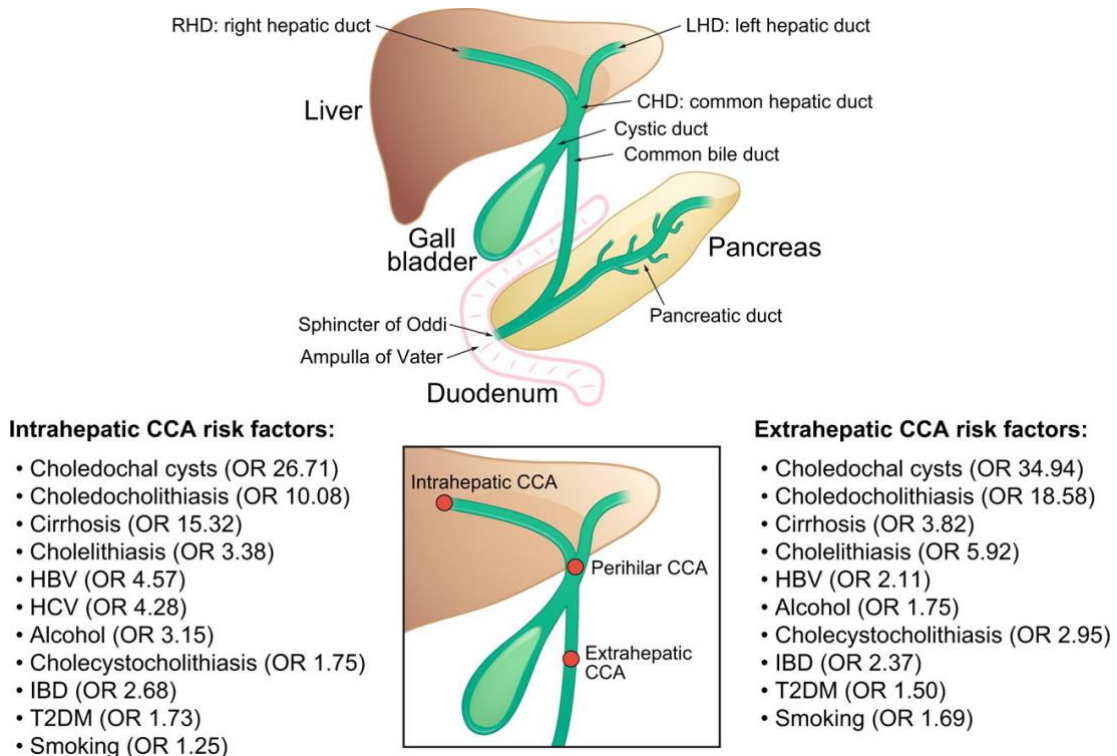


Figura 1 Fattori di rischio per iCCA e eCCA. tratta da Clements et al., 2020.

Il colangiocarcinoma (CCA) è una neoplasia caratterizzata da un'eziopatogenesi multifattoriale e complessa, nella quale interagiscono fattori infiammatori, infettivi, metabolici, genetici e ambientali. Sebbene circa il 70% dei casi insorga in maniera sporadica, in assenza di fattori predisponenti chiaramente identificabili, numerose condizioni cliniche sono state associate a un aumentato rischio di sviluppo della malattia (9,10). I principali meccanismi coinvolti comprendono infiammazione cronica delle vie biliari, colestasi persistente, danno dell'epitelio biliare, proliferazione cellulare compensatoria, stress ossidativo, fibrosi e alterazioni del microambiente tumorale.

Dal punto di vista epidemiologico, i fattori di rischio differiscono parzialmente tra colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) ed extraepatico (eCCA) come mostrato in Figura 1. Le forme intraepatiche risultano più frequentemente associate a cirrosi epatica,

infezioni da HBV/HCV, obesità e sindrome metabolica, mentre PSC, anomalie congenite delle vie biliari e processi infiammatori cronici delle vie biliari appaiono maggiormente correlati alle forme extraepatiche(11). Inoltre, esistono importanti differenze geografiche: nei Paesi occidentali predominano patologie infiammatorie e metaboliche, mentre nel Sud-Est asiatico rivestono un ruolo centrale le infezioni parassitarie da trematodi epatici (9,12).

Colangite sclerosante primitiva e malattie infiammatorie intestinali

Nel mondo occidentale, la colangite sclerosante primitiva (PSC) rappresenta il più importante fattore di rischio per il CCA, soprattutto per le forme periliari ed extraepatiche (9,13). La PSC è una malattia colestatica cronica autoimmune caratterizzata da progressiva infiammazione e fibrosi delle vie biliari intra- ed extraepatiche, conseguente proliferazione dell'epitelio biliare, produzione di mutageni endogeni e stasi biliare persistente(14).

Nei pazienti affetti da PSC il rischio di sviluppare colangiocarcinoma aumentato di circa 22 volte rispetto alla popolazione generale, con un'incidenza cumulativa lifetime fino al 36% (13). Il tumore tende inoltre a comparire in età più giovane rispetto ai pazienti senza PSC e frequentemente entro i primi anni dalla diagnosi della malattia; fino al 50% dei casi può essere diagnosticato entro il primo anno dalla diagnosi di PSC(13). Per tale motivo, le più recenti linee guida internazionali raccomandano programmi di sorveglianza periodica mediante risonanza magnetica e colangio-RM(15).

Anche le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), in particolare la rettocolite ulcerosa, risultano associate a un aumentato rischio di CCA, probabilmente attraverso meccanismi di infiammazione cronica, alterazione del microbiota intestinale e frequente associazione con PSC(11). Una meta-analisi ha evidenziato un rischio circa doppio di sviluppare CCA nei pazienti con IBD rispetto alla popolazione generale, con associazione più marcata nella colite ulcerosa rispetto alla malattia di Crohn(16).

Anomalie congenite delle vie biliari

Le anomalie congenite delle vie biliari rappresentano ulteriori importanti condizioni predisponenti. Le cisti del coledoco, caratterizzate da dilatazione cistica congenita dell'albero biliare, sono fortemente associate sia a iCCA sia a eCCA (11). Il rischio

cumulativo di trasformazione neoplastica varia dal 6% al 30%, con comparsa della neoplasia in età significativamente più precoce rispetto alla popolazione generale (17).

I principali meccanismi patogenetici includono stasi biliare cronica, reflusso di enzimi pancreatici e aumento della concentrazione degli acidi biliari (17). Anche dopo exeresi chirurgica delle vie biliari extraepatiche, il rischio oncologico permane elevato; Kobayashi et al. hanno riportato un rischio circa 121 volte superiore rispetto alla popolazione generale nei pazienti con pancreaticobiliary maljunction (18). La malattia di Caroli, classificata come cisti coledocica di tipo V, rappresenta anch'essa una condizione ad alto rischio di carcinogenesi biliare, a causa della presenza di ectasia biliare, stasi della bile e colangiti ricorrenti (10).

Epatoliti e infiammazione cronica delle vie biliari

L'epatoliti costituisce un importante fattore di rischio, soprattutto per il colangiocarcinoma intraepatico nei Paesi asiatici(9). I meccanismi carcinogenetici comprendono irritazione cronica dell'epitelio biliare, stasi biliare, infezioni batteriche ricorrenti e colangiti persistenti (10). Anche coledocoliti cronica, coleliti e derivazioni biliodigestive sono state associate a un aumentato rischio di CCA, probabilmente attraverso processi di infiammazione cronica e colonizzazione batterica persistente delle vie biliari (11).

Cirrosi epatica, epatiti virali e alcol

La cirrosi epatica è oggi considerata uno dei principali fattori di rischio per il colangiocarcinoma intraepatico (11,19). I meccanismi patogenetici coinvolti comprendono aumentata proliferazione cellulare, rilascio di citochine pro-infiammatorie, stress ossidativo e progressiva fibrosi epatica (14).

Le infezioni croniche da HBV e HCV rappresentano ulteriori fattori predisponenti. Una meta-analisi ha dimostrato che i soggetti HBsAg-positivi presentano un rischio di iCCA aumentato di circa 3,4 volte rispetto ai soggetti non infetti (20). L'HCV sembra invece maggiormente correlato allo sviluppo di iCCA nelle popolazioni occidentali e giapponesi (19).

Anche l'epatopatia alcolica cronica è stata associata a un aumentato rischio di CCA, soprattutto nei soggetti con elevato consumo di alcol (>6 drink/die)(19).

Infezioni parassitarie da trematodi epatici

Nelle regioni del Sud-Est asiatico, le infezioni da *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis* rappresentano uno dei principali fattori eziologici del colangiocarcinoma (12,21). Tali parassiti colonizzano l'albero biliare in seguito all'ingestione di pesce crudo o poco cotto, inducendo infiammazione cronica, fibrosi periduttale e colangiti ricorrenti (21). Le infezioni croniche da liver flukes costituiscono uno dei modelli meglio studiati di carcinogenesi infiammazione-correlata. I trematodi provocano danno meccanico diretto dell'epitelio biliare, promuovendo ripetuti cicli di danno-riparazione tissutale, stress ossidativo, danno del DNA e alterazioni immunologiche. Nelle aree endemiche thailandesi sono stati riportati odds ratio superiori a 27(12).

Fattori metabolici

Negli ultimi anni crescente attenzione è stata rivolta al ruolo dei fattori metabolici nello sviluppo del colangiocarcinoma. Obesità, diabete mellito tipo 2, sindrome metabolica e steatosi epatica metabolica (NAFLD/NASH) sono stati associati a un aumentato rischio di iCCA(11,19). I meccanismi coinvolti comprendono insulino-resistenza, alterazione dei livelli di leptina e adiponectina, aumento delle citochine pro-infiammatorie e promozione di uno stato pro-fibrotico cronico (14). La crescente prevalenza mondiale della NAFLD e della NASH potrebbe contribuire significativamente all'aumento dell'incidenza di colangiocarcinoma osservato negli ultimi decenni (22).

Inoltre, i pazienti obesi affetti da iCCA sembrano presentare prognosi peggiore e maggiore rischio di recidiva dopo trattamento chirurgico (23,24).

Fattori ambientali e occupazionali

Tra i fattori ambientali e occupazionali, l'esposizione professionale all'asbesto è stata associata a un aumentato rischio di iCCA, sebbene le evidenze disponibili derivino prevalentemente da studi osservazionali (25).

1.1.4 Patogenesi e biologia molecolare

Il colangiocarcinoma (CCA) origina tipicamente in contesti di infiammazione e/o colestasi croniche, in cui lo stimolo lesivo persistente favorisce l'accumulo di alterazioni genomiche ed epigenetiche e la progressiva selezione clonale, spiegando l'elevata eterogeneità biologica tra i sottotipi anatomici e le diverse eziologie (es. PSC, epatopatie

croniche, infezioni da trematodi) (2). Dal punto di vista molecolare, iCCA include due principali sottotipi patologico-molecolari: il small-duct type, più spesso associato a mutazioni IDH1/2 e fusioni FGFR2 (alterazioni oggi “actionable”), e il large-duct type, con profilo più simile ai CCA extraepatici e arricchito per KRAS, TP53 e alterazioni di SMAD4 (15,26). Un asse biologico centrale nell’iCCA è la deregolarizzazione epigenetica/metabolica: le mutazioni di IDH1/2 promuovono un rimodellamento epigenetico, mentre alterazioni dei complessi di chromatin-remodelling (es. BAP1, ARID1A/SWI-SNF) contribuiscono alla deregolazione trascrizionale e alla plasticità tumorale. Parallelamente, numerose vie di segnale risultano coinvolte nella progressione, incluse cascate RTK–RAS–RAF–ERK, PI3K–AKT–mTOR, e vie di sviluppo come NOTCH e WNT/β-catenina, che sostengono proliferazione, invasività e resistenza ai trattamenti (2). Un ulteriore elemento distintivo è il microambiente tumorale desmoplastico, ricco di fibroblasti associati al cancro e di componenti immunitarie spesso orientate all’immunosoppressione, che contribuiscono alla progressione e possono influenzare la risposta alle terapie; su base trascrittomica, soprattutto nell’iCCA sono stati descritti fenotipi “inflammatory” e “proliferation”, con differente attivazione di pathway e implicazioni prognostico-terapeutiche (2,27).

1.1.5 Aspetti anatomici, morfologici e istologici del colangiocarcinoma

La crescente affermazione della medicina di precisione e delle terapie target ha reso fondamentale una migliore comprensione della biologia tumorale e della patogenesi molecolare del colangiocarcinoma (2,3). La carcinogenesi del CCA è sostenuta da alterazioni genetiche ed epigenetiche che coinvolgono vie responsabili della proliferazione cellulare, della sopravvivenza, della differenziazione, della migrazione e del mantenimento dell’integrità genomica (3).

Negli ultimi anni, le tecniche di profilazione molecolare hanno permesso di identificare numerose alterazioni ricorrenti nei diversi sottotipi di CCA; tuttavia, nell’interpretazione degli studi retrospettivi più datati è necessario considerare il possibile errore di classificazione tra colangiocarcinoma perilare e intraepatico. Tra le principali vie di segnalazione coinvolte nella biologia del CCA rientrano le pathway RAS-MAPK, PI3K-AKT-mTOR, JAK-STAT, Notch e Hedgehog, implicate nei processi di crescita tumorale, sopravvivenza cellulare, infiammazione e plasticità cellulare (2,3)

Nel colangiocarcinoma intraepatico, particolare interesse rivestono le mutazioni di IDH1/2 e le fusioni o riarrangiamenti di FGFR2, alterazioni più frequentemente osservate in questo sottotipo e oggi potenzialmente bersagliabili con terapie specifiche (2,15). Sono inoltre descritte alterazioni di geni quali KRAS, BRAF, TP53, SMAD4, BAP1, ARID1A, PTEN, EGFR/HER2 e MET, che contribuiscono all'eterogeneità biologica della malattia e possono influenzarne comportamento clinico, prognosi e risposta ai trattamenti (2,3). Queste evidenze hanno contribuito a ridefinire il colangiocarcinoma non come un'unica entità biologica, ma come un gruppo eterogeneo di neoplasie caratterizzate da profili molecolari distinti. L'identificazione di alterazioni driver potenzialmente targettabili rappresenta quindi un passaggio cruciale per lo sviluppo di strategie terapeutiche personalizzate, soprattutto nei pazienti con malattia avanzata o non resecabile (2,15).

Anatomia dell'albero biliare

Il sistema delle vie biliari presenta una marcata eterogeneità anatomica, morfologica e funzionale, estendendosi dai canali di Hering fino al coledoco. L'albero biliare viene convenzionalmente suddiviso in una componente intraepatica e una extraepatica.

La porzione intraepatica origina a livello dei canali di Hering, strutture che mettono in comunicazione i canalicoli biliari situati tra epatociti adiacenti con i duttuli biliari e i dotti biliari interlobulari. I dotti interlobulari proseguono successivamente nei dotti settali, d'area e segmentari, formando una rete gerarchicamente organizzata. Sulla base del diametro, i dotti interlobulari e settali vengono classificati come piccoli dotti biliari intraepatici (<300 µm), mentre i dotti d'area e segmentari vengono definiti grandi dotti biliari intraepatici (>300 µm). Tale distinzione non è esclusivamente dimensionale, ma riflette profonde differenze istologiche, embriologiche e funzionali. I piccoli dotti intraepatici sono infatti rivestiti da colangiociti cuboidali di piccole dimensioni, mentre i grandi dotti presentano un epitelio costituito da colangiociti alti, cilindrici e frequentemente associati a cellule mucino-secerenti. Una caratteristica peculiare dei grandi dotti biliari intraepatici è rappresentata dalla presenza, all'interno della parete duttale, delle cosiddette ghiandole peribiliari (peribiliary glands, PBGs), strutture ghiandolari coinvolte nei processi rigenerativi e probabilmente anche nella carcinogenesi biliare. Dal punto di vista embriologico, i piccoli dotti intraepatici derivano dal

rimodellamento della placca duttale, mentre i grandi dotti originano dall'allungamento dei dotti epatici a livello dell'ilo epatico.

Le vie biliari extraepatiche comprendono il dotto epatico comune, il coledoco, il dotto cistico e la colecisti (28). La porzione prossimale della via biliare extraepatica viene comunemente definita regione periliare. Anche lungo le vie biliari extraepatiche sono presenti ghiandole peribiliari, particolarmente abbondanti a livello dei dotti perilari rispetto al coledoco distale (29).

Classificazione anatomica, morfologia macroscopica e pattern di crescita del colangiocarcinoma

Sulla base della localizzazione anatomica, il CCA viene classificato in colangiocarcinoma intraepatico (iCCA), perilare (pCCA) e distale (dCCA) (29,30)(Figura 2B).

L'iCCA origina prossimalmente ai dotti biliari di secondo ordine e può svilupparsi dai piccoli dotti periferici fino ai grandi dotti segmentari intraepatici (15,30). Il pCCA interessa invece la confluenza dei dotti epatici destro e sinistro, mentre il dCCA coinvolge il coledoco distale (29). Tale classificazione anatomica riflette importanti differenze biologiche, molecolari e prognostiche tra i diversi sottotipi tumorali (30).

Dal punto di vista macroscopico, il colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) viene tradizionalmente classificato nei pattern *mass-forming* (MF-type iCCA), *periductal-infiltrating* (PI-type iCCA), *intraductal-growing* (IG-type iCCA) (2,31) e *mixed-type* (Figura 2C).

Il pattern di crescita *mass-forming* (MF) rappresenta la variante più frequente, costituendo circa il 65% degli iCCA. Questa forma origina generalmente dai piccoli dotti biliari intraepatici (32) e si manifesta come una massa nodulare sviluppata nel parenchima epatico, spesso associata a marcata fibrosi desmoplastica, necrosi centrale e retrazione capsulare (30).

Il pattern di crescita *periductal-infiltrating* (PI), che rappresenta circa il 6% dei colangiocarcinomi intraepatici, è caratterizzato da una crescita longitudinale lungo la parete dei grandi dotti biliari intraepatici, in particolare dei dotti segmentari e d'area, con progressiva diffusione lungo gli spazi portalì (2,33,34). Dal punto di vista macroscopico,

questa variante si associa tipicamente a ispessimento fibrotico della parete biliare e a stenosi progressiva delle vie biliari, configurando una crescita infiltrativa spesso difficilmente delimitabile rispetto al parenchima circostante.

Il pattern combinato *periductal-infiltrating plus mass-forming* (PI+MF) rappresenta una variante nella quale una neoplasia inizialmente caratterizzata da crescita infiltrativa lungo la parete dei dotti biliari invade progressivamente il parenchima epatico adiacente, determinando la formazione di una massa macroscopicamente evidente. Questa forma riveste particolare interesse clinico e diagnostico poiché la componente infiltrativa periduttale non risulta sempre facilmente riconoscibile agli esami macroscopici o radiologici. Di conseguenza, numerosi tumori classificati apparentemente come *mass-forming* possono in realtà corrispondere a forme PI+MF nelle quali la componente infiltrativa periduttale è scarsamente evidente o non identificabile. Per tale motivo, il pattern MF comprende verosimilmente sia forme “pure” sia forme cosiddette pseudo-MF, caratterizzate dalla presenza di una componente PI occulta(31).

Il pattern *intraductal-growing* (IG) rappresenta una variante meno frequente rispetto ai pattern MF e PI ed è caratterizzato da una proliferazione papillare o polipoide che si sviluppa all’interno del lume biliare. Dal punto di vista biologico, questa forma si associa a minore invasività stromale e a una prognosi relativamente più favorevole rispetto agli altri pattern di crescita (32,33). Il pattern IG può inoltre presentarsi in associazione a una componente *mass-forming*, configurando forme miste nelle quali la crescita intraduttale coesiste con una massa sviluppata nel parenchima epatico (31).

Macroscopicamente, il pCCA e il dCCA presentano caratteristiche morfologiche sovrapponibili, manifestandosi come tumori sclerosanti piatti o nodulari scarsamente delimitati, spesso associati a infiltrazione diffusa delle strutture adiacenti (~80%) e, meno frequentemente, come tumori papillari intraduttali. Le forme papillari intraduttali corrispondono al pattern *intraductal-growing* (IG) dell’iCCA, mentre le forme sclerosanti piatte o nodulari risultano analoghe al pattern *periductal-infiltrating* (PI) dell’iCCA. Dal punto di vista patogenetico, il pattern PI dell’iCCA e le varianti sclerosanti piatte/nodulari del p/dCCA sono frequentemente preceduti da lesioni preinvasive classificate come

neoplasia intraepiteliale biliare (*biliary intraepithelial neoplasm*, BilIN). Analogamente, il p/dCCA papillare e l'iCCA di tipo IG rappresentano l'evoluzione maligna della neoplasia papillare intraduttale delle vie biliari (*intraductal papillary neoplasm of the bile duct*, IPNB)(30).

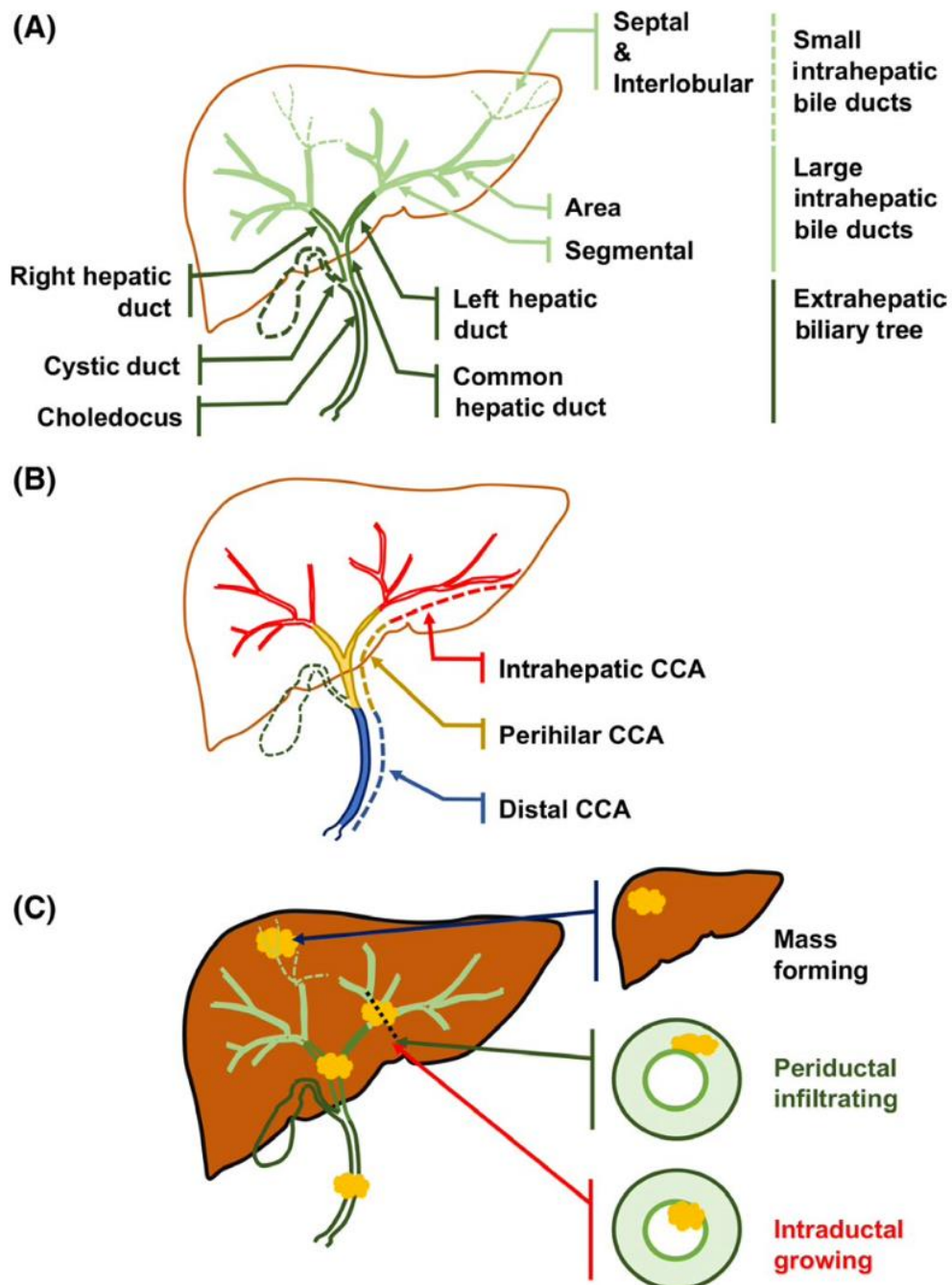


Figura 2 (A) Anatomia dell'albero biliare: componente intraepatica (verde chiaro) ed extraepatica (verde scuro). In base alle dimensioni, si considerano piccoli dotti intraepatici i dotti biliari interlobulari e settali; i grandi dotti intraepatici comprendono i dotti d'area e segmentari. (B) Localizzazione anatomica: intraepatico, perilare e distale. (C) Pattern di crescita: Mass forming, Periductal infiltrating, Intraductal growing.

Istologia del colangiocarcinoma

Dal punto di vista istologico, il colangiocarcinoma (CCA) è rappresentato nella maggior parte dei casi da un adenocarcinoma di origine biliare caratterizzato da variabile produzione di mucina, strutture tubulari o acinari e abbondante stroma desmoplastico(2). Le cellule neoplastiche sono generalmente cuboidali o colonnari, con citoplasma chiaro o lievemente eosinofilo, e possono presentare un grado di differenziazione variabile da ben differenziato a scarsamente differenziato. Nei casi meno differenziati si osservano pattern di crescita solidi, cordoniformi o cribriformi associati a marcato pleomorfismo cellulare e nucleare. Frequenti risultano inoltre la necrosi coagulativa centrale, l'infiltrazione linfovaskolare e perineurale, nonché la diffusione lungo i tratti portalì e il parenchima epatico circostante.

Secondo la 5° classificazione WHO (2019), l'intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) viene distinto in due principali sottotipi istologici: *small-duct type* e *large-duct type* (35), *Tabella 1* (36).

Lo *small-duct type* origina dai piccoli dotti biliari intraepatici o dalle cellule progenitrici epatiche ed è generalmente associato al pattern macroscopico mass-forming (MF) (35,37). Istologicamente è costituito da piccole strutture tubulari o acinari immerse in uno stroma fibroso variabilmente abbondante, con scarsa produzione di mucina e frequente pattern di crescita sostitutiva ("replacing growth"), caratterizzato dalla progressiva sostituzione degli epatociti da parte delle cellule neoplastiche (37,38). Questo sottotipo risulta frequentemente associato a epatopatie croniche ed è biologicamente distinto per la presenza di alterazioni molecolari quali mutazioni di IDH1/2 e fusioni di FGFR2 (15).

Il *large-duct type* iCCA origina invece dai grossi dotti biliari intraepatici e dalle ghiandole peribiliari, condividendo numerose caratteristiche morfologiche e molecolari con il colangiocarcinoma peri-ilare e distale (pCCA/dCCA). Dal punto di vista istologico si presenta come un adenocarcinoma mucino-secerne con strutture tubulari irregolari, configurazioni micropapillari e marcata reazione desmoplastica(38). È frequente la diffusione intraluminale lungo i dotti biliari, l'infiltrazione della parete duttale e la crescita lungo i tratti portalì. Questo sottotipo è spesso associato a lesioni pre-invasive quali biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) e intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB), oltre che a mutazioni di KRAS, TP53 e SMAD4 (15) analogamente a quanto

osservato nel pCCA e nel dCCA. Queste evidenze sottolineano l'importanza della sottotipizzazione istologica dell'iCCA non solo dal punto di vista prognostico, ma anche terapeutico, poiché esiste una stretta correlazione tra sottotipo patologico e specifiche alterazioni genetico-molecolari. La classificazione in small-duct e large-duct type può pertanto orientare l'esecuzione delle indagini molecolari e contribuire alla scelta terapeutica più appropriata. Va tuttavia considerato che, a causa della marcata eterogeneità dell'iCCA, l'accuratezza della sottoclassificazione risulta maggiore nei campioni chirurgici rispetto ai campioni biotipici. Inoltre, le evidenze disponibili derivano prevalentemente da studi retrospettivi monocentrici con limitata numerosità campionaria; pertanto, ulteriori studi prospettici saranno necessari per consolidare il ruolo clinico di questa classificazione.

	Small-Duct Type	Large-Duct Type
Main location	Peripheral hepatic parenchyma	Proximal to hepatic hilar regions
Risk factors	Hepatitis virus (HBV and HCV infection), alcoholic liver disease, metabolic syndrome, hemochromatosis, diabetes mellitus, obesity	Primary sclerosing cholangitis, hepatolithiasis, liver fluke infection
Precursors	Unknown	BilIN, IPNB, ITPN
Gross features	MF pattern	PI pattern, PI + MF pattern
Origins of cells	Small bile ducts and bile ductules, hepatic progenitor cells?	Intrahepatic large bile ducts, peribiliary glands
Histology	Small-ductal components: tubular pattern with low columnar to cuboidal cells and desmoplastic reaction Ductular components, cuboidal epithelia showing ductular or cord-like pattern with slit-like lumen and desmoplastic reaction	Ductal or tubular pattern with columnar to cuboidal epithelium, with desmoplastic reaction
Mucin production	Non-mucin-secreting glands	Mucin-secreting glands
Perineural/lymphatic invasion	Can be present	Common
Tumor border	Expansile or pushing, rarely infiltrative	Infiltrative
Molecular features	<i>BAP1</i> , <i>IDH1/2</i> mutations, <i>FGFR2</i> fusions, <i>SMAD4</i> , <i>BAP1</i> , <i>BRAF</i> , <i>ARID1A</i> , <i>KRAS</i> , <i>TP53</i> , <i>SMAD4</i> mutations	<i>KRAS</i> mutations, <i>TP53</i> mutations, <i>SMAD4</i> mutations, <i>MDM2</i> amplification
Immunohistochemical features		
Common markers	EMA (MUC1), cytokeratin 7, cytokeratin 19	EMA (MUC1), cytokeratin 7, cytokeratin 19
Characteristic markers	CD56 (NCAM), C-reactive protein, N-cadherin, BAP1 (loss)	MUC5AC, MUC6, S100P, TFF1, AGR2, MMP7, SMAD4 (loss)
Similar to	Adenocarcinoma component of combined HCC-CCA	Perihilar CCA
Prognosis	Favorable (5-year survival 35–40%)	Poor (5-year survival 20–25%)

Figura 3 Caratteristiche clinico-patologiche, istologiche e molecolari dei sottotipi small-duct e large-duct del colangiocarcinoma intraepatico (36)

Il pCCA e il dCCA condividono numerose caratteristiche con il large-duct type iCCA e sono costituiti prevalentemente da adenocarcinomi tubulari mucino-secernti associati a intensa desmoplasia e frequente invasione perineurale (39).

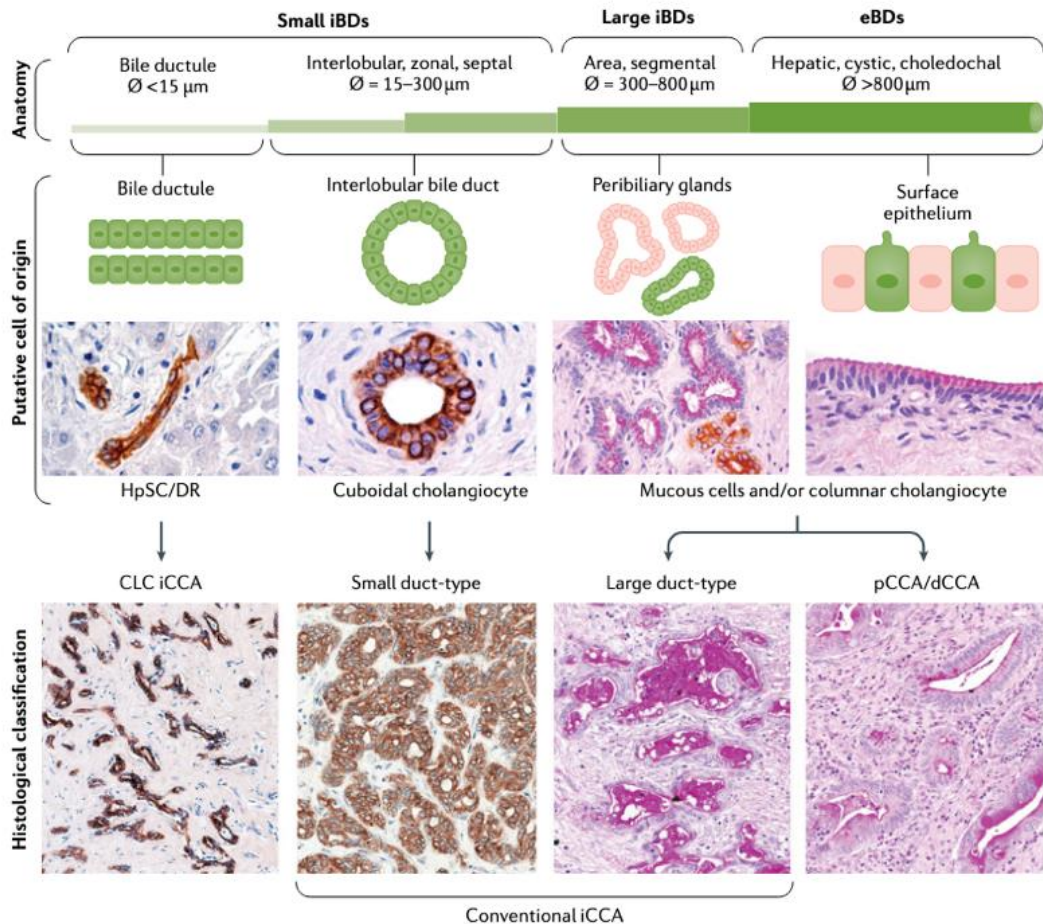


Figura 4 Origine anatomica e classificazione istologica dei colangiocarcinomi in relazione al calibro dei dotti biliari (15).

Accanto alle forme convenzionali esistono inoltre varianti istologiche rare, tra cui il carcinoma adenosquamoso, il carcinoma mucinoso, il carcinoma a cellule chiare, le forme sarcomatoidi o anaplastiche, il lymphoepithelioma-like carcinoma associato a infezione da EBV e i rarissimi tumori neuroendocrini o misti adenoneuroendocrini (15).

Tra le varianti istologiche merita particolare attenzione il *colangiolo carcinoma* (CLC), caratterizzato da piccole strutture duttulari anastomizzate immerse in stroma ialinizzato e considerato da alcuni autori una neoplasia derivante da cellule progenitrici epatiche bipotenti (40).

Grading istologico del colangiocarcinoma

Il grading istologico del colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) non dispone ancora di criteri universalmente definitivi. Secondo la classificazione WHO 2019 dei tumori epatici, gli iCCA vengono distinti in adenocarcinomi ben, moderatamente o scarsamente differenziati sulla base delle caratteristiche morfologiche (41,42). Un approccio più quantitativo è stato proposto dal College of American Pathologists (CAP) (42), che classifica il tumore in base alla quota di formazione ghiandolare: grado 1 se più del 95% della neoplasia è costituito da ghiandole, grado 2 se la componente ghiandolare è compresa tra il 50% e il 95%, e grado 3 se inferiore al 49%; il grado X viene invece attribuito quando la valutazione non è possibile. Il grading dipende quindi principalmente dalla morfologia tumorale e dall'estensione della differenziazione ghiandolare, sebbene non sia applicabile in modo uniforme a tutti i sottotipi istologici. Alcune varianti rare prive di formazione ghiandolare, come il carcinoma simil-linfoepitelioma, l'iCCA sarcomatoso e il carcinoma a cellule acinari, risultano difficilmente graduabili, mentre la categoria di carcinoma indifferenziato è riservata ai tumori che non mostrano evidenza morfologica o immunoistochimica di differenziazione ghiandolare, squamosa o neuroendocrina.

Lesioni pre-invasive del colangiocarcinoma

Il colangiocarcinoma può svilupparsi attraverso una sequenza di lesioni precursori e preinvasive delle vie biliari, riconosciute dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Le principali lesioni precursori del large-duct iCCA comprendono la neoplasia intraepiteliale biliare (*biliary intraepithelial neoplasia*, BiIIN), la neoplasia intraepiteliale biliare (*biliary intraepithelial neoplasia*, BiIIN), la neoplasia papillare intraduttale delle vie biliari (*intraductal papillary neoplasm of the bile duct*, IPNB) e la neoplasia tubulo-papillare intraduttale (*intraductal tubulopapillary neoplasm*, ITPN); al contrario, i precursori del colangiocarcinoma intraepatico di tipo small-duct type non sono ancora stati identificati con certezza (27).

La BiIIN rappresenta una lesione microscopica, non invasiva, piatta o micropapillare, confinata all'epitelio dei dotti biliari. Dal punto di vista istologico è caratterizzata da displasia, progressiva atipia citologica e architetturale fino al carcinoma in situ (43). In

base all'entità delle alterazioni cellulari e nucleari, le BillIN sono distinte in lesioni di basso grado e di alto grado. Queste alterazioni sono frequentemente associate a condizioni di danno biliare cronico e infiammazione persistente, quali colangite sclerosante primitiva, epatoliti e infezioni parassitarie da liver flukes (44).

Le Intraductal papillary neoplasms of the bile duct (IPNB) sono lesioni papillari intraduttali analoghe alle IPMN pancreatiche, caratterizzate da proliferazioni papillari mucino-secerenti con differente grado di displasia e possibile evoluzione verso carcinoma invasivo (45,46). Dal punto di vista classificativo, le IPNB vengono suddivise in tipo 1 e tipo 2: le forme di tipo 1 mostrano maggiori somiglianze con le IPMN pancreatiche e sono più frequenti nei dotti biliari intraepatici, mentre le forme di tipo 2 presentano caratteristiche istologiche meno sovrapponibili e si osservano più spesso nelle vie biliari extraepatiche. La componente carcinomatosa invasiva risulta inoltre più frequente nelle IPNB di tipo 2 rispetto al tipo 1 (47–49).

Le mucinous cystic neoplasms (MCN) biliari rappresentano rare lesioni cistiche mucinose considerate neoplasie premaligne (50). Sono caratterizzate dalla presenza di cavità cistiche rivestite da epitelio mucino-secerente e, soprattutto, da uno stroma sottostante simil-ovarico, elemento distintivo dal punto di vista diagnostico. Pur essendo meno frequenti rispetto ad altre lesioni precursori biliari, le MCN rivestono importanza clinico-patologica perché possono presentare vari gradi di displasia e, in alcuni casi, evolvere verso carcinoma invasivo.

Infine, le intraductal tubulopapillary neoplasms (ITPN) costituiscono rare neoplasie intraduttali ad elevato grado di displasia, formanti massa che interessano i dotti biliari intraepatici o extraepatici. Sono caratterizzate da strutture tubulari non mucinose, con o senza crescita laminare, che rappresentano almeno il 70% della neoplasia, la crescita papillare è invece assente o minima (36).

1.2 DIAGNOSI

1.2.1 Presentazione clinica

Il colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) presenta una manifestazione clinica spesso subdola, poiché nelle fasi iniziali la malattia è frequentemente asintomatica o paucisintomatica. Questa caratteristica contribuisce alla diagnosi tardiva, spesso in stadi

avanzati, e rappresenta uno dei principali fattori alla base della prognosi sfavorevole associata a questa neoplasia (1,15). Quando sintomatico, l'esordio clinico dell'iCCA è eterogeneo e generalmente aspecifico, potendo includere malessere generale, cachessia, dolore addominale, sudorazioni notturne, fatigue e, meno frequentemente, ittero (1). A differenza dei colangiocarcinomi perilari e distali, nei quali l'ittero rappresenta una modalità di presentazione più comune per l'ostruzione precoce della via biliare, nell'iCCA esso è meno frequente e tende ad associarsi a malattia localmente avanzata o a coinvolgimento delle vie biliari intraepatiche maggiori (1,4). In una quota non trascurabile di pazienti, stimata intorno al 20–25%, la diagnosi può avvenire incidentalmente durante indagini radiologiche eseguite per altri motivi (1). Ne deriva un quadro clinico privo di segni patognomonic, nel quale la sospetta diagnosi richiede l'integrazione tra anamnesi, fattori di rischio, dati laboratoristici, imaging e conferma istologica quando indicata (4,51).

1.2.2. Diagnostica laboratoristica e marcatori sierici

Gli esami laboratoristici costituiscono un primo livello di valutazione nel sospetto diagnostico di colangiocarcinoma, pur non essendo sufficienti, isolatamente, a porre diagnosi di malattia. Le alterazioni ematochimiche sono infatti aspecifiche e dipendono dalla sede del tumore, dal grado di ostruzione biliare e dall'eventuale presenza di epatopatia cronica o colangite associata.

Nei colangiocarcinomi perilari e distali è più frequente il riscontro di un pattern colestatico, con incremento della bilirubina diretta, della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamilttransferasi; al contrario, nel colangiocarcinoma intraepatico, soprattutto nelle forme periferiche mass-forming non associate a coinvolgimento dei grossi dotti biliari, gli indici di colestasi possono risultare normali o solo lievemente alterati, contribuendo alla difficoltà diagnostica nelle fasi iniziali (4,15,51).

Tra i marcatori sierici, il CA 19-9 rappresenta quello più comunemente utilizzato nel sospetto di colangiocarcinoma, ma presenta un'accuratezza diagnostica limitata, con sensibilità moderata e specificità non sufficiente per un impiego come test diagnostico isolato (52). Inoltre, il CA 19-9 può aumentare in numerose condizioni benigne, quali colestasi, colangite, ostruzione biliare, coledocolitiasi, pancreatite, cirrosi e altre

patologie infiammatorie epatobiliari; per questo motivo, nei pazienti con ittero ostruttivo o colangite, il suo valore deve essere interpretato con cautela e, quando possibile, rivalutato dopo drenaggio biliare o risoluzione dell'infezione (52). Un ulteriore limite è rappresentato dai soggetti Lewis-antigene negativi, nei quali la produzione di CA 19-9 può essere assente o ridotta, con rischio di valori falsamente bassi anche in presenza di malattia neoplastica (53).

Anche il CEA può risultare aumentato nel colangiocarcinoma, ma possiede sensibilità e specificità insufficienti per essere considerato un marcatore diagnostico autonomo; il suo ruolo è pertanto complementare al CA 19-9 e al quadro clinico-radiologico (4,51).

L'alfa-fetoproteina (AFP), invece, non rappresenta un marcatore caratteristico del colangiocarcinoma, ma può essere utile nella diagnosi differenziale delle masse epatiche, soprattutto nei pazienti con epatopatia cronica o cirrosi, orientando verso epatocarcinoma o forme miste di carcinoma epatocellulare-colangiocarcinoma; tuttavia, rari casi di colangiocarcinoma intraepatico con AFP elevata sono stati descritti, con possibile rischio di errata classificazione iniziale come HCC (54,55). Pertanto, anche l'AFP non deve essere interpretata isolatamente, ma integrata con imaging, quadro clinico e, quando necessario, conferma istologica.

Nel complesso, i marcatori sierici devono essere considerati strumenti di supporto e non diagnostici in senso stretto: il loro impiego è utile come valore basale pre-trattamento, nel monitoraggio della risposta terapeutica e nel follow-up, ma la diagnosi di colangiocarcinoma richiede sempre l'integrazione tra dati clinici, laboratoristici, imaging radiologico e, quando indicato, conferma istologica (4,51).

1.2.3 Imaging radiologico

Data la scarsa specificità della presentazione clinica e dei parametri laboratoristici, l'imaging rappresenta un elemento centrale nel percorso diagnostico del colangiocarcinoma. Le metodiche radiologiche hanno tre obiettivi principali: identificare la lesione, caratterizzarne la natura e definirne l'estensione locale e a distanza, con particolare attenzione al coinvolgimento del parenchima epatico, delle vie biliari, delle strutture vascolari, dei linfonodi regionali e di eventuali sedi metastatiche. Tali

informazioni sono indispensabili non solo per formulare il sospetto diagnostico, ma anche per stabilire la resecabilità della malattia e pianificare l'approccio terapeutico più appropriato (56–58). È inoltre raccomandabile eseguire l'imaging non invasivo prima di procedure biliari invasive, come ERCP o posizionamento di stent, poiché la manipolazione delle vie biliari può determinare alterazioni infiammatorie della parete duttale e enhancement reattivo, potenzialmente confondibili con infiltrazione neoplastica superficiale(56).

Ecografia

L'ecografia addominale rappresenta spesso l'esame di primo livello nel percorso diagnostico del colangiocarcinoma, soprattutto nella valutazione iniziale di pazienti con dolore al quadrante superiore destro, massa palpabile, alterazioni degli indici di colestasi o ittero. Essa può documentare dilatazione delle vie biliari, presenza di una massa epatica o segni indiretti di ostruzione biliare; tuttavia, presenta limiti nella caratterizzazione tissutale della lesione e nella stadiazione loco-regionale, rendendo necessario l'approfondimento mediante metodiche di secondo livello quali TC multifasica con mezzo di contrasto e risonanza magnetica con colangio-RM (56–58).

Dal punto di vista ecografico, il iCCA presenta un aspetto aspecifico, variabile in relazione al pattern morfologico di crescita. Il sottotipo MF appare come una massa epatica ipoecogena, relativamente omogenea, a margini irregolari ma ben definiti; l'ecogenicità può variare a seconda delle dimensioni: tumori <3cm ipo- o iso-ecogeni e tumori >3cm più spesso iperecogeni. Nel 35% dei MF si può apprezzare un alone periferico ipoecogeno, correlato alla compressione del parenchima epatico circostante o alla proliferazione tumorale periferica (57–59). L'ecografia con mezzo di contrasto può mostrare enhancement precoce seguito da washout, con un aspetto talvolta simile all'epatocarcinoma; per questo motivo non dovrebbe essere considerata, da sola, una metodica definitiva per la diagnosi di iCCA mass-forming (58). Il sospetto ecografico richiede quindi approfondimento mediante metodiche di secondo livello, in particolare TC multifasica con mezzo di contrasto e risonanza magnetica epatica con colangio-RM (56–58).

Tomografia computerizzata

La TC multidetettore con mezzo di contrasto, acquisita secondo protocollo multifasico, riveste un ruolo di primo piano nella diagnosi, nella stadiazione e nella pianificazione preoperatoria del colangiocarcinoma intraepatico. Lo studio comprende abitualmente una fase arteriosa, una fase portale e una fase tardiva o di equilibrio, che permettono di analizzare il comportamento contrastografico della lesione e i rapporti con le strutture vascolari e biliari adiacenti (56,58).

Nel sottotipo mass-forming la TC evidenzia in genere una lesione ipodensa rispetto al parenchima epatico, con margini irregolari e infiltrativi. Dopo somministrazione del mezzo di contrasto si osserva tipicamente un enhancement periferico in fase arteriosa, seguito da progressiva impregnazione centripeta nelle fasi portale e tardiva. Tale comportamento può essere utile nella diagnosi differenziale con l'epatocarcinoma: mentre l'iCCA mostra frequentemente un accumulo progressivo del mezzo di contrasto, più evidente nelle fasi tardive e correlato alla ricca componente stromale fibrosa, l'HCC presenta un rapido enhancement arterioso seguito da washout nelle fasi portale e tardiva. Le cellule neoplastiche vitali dell'iCCA tendono infatti a distribuirsi alla periferia della massa, mentre la porzione centrale è costituita da fibrosi e necrosi coagulativa in proporzioni variabili. Va tuttavia ricordato che alcuni iCCA di piccole dimensioni o insorti in fegato con epatopatia cronica possono mostrare un enhancement arterioso più marcato, simulando radiologicamente un HCC (56–58,60,61).

Accanto al pattern di enhancement, alcuni reperti morfologici possono orientare ulteriormente il sospetto diagnostico. Tra questi rientrano la retrazione capsulare, la dilatazione segmentaria delle vie biliari, l'atrofia segmentaria o lobare, la presenza di noduli satelliti, le linfadenopatie regionali e l'encasement vascolare. Rispetto all'epatocarcinoma, l'invasione macroscopica della vena porta o delle vene sovraepatiche con formazione di trombo neoplastico è meno comune; possono tuttavia essere presenti restringimento o coinvolgimento dei vasi adiacenti. La TC consente anche di documentare un'eventuale atrofia lobare secondaria a ostruzione biliare cronica o a interessamento portale (57–61).

Nei sottotipi periduttale-infiltrante e intraduttale, il contributo della TC riguarda soprattutto la valutazione dell'albero biliare. Nel tipo periduttale-infiltrante possono essere riconosciuti ispessimento e restringimento del dotto biliare, associati a dilatazione a monte. Nel tipo intraduttale, invece, la metodica può mostrare un dotto dilatato contenente una lesione endoluminale di aspetto massivo o polipoide (59). In tutti i sottotipi, la TC mantiene un ruolo rilevante nella stadiazione, permettendo di identificare la diffusione metastatica ai linfonodi regionali, al peritoneo o al parenchima polmonare (56,58).

Oltre alla diagnosi e alla stadiazione, la TC è centrale nella pianificazione chirurgica. Le moderne acquisizioni ad alta risoluzione consentono ricostruzioni multiplanari e tridimensionali dell'anatomia epatica, vascolare e tumorale, utili per definire l'estensione della resezione (62). Permettono inoltre una valutazione accurata della volumetria epatica e del future liver remnant, parametro fondamentale per stimare il rischio di insufficienza epatica postoperatoria dopo resezioni maggiori (58).

Le tecniche più recenti, come la dual-energy CT, possono fornire dati quantitativi aggiuntivi attraverso immagini virtuali senza contrasto e parametri quali iodine density e normalized iodine uptake, proposti per migliorare la distinzione tra iCCA e HCC. Al momento, tuttavia, queste applicazioni hanno un ruolo complementare e non sostituiscono la TC multifasica convenzionale, che resta la metodica di riferimento nella pratica clinica (58).

Risonanza magnetica e Colangio-RM

La risonanza magnetica riveste un ruolo centrale nella caratterizzazione delle lesioni epatiche e nella valutazione dell'albero biliare. Un protocollo completo prevede sequenze T1- e T2-pesate, imaging in diffusione, acquisizioni dinamiche dopo somministrazione di mezzo di contrasto e colangio-RM. Nel colangiocarcinoma intraepatico MF, la lesione si presenta ipointensa in T1 e lievemente o moderatamente iperintensa in T2, con restrizione della diffusione più evidente nella componente periferica. Dopo somministrazione del mezzo di contrasto, il comportamento ricalca quello osservato alla TC: enhancement periferico nelle fasi precoci e progressiva impregnazione centrale tardiva, espressione della componente stromale fibrosa del tumore (56–58).

Tra i reperti utili nella diagnosi differenziale rientra il “target sign”, osservabile nelle sequenze T2, DWI e nella fase epatobiliare. Si tratta di un aspetto a bersaglio, con rim periferico più intenso e un’area centrale ipointensa, che può orientare verso la diagnosi di iCCA rispetto all’HCC, soprattutto quando il pattern dinamico non risulta dirimente (58).

L’impiego di mezzi di contrasto epatospecifici, come il gadoxetato disodico, migliora la visibilità della lesione nella fase epatobiliare. In questa fase il tumore appare di norma ipointenso, per l’assenza di epatociti funzionanti; possono inoltre essere riconosciuti con maggiore accuratezza noduli satelliti e metastasi intraepatiche, elementi rilevanti nella pianificazione chirurgica (56–58). In alcuni casi è stato descritto anche il cosiddetto “EOB cloud”, caratterizzato da una relativa iperintensità centrale circondata da un rim ipointenso nella fase epatobiliare, verosimilmente correlata alla colestasi regionale e alla componente stromale tumorale (58).

La RM con mezzo di contrasto epatospecifico tuttavia richiede cautela poiché nella fase transizionale può comparire un “pseudo-washout” dovuto non tanto al progressivo enhancement del parenchima epatico sano circostante ma ad un reale washout della lesione. Questo fenomeno può complicare la distinzione dall’epatocarcinoma, in particolare nei pazienti con epatopatia cronica o cirrosi, nei quali alcuni iCCA possono mostrare ipervascolarizzazione arteriosa atipica. Per ridurre il rischio di misclassificazione, il washout dovrebbe essere valutato preferibilmente in fase portale e interpretato insieme ai reperti morfologici, alla fase epatobiliare, alla diffusione e al contesto clinico (57,58,63).

Imaging del colangiocarcinoma perilare ed extraepatico

Nel colangiocarcinoma perilare ed extraepatico, la RM associata a colangio-RM riveste un ruolo centrale nella definizione dell’estensione biliare della malattia. Questa metodica consente di visualizzare i tratti biliari prossimali e distali rispetto alla stenosi, localizzare il livello dell’ostruzione e valutare l’eventuale diffusione longitudinale lungo l’albero biliare. Rispetto all’ERCP diagnostica, la colangio-RM offre il vantaggio di essere non invasiva e di permettere una valutazione panoramica delle vie biliari, riducendo il rischio di complicanze procedurali.

Nei tumori ilari, i reperti più suggestivi comprendono la dilatazione delle vie biliari intraepatiche a monte, l'interruzione brusca o il restringimento irregolare del dotto, il cosiddetto "shoulder sign", l'ispessimento parietale e l'eventuale massa ilare con enhancement tardivo (56,58,64). Nei pazienti con colangite sclerosante primitiva, tuttavia, la distinzione tra stenosi infiammatoria e trasformazione neoplastica può rimanere difficile. In questi casi, l'interpretazione radiologica deve essere integrata con il quadro clinico, i marcatori sierici, l'evoluzione al follow-up e, quando indicato, la conferma citologica o istologica.

PET/TC

La PET/TC con 18F-FDG riveste un ruolo complementare nella stadiazione del colangiocarcinoma in quanto integra informazioni anatomiche e funzionali in un'unica acquisizione. Tuttavia non rappresenta una metodica di prima linea per la diagnosi del tumore primitivo: TC multifasica e RM con colangio-RM restano più accurate nella caratterizzazione locale della lesione e nella valutazione dei rapporti biliari e vascolari.

La performance della PET/TC è maggiore nelle forme mass-forming di dimensioni pari o superiori a 1 cm, mentre risulta più limitata nei tumori periduttali-infiltranti (56,65). Il suo principale impiego riguarda per lo più la ricerca di malattia extraepatica, soprattutto nei pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia: può identificare metastasi linfonodali intra-addominali, con sensibilità del 42% e specificità dell'80%, e metastasi a distanza, con sensibilità del 56% e specificità dell'88% (65).

L'interpretazione dei reperti richiede comunque cautela poiché processi infiammatori biliari o post-trattamento possono causare falsi positivi, mentre le neoplasie mucinose possono mostrare ridotta avidità per il 18F-FDG, con rischio di falsi negativi (58,66). Per questo motivo, la PET/TC non sostituisce TC e RM, ma può essere utile in casi selezionati per completare la stadiazione, individuare malattia metastatica occulta o distinguere recidiva da alterazioni post-trattamento (56,65,66).

Diagnosi differenziale radiologica

La diagnosi differenziale radiologica dell'iCCA è particolarmente rilevante nei pazienti con epatopatia cronica, nei quali la lesione può simulare un epatocarcinoma o, più

raramente, un carcinoma epatocellulare-colangiocarcinoma combinato. Altre diagnosi da considerare includono metastasi epatiche, emangiomi sclerosanti e ascessi. Nei pazienti ad alto rischio per HCC, la presenza di reperti non tipici, quali pattern targetoide, enhancement periferico progressivo o dilatazione biliare associata, orienta verso una lesione non-HCC e può richiedere ulteriore approfondimento, inclusa la conferma istologica nei casi dubbi. L'integrazione tra caratteristiche di enhancement, reperti biliari, eventuale trombosi vascolare, marcatori sierici come AFP e CA 19-9 e contesto clinico contribuisce ad aumentare l'accuratezza diagnostica (58).

Il ruolo della biopsia

La biopsia fa parte dell'iter diagnostico del colangiocarcinoma intraepatico, in quanto consente di confermare la natura della lesione, definirne il sottotipo istologico e ottenere materiale utile per l'analisi molecolare. Le più recenti linee guida dedicate all'iCCA raccomandano l'acquisizione di tessuto tumorale quando sia necessaria una diagnosi definitiva prima dell'inizio del trattamento; in modo analogo, le linee guida britanniche indicano la biopsia ecoguidata o TC-guidata della lesione intraepatica primitiva o di eventuali metastasi, previa discussione multidisciplinare

La conferma istopatologica assume particolare importanza nei pazienti candidati a trattamento sistemico, radioterapia, procedure locoregionali o inclusione in studi clinici, poiché in tali contesti è necessario disporre di una diagnosi certa prima di impostare la terapia. Diversa è la situazione dei pazienti con malattia apparentemente resecabile: qualora l'indicazione chirurgica sia già definita e il quadro radiologico sia coerente, la biopsia preoperatoria può non essere indispensabile, poiché la diagnosi definitiva verrà ottenuta mediante l'esame anatomopatologico del pezzo operatorio. Su questo punto, tuttavia, la decisione deve essere individualizzata e discussa in ambito multidisciplinare (15,67).

Il prelievo bioptico è particolarmente utile nella diagnosi differenziale con altre lesioni epatiche maligne. L'iCCA può infatti simulare un epatocarcinoma, un carcinoma combinato epatocellulare-colangiocarcinoma o una metastasi epatica, soprattutto nei pazienti con epatopatia cronica o cirrosi (68,69). La difficoltà diagnostica è maggiore nell'iCCA di tipo a piccolo dotto (*small duct type iCCA*), che si presenta frequentemente

con pattern *mass-forming* e può mostrare caratteristiche clinico-radiologiche simili a quelle dell'HCC o del cHCC-CCA. In questi casi, una diagnosi basata esclusivamente sull'imaging può risultare fuorviante: alcuni iCCA possono essere inizialmente classificati come HCC, in particolare nei pazienti ad alto rischio per epatocarcinoma (70,71).

Quando la biopsia è indicata, il prelievo mediante ago tranciante (*core needle biopsy*) consente una valutazione più completa dell'architettura tumorale rispetto alla sola citologia, favorendo sia la diagnosi differenziale sia la sottotipizzazione istologica. La valutazione morfologica, eventualmente integrata dall'immunoistochimica, permette di distinguere l'iCCA dalle altre neoplasie epatiche e di riconoscere i principali sottotipi, con possibili implicazioni prognostiche e terapeutiche (68,72). Un risultato bioptico positivo conferma la presenza di neoplasia; al contrario, un campione negativo o non diagnostico non esclude con certezza l'iCCA, poiché può essere condizionato da errore di campionamento, necrosi o inadeguata rappresentazione della lesione.

La disponibilità di tessuto tumorale riveste oggi un'importanza crescente anche sul piano terapeutico. Nei pazienti con malattia avanzata o non resecabile, l'analisi molecolare può identificare alterazioni potenzialmente suscettibili di trattamento mirato, contribuendo alla scelta della strategia sistemica più appropriata (15).

La procedura bioptica comporta infine alcuni rischi, tra cui il sanguinamento e la possibile disseminazione neoplastica lungo il tragitto dell'ago. Tali complicanze devono essere considerate nella valutazione del singolo caso, ma bilanciate con il rischio di intraprendere un trattamento sulla base di una diagnosi errata. Nel complesso, la biopsia deve essere considerata necessaria quando la conferma diagnostica condiziona la scelta terapeutica; nei pazienti con malattia chiaramente resecabile, può invece essere omessa in casi selezionati, riservando la diagnosi definitiva all'esame istologico del pezzo chirurgico (15,73,74).

1.2.4 Sistemi di stadiazione (AJCC/TNM)

La stadiazione del colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) ha l'obiettivo di definire l'estensione della neoplasia, stimarne il significato prognostico e orientare la strategia terapeutica. Nei centri epatobiliari occidentali, il sistema di riferimento è rappresentato

dalla classificazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC). È opportuno sottolineare che l'iCCA dispone di un sistema di stadiazione distinto da quello utilizzato per il colangiocarcinoma perilare e distale, in ragione delle differenti caratteristiche anatomiche e biologiche di queste neoplasie. Fino alla sesta edizione AJCC, l'iCCA veniva classificato insieme all'epatocarcinoma; soltanto con la settima edizione è stato introdotto uno schema dedicato, successivamente revisionato nell'ottava edizione (5,75,76).

L'AJCC/UICC 8ª edizione ha modificato la classificazione del tumore primitivo. La categoria T1 comprende i tumori solitari privi di invasione vascolare ed è stata suddivisa in T1a, per lesioni di diametro massimo pari o inferiore a 5 cm, e T1b, per lesioni superiori a 5 cm in quanto un diametro maggiore si associa più frequentemente a grado istologico elevato e invasione vascolare microscopica, elementi correlati a un decorso clinico meno favorevole (76,77). La categoria T2 include sia il tumore singolo con invasione vascolare intraepatica sia la malattia multifocale, con o senza invasione vascolare, condizioni considerate prognosticamente comparabili nell'attuale classificazione. La categoria T3 identifica la perforazione del peritoneo viscerale, mentre il T4 è riservato all'invasione diretta di strutture extraepatiche adiacenti. Rispetto alla settima edizione, l'invasione periduttale non è più criterio di T4, poiché il suo impatto prognostico indipendente non è risultato sufficientemente documentato (76).

La valutazione linfonodale assume particolare rilievo, poiché la presenza di metastasi linfonodali è costantemente associata a una riduzione della sopravvivenza. Nell'AJCC 8ª edizione, la positività dei linfonodi regionali definisce la categoria N1; la distribuzione delle stazioni considerate regionali varia in base alla sede del tumore nel fegato. Per gli iCCA originati nel lobo destro, corrispondente ai segmenti V–VIII, sono considerati regionali i linfonodi ilari, i linfonodi periduodenali e peripancreatici. Per i tumori del lobo sinistro, le stazioni regionali comprendono invece i linfonodi ilari, gastroepatici e frenici inferiori. L'interessamento dei linfonodi celiaci, para-aortici o pericavali configura malattia metastatica a distanza e viene pertanto classificato come M1 (5,42). Nei pazienti sottoposti a resezione, per una stadiazione patologica nodale adeguata è raccomandato l'esame di almeno sei linfonodi (42,76).

Le modifiche delle categorie TNM si riflettono nel raggruppamento per stadio. Lo stadio IA comprende i tumori T1a N0 M0, mentre lo stadio IB include i T1b N0 M0. I tumori

T2 N0 M0 rientrano nello stadio II; la perforazione del peritoneo viscerale in assenza di metastasi linfonodali o a distanza, corrispondente a T3 N0 M0, definisce lo stadio IIIA. Lo stadio IIIB comprende i tumori T4 e qualsiasi neoplasia associata a metastasi linfonodali regionali N1, purché in assenza di metastasi a distanza. Lo stadio IV è infine riservato alla malattia M1, indipendentemente dall'estensione del tumore primitivo e dallo stato linfonodale (5,42,76).

Accanto al sistema AJCC/UICC, sono stati proposti ulteriori modelli di stadiazione dell'iCCA, tra cui quelli elaborati dal Liver Cancer Study Group of Japan e dal National Cancer Center of Japan (76,78). La classificazione del Liver Cancer Study Group of Japan pone particolare attenzione al pattern macroscopico di crescita, distinguendo le forme mass-forming, periduttale-infiltranti e intraduttali. Il sistema del National Cancer Center of Japan è stato invece sviluppato in pazienti sottoposti a resezione per iCCA mass-forming, con l'obiettivo di affinare la stratificazione prognostica attraverso variabili clinico-patologiche valutabili in fase pre- e postoperatoria (78). Pur non essendo comunemente utilizzati nei centri epatobiliari occidentali, questi modelli hanno contribuito a evidenziare il valore prognostico della morfologia tumorale. In questa prospettiva, l'AJCC raccomanda di riportare, oltre allo stadio TNM, anche il pattern di crescita della neoplasia, distinguendo le forme mass-forming, periduttale-infiltranti e miste secondo la classificazione giapponese (76,79). La stadiazione dell'iCCA non si esaurisce pertanto nella sola valutazione anatomica della malattia, ma può essere arricchita da elementi morfologici utili a descriverne in modo più accurato il comportamento biologico

AMERICAN JOINT COMMISSION ON CANCER, 8TH EDITION ³¹	LIVER CANCER STUDY GROUP OF JAPAN ³⁸	NATIONAL CANCER CENTRE HOSPITAL OF JAPAN ³⁹
	Criteria • Tumor size ≤2 cm • Tumor number = 1 • No portal vein, hepatic vein, or serosal invasion	
T ₁ T _{1A} : Solitary tumor ≤5 cm without vascular invasion T _{1B} : Solitary tumor >5 cm without vascular invasion	T ₁ All three criteria present	T ₁ Solitary tumor without vascular invasion
T ₂ Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors with or without vascular invasion	T ₂ two of three criteria present	T ₂ Solitary tumor with vascular invasion
T ₃ Tumor perforating the visceral peritoneum	T ₃ One of three criteria present	T ₃ Multiple tumors with or without vascular invasion
T ₄ Tumor involving extrahepatic structures by direct invasion	T ₄ None of three criteria present	
N ₀ No regional lymph node metastases	N ₀ No regional lymph node metastases	N ₀ No regional lymph node metastases
N ₁ Regional lymph node metastases	N ₁ Regional lymph node metastases	N ₁ Regional lymph node metastases
M ₁ Distant metastases	M ₁ Distant metastases	M ₁ Distant metastases
STAGE GROUPING	STAGE GROUPING	STAGE GROUPING
I _A T _{1A} N ₀ M ₀	I T ₁ N ₀ M ₀	I T ₁ N ₀ M ₀
I _B T _{1B} N ₀ M ₀	II T ₂ N ₀ M ₀	II T ₂ N ₀ M ₀
II T ₂ N ₀ M ₀	III T ₃ N ₀ M ₀	III _A T ₃ N ₀ M ₀
III _A T ₃ N ₀ M ₀	IV _A T ₄ N ₀ M ₀ , Any T N ₁ , M ₀	III _B Any T, N ₁ , M ₀
III _B T ₄ and/or N ₁ M ₀	IV _B Any T, Any N, M ₁	IV Any T, Any N, M ₁
IV Any T, any N, M ₁		

Figura 5 Confronto tra i principali sistemi di stadiazione del colangiocarcinoma intraepatico: AJCC 8^a edizione, Liver Cancer Study Group of Japan e National Cancer Center Hospital of Japan. Riprodotta da: Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 7th ed., p. 718.

1.3 Trattamento del colangiocarcinoma intraepatico

Il trattamento del colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) richiede un approccio multidisciplinare, basato sulla valutazione congiunta di estensione di malattia, resecabilità chirurgica, funzionalità epatica, condizioni generali del paziente e profilo molecolare tumorale. La resezione epatica con intento curativo rappresenta tuttora il principale trattamento potenzialmente curativo nei pazienti con malattia resecabile; tuttavia, l'elevato rischio di recidiva postoperatoria e la frequente diagnosi in fase avanzata rendono spesso necessario integrare chirurgia, terapia sistemica, trattamenti locoregionali e strategie adiuvanti (69–72).

1.3.1 Indicazioni alla chirurgia resettiva

Il trattamento di scelta nei pazienti con iCCA resecabile e adeguata riserva funzionale epatica è rappresentato dalla chirurgia, il cui obiettivo è ottenere una resezione completa con margini microscopicamente negativi (R0).

La resezione R0 è definita come assenza di residuo tumorale microscopico sui margini di resezione. Al contrario, la resezione R1 indica la presenza di residuo microscopico a livello del margine, mentre la resezione R2 identifica la persistenza macroscopica di malattia residua. La radicalità chirurgica rappresenta un determinante prognostico fondamentale, poiché la sopravvivenza risulta superiore dopo resezione R0 rispetto alle resezioni R1/R2 (80,81). La presenza di margini positivi, coinvolgimento linfonodale, multifocalità, invasione microvascolare e dimensioni tumorali elevate si associa a un peggioramento della sopravvivenza globale e libera da recidiva (81–83).

La scelta dell'estensione della resezione dipende dalla localizzazione del tumore, dalle sue dimensioni, dal numero delle lesioni, dai rapporti con le principali strutture vascolari e biliari e dalla qualità del parenchima epatico residuo. A differenza dell'epatocarcinoma, nel quale la frequente associazione con cirrosi condiziona in modo rilevante la strategia chirurgica, la maggior parte degli iCCA insorge in fegati non cirrotici; ciò consente più spesso l'esecuzione di resezioni estese, necessarie per ottenere una resezione completa della malattia, purché sia garantito un adeguato volume di fegato residuo.

La valutazione preoperatoria prevede l'esclusione di malattia extraepatica, metastasi linfonodali non resecabili o diffusione multifocale estesa di malattia mediante imaging

epatico e toraco-addominale. Nei pazienti con malattia apparentemente resecabile, un'ulteriore esame stadiativo è la PET-TC utilizzata per identificare metastasi linfonodali o a distanza non evidenti agli esami convenzionali (65,80).

Un elemento centrale nella selezione dei candidati alla resezione chirurgica è rappresentato dalla valutazione del future liver remnant (FLR). Nei pazienti con parenchima epatico sano il FLR dovrebbe essere almeno pari al 25–30%, mentre nei pazienti con epatopatia cronica o cirrosi è raccomandato un volume residuo superiore, almeno del 40%, al fine di ridurre il rischio di insufficienza epatica postoperatoria (15,81). Sono controindicazioni alla resezione la presenza di metastasi extraepatiche diffuse, carcinosi peritoneale, insufficienza epatica avanzata e impossibilità di ottenere una resezione R0.

1.3.2 Ottimizzazione preoperatoria del future liver remnant (FLR)

Nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico candidati a resezione maggiore e con FLR insufficiente, la pianificazione preoperatoria richiede una valutazione accurata del volume epatico residuo mediante volumetria TC o RM, integrata, quando indicato, da test funzionali epatico. Nei casi in cui il FLR previsto risulti inadeguato, possono essere utilizzate strategie preoperatorie di incremento volumetrico, quali l'embolizzazione portale (*portal vein embolisation*, PVE) o radioembolizzazione transarteriosa del lobo da resecare (81,84); in pazienti selezionati e centri ad alto volume può essere considerata l'ALPPS (15), **Figura 6**.

- L'embolizzazione portale (PVE) consiste nell'iniezione radiologica preoperatoria di agenti embolizzanti nel ramo portale afferente al lobo epatico da resecare, più frequentemente il sistema portale destro. L'occlusione selettiva del flusso portale induce un'ipertrofia compensatoria del *future liver remnant* (FLR), che nel fegato sano può raggiungere circa il 40% dopo una mediana di quattro settimane. I principali limiti clinici della procedura sono rappresentati da una rigenerazione epatica insufficiente e dal rischio di progressione tumorale durante l'intervallo di attesa prima della resezione (15,81).
- La tecnica liver venous deprivation (LVD), PVE/HVE o double vein embolization (DVE) è una tecnica di embolizzazione combinata della vena porta e della vena epatica ipsilaterale. Il razionale è ottenere una ipertrofia del

FLR più rapida e più marcata rispetto alla PVE, con potenziale riduzione del drop-out grazie a tempi più brevi verso la resezione (85,86).

- Nell'iCCA la tecnica ALPPS (*associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*) non rappresenta una strategia di prima scelta per aumentare il future liver remnant, ma deve essere riservata a casi selezionati e a centri epatobiliari ad alta esperienza. Nonostante permetta una rapida ipertrofia del fegato residuo, nei tumori biliari è associata a elevata morbidità e mortalità perioperatoria; pertanto, dovrebbe essere considerata principalmente come procedura “rescue” dopo fallimento o non fattibilità di PVE/LVD (81,87).

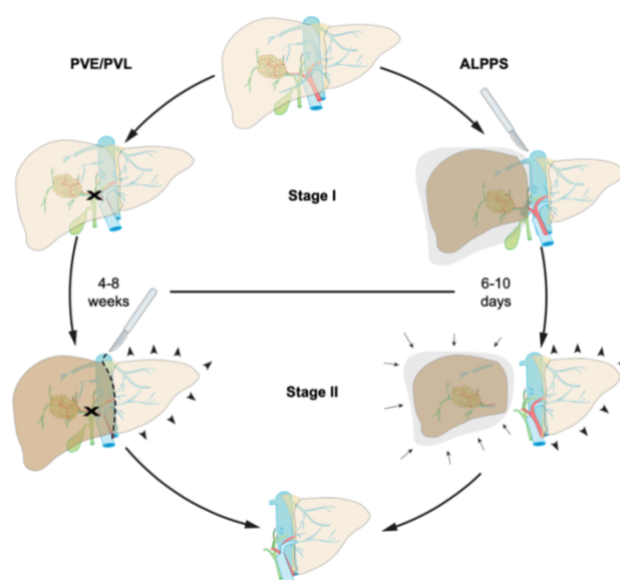


Figura 6 *Tecniche regenerative per l'incremento del future liver remnant nei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico.* La figura mostra le principali strategie utilizzate per aumentare il volume del fegato residuo futuro (future liver remnant, FLR) e ampliare la resecabilità dell'iCCA. A sinistra sono rappresentate le tecniche più lente, come embolizzazione portale (portal vein embolization, PVE) o legatura portale (portal vein ligation, PVL), che richiedono generalmente alcune settimane per indurre ipertrofia del FLR. A destra è rappresentata l'ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), procedura in due tempi che consente una rigenerazione più rapida del fegato residuo, ma gravata da maggiore complessità chirurgica e rischio perioperatorio. Il simbolo del bisturi indica il momento della transezione epatica. Tratta da Mazzaferro et al.

1.3.3 Laparoscopia esplorativa e stadiazione chirurgica

Nel colangiocarcinoma intraepatico la laparoscopia esplorativa o di stadiazione non è indicata di routine in tutti i pazienti candidati a resezione ma può essere considerata in sottogruppi selezionati ad alto rischio di malattia occulta (15). Il suo obiettivo è identificare carcinosi peritoneale, metastasi epatiche non evidenti all'imaging

preoperatorio o segni di diffusione non resecabile, evitando laparotomie non terapeutiche e consentendo un più rapido avvio di trattamenti sistemici o locoregionali (84).

Per sottogruppi ad alto rischio di malattia occulta si intendono quei pazienti con imaging apparentemente compatibile con resecabilità, ma con fattori suggestivi di biologia tumorale aggressiva o di sottostima dell'estensione di malattia. Tra questi risultano la multifocalità, valori elevati di CA 19-9 (88), il sospetto di invasione vascolare maggiore, presenza di linfonodi sospetti o sospetto di malattia peritoneale.

Rispetto a TC, RM e PET/TC, la laparoscopia consente una valutazione diretta della cavità peritoneale e può intercettare localizzazioni metastatiche di piccole dimensioni non rilevate agli esami cross-sectional (81,89).

1.3.4 Tecniche di resezione epatica

Le resezioni epatiche vengono tradizionalmente descritte secondo la segmentazione funzionale di Couinaud e la terminologia di Brisbane, proposta per standardizzare la nomenclatura dell'anatomia e degli interventi epatici. Tale classificazione suddivide il fegato in otto segmenti funzionalmente indipendenti, definiti sulla base della distribuzione vascolo-biliare intraepatica e del drenaggio venoso. Questo consente di distinguere le resezioni anatomiche (*anatomical liver resections*, ALR), orientate all'asportazione di uno o più segmenti secondo i piani vascolo-biliari, dalle resezioni non anatomiche o atipiche, nelle quali l'estensione della resezione è guidata principalmente dalla sede della lesione e dalla necessità di ottenere margini oncologicamente adeguati (90,91).

Più recentemente, la Tokyo 2020 Terminology ha aggiornato il sistema di Brisbane, introducendo una definizione più precisa delle resezioni anatomiche segmentarie e subsegmentarie (92). Accanto a tali classificazioni, nel 2021 Nagino et al. hanno proposto una nuova modalità di descrizione delle resezioni epatiche, denominata *New World terminology (new way of reporting liver dissections)*, che non sostituisce la terminologia di Brisbane, ma mira a integrarla attraverso un reporting più dettagliato e standardizzato degli interventi, specificando con maggiore precisione i segmenti asportati, il piano di dissezione e l'estensione effettiva della resezione (93).

Sulla base dell'estensione del parenchima asportato, le resezioni epatiche possono inoltre essere distinte in minori e maggiori. Le resezioni minori comprendono generalmente resezioni atipiche, segmentectomie e bisegmentectomie, ovvero procedure che

interessano un numero limitato di segmenti epatici. Le resezioni maggiori, invece, comprendono l'asportazione di più segmenti contigui e includono l'epatectomia destra, l'epatectomia sinistra, le epatectomie allargate e le trisettoriectomie (91).

Nella scelta della tecnica chirurgica, la decisione deve essere individualizzata in base alla sede della lesione, alla sua estensione intraepatica, ai rapporti con le strutture vascolari e alla necessità di preservare un adeguato parenchima epatico residuo. Dal punto di vista tecnico, le opzioni comprendono resezioni a risparmio parenchimale, non anatomiche o atipiche, come le resezioni *wedge*, e resezioni anatomiche, quali, segmentectomie, bisegmentectomie, settoriectomie ed emi-epatectomie, fino alle epatectomie maggiori o estese quando necessarie per ottenere una resezione oncologicamente radicale R0.

Il tipo di resezione deve bilanciare i due fondamentali obiettivi: garantire margini chirurgici adeguati da un lato e preservare una sufficiente funzione epatica residua dall'altro. Questo aspetto è rilevante nelle resezioni maggiori, nelle quali il principale rischio postoperatorio è rappresentato dall'insufficienza epatica post-epatectomia (*post-hepatectomy liver failure*, PHLF). In tali casi, la valutazione volumetrica e funzionale del *future liver remnant* e, quando indicato, la sua ottimizzazione preoperatoria rappresentano parte integrante della strategia chirurgica (15,94).

In pazienti selezionati la resezione anatomica può essere associata a migliori esiti oncologici rispetto alla non anatomica, in particolare in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva (95). Tuttavia, tale beneficio non appare uniforme in tutti i sottogruppi di pazienti e deve essere interpretato alla luce delle caratteristiche del tumore e del parenchima residuo. Studi più recenti hanno infatti evidenziato come il vantaggio della resezione anatomica possa essere più marcato nei tumori di maggiori dimensioni, mentre nelle lesioni piccole, periferiche o in situazioni in cui la preservazione del parenchima epatico sia prioritaria, una resezione non anatomica può rappresentare un'opzione appropriata, purché consenta di ottenere una resezione R0 (96–98).

L'approccio mini-invasivo, laparoscopico e più recentemente robotico, ha progressivamente trovato spazio anche nel trattamento chirurgico dell'iCCA. Il suo impiego, tuttavia, deve essere riservato a pazienti accuratamente selezionati e a centri ad alto volume. Nei casi comparabili, rispetto all'approccio laparotomico, la chirurgia mini-

invasiva si associa a una minore perdita ematica, a una ridotta morbidità perioperatoria e ad una degenza più breve, senza apparente compromissione degli esiti oncologici. Attualmente, l'indicazione più solida riguarda lesioni periferiche, tecnicamente accessibili e candidabili a resezioni standardizzabili, fermo restando che la radicalità oncologica R0 e un'adeguata stadiazione linfonodale devono rimanere obiettivi imprescindibili della strategia chirurgica (15)(99,100).

1.3.5 Linfadenectomia

Durante la resezione epatica per iCCA è raccomandata una linfadenectomia regionale al fine di garantire un'adeguata stadiazione patologica e una accurata definizione della prognosi. Lo stato linfonodale costituisce uno dei principali determinanti della sopravvivenza e può influenzare le successive decisioni terapeutiche, inclusa l'indicazione alla terapia adiuvante e la pianificazione del follow-up. Nonostante ciò, nella pratica clinica la valutazione linfonodale risulta spesso incompleta e riportata soltanto in una quota limitata di pazienti sottoposti a resezione (15). Il prelievo di almeno sei linfonodi regionali è considerato utile per una corretta valutazione dello stato linfonodale poiché permette una più accurata stratificazione prognostica (15,88,101). Anatomicamente, la linfadenectomia nell'iCCA è regionale e comprende la rimozione completa della stazione linfonodale 8, sull'arteria epatica comune e la stazione linfonodale 12 che comprende i linfonodi regionali 12a lungo l'arteria epatica, 12b lungo il dotto biliare e 12p dietro la vena porta. Qualora gli esami preoperatori evidenzino una

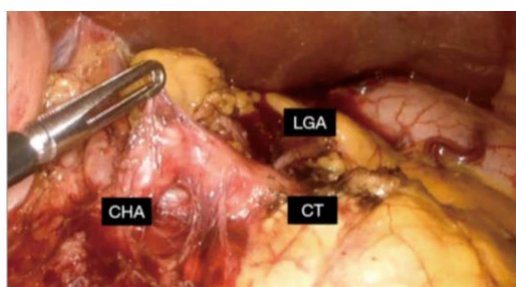


Figura 8 Reperi vascolo-biliari del peduncolo epatico durante linfadenectomia regionale per colangiocarcinoma intraepatico. L'immagine intraoperatoria mostra i principali elementi anatomici del legamento epatoduodenale e dell'ilo epatico: arteria epatica destra (right hepatic artery, RHA), arteria epatica sinistra (left hepatic artery, LHA), arteria epatica comune (common hepatic artery, CHA), vena porta (portal vein, PV), dotto biliare comune (common bile duct, CBD) e arteria gastroduodenale (gastroduodenal artery, GD). L'identificazione di tali strutture è fondamentale per una dissezione linfonodale sicura e oncologicamente adeguata. Tratta da Fiorentini et al.

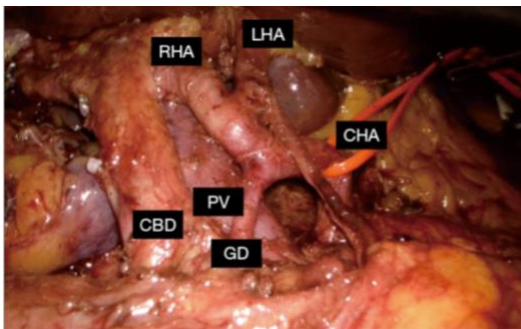


Figura 7 Anatomia chirurgica del tronco celiaco durante linfadenectomia regionale per colangiocarcinoma intraepatico. L'immagine intraoperatoria mostra i principali rapporti vascolari utili alla dissezione linfonodale, con identificazione del tronco celiaco (celiac trunk, CT), dell'arteria epatica comune (common hepatic artery, CHA) e dell'arteria gastrica sinistra (left gastric artery, LGA). Tali reperi anatomici sono rilevanti per l'esecuzione della linfadenectomia regionale, in particolare lungo l'arteria epatica comune e il legamento epatoduodenale. Tratta da Fiorentini et al.

grave linfadenopatia a carico di tale regione è possibile un'eventuale estensione alla stazione 13 ovvero ai linfonodi sulla superficie posteriore della testa del pancreas (102).

1.3.6 Terapie locoregionali

Le terapie locoregionali rappresentano un'opzione terapeutica nel colangiocarcinoma intraepatico non resecabile, in particolare quando la malattia è limitata al fegato, con l'obiettivo di ottenere un controllo intraepatico, ridurre la progressione epatica e favorire quando possibile un downstaging o una conversione a trattamento chirurgico con intento curativo (15). Tali strategie locoregionali possono essere integrate nel percorso terapeutico dei tumori delle vie biliari come trattamento di intensificazione del controllo locale, generalmente in associazione alla terapia sistemica, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare e in paziente accuratamente selezionati (85).

L'ablazione termica percutanea, comprendente la radiofrequenza (*radiofrequency ablation*, RFA) e la termoablazione a microonde (*microwave ablation*, MWA) è una procedura locoregionale eseguita sotto guida ecografica o TC. La tecnica prevede il posizionamento di un elettrodo all'interno della lesione tumorale, con generazione di calore e conseguente necrosi coagulativa, mirando ad includere un margine di ablazione oltre il bordo tumorale. È utilizzato nei pazienti con iCCA non operabile o in caso di recidiva post-resezione se la lesione non supera i 3cm (85).

La chemioembolizzazione transarteriosa (transarterial chemoembolization, TACE) si basa sul cateterismo selettivo dell'arteria epatica e infusione di un agente chemioterapico locale associata a successiva embolizzazione del distretto vascolare tumorale. Questa combinazione consente da un lato di aumentare la concentrazione locale del farmaco e, dall'altro, di ridurre il flusso arterioso al tumore inducendo ischemia del tessuto neoplastico. La TACE può essere utilizzata nei pazienti con iCCA multifocale o non resecabile in assenza di malattia extraepatica e con funzione epatica preservata (103).

La radioembolizzazione con Itrio-90, indicata anche come radioterapia interna selettiva (selective internal radiation therapy, SIRT) o radioembolizzazione transarteriosa (transarterial radioembolization, TARE), consiste nella somministrazione intra-arteriosa di microsferiche caricate con Itrio-90, in grado di rilasciare radiazioni beta direttamente a livello del territorio tumorale. La procedura richiede una fase preliminare di angiografia

di mappaggio e un'accurata pianificazione dosimetrica, con l'obiettivo di massimizzare la dose assorbita dal tumore e, al tempo stesso, limitare l'esposizione del parenchima epatico sano. Tale aspetto è fondamentale per ridurre il rischio di epatopatia radioindotta (*radioembolization-induced liver disease*, REILD). La SIRT/TARE trova indicazione principalmente nei pazienti con malattia unilobare o a prevalente localizzazione epatica, buon *performance status*, assenza di insufficienza epatica e assenza di malattia extraepatica clinicamente rilevante(103)

Tra le altre tecniche locoregionali rientrano la chemioterapia per infusione arteriosa epatica (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAI) e la radioterapia stereotassica coporea (stereotactic body radiotherapy, SBRT) (85) .

1.3.7 Terapia sistemica neoadiuvante e adiuvante

Nel colangiocarcinoma intraepatico (iCCA), la terapia adiuvante standard dopo resezione R0/R1 è la capecitabina orale per una durata di sei mesi, mentre la chemioterapia neoadiuvante non è un trattamento standard ma può essere considerata in casi selezionati (15).

Storicamente la chemioterapia neoadiuvante nel trattamento dell'iCCA non è stata considerata uno standard terapeutico, principalmente per la limitata disponibilità di evidenze randomizzate. Il suo impiego tuttavia sta assumendo crescente rilevanza nei pazienti con malattia resecabile ma ad alto rischio di recidiva, nei quali il trattamento preoperatorio può consentire una migliore selezione biologica dei candidati alla chirurgia, un potenziale controllo precoce della malattia micrometastatica e, in alcuni casi, un incremento della probabilità di ottenere una resezione oncologicamente radicale. Un recente trial randomizzato di fase 2–3 ha valutato, in 178 pazienti con iCCA resecabile ad alto rischio, una strategia neoadiuvante con regime GOLP, costituito da gemcitabina-oxaliplatino, toripalimab e lenvatinib, seguita da resezione, rispetto alla chirurgia upfront. La strategia neoadiuvante ha determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da eventi, con una mediana di 18,0 mesi rispetto a 8,7 mesi, a fronte di una tossicità complessivamente gestibile e senza decessi trattamento-correlati (104). Questi dati suggeriscono che la terapia neoadiuvante possa avere un ruolo nei pazienti con iCCA resecabile ad alto rischio, pur rimanendo una strategia da riservare a casi selezionati e da valutare in ambito multidisciplinare.

Nei pazienti con iCCA inizialmente non resecabile, la terapia neoadiuvante può essere utilizzata come strategia di conversione. In una serie retrospettiva di pazienti con malattia localmente avanzata, la chemioterapia, prevalentemente con schema GEMOX, ha consentito la resezione nel 53% dei casi trattati, con una sopravvivenza mediana simile a quella dei pazienti sottoposti a chirurgia upfront (15). Nel complesso, la terapia sistemica perioperatoria dell'iCCA presenta oggi un ruolo consolidato in ambito adiuvante, con capecitabina orale per sei mesi dopo resezione con intento curativo, mentre la terapia neoadiuvante rimane una strategia selettiva. Le evidenze più recenti, in particolare nei pazienti resecabili ad alto rischio e nei casi inizialmente non resecabili candidabili a conversione, suggeriscono tuttavia un possibile ampliamento del ruolo del trattamento preoperatorio. La scelta deve quindi essere discussa in ambito multidisciplinare, considerando estensione di malattia, rischio di recidiva, funzione epatica, probabilità di ottenere una resezione R0 e tollerabilità del trattamento sistemico.

Dopo resezione potenzialmente curativa R0 o R1 di colangiocarcinoma intraepatico, la terapia adiuvante rappresenta una componente rilevante del trattamento multimodale. Nelle popolazioni occidentali, lo standard principale è costituito dalla capecitabina orale per sei mesi, mentre l'S-1 rappresenta un'alternativa soprattutto nei contesti asiatici (15). L'evidenza a supporto della capecitabina deriva principalmente dal trial BILCAP, condotto su pazienti con tumori delle vie biliari resecati, inclusi casi di iCCA. Sebbene lo studio non abbia raggiunto la significatività nell'analisi intention-to-treat, le analisi prespecificate e di sensibilità hanno mostrato un beneficio a favore della capecitabina, confermato anche dal follow-up a lungo termine (105). Ulteriori dati, tra cui il trial ASCOT/JCOG1202 e meta-analisi di studi randomizzati, supportano il ruolo delle fluoropirimidine orali rispetto ai regimi gemcitabina-based, che non hanno dimostrato un chiaro vantaggio in adiuvante (15,106)

Nei pazienti con fattori di alto rischio, come margine R1 o positività linfonodale, non esiste una strategia adiuvante univoca; la scelta deve quindi essere personalizzata e discussa in ambito multidisciplinare. Nel complesso, la capecitabina per sei mesi rimane il principale trattamento adiuvante di riferimento dopo resezione curativa dell'iCCA (15).

1.3.8 Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato nel colangiocarcinoma intraepatico non rappresenta attualmente un trattamento standard e deve essere considerato solo in contesti altamente selezionati,

preferibilmente all'interno di protocolli prospettici o trial clinici e in centri con elevata esperienza epatobiliare e trapiantologica (81,107). Storicamente, l'iCCA è stato considerato una controindicazione al trapianto nella maggior parte dei centri, a causa degli sfavorevoli risultati iniziali e dell'elevato rischio di recidiva post-trapianto, con sopravvivenze a 2 anni riportate intorno al 30%. Tali risultati erano verosimilmente influenzati dall'assenza di criteri di selezione standardizzati e dalla mancata integrazione di protocolli neoadiuvanti (81). Negli ultimi anni, il possibile ruolo del trapianto nell'iCCA è stato rivalutato alla luce dell'esperienza maturata nel carcinoma epatocellulare e nel colangiocarcinoma perilare, nei quali un'accurata selezione dei candidati e l'impiego di strategie neoadiuvanti hanno consentito un miglioramento significativo degli outcome post-trapianto. In questo contesto, sono stati identificati due principali scenari di potenziale indicazione. Il primo riguarda i pazienti con iCCA molto precoce insorto su fegato cirrotico, generalmente costituito da una lesione singola di piccole dimensioni, inferiore a 2–3 cm, non candidabili a resezione per insufficiente riserva funzionale epatica. In tali casi, il trapianto può teoricamente offrire il duplice vantaggio di trattare sia la neoplasia sia la malattia epatica sottostante (81,107).

Il secondo scenario riguarda pazienti con iCCA localmente avanzato ma confinato al fegato, non resecabile upfront, che abbiano ottenuto stabilità di malattia o risposta prolungata dopo terapia neoadiuvante. In particolare, nei protocolli più selettivi, la candidatura al trapianto è stata considerata solo dopo almeno sei mesi di stabilità di malattia, in assenza di invasione vascolare maggiore, coinvolgimento linfonodale e metastasi extraepatiche (108). Tuttavia, per le forme localmente avanzate, il trapianto deve essere considerato esclusivamente all'interno di protocolli di studio, poiché il beneficio oncologico rimane ancora in fase di definizione (81,107,108).

Pertanto, nel trattamento dell'iCCA, il trapianto di fegato deve essere interpretato come una strategia eccezionale e non come alternativa routinaria alla resezione epatica. La selezione dei candidati deve essere rigorosa e basata su criteri oncologici, biologici e funzionali, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare che consideri estensione di malattia, risposta al trattamento neoadiuvante, assenza di diffusione extraepatica e rischio di recidiva post-trapianto (81,107).

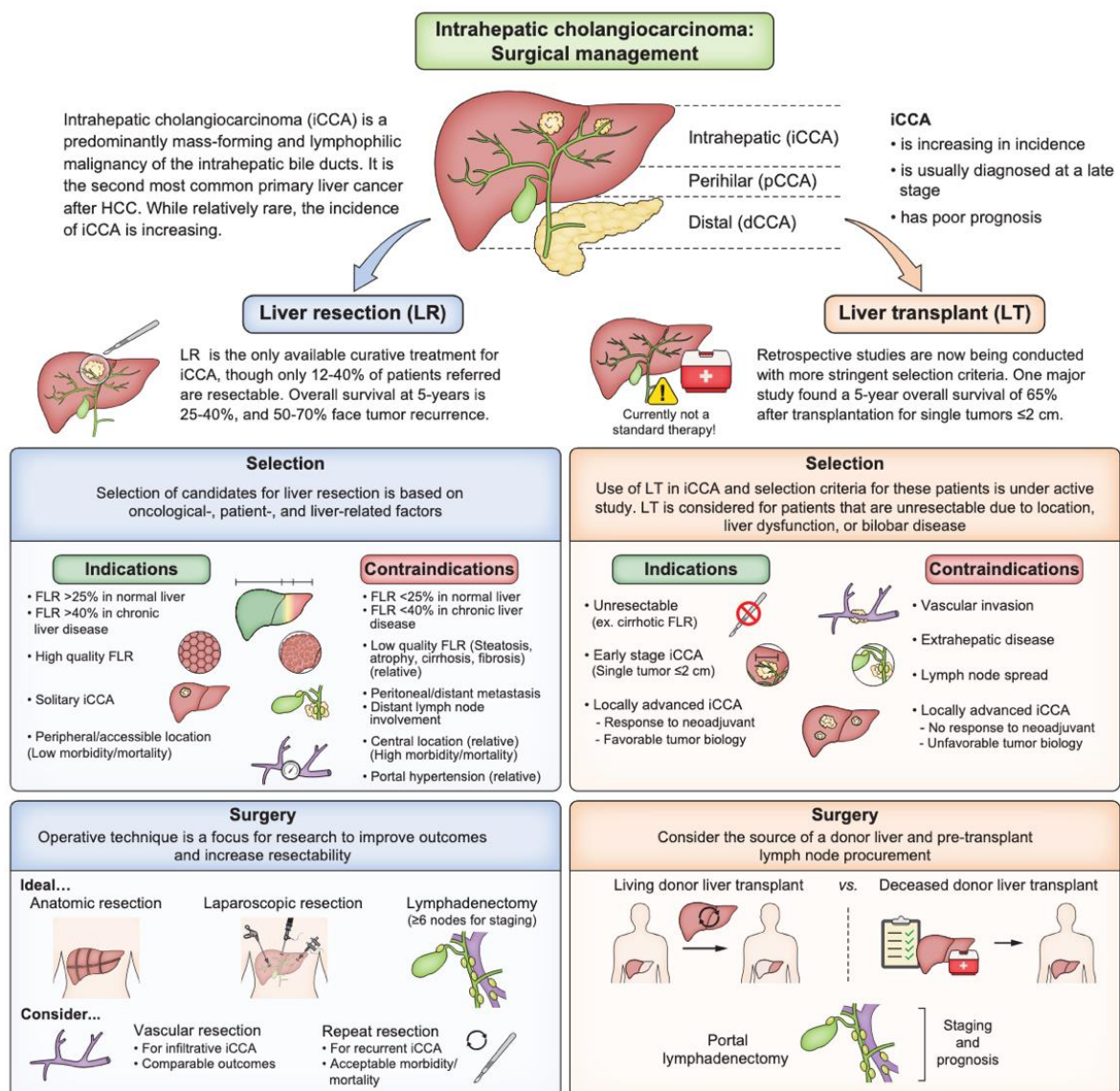


Figura 9 Management chirurgico del colangiocarcinoma intraepatico. La figura sintetizza i principali criteri di selezione per resezione epatica e trapianto di fegato nei pazienti con iCCA. La resezione epatica rappresenta il trattamento curativo standard nei pazienti resecabili, mentre il trapianto di fegato rimane una strategia non standard, riservata a casi altamente selezionati o a protocolli sperimentali. DDLT, trapianto di fegato da donatore deceduto; FLR, volume epatico residuo futuro; iCCA, colangiocarcinoma intraepatico; LDLT, trapianto di fegato da donatore vivente; LR, resezione epatica; LT, trapianto di fegato; pCCA, colangiocarcinoma perilare; resezione R0, resezione con margini microscopicamente negativi.

CAPITOLO 2: Fattori prognostici di recidiva e sopravvivenza dopo resezione epatica per colangiocarcinoma intraepatico: esperienza monocentrica

2.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Il colangiocarcinoma intraepatico (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) rappresenta la seconda neoplasia primitiva epatica più frequente dopo l'epatocarcinoma (HCC) e costituisce circa il 10% di tutti i casi di colangiocarcinoma (CCA)(109). Sebbene si tratti di una neoplasia rara, negli ultimi decenni l'iCCA ha assunto crescente rilevanza clinica a causa del progressivo incremento dell'incidenza e della mortalità osservato a livello globale (110).

Nonostante i progressi nelle tecniche diagnostiche e nelle strategie terapeutiche, la prognosi dell'iCCA rimane sfavorevole. La malattia presenta frequentemente un esordio clinico tardivo e aspecifica, con conseguente diagnosi in fase avanzata nella maggior parte dei pazienti (111). Circa il 70% dei pazienti presenta infatti una malattia non suscettibile di trattamento chirurgico al momento della diagnosi, con una sopravvivenza mediana di circa 9 mesi nei casi non candidabili a resezione (112). Di conseguenza, soltanto una quota limitata di pazienti, stimata intorno al 30%, risulta eleggibile per un trattamento chirurgico con intento curativo (111,113).

Nei pazienti con malattia resecabile, la resezione epatica rappresenta il trattamento di riferimento e, ad oggi, l'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa (114). L'obiettivo della chirurgia è ottenere una resezione completa con margini negativi (R0), associata, quando indicati, a linfadenectomia regionale per una corretta stadiazione oncologica (113). Tuttavia, nonostante un trattamento chirurgico radicale, gli outcome oncologici a lungo termine rimangono insoddisfacenti, con tassi di sopravvivenza globale a 5 anni generalmente compresi tra il 20% e il 40% (82,114).

L'elevata incidenza di recidiva rappresenta il principale limite al successo del trattamento chirurgico. Nelle principali casistiche chirurgiche, la recidiva dopo resezione epatica per iCCA viene riportata in oltre la metà dei pazienti, con percentuali comprese tra il 50% e il 70%, che possono raggiungere il 74–79% nei follow-up più prolungati (111,112,114,115). La comparsa di recidiva precoce si associa a una prognosi

significativamente peggiore e suggerisce la presenza di una malattia biologicamente più aggressiva già al momento della resezione.

Alla luce di tali risultati, l'identificazione di fattori prognostici affidabili rappresenta un elemento cruciale nella gestione dei pazienti sottoposti a resezione epatica per iCCA. Numerosi studi hanno evidenziato l'associazione tra outcome oncologici e variabili cliniche, chirurgiche e anatomopatologiche, tra cui dimensione tumorale, multifocalità, interessamento linfonodale, invasione microvascolare, invasione perineurale, stato dei margini di resezione e stadio patologico di malattia (111,112,115,116). Tuttavia, il peso prognostico di tali fattori non risulta uniforme nelle diverse casistiche e rimane oggetto di discussione, soprattutto in relazione alla crescente eterogeneità delle strategie terapeutiche adottate nella pratica clinica contemporanea.

In questo contesto, una migliore definizione dei fattori associati alla sopravvivenza e alla recidiva dopo resezione epatica potrebbe contribuire a una più accurata stratificazione prognostica dei pazienti, favorendo l'identificazione dei soggetti a maggior rischio di progressione e l'ottimizzazione delle strategie di trattamento e follow-up.

2.2 OBIETTIVI

L'obiettivo principale del presente studio è stato quello di valutare gli outcome oncologici a lungo termine dei pazienti sottoposti a resezione epatica con intento curativo per colangiocarcinoma intraepatico presso un singolo centro ad alto volume.

In particolare, lo studio si è proposto di analizzare la sopravvivenza globale (overall survival, OS) e la sopravvivenza libera da recidiva (recurrence-free survival, RFS), identificando i principali fattori clinici, chirurgici e anatomopatologici associati alla prognosi. È stata inoltre valutata l'influenza di biomarcatori tumorali preoperatori e delle caratteristiche patologiche della neoplasia sugli outcome oncologici, con l'obiettivo di individuare eventuali fattori prognostici indipendenti utili per la stratificazione del rischio e la definizione delle strategie di follow-up.

2.3 MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico su tutti i pazienti adulti sottoposti a resezione epatica per colangiocarcinoma intraepatico (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) presso la Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona nel periodo compreso tra il 1° Agosto 2005 e il 30 Settembre 2025.

L'analisi anonimizzata dei dati dei pazienti sottoposti a chirurgia epatica è stata approvata dal comitato etico presente all'interno dell'istituzione. Tutte le indagini sono state condotte in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki.

2.3.1 Disegno dello studio

L'identificazione dei pazienti è stata effettuata mediante revisione di un database prospettico mantenuto dal reparto di Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona. Successivamente, è stata eseguita una revisione manuale delle cartelle cliniche, dei referti operatori e dei referti istopatologici, al fine di confermare la diagnosi definitiva di colangiocarcinoma intraepatico e di identificare i pazienti sottoposti a resezione epatica con intento curativo.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti consecutivi di età superiore a 18 anni con diagnosi istologica definitiva di colangiocarcinoma intraepatico, sottoposti a resezione epatica con intento curativo.

Sono stati inclusi anche i pazienti sottoposti a trattamenti preoperatori con finalità neoadiuvante o di conversione alla resecabilità, comprendenti chemioterapia, radioembolizzazione transarteriosa (*transarterial radioembolization*, TARE) e chemioembolizzazione transarteriosa (*transarterial chemoembolization*, TACE). Sono stati inoltre considerati eleggibili i pazienti sottoposti a strategie chirurgiche in due tempi finalizzate al completamento della resezione epatica, inclusa la procedura di *associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy* (ALPPS), purché la resezione fosse stata eseguita con intento curativo.

Sono stati esclusi i pazienti con diagnosi istologica di colangiocarcinoma perilare o distale, carcinoma epatocellulare, carcinoma combinato epatocellulare-colangiocarcinoma o carcinoma della colecisti; i pazienti sottoposti esclusivamente a procedure esplorative o palliative senza resezione epatica a intento curativo; i pazienti privi di dati clinici, istopatologici o di follow-up indispensabili ai fini dell'analisi.

2.3.2 Raccolta dati e variabili analizzate

I dati sono stati ottenuti mediante revisione del database prospettico del reparto e della documentazione clinica disponibile. Per ciascun paziente sono state registrate informazioni demografiche, cliniche, laboratoristiche, terapeutiche, chirurgiche, anatomopatologiche e relative al follow-up oncologico.

Le caratteristiche clinico-demografiche e preoperatorie comprendevano età al momento dell'intervento, sesso, *body mass index* (BMI), *American Society of Anesthesiologists* (ASA) score, *Charlson Comorbidity Index* (CCI), presenza di sintomi o ittero alla diagnosi, cardiopatia, patologia polmonare, diabete mellito, positività sierologica per HBV e HCV e funzionalità epatica secondo la classificazione di Child-Pugh. Sono stati inoltre analizzati i valori preoperatori di creatinina, albumina, fosfatasi alcalina (FA), γ -glutamilttransferasi (γ -GT), alfa-fetoproteina (AFP), antigene carboidratico 19-9 (CA 19-9), antigene carcinoembrionario (CEA) e il *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) score.

È stata registrata la diagnosi formulata prima dell'intervento chirurgico, classificata come colangiocarcinoma intraepatico, carcinoma epatocellulare, metastasi epatica, lesione ritenuta benigna o diagnosi non definita. Tra i trattamenti eseguiti prima della resezione epatica sono stati considerati l'embolizzazione portale, la radioembolizzazione transarteriosa (*transarterial radioembolization*, TARE) e la chemioterapia neoadiuvante o di conversione. Nei pazienti sottoposti a trattamento sistemico preoperatorio è stato inoltre annotato il regime terapeutico impiegato, comprendente capecitabina, gemcitabina in monoterapia o in associazione con cisplatino, durvalumab o oxaliplatino.

Sono stati inclusi anche i pazienti sottoposti a trattamenti preoperatori finalizzati alla conversione alla resecabilità o al controllo di malattia, nonché i pazienti sottoposti a strategie chirurgiche in due tempi, inclusa la procedura ALPPS, purché la resezione finale fosse stata eseguita con intento curativo. Nella presente analisi, la resezione epatica è stata

definita maggiore in caso di asportazione di quattro o più segmenti epatici; le resezioni di estensione inferiore sono state classificate come minori. Sono stati infine considerati la durata dell'intervento, l'utilizzo della manovra di Pringle e la durata del clampaggio, la necessità di trasfusioni intraoperatorie e il volume di sangue trasfuso, l'eventuale conversione da approccio mini-invasivo a laparotomico e l'eventuale ricostruzione biliare.

L'esame anatomopatologico definitivo ha consentito di valutare il diametro massimo della neoplasia, espresso in centimetri, il numero di lesioni, il grading istologico, la presenza di invasione microvascolare e perineurale, lo stadio patologico T e N secondo la classificazione TNM dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ottava edizione (5), e le caratteristiche del parenchima epatico sottostante, classificato come sano, steatosico o cirrotico.

Lo stato dei margini di resezione è stato classificato come R0 in presenza di un margine libero da infiltrazione neoplastica, con distanza minima tra tumore e margine superiore a 1 mm, e come R1 in presenza di infiltrazione microscopica del margine oppure di una distanza minima tra tumore e margine inferiore o uguale a 1 mm.

Sono stati inoltre registrati l'esecuzione della linfadenectomia, il numero complessivo di linfonodi asportati e il numero di linfonodi metastatici. Nei pazienti sottoposti a dissezione linfonodale è stato calcolato il *lymph node ratio* (LNR) (117), definito come il rapporto tra il numero di linfonodi metastatici e il numero totale di linfonodi asportati:

$$\text{LNR} = \text{numero di linfonodi metastatici} / \text{numero totale di linfonodi asportati}$$

Il carico tumorale è stato descritto mediante il *Tumor Burden Score* (TBS), calcolato integrando il diametro massimo della neoplasia e il numero di lesioni tumorali secondo la seguente formula (118):

$$\text{TBS} = \sqrt{(\text{Dmax}^2 + \text{N}^2)}$$

dove Dmax rappresenta il diametro massimo della neoplasia, espresso in centimetri, e N il numero di lesioni tumorali.

Per ciascun paziente è stata rilevata l'eventuale somministrazione di terapia oncologica adiuvante dopo la resezione epatica. Nei pazienti trattati, il regime impiegato è stato

classificato come trattamento a base di capecitabina, trattamento a base di gemcitabina, terapia target o immunoterapia, oppure altro trattamento.

Il follow-up oncologico comprendeva la data dell'intervento chirurgico, la data dell'ultimo controllo disponibile, lo stato in vita, l'eventuale data del decesso e la comparsa e data di diagnosi della recidiva tumorale. Gli endpoint oncologici dello studio erano rappresentati dalla sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e dalla sopravvivenza libera da recidiva (*recurrence-free survival*, RFS). La OS è stata definita come l'intervallo di tempo compreso tra la data della resezione epatica e la data del decesso per qualsiasi causa; i pazienti vivi all'ultimo controllo disponibile sono stati censurati alla data dell'ultimo follow-up. La RFS è stata definita come l'intervallo di tempo compreso tra la data della resezione epatica e la prima recidiva tumorale documentata; i pazienti senza evidenza di recidiva sono stati censurati alla data dell'ultimo controllo oncologico disponibile.

2.3.4 Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state descritte mediante frequenze assolute e percentuali, mentre le variabili continue sono state riportate come mediana e intervallo interquartile (Q1–Q3), in considerazione della distribuzione non normale dei dati.

Gli endpoint oncologici dello studio erano rappresentati dalla sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e dalla sopravvivenza libera da recidiva (*recurrence-free survival*, RFS). La OS è stata definita come l'intervallo di tempo compreso tra la data della resezione epatica e la data del decesso per qualsiasi causa oppure, nei pazienti vivi, la data dell'ultimo follow-up disponibile. La RFS è stata definita come l'intervallo di tempo compreso tra la data della resezione epatica e la data della prima recidiva documentata oppure, nei pazienti senza recidiva, la data dell'ultimo controllo oncologico disponibile. Le curve di sopravvivenza sono state stimate mediante il metodo di Kaplan–Meier. Per entrambi gli endpoint sono state calcolate la sopravvivenza mediana con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) e le probabilità di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni. L'associazione tra le variabili clinico-demografiche, laboratoristiche, terapeutiche, chirurgiche e anatomopatologiche e gli endpoint oncologici è stata valutata mediante modelli di regressione di Cox a rischi proporzionali. In una prima fase, ciascuna variabile

è stata analizzata singolarmente mediante regressione univariata. Le variabili risultate associate agli endpoint di interesse all'analisi univariata e considerate clinicamente rilevanti sono state successivamente incluse nei modelli multivariati di regressione di Cox per identificare i fattori prognostici indipendentemente associati alla sopravvivenza globale e alla sopravvivenza libera da recidiva. I risultati delle analisi di regressione sono stati espressi come hazard ratio (HR) con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Al fine di ridurre l'asimmetria della distribuzione e limitare l'influenza dei valori estremi, il CA 19-9 è stato analizzato dopo trasformazione logaritmica.

È stata inoltre effettuata un'analisi esplorativa finalizzata all'identificazione di un valore soglia prognosticamente rilevante del CA 19-9. Il cut-off ottimale è stato determinato mediante il metodo delle maximally selected rank statistics e successivamente utilizzato per stratificare la popolazione in gruppi distinti. Le differenze di sopravvivenza tra i gruppi sono state valutate mediante test di log-rank.

Tutti i test statistici sono stati eseguiti a due code. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), versione 4.5.1.

2.4 RISULTATI

Nel periodo compreso tra il 1° agosto 2005 e il 30 settembre 2025, sono stati valutati 121 pazienti adulti candidati a trattamento chirurgico per sospetto o diagnosi di colangiocarcinoma intraepatico presso la Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona.

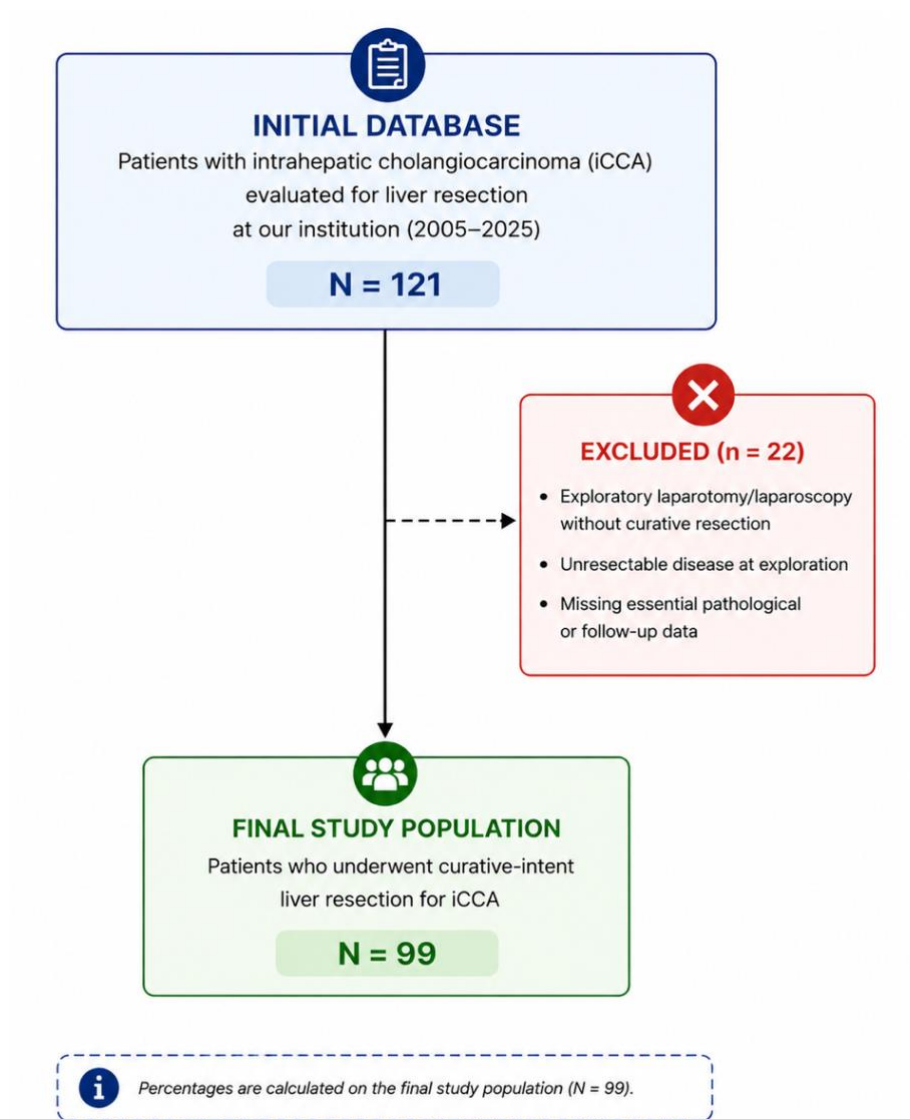


Figura 10 Diagramma di flusso del processo di selezione dei pazienti inclusi nello studio. iCCA: colangiocarcinoma intraepatico.

Il diagramma di flusso della selezione dei pazienti è riportato in **Figura 10**. Ventidue pazienti sono stati esclusi dall'analisi per mancata esecuzione di una resezione epatica con intento curativo, a seguito di procedura esclusivamente esplorativa, riscontro intraoperatorio di malattia non resecabile oppure indisponibilità di dati clinico-patologici o di follow-up essenziali ai fini dello studio. La popolazione finale analizzata comprendeva pertanto 99 pazienti sottoposti a resezione epatica con intento curativo per colangiocarcinoma intraepatico.

2.4.1 Caratteristiche clinico-demografiche e preoperatorie della popolazione

Le caratteristiche clinico-demografiche e preoperatorie della popolazione sono riportate in Tabella 1 .

Variable	Overall cohort (n = 99)
Age, years	67.8 (60.9-74.0)
Sex	
F	43 (43.4%)
M	56 (56.6%)
BMI, kg/m²	27.8 (23.9-31.2)
ASA score	
ASA I-II	62 (62.6%)
ASA III-IV	37 (37.4%)
CCI	5.0 (5.0-6.0)
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.7-1.1)
Albumin, g/dL	3.9 (3.5-4.2)
FA, U/L	132.0 (96.0-215.0)
γ-GT, U/L	88.0 (41.0-149.0)
CA 19-9, U/mL	34.0 (11.5-260.5)
AFP, ng/mL	3.7 (2.0-8.0)
CEA, ng/mL	1.9 (1.2-4.0)
MELD score	8.0 (7.0-9.0)
Preoperative diagnosis	
BENIGNA	1 (1.0%)
iCCA	81 (81.8%)
HCC	8 (8.1%)
META	1 (1.0%)
NDD	8 (8.1%)
Symptoms at presentation	33 (33.3%)
Jaundice	5 (5.1%)
Cardiopathy	48 (48.5%)
Pulmonary disease	13 (13.1%)
Diabetes mellitus	14 (14.1%)
Anti-HCV positivity	5 (5.1%)
Anti-HBV positivity	4 (4.0%)
Child-Pugh class	
A5	55 (55.6%)
A6	40 (40.4%)
B7	4 (4.0%)

Tabella 1 Caratteristiche clinico-demografiche e laboratoristiche preoperatorie della popolazione in studio.

I dati sono espressi come mediana (Q1-Q3) oppure come frequenza assoluta e percentuale, n (%).

BMI, body mass index; ASA, American Society of Anesthesiologists; CCI, Charlson Comorbidity Index; FA, fosfatasi alcalina; γ-GT, γ-glutamilttransferasi; CA 19-9, antigene carboidratico 19-9; AFP, alfa-fetoproteina; CEA, antigene carcinoembrionario; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma (colangiocarcinoma intraepatico); HCC, hepatocellular carcinoma (carcinoma epatocellulare); META, metastasi epatica; NDD, diagnosi non definitiva; HCV, virus dell'epatite C; HBV, virus dell'epatite B.

L'età mediana al momento dell'intervento era pari a 67,8 anni (Q1–Q3: 60,9–74,0) e 56 pazienti (56,6%) erano di sesso maschile. Il BMI mediano era pari a 27,8 kg/m² (Q1–Q3: 23,9–31,2). Sessantadue pazienti (62,6%) presentavano un ASA score I–II, mentre 37 (37,4%) erano classificati come ASA III–IV. Il Charlson Comorbidity Index (CCI) mediano era pari a 5,0 (Q1–Q3: 5,0–6,0). Alla presentazione clinica, 33 pazienti (33,3%) risultavano sintomatici e 5 (5,1%) presentavano ittero. Le comorbidità più frequentemente osservate erano la cardiopatia, presente in 48 pazienti (48,5%), il diabete mellito in 14 (14,1%) e la patologia polmonare in 13 (13,1%). La positività sierologica per HCV e HBV è stata documentata rispettivamente in 5 (5,1%) e 4 pazienti (4,0%). La funzionalità epatica risultava complessivamente conservata, con 55 pazienti (55,6%) classificati come Child-Pugh A5, 40 (40,4%) come Child-Pugh A6 e soltanto 4 (4,0%) come Child-Pugh B7.

La diagnosi preoperatoria di colangiocarcinoma intraepatico era stata formulata in 81 pazienti (81,8%). Nei restanti casi, la diagnosi preoperatoria era rappresentata da carcinoma epatocellulare in 8 pazienti (8,1%), diagnosi non definita in 8 (8,1%), metastasi epatica in 1 (1,0%) e lesione ritenuta benigna in 1 (1,0%). Per quanto riguarda i parametri laboratoristici preoperatori, il valore mediano del CA 19-9 era pari a 34,0 U/mL (Q1–Q3: 11,5–260,5), mentre i valori mediani di CEA e AFP erano rispettivamente pari a 1,9 ng/mL (Q1–Q3: 1,2–4,0) e 3,7 ng/mL (Q1–Q3: 2,0–8,0). Il MELD score mediano era pari a 8,0 (Q1–Q3: 7,0–9,0). I restanti parametri biochimici preoperatori sono riportati in **Tabella 1**.

2.4.2 Trattamenti preoperatori, caratteristiche chirurgiche e trattamento adiuvante

I trattamenti preoperatori e le principali caratteristiche chirurgiche della coorte sono riportati in Tabella 2. Il ricorso a strategie preoperatorie finalizzate all'ottimizzazione della resecabilità è stato limitato. L'embolizzazione portale è stata eseguita in 4 pazienti (4,0%), mentre 3 pazienti (3,0%) sono stati sottoposti a radioembolizzazione transarteriosa (TARE). Un trattamento sistemico preoperatorio con intento neoadiuvante o di conversione è stato somministrato in 9 pazienti (9,1%).

Variable	Overall cohort (n = 99)
Preoperative treatment	
Portal vein embolization	4 (4.0%)
TARE	3 (3.0%)
Neoadjuvant chemotherapy	9 (9.1%)
Neoadjuvant chemotherapy regimen*	
CAPECITABINA	1 (11.1%)
GEMCITABINA	2 (22.2%)
GEMCITABINA/CISPLATINO	4 (44.4%)
GEMCITABINA/DURVALUMAB	1 (11.1%)
GEMCITABINA/OXALIPLATINO	1 (11.1%)
Operative characteristics	
Hepatic resection type	
WEDGE	11 (11.1%)
ATIPICA MAGGIORE	2 (2.0%)
SEGMENTECTOMIA	10 (10.1%)
LOBECTOMIA SN	9 (9.1%)
BISEGMENTECTOMIA	9 (9.1%)
EPATECTOMIA SN	28 (28.3%)
EPATECTOMIA DS	10 (10.1%)
EPATECTOMIA EXT	17 (17.2%)
MESOPATECTOMIA	3 (3.0%)
Major hepatectomy	70 (70.7%)
Two-stage hepatectomy	5 (5.1%)
Operative time, min	335.0 (252.0-425.0)
Pringle maneuver	55 (55.6%)
Clamping time, min	20.0 (14.0-40.0)
Blood transfusion	21 (21.2%)
Transfused blood volume, mL	0.0 (0.0-750.0)
Biliary reconstruction	5 (5.1%)
Postoperative treatment	
Adjuvant chemotherapy	40 (40.4%)
Adjuvant chemotherapy regimen**	
Capecitabine-based	25 (62.5%)
Gemcitabine-based	10 (25.0%)
Targeted / immunotherapy	2 (5.0%)
Other	3 (7.5%)
† Median (Q1-Q3); n (%)	
*Percentage considering only patients who received Neoadjuvant chemotherapy	
**Percentage considering only patients who received Adjuvant chemotherapy	

Tabella 2 Trattamenti preoperatori, caratteristiche operatorie e trattamento postoperatorio. Sono riportati i trattamenti ricevuti prima della resezione epatica, le principali caratteristiche dell'intervento chirurgico e i trattamenti oncologici somministrati nel periodo postoperatorio nei 99 pazienti inclusi nello studio. Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile (Q1–Q3), mentre le variabili categoriche sono riportate come frequenza assoluta e percentuale, n (%). TARE, transarterial radioembolization (radioembolizzazione transarteriosa); Q1–Q3, primo e terzo quartile; ALPPS, associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy.

La maggior parte delle resezioni epatiche è stata eseguita mediante approccio laparotomico, adottato in 63 pazienti (63,6%), mentre l'approccio laparoscopico e robotico sono stati utilizzati rispettivamente in 32 (32,3%) e 4 (4,0%).

Complessivamente, 70 pazienti (70,7%) sono stati sottoposti a resezione epatica maggiore. Le procedure più frequentemente eseguite sono state l'epatectomia sinistra (28,3%) e le epatectomie estese (17,2%). Cinque pazienti (5,1%) sono stati trattati mediante procedura ALPPS. La durata operatoria mediana è risultata pari a 335 minuti (Q1–Q3: 252–425). La manovra di Pringle è stata utilizzata in 55 pazienti (55,6%), con un tempo mediano di clampaggio di 20 minuti (Q1–Q3: 14–40). Ventuno pazienti (21,2%) hanno ricevuto trasfusioni intraoperatorie. Nei pazienti sottoposti inizialmente ad approccio mini-invasivo si è resa necessaria la conversione a laparotomia in 12 casi. Una ricostruzione biliare è stata eseguita in 5 pazienti (5,1%).

Nel periodo postoperatorio, 40 pazienti (40,4%) hanno ricevuto un trattamento oncologico adiuvante. I dettagli relativi ai regimi terapeutici impiegati sono riportati in **Tabella 2**.

2.4.3 Caratteristiche anatomopatologiche

Le principali caratteristiche anatomopatologiche della popolazione in studio sono riportate in Tabella 3.

Il diametro tumorale massimo mediano era pari a 5,1 cm (Q1–Q3: 3,2–8,0), con un numero mediano di lesioni pari a 1 (Q1–Q3: 1–1). Il Tumor Burden Score (TBS) mediano era 5,1 (Q1–Q3: 3,2–8,1). La linfadenectomia è stata eseguita in 73 pazienti (73,3%). Il numero mediano di linfonodi asportati era pari a 4 (Q1–Q3: 2–6), mentre il numero mediano di linfonodi metastatici era 0 (Q1–Q3: 0–1). Il lymph node ratio (LNR) mediano risultava pari a 0,0 (Q1–Q3: 0,0–0,1).

Per quanto riguarda la stadiazione patologica, lo stadio T più frequentemente osservato era il T2 (32,3%), seguito da T1a (24,7%), T1b (19,4%) e T3 (18,3%). Lo stato linfonodale era N0 in 56 pazienti (60,2%) e N1 in 17 (18,3%), mentre in 20 casi (21,5%) non risultava valutabile (Nx). Il grading istologico era G1 in 25 pazienti (27,5%), G2 in 50 (54,9%) e G3 in 16 (17,6%) tra i casi con dato disponibile. L'invasione microvascolare era presente in 33 pazienti (37,1%), mentre l'invasione perineurale è stata documentata in 29 pazienti (33,7%).

Una resezione R0 è stata ottenuta in 67 pazienti (74,4%), mentre 23 pazienti (25,6%) presentavano margini microscopicamente positivi (R1). Per quanto riguarda il

parenchima epatico non neoplastico, 53 pazienti (55,8%) presentavano un fegato istologicamente normale, 23 (24,2%) steatosi e 19 (20,0%) cirrosi.

istologico più frequente era il G2, riscontrato in 50 pazienti (54,9% dei casi con dato Per quanto riguarda la radicalità oncologica, margine di resezione R1. Il parenchima epatico sottostante risultava sano in 53 pazienti (55,8%), steatosico in 23 (24,2%) e cirrotico in 19 (20,0%).

Variable	Overall cohort (n = 99)
Maximum tumor diameter, cm	5.1 (3.2-8.0)
Number of lesions	1.0 (1.0-1.0)
Tumor burden score (TBS)	5.1 (3.2-8.1)
Retrieved lymph nodes	4.0 (2.0-6.0)
Positive lymph nodes	0.0 (0.0-1.0)
Lymph node ratio	0.0 (0.0-0.1)
Pathological T stage	
T1a	23 (24.7%)
T1b	18 (19.4%)
T2	30 (32.3%)
T3	17 (18.3%)
T4	4 (4.3%)
Tis	1 (1.1%)
Pathological N stage	
N0	56 (60.2%)
N1	16 (17.2%)
N2	1 (1.1%)
Nx	20 (21.5%)
Lymphadenectomy	73 (73,7%)
Tumor grading	
G1	25 (27.5%)
G2	50 (54.9%)
G3	16 (17.6%)
Microvascular invasion	33 (37.1%)
Perineural invasion	29 (33.7%)
Resection margin status	
R0	67 (74.4%)
R1	23 (25.5%)
Underlying liver parenchyma	
SANO	53 (55.8%)
STEATOSI	23 (24.2%)
CIRROSI	19 (20.0%)
[†] Median (Q1-Q3); n (%)	

Tabella 3 Caratteristiche anatomopatologiche. I dati sono espressi come mediana (Q1-Q3) oppure come frequenza assoluta e percentuale, n (%). TBS: Tumor Burden Score; LNR: lymph node ratio; Nx: stato linfonodale patologico non valutabile o non disponibile; R0: margine di resezione libero da tumore; R1: margine microscopicamente interessato dal tumore o distanza tumore-margine ≤ 1 mm.

2.4.4 Sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva

L’analisi della sopravvivenza è stata condotta sull’intera coorte di 99 pazienti. Durante il follow-up sono stati registrati 57 decessi e 46 recidive. La mediana di overall survival (OS), stimata mediante il metodo di Kaplan–Meier, è risultata pari a 49,8 mesi (IC95%: 37,0–93,3).

La probabilità di sopravvivenza globale a 1 anno dalla resezione epatica era pari al 79,7% (IC 95%: 72,1–88,0), mentre a 3 e 5 anni risultava rispettivamente pari al 59,3% (IC 95%: 50,0–70,3) e al 44,5% (IC 95%: 35,0–56,6).

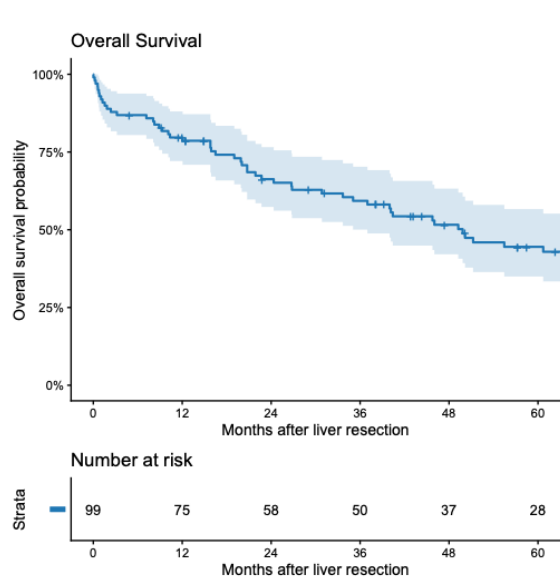


Figura 11 Curva di Kaplan-Meier per OS

Outcome	Value	
Patients	99	
Deaths	57	
Median OS, months (95% CI)	49.8 (37.0–93.3)	
Time point	OS (%)	95% CI
1 year	79.7	72.1–88.0
3 years	59.3	50.0–70.3
5 years	44.5	35.0–56.6

Tabella 4 OS a 1, 3 e 5 anni

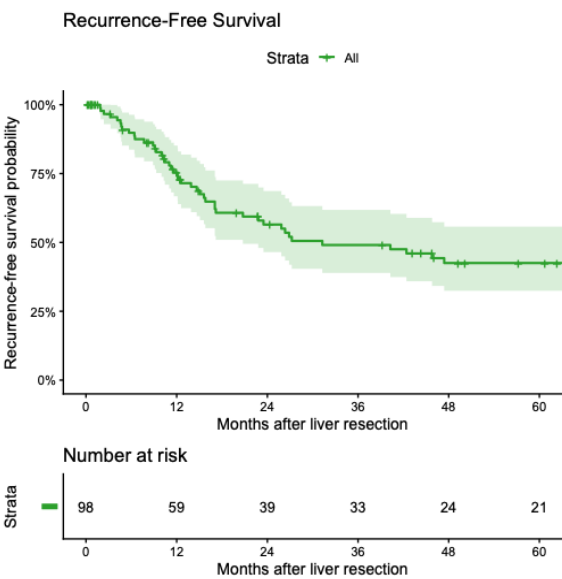


Figura 12 Curva di Kaplan-Meier per RFS

Outcome	Value	
Patients	98	
Recurrences	46	
Median RFS, months (95% CI)	31.3 (20.8–NR)	
Time point	RFS (%)	95% CI
1 year	75.4	66.8–85.1
3 years	49.1	38.9–61.8
5 years	42.5	32.4–55.7

Tabella 5 RFS a 1, 3, 5 anni

La mediana di recurrence-free survival (RFS) è risultata pari a 31,3 mesi (IC95% 20,8–non raggiunto). Le probabilità di rimanere liberi da recidiva a 1, 3 e 5 anni erano rispettivamente del 75,4% (IC95% 66,8–85,1), 49,1% (IC95% 38,9–61,8) e 42,5% (IC95% 32,4–55,7). Le curve di Kaplan-Meier per OS e RFS sono riportate rispettivamente nelle Figura 11 e Figura 12, mentre i principali indicatori di sopravvivenza sono riassunti nella Tabella 4 e Tabella 5.

2.4.5 Fattori prognostici associati alla sopravvivenza globale

I risultati dell'analisi univariata mediante regressione di Cox per la sopravvivenza globale sono riportati in Tabella 6.

All'analisi univariata, valori preoperatori più elevati di CA 19-9 log-trasformato risultavano significativamente associati a una ridotta sopravvivenza globale (HR 1,27; IC95% 1,11–1,45; $p<0,001$). Analogamente, un aumento del MELD score (HR 1,19; IC95% 1,05–1,35; $p=0,005$) e del Tumor Burden Score (TBS) (HR 1,12; IC95% 1,02–1,21; $p=0,011$) risultavano associati a un incremento del rischio di morte.

Tra le variabili anatomopatologiche, la presenza di invasione microvascolare (HR 2,12; IC95% 1,23–3,66; $p=0,007$) e di invasione perineurale (HR 2,82; IC95% 1,60–4,97; $p<0,001$) si associavano a una prognosi significativamente peggiore.

Le variabili risultate significative all'analisi univariata sono state successivamente incluse nel modello multivariato di regressione di Cox (Figura 13). Nell'analisi multivariata, il CA 19-9 log-trasformato si confermava un fattore prognostico indipendente associato a una ridotta sopravvivenza globale (HR 1,20; IC95% 1,04–1,39; $p=0,013$). Analogamente, la presenza di invasione perineurale manteneva un'associazione indipendente con un aumentato rischio di morte (HR 2,69; IC95% 1,24–5,85; $p=0,012$).

Pertanto, il CA 19-9 preoperatorio e l'invasione perineurale rappresentavano i soli fattori indipendentemente associati alla sopravvivenza globale dopo resezione epatica per colangiocarcinoma intraepatico.

Variable	HR	95% CI	p-value
Age, years	1.01	0.98, 1.04	0.6
BMI, kg/m²	0.96	0.90, 1.03	0.3
Charlson Comorbidity Index	1.24	1.00, 1.53	0.054
CA 19-9, log-transformed	1.27	1.11, 1.45	<0.001
MELD score	1.19	1.05, 1.35	0.005
ASA score			
ASA I-II			
ASA III-IV	0.71	0.40, 1.25	0.2
Major hepatectomy			
Minor			
Major	1.63	0.87, 3.06	0.13
Neoadjuvant chemotherapy			
No			
Yes	0.66	0.24, 1.82	0.4
Adjuvant chemotherapy			
No			
Yes	0.69	0.39, 1.21	0.2
Maximum tumor diameter, cm	1.09	0.99, 1.20	0.076
Number of lesions	1.22	1.06, 1.40	0.005
Tumor burden score	1.12	1.02, 1.21	0.011
Pathological T stage			
T1			
≥T2	1.55	0.88, 2.71	0.13
Pathological N stage			
N0			
N+	1.47	0.74, 2.93	0.3
Tumor grading			
G1-G2			
G3	1.37	0.70, 2.68	0.4
Microvascular invasion			
No			
Yes	2.12	1.23, 3.66	0.007
Perineural invasion			
No			
Yes	2.82	1.60, 4.97	<0.001
Resection margin status			
R0			
R1	0.76	0.40, 1.45	0.4

Abbreviations: CI = Confidence Interval, HR = Hazard Ratio

Tabella 6 Analisi univariata dei fattori associati alla sopravvivenza globale mediante regressione di Cox. OS, overall survival; HR, hazard ratio; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; BMI, body mass index; CA 19-9, antigene carboidratico 19-9; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; ASA, American Society of Anesthesiologists; TBS, Tumor Burden Score; N+, presenza di metastasi linfonodali; R0, margine di resezione libero da tumore; R1, margine microscopicamente interessato dal tumore o distanza tumore-margine ≤1 mm.

Multivariable Cox regression for Overall Survival

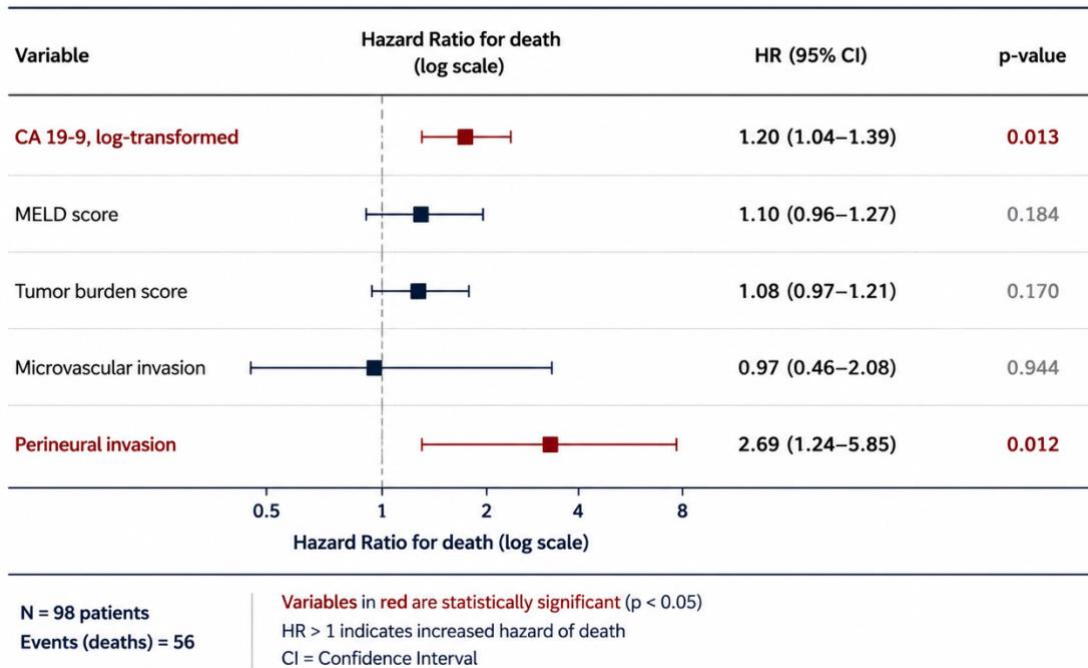


Figura 13 Regressione multivariata di Cox per OS

2.4.6 Fattori prognostici associati alla sopravvivenza libera da recidiva

I risultati dell'analisi univariata mediante regressione di Cox per la sopravvivenza libera da recidiva sono riportati in Tabella 7.

All'analisi univariata, valori preoperatori più elevati di CA 19-9 log-trasformato risultavano significativamente associati a una ridotta sopravvivenza libera da recidiva (HR 1,26; IC95% 1,10–1,45; $p=0,001$). Un'associazione significativa con un aumentato rischio di recidiva emergeva inoltre per valori più elevati di Tumor Burden Score (TBS) (HR 1,14; IC95% 1,04–1,24; $p=0,004$) e per la presenza di invasione perineurale (HR 2,20; IC95% 1,16–4,19; $p=0,016$).

La somministrazione di terapia adiuvante risultava anch'essa associata a una ridotta sopravvivenza libera da recidiva all'analisi univariata (HR 1,85; IC95% 1,03–3,33; $p=0,039$).

Le variabili risultate significative all'analisi univariata sono state successivamente incluse nel modello multivariato di regressione di Cox. L'analisi multivariata, condotta su 74 pazienti con dati completi per tutte le covariate incluse nel modello, ha evidenziato che il

CA 19-9 log-trasformato manteneva un'associazione indipendente con un aumentato rischio di recidiva (HR 1,23; IC95% 1,06–1,43; p=0,007).

L'invasione perineurale mostrava una tendenza verso una peggiore sopravvivenza libera da recidiva, senza tuttavia raggiungere la soglia convenzionale di significatività statistica (HR 2,05; IC95% 0,99–4,23; p=0,053).

Nel modello multivariato, il CA 19-9 preoperatorio rappresentava pertanto l'unico fattore indipendentemente associato a una ridotta sopravvivenza libera da recidiva dopo resezione epatica per colangiocarcinoma intraepatico (Figura 14)

Variable	HR	95% CI	p-value
Age, years	0.98	0.95, 1.00	0.087
BMI, kg/m²	0.98	0.92, 1.05	0.7
Charlson Comorbidity Index	1.05	0.83, 1.33	0.7
CA 19-9, log-transformed	1.26	1.10, 1.45	0.001
MELD score	1.11	0.97, 1.27	0.13
ASA score			
ASA I-II	—	—	
ASA III-IV	0.77	0.42, 1.44	0.4
Major hepatectomy			
Minor	—	—	
Major	1.21	0.63, 2.35	0.6
Neoadjuvant chemotherapy			
No	—	—	
Yes	0.65	0.23, 1.82	0.4
Adjuvant chemotherapy			
No	—	—	
Yes	1.85	1.03, 3.33	0.039
Maximum tumor diameter, cm	1.13	1.03, 1.24	0.013
Number of lesions	1.21	1.01, 1.44	0.041
Tumor burden score	1.14	1.04, 1.24	0.004
Pathological T stage			
T1	—	—	
≥T2	1.28	0.70, 2.35	0.4
Pathological N stage			
N0	—	—	
N+	1.69	0.79, 3.60	0.2
Tumor grading			
G1-G2	—	—	
G3	1.29	0.57, 2.90	0.5
Microvascular invasion			
No	—	—	
Yes	1.74	0.94, 3.21	0.076
Perineural invasion			
No	—	—	
Yes	2.20	1.16, 4.19	0.016
Resection margin status			
R0	—	—	
R1	1.12	0.57, 2.19	0.7

Abbreviations: CI = Confidence Interval, HR = Hazard Ratio

Tabella 7 Analisi univariata dei fattori associati alla sopravvivenza libera da recidiva mediante regressione di Cox. Sono riportati gli hazard ratio (HR), con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) e valori di p, relativi all'associazione tra le variabili cliniche, terapeutiche, chirurgiche e anatomopatologiche e la sopravvivenza libera da recidiva (recurrence-free survival, RFS). HR, hazard ratio; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; RFS, recurrence-free survival; BMI, body mass index; CA 19-9, antigene carboidratico 19-9; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; ASA, American Society of Anesthesiologists; TBS, Tumor Burden Score; N+, presenza di metastasi linfonodali; R0, margine di resezione libero da tumore; R1, margine microscopicamente interessato dal tumore o distanza tumore-margine ≤1 mm.

Multivariable Cox regression for Recurrence-Free Survival

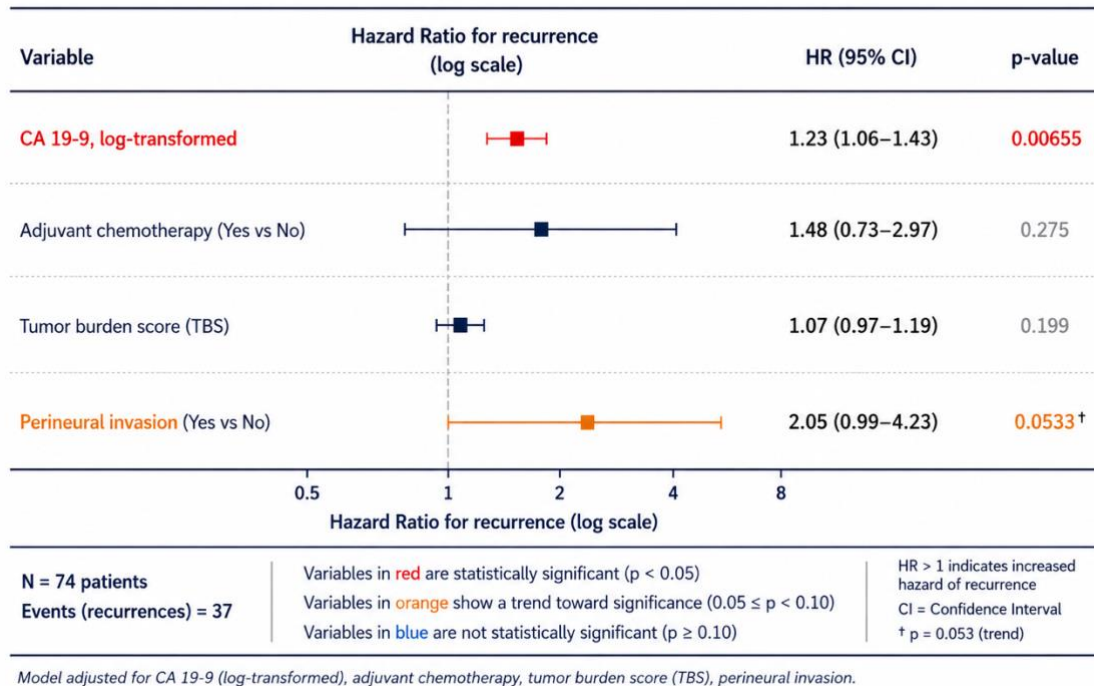


Figura 14 Regressione multivariata di Cox per RFS

2.4.7 Analisi esplorativa del valore prognostico del CA 19-9

Considerato il ruolo prognostico del CA 19-9 preoperatorio emerso nelle analisi di regressione, è stata effettuata un'analisi esplorativa finalizzata all'identificazione di un valore soglia del marcatore in grado di discriminare pazienti con differente prognosi oncologica. L'analisi è stata condotta sugli 83 pazienti per i quali era disponibile il valore preoperatorio di CA 19-9. Mediante il metodo delle maximally selected rank statistics è stato identificato un cut-off ottimale pari a 614 U/mL, corrispondente alla massima separazione delle curve di sopravvivenza globale.

Sulla base di tale soglia, 73 pazienti (88,0%) sono stati classificati nel gruppo con CA 19-9 ≤ 614 U/mL e 10 pazienti (12,0%) nel gruppo con CA 19-9 > 614 U/mL. Lo stesso cut-off è stato successivamente applicato anche all'analisi della sopravvivenza libera da recidiva.

I risultati delle analisi di sopravvivenza stratificate secondo il valore soglia identificato sono riportati in Tabella 8 e nelle Figure 15 e 16. I pazienti con valori preoperatori di CA

19-9 superiori a 614 U/mL presentavano una marcata riduzione sia della sopravvivenza globale sia della sopravvivenza libera da recidiva rispetto ai pazienti con valori inferiori alla soglia identificata. In particolare, il CA 19-9 >614 U/mL identificava un sottogruppo di pazienti caratterizzato da una prognosi significativamente peggiore e da un elevato rischio di morte e di recidiva dopo resezione epatica per colangiocarcinoma intraepatico.

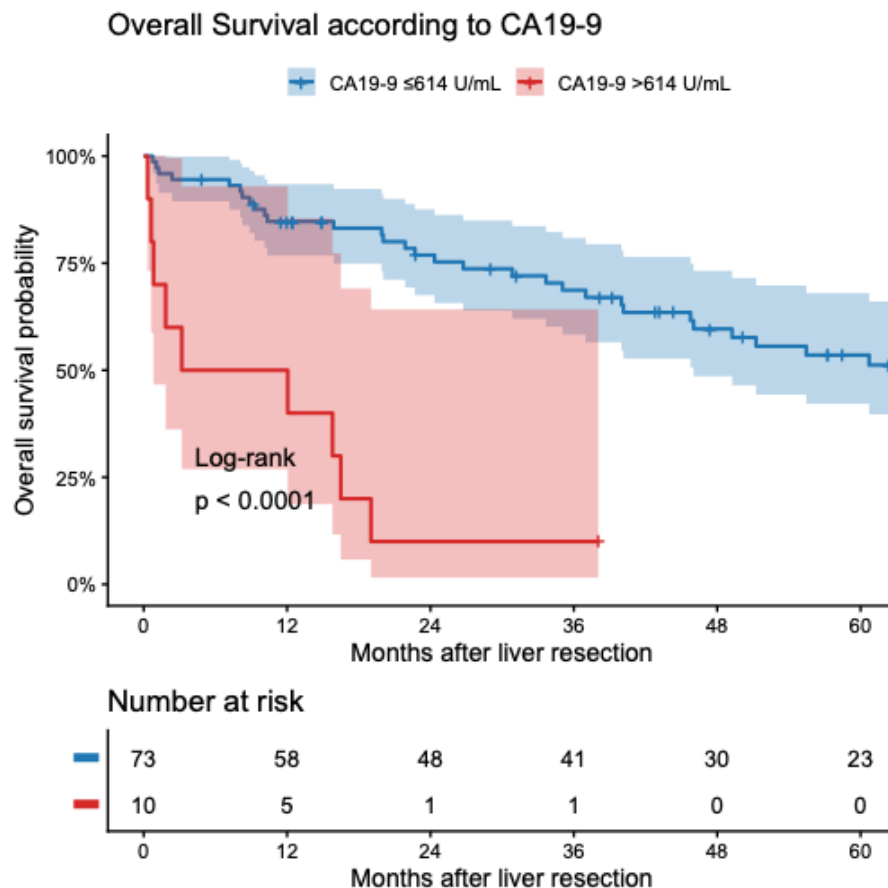


Figura 15 Curve di Kaplan–Meier della sopravvivenza globale (OS) stratificate in base al valore preoperatorio di CA 19-9, utilizzando il cut-off ottimale di 614 U/mL identificato mediante maximally selected rank statistics.

Outcome	CA19-9 ≤614 U/mL (n=73)	CA19-9 >614 U/mL (n=10)
Median OS, months	65.1	7.6
OS at 1 year	84.7%	50.0%
OS at 3 years	68.7%	10.0%
OS at 5 years	53.5%	NR
Median RFS, months	45.8	11.6
RFS at 1 year	80.7%	35.7%
RFS at 3 years	55.1%	NR
RFS at 5 years	46.3%	NR

Tabella 8 Outcome oncologici stratificati in base al valore preoperatorio di CA 19-9, utilizzando il cut-off di 614 U/mL identificato mediante maximally selected rank statistics

Recurrence-Free Survival according to CA19-9

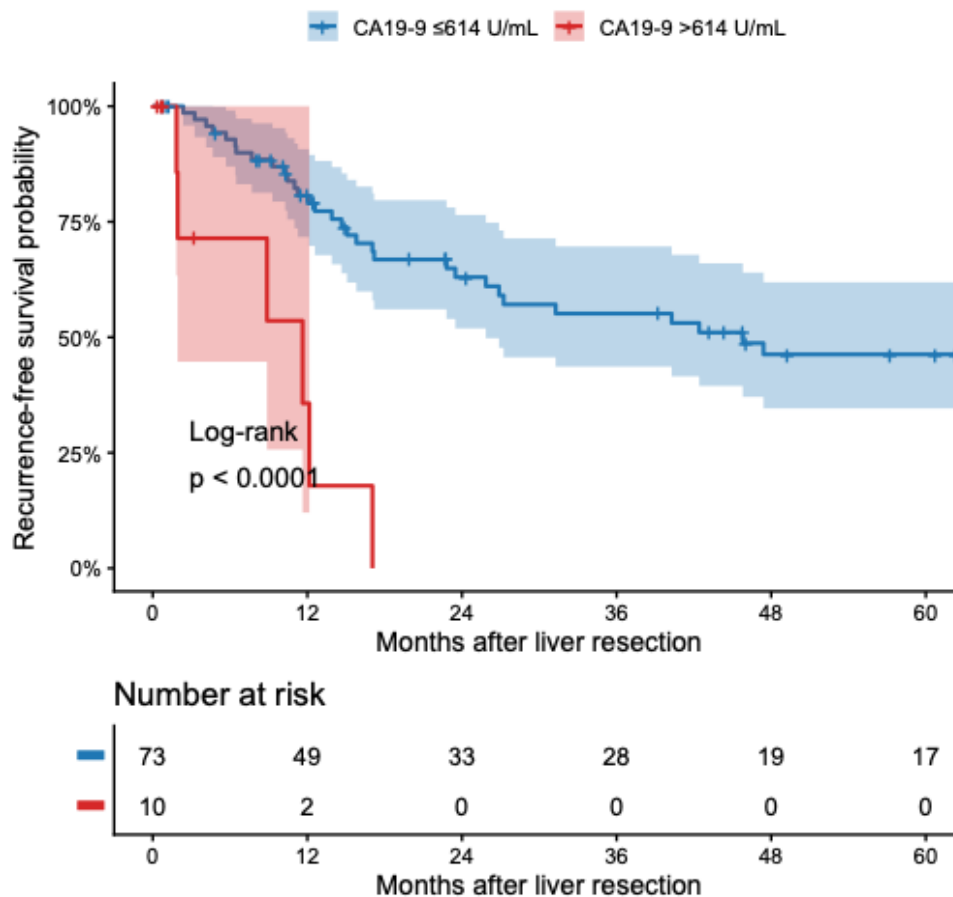


Figura 16 Curve di Kaplan–Meier della sopravvivenza libera da recidiva (RFS) stratificate in base al valore preoperatorio di CA 19-9, utilizzando il cut-off ottimale di 614 U/mL identificato mediante maximally selected rank statistics.

CAPITOLO 3: DISCUSSIONE

La resezione epatica rappresenta l'unica opzione potenzialmente curativa per i pazienti con iCCA resecabile; tuttavia, anche dopo chirurgia radicale, l'elevato rischio di recidiva rimane il principale limite al beneficio oncologico dell'intervento. Le linee guida EASL-ILCA 2023 sottolineano la natura biologicamente aggressiva dell'iCCA e la necessità di una gestione basata su accurata stadiazione, caratterizzazione biologica e approccio multidisciplinare (15). In questo contesto, l'identificazione di fattori prognostici affidabili è fondamentale per selezionare meglio i pazienti, modulare le strategie peri-operatorie e personalizzare il follow-up. I risultati del presente studio suggeriscono inoltre come la biologia tumorale possa avere un impatto prognostico almeno altrettanto rilevante rispetto alla sola estensione anatomica della malattia. In questa esperienza monocentrica su 99 pazienti sottoposti a resezione epatica con intento curativo per colangiocarcinoma intraepatico, il CA 19-9 preoperatorio è emerso come il principale fattore prognostico, risultando indipendentemente associato sia a una peggiore sopravvivenza globale (OS) sia a una ridotta sopravvivenza libera da recidiva (RFS). L'invasione perineurale si è confermata inoltre un ulteriore indicatore di prognosi sfavorevole, con un impatto indipendente sulla sopravvivenza globale e una tendenza negativa anche sulla recidiva.

Nel presente studio, la sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 49,8 mesi, con una sopravvivenza a 5 anni del 44,5%. Questo dato appare coerente con una popolazione chirurgica selezionata e si colloca in linea con le principali casistiche internazionali, nelle quali la sopravvivenza a 5 anni dopo resezione per iCCA è generalmente compresa tra il 20% e il 40%, con risultati migliori nei pazienti sottoposti a resezione radicale e trattati in centri ad alto volume (77,81).

La mediana di RFS pari a 31,3 mesi conferma tuttavia il peso clinico della recidiva postoperatoria, che in letteratura interessa oltre la metà dei pazienti, con tassi generalmente compresi tra il 50% e il 70% e valori fino al 74–79% nei follow-up più prolungati (83,111,115,119). La comparsa precoce della recidiva, in particolare entro i primi 6–12 mesi dall'intervento, è stata associata a prognosi sfavorevole e suggerisce la presenza di una malattia biologicamente aggressiva già al momento della resezione (115). Questo dato rafforza la necessità di identificare, già nella fase preoperatoria o

immediatamente postoperatoria, i pazienti a maggiore rischio di ripresa di malattia, al fine di personalizzare la sorveglianza e le eventuali strategie terapeutiche.

Il risultato centrale della presente analisi riguarda il CA 19-9 preoperatorio. A differenza delle variabili istopatologiche, disponibili solo dopo l'intervento, il CA 19-9 è un biomarcatore valutabile già nella fase preoperatoria e può quindi contribuire alla stratificazione del rischio prima della decisione terapeutica. Nel nostro studio, il CA 19-9 log-trasformato si è confermato indipendentemente associato sia alla OS sia alla RFS, suggerendo che esso possa riflettere non soltanto il carico tumorale, ma anche una maggiore aggressività biologica della neoplasia. Questo risultato appare biologicamente plausibile. Livelli elevati di CA 19-9 sono stati associati a una maggiore probabilità di malattia multifocale, interessamento linfonodale, invasione vascolare e presenza di micrometastasi non identificabili con gli attuali strumenti di imaging. In tale prospettiva, il CA 19-9 potrebbe rappresentare non solo un indicatore del burden tumorale macroscopico, ma anche un surrogato di malattia sistemica subclinica e di comportamento biologico più aggressivo, contribuendo a spiegare il suo impatto sia sulla sopravvivenza globale sia sul rischio di recidiva dopo resezione epatica (15,120).

Il valore prognostico del CA 19-9 preoperatorio nel colangiocarcinoma resecabile è stato confermato dalla recente meta-analisi di Wang et al. (121), nella quale livelli elevati del marcatore risultavano associati a una sopravvivenza significativamente peggiore dopo chirurgia. Gli autori hanno inoltre evidenziato l'eterogeneità delle soglie utilizzate nei diversi studi, sottolineando la difficoltà di definire una soglia universalmente applicabile. Nel contesto specifico dell'iCCA resecato, He et al. (122) hanno proposto un cut-off di 200 U/mL, superiore al limite comunemente utilizzato di 37 U/mL, dimostrandone una migliore capacità di stratificazione prognostica.

Nella nostra coorte, l'analisi esplorativa ha identificato una soglia più elevata, pari a 614 U/mL. I pazienti con CA 19-9 superiore a tale valore presentavano una sopravvivenza globale significativamente inferiore; applicando la stessa soglia alla RFS, mostravano anche una sopravvivenza libera da recidiva peggiore. La differenza rispetto al cut-off riportato da He et al. può dipendere dalle caratteristiche clinico-patologiche della popolazione, dalla distribuzione dei valori del marcatore, dall'endpoint considerato e dal metodo statistico utilizzato. Pertanto, il cut-off di 614 U/mL deve essere interpretato

come dato esplorativo, derivato dalla presente casistica, e necessita di validazione esterna prima di un eventuale impiego nella pratica clinica.

Un secondo elemento rilevante è l'invasione perineurale (PNI), un marker istologico di aggressività tumorale che, nel nostro studio, è risultato indipendentemente associato a una peggiore sopravvivenza globale, mostrando inoltre una tendenza sfavorevole anche per la RFS. Il ruolo prognostico sfavorevole della PNI, già descritto da Shirai et al. (123), è stato confermato più recentemente da Wei et al. (124) in uno studio multicentrico su 1095 pazienti sottoposti a resezione curativa per iCCA, nel quale l'invasione perineurale è risultata indipendentemente associata sia a peggiore sopravvivenza libera da malattia sia a ridotta sopravvivenza globale (125–127). Sebbene non sia disponibile nella fase preoperatoria, la PNI può contribuire alla stratificazione postoperatoria del rischio, orientando l'intensità del follow-up e la discussione multidisciplinare sull'eventuale trattamento adiuvante.

Nel nostro studio il TBS ha mostrato una significativa associazione con la prognosi nelle analisi univariate, ma ha perso significatività nei modelli multivariati. Questo risultato suggerisce che la semplice estensione anatomica della malattia, pur mantenendo un ruolo prognostico rilevante, potrebbe non essere sufficiente a spiegare da sola l'evoluzione clinica dei pazienti. Al contrario, variabili maggiormente correlate alla biologia tumorale, quali il CA 19-9 e l'invasione perineurale, sembrano esercitare un impatto prognostico più marcato. In questo senso, i nostri risultati supportano una visione integrata della stratificazione prognostica dell'iCCA, nella quale la valutazione morfologica della malattia dovrebbe essere interpretata insieme a indicatori di aggressività biologica (128,129).

La terapia adiuvante è risultata associata a una peggiore RFS all'analisi univariata, senza tuttavia confermarsi significativa nel modello multivariato. Tale dato deve essere interpretato con cautela e non può essere considerato indicativo di un effetto sfavorevole del trattamento. Più verosimilmente, riflette un fenomeno di *confounding by indication*: nei contesti retrospettivi, i pazienti candidati a terapia adiuvante sono spesso quelli con caratteristiche tumorali più aggressive o con maggiore rischio clinico-patologico di recidiva. Lo studio BILCAP ha supportato l'impiego della capecitabina come trattamento adiuvante nei tumori biliari resecati, soprattutto nelle analisi per protocollo e di sensibilità (130). Pertanto, i nostri dati non consentono di valutare l'efficacia della terapia adiuvante,

ma confermano la necessità di interpretare il trattamento postoperatorio alla luce della selezione clinica dei pazienti (130,131).

Un aspetto particolarmente interessante emerso dalla presente esperienza è che i principali fattori prognostici indipendenti identificati risultano maggiormente correlati alla biologia tumorale rispetto alla sola estensione anatomica della malattia. Tale osservazione suggerisce che, nei pazienti candidati a resezione epatica per iCCA, la valutazione della resecabilità dovrebbe essere progressivamente affiancata da una più accurata caratterizzazione biologica del tumore. Nel trattamento dell'iCCA, l'obiettivo non dovrebbe essere soltanto stabilire se una resezione sia tecnicamente possibile, ma comprendere se essa sia oncologicamente ragionevole nel singolo paziente. In questa prospettiva, marcatori preoperatori come il CA 19-9 potrebbero contribuire a identificare pazienti nei quali considerare strategie più intensive, come una stadiazione preoperatoria più approfondita, un eventuale trattamento sistemico preoperatorio o un follow-up postoperatorio più ravvicinato. Allo stesso modo, fattori istopatologici come l'invasione perineurale possono aiutare a ridefinire il rischio dopo l'intervento e a guidare la gestione multidisciplinare postoperatoria.

Nel complesso, i nostri risultati supportano una visione sempre più personalizzata della gestione dell'iCCA resecabile. La chirurgia rimane il cardine terapeutico nei pazienti candidabili a resezione, ma la sola radicalità tecnica non è sufficiente a garantire un outcome favorevole. L'integrazione tra biomarcatori preoperatori, burden tumorale e fattori istopatologici potrebbe consentire una stratificazione prognostica più accurata e una migliore selezione delle strategie perioperatorie, con l'obiettivo di adattare il trattamento non solo all'estensione anatomica della malattia, ma anche alla sua biologia.

Il presente studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, si tratta di un'analisi retrospettiva monocentrica, con possibili limitazioni legate alla raccolta dei dati e alla presenza di informazioni mancanti. Inoltre, la popolazione analizzata comprende esclusivamente pazienti sottoposti a resezione epatica con intento curativo, in accordo con l'obiettivo dello studio; pertanto, i risultati devono essere interpretati come riferiti a una coorte chirurgica selezionata e non sono direttamente generalizzabili ai pazienti con iCCA non resecabile o trattati esclusivamente con terapia sistemica.

Un ulteriore limite è rappresentato dall'ampio periodo di osservazione incluso nello studio. Nel corso degli anni si sono infatti evoluti i percorsi diagnostici, le strategie

chirurgiche e le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento dell'iCCA. Sebbene tale aspetto possa aver introdotto una certa eterogeneità nella popolazione analizzata, esso riflette al contempo la reale evoluzione della pratica clinica in un centro epatobiliare ad alto volume. Un ulteriore limite è rappresentato dalla numerosità campionaria relativamente contenuta, legata alla rarità della patologia e alla selezione dei soli pazienti sottoposti a chirurgia con intento curativo. Alcune analisi sono state condotte su sottogruppi di pazienti con dati completi, come nel caso del CA 19-9 preoperatorio e del modello multivariato per la RFS, riducendo la numerosità effettiva delle popolazioni analizzate.

Infine, il cut-off di CA 19-9 pari a 614 U/mL, identificato mediante *maximally selected rank statistics*, deriva dalla presente coorte e deve essere considerato un risultato esplorativo, non validato esternamente. Nonostante questi limiti, lo studio presenta alcuni punti di forza. La popolazione analizzata deriva da una coorte consecutiva di pazienti trattati presso un Centro epatobiliopancreatico ad alto volume, con esperienza specifica nella chirurgia epatica maggiore e nel trattamento multidisciplinare delle neoplasie primitive del fegato. Inoltre, la revisione dettagliata del database prospettico del reparto, integrata con l'analisi della documentazione clinica, chirurgica, anatomopatologica, oncologica e di follow-up, ha permesso di raccogliere un ampio numero di variabili clinicamente rilevanti. Un ulteriore punto di forza è rappresentato dall'analisi separata della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da recidiva, che consente di distinguere i fattori associati alla mortalità da quelli più strettamente correlati alla recidiva tumorale. Infine, l'integrazione tra biomarcatori preoperatori, in particolare il CA 19-9, caratteristiche del burden tumorale e fattori istopatologici, come l'invasione perineurale, offre una lettura più completa del rischio oncologico dopo resezione epatica per iCCA e può contribuire alla costruzione di strategie di gestione più personalizzate.

CAPITOLO 4: CONCLUSIONI

Il colangiocarcinoma intraepatico si conferma una neoplasia complessa, aggressiva e gravata da un elevato rischio di recidiva anche dopo resezione epatica con intento curativo. Nella nostra esperienza monocentrica, gli outcome oncologici osservati risultano complessivamente in linea con le principali casistiche riportate in letteratura: la chirurgia rimane il trattamento di riferimento nei pazienti selezionati, ma da sola non sempre è sufficiente a garantire un controllo duraturo della malattia.

Il dato più rilevante emerso dallo studio riguarda il ruolo del CA 19-9 preoperatorio. Questo marcatore, facilmente disponibile già prima dell'intervento, si è dimostrato indipendentemente associato sia alla sopravvivenza globale sia alla sopravvivenza libera da recidiva, confermandosi uno strumento potenzialmente utile per identificare i pazienti a maggiore rischio oncologico. L'identificazione esplorativa di un cut-off pari a 614 U/mL ha permesso di distinguere un sottogruppo di pazienti con prognosi particolarmente sfavorevole; tuttavia, tale soglia deve essere interpretata con cautela e necessita di validazione in casistiche esterne.

Accanto al CA 19-9, anche l'invasione perineurale si è confermata un importante indicatore di aggressività biologica. La sua presenza all'esame istologico definitivo si associa a una peggiore sopravvivenza globale e suggerisce un profilo tumorale più sfavorevole, meritevole di particolare attenzione nel follow-up e nella valutazione multidisciplinare postoperatoria.

Nel complesso, i risultati di questo studio sottolineano come la prognosi dei pazienti con colangiocarcinoma intraepatico resecato non dipenda soltanto dall'estensione anatomica della malattia, ma anche dalla sua biologia. Integrare marcatori preoperatori, come il CA 19-9, con caratteristiche istopatologiche, come l'invasione perineurale, potrebbe consentire una stratificazione del rischio più accurata e una gestione realmente personalizzata del paziente.

Saranno necessari ulteriori studi prospettici e multicentrici per confermare questi risultati, validare il cut-off individuato e costruire modelli prognostici più solidi. L'obiettivo futuro dovrà essere quello di andare oltre la sola resecabilità tecnica, orientandosi verso una valutazione più completa del rischio oncologico, capace di guidare in modo più preciso le strategie terapeutiche e di sorveglianza nei pazienti con iCCA resecabile.

CAPITOLO 5: INDICE DELLE ABBREVIAZIONI

- AFP:** alfa-fetoproteina
- AJCC:** *American Joint Committee on Cancer*
- ALPPS:** *Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*
- ALR:** *Anatomical Liver Resection*, resezione epatica anatomica
- ASA:** *American Society of Anesthesiologists*
- BiIN:** *Biliary Intraepithelial Neoplasia*, neoplasia intraepiteliale biliare
- BMI:** *Body Mass Index*, indice di massa corporea
- CA 19-9:** antigene carboidratico 19-9
- CAP:** *College of American Pathologists*
- CCA:** colangiocarcinoma
- CCI:** *Charlson Comorbidity Index*
- CEA:** antigene carcinoembrionario
- cHCC-CCA:** carcinoma combinato epatocellulare-colangiocarcinoma
- CLC:** colangiolocarcinoma
- dCCA:** colangiocarcinoma distale
- DDLT:** *Deceased Donor Liver Transplantation*, trapianto di fegato da donatore deceduto
- DNA:** acido desossiribonucleico
- DVE:** *Double Vein Embolization*, embolizzazione combinata portale ed epatica
- DWI:** *Diffusion-Weighted Imaging*, imaging pesato in diffusione
- eCCA:** colangiocarcinoma extraepatico
- EASL:** *European Association for the Study of the Liver*
- EASL-ILCA:** *European Association for the Study of the Liver – International Liver Cancer Association*
- EBV:** virus di Epstein-Barr
- EGFR:** *Epidermal Growth Factor Receptor*
- ENS-CCA:** *European Network for the Study of Cholangiocarcinoma*
- ERCP:** colangiopancreatografia retrograda endoscopica
- ESMO:** *European Society for Medical Oncology*
- FA:** fosfatasi alcalina
- FDG:** fluorodesossiglucosio

FGFR2: *Fibroblast Growth Factor Receptor 2*

FLR: *Future Liver Remnant*, volume epatico residuo futuro

GEMOX: gemcitabina-oxaliplatino

GOLP: gemcitabina-oxaliplatino, toripalimab e lenvatinib

γ-GT: gamma-glutamyltransferasi

HAI: *Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy*, chemioterapia per infusione arteriosa epatica

HBsAg: antigene di superficie del virus dell'epatite B

HBV: virus dell'epatite B

HCC: *Hepatocellular Carcinoma*, carcinoma epatocellulare

HCV: virus dell'epatite C

HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

HPB: epatobiliopancreatico

HR: *Hazard Ratio*

HVE: *Hepatic Vein Embolization*, embolizzazione della vena epatica

IBD: *Inflammatory Bowel Disease*, malattie infiammatorie croniche intestinali

IC 95%: intervallo di confidenza al 95%

iCCA: *Intrahepatic Cholangiocarcinoma*, colangiocarcinoma intraepatico

IDH1/2: *Isocitrate Dehydrogenase 1/2*

IG: *Intraductal-Growing*, pattern di crescita intraduttale

ILCA: *International Liver Cancer Association*

IPMN: *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm*, neoplasia papillare mucinosa intraduttale

IPNB: *Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct*, neoplasia papillare intraduttale delle vie biliari

ITPN: *Intraductal Tubulopapillary Neoplasm*, neoplasia tubulo-papillare intraduttale

JAK-STAT: *Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription*

LDLT: *Living Donor Liver Transplantation*, trapianto di fegato da donatore vivente

LI-RADS: *Liver Imaging Reporting and Data System*

LNR: *Lymph Node Ratio*, rapporto linfonodale

LR: *Liver Resection*, resezione epatica

LT: *Liver Transplantation*, trapianto di fegato

LVD: *Liver Venous Deprivation*

MCN: *Mucinous Cystic Neoplasm*, neoplasia cistica mucinosa

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

MET: *Mesenchymal-Epithelial Transition Factor*

MF: *Mass-Forming*, pattern di crescita mass-forming

MILS: *Minimally Invasive Liver Surgery*, chirurgia epatica mini-invasiva

MWA: *Microwave Ablation*, termoablazione a microonde

NAFLD: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, steatosi epatica non alcolica

NASH: *Non-Alcoholic Steatohepatitis*, steatoepatite non alcolica

NDD: diagnosi non definita

N+: presenza di metastasi linfonodali

N0/N1/Nx: categorie dello stato linfonodale patologico secondo classificazione TNM

OS: *Overall Survival*, sopravvivenza globale

PBGs: *Peribiliary Glands*, ghiandole peribiliari

pCCA: colangiocarcinoma perilare

PET/TC: tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata

PHLF: *Post-Hepatectomy Liver Failure*, insufficienza epatica post-epatectomia

PI: *Periductal-Infiltrating*, pattern di crescita periduttale-infiltrante

PI3K-AKT-mTOR: via di segnalazione fosfatidilinositolo 3-chinasi/AKT/mTOR

PNI: *Perineural Invasion*, invasione perineurale

PSC: colangite sclerosante primitiva

PVE: *Portal Vein Embolization*, embolizzazione portale

PVL: *Portal Vein Ligation*, legatura portale

Q1–Q3: primo e terzo quartile

R0: resezione con margini microscopicamente negativi

R1: resezione con margine microscopicamente positivo o distanza tumore-margine ≤ 1 mm

R2: resezione con residuo tumorale macroscopico

RAS-MAPK: via di segnalazione RAS/MAPK

REILD: *Radioembolization-Induced Liver Disease*, epatopatia radioindotta da radioembolizzazione

RFA: *Radiofrequency Ablation*, termoablazione con radiofrequenza

RFS: *Recurrence-Free Survival*, sopravvivenza libera da recidiva
RM: risonanza magnetica
SBRT: *Stereotactic Body Radiotherapy*, radioterapia stereotassica corporea
SIRT: *Selective Internal Radiation Therapy*, radioterapia interna selettiva
TACE: *Transarterial Chemoembolization*, chemioembolizzazione transarteriosa
TARE: *Transarterial Radioembolization*, radioembolizzazione transarteriosa
TBS: *Tumor Burden Score*
TC: tomografia computerizzata
TNM: *Tumor, Node, Metastasis*
UICC: *Union for International Cancer Control*
WHO: *World Health Organization*, Organizzazione Mondiale della Sanità

CAPITOLO 6: BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* maggio 2016;13(5):261–80. doi:10.1038/nrgastro.2016.51
2. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* settembre 2020;17(9):557–88. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
3. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *The Lancet.* giugno 2014;383(9935):2168–79. doi:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
4. Alvaro D, Hassan C, Cardinale V, Carpino G, Fabris L, Gringeri E, et al. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma – Part I: Classification, diagnosis and staging. *Digestive and Liver Disease.* 1 novembre 2020;52(11):1282–93. doi:10.1016/j.dld.2020.06.045
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th edition. Cham: Springer; 2017. doi:10.1007/978-3-319-40618-3
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017.
7. Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology.* febbraio 2025;51(2):107064. doi:10.1016/j.ejso.2023.107064
8. Choi JH, Ro JY. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: An Update on Pathology and Diagnostic Approach. *Biomedicines.* 29 luglio 2022;10(8):1826. Located at: PubMed; 36009374. doi:10.3390/biomedicines10081826
9. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver International.* maggio 2019;39(S1):19–31. doi:10.1111/liv.14095
10. Bergquist A, Von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* aprile 2015;29(2):221–32. doi:10.1016/j.bpg.2015.02.003
11. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology.* gennaio 2020;72(1):95–103. doi:10.1016/j.jhep.2019.09.007

12. Prueksapanich P, Piyachaturawat P, Aumpansub P, Ridditid W, Chaiteerakij R, Rerknimitr R. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer. *Gut and Liver*. 15 maggio 2018;12(3):236–45. doi:10.5009/gnl17102
13. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. luglio 2011;54(1):173–84. doi:10.1002/hep.24351
14. Kam AE, Masood A, Shroff RT. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1 novembre 2021;6(11):956–69. doi:10.1016/S2468-1253(21)00171-0
15. Alvaro D, Gores GJ, Walicki J, Hassan C, Sapisochin G, Komuta M, et al. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. luglio 2023;79(1):181–208. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.010
16. Huai JP, Ding J, Ye XH, Chen YP. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Cholangiocarcinoma: Evidence from a Meta-analysis of Population-based Studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 30 aprile 2014;15(8):3477–82. doi:10.7314/APJCP.2014.15.8.3477
17. Søreide K, Körner H, Havnen J, Søreide JA. Bile duct cysts in adults. *British Journal of Surgery*. 1 dicembre 2004;91(12):1538–48. doi:10.1002/bjs.4815
18. Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, Kenmochi T, Nakagohri T, Ochiai T. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery*. novembre 1999;126(5):939–44. doi:10.1016/S0039-6060(99)70036-X
19. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. luglio 2012;57(1):69–76. doi:10.1016/j.jhep.2012.02.022
20. Li M, Li J, Li P, Li H, Su T, Zhu R, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *J of Gastro and Hepatol*. ottobre 2012;27(10):1561–8. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07207.x
21. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duengngai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. maggio 2014;21(5):301–8. doi:10.1002/jhbp.62
22. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. gennaio 2018;15(1):11–20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
23. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Fujimoto Y, et al. Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on

Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* aprile 2017;24(4):1037–45. doi:10.1245/s10434-016-5668-3

24. Merath K, Mehta R, Hyer JM, Bagante F, Sahara K, Alexandrescu S, et al. Impact of body mass index on tumor recurrence among patients undergoing curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma- a multi-institutional international analysis. *European Journal of Surgical Oncology.* giugno 2019;45(6):1084–91. doi:10.1016/j.ejso.2019.03.004
25. Farioli A, Straif K, Brandi G, Curti S, Kjaerheim K, Martinsen JI, et al. Occupational exposure to asbestos and risk of cholangiocarcinoma: a population-based case–control study in four Nordic countries. *Occup Environ Med.* marzo 2018;75(3):191–8. doi:10.1136/oemed-2017-104603
26. European Association for the Study of the Liver, Marzioni M, Maroni L, Aabakken L, Carpino G, Groot Koerkamp B, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology.* 1 luglio 2025;83(1):211–38. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.007
27. Banales JM, Rodrigues PM, Affò S, Andersen JB, Aspichueta P, Boulter L, et al. Cholangiocarcinoma 2026: status quo, unmet needs and priorities. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2026. Located at: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/338513>. doi:10.1038/s41575-025-01153-w
28. Morphology of the Liver. *Ann Intern Med.* 1 febbraio 1970;72(2):296–296. doi:10.7326/0003-4819-72-2-296_1
29. Carpino G, Cardinale V, Renzi A, Hov JR, Berloco PB, Rossi M, et al. Activation of biliary tree stem cells within peribiliary glands in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology.* 1 novembre 2015;63(5):1220–8. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.018
30. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goepfert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver International.* maggio 2019;39(S1):7–18. doi:10.1111/liv.14093
31. Komuta M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: histological diversity and the role of the pathologist. *Journal of Liver Cancer.* 3 gennaio 2024;24(1):17–22. doi:10.17998/jlc.2023.12.11
32. Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*; Vol 6, No 1 (February 20, 2017): Hepatobiliary Surgery and Nutrition (Special Focus on Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Part I) [Internet]. 2016 [citato 1 gennaio 2016]. Disponibile su: <https://hbsn.amegroups.org/article/view/12734>
33. Ikeda H, Xu J, Sasaki M, Harada K, Sato Y, Nakanuma Y. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World Journal of Hepatology.* 27 dicembre 2010;2(12):419–27. doi:10.4254/wjh.v2.i12.419

34. Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1 aprile 2015;29(2):277–93. doi:10.1016/j.bpg.2015.02.006
35. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 1 gennaio 2020;76(2):182–8. doi:10.1111/his.13975
36. Choi JH, Thung SN. Recent Advances in Pathology of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers*. 2024;16(8):1537. doi:10.3390/cancers16081537
37. Aishima S, Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 1 febbraio 2015;22(2):94–100. doi:10.1002/jhbp.154
38. Ikeda H, Xu J, Sasaki M, Harada K, Sato Y, Nakanuma Y. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World Journal of Hepatology*. 27 dicembre 2010;2(12):419–27. doi:10.4254/wjh.v2.i12.419
39. Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* [Internet]. 2012;55(6). Disponibile su: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2012/06000/histological_diversity_in_cholangiocellular.25.aspx
40. Komuta M, Spee B, Borght SV, De Vos R, Verslype C, Aerts R, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology* [Internet]. 2008;47(5). Disponibile su: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2008/05000/clinicopathological_study_on_cholangiolocellular.14.aspx
41. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. Vol. 1. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO Classification of Tumours).
42. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Intrahepatic Bile Ducts [Version 4.3.0.0] [Internet]. Northfield, IL: College of American Pathologists; giugno 2025. Disponibile su: https://documents.cap.org/documents/New-Cancer-Protocols-June-2025/BileDuctIH_4.3.0.0.REL_CAPCP.pdf
43. Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Modern Pathology*. 1 giugno 2007;20(6):701–9. doi:10.1038/modpathol.3800788
44. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Precancerous Bile Duct Pathology in End-stage Primary Sclerosing Cholangitis, With and Without

Cholangiocarcinoma. The American Journal of Surgical Pathology [Internet]. 2010;34(1). Disponibile su:
https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2010/01000/precancerous_bile_duct_pathology_in_end_stage.4.aspx

45. Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* [Internet]. 2006;44(5). Disponibile su:
https://journals.lww.com/hep/fulltext/2006/11000/biliary_papillary_tumors_share_pathological.29.aspx
46. Schlitter AM, Jang KT, Klöppel G, Saka B, Hong SM, Choi H, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the bile ducts: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 20 cases. *Modern Pathology*. 1 settembre 2015;28(9):1249–64. doi:10.1038/modpathol.2015.61
47. Nakanuma Y, Jang KT, Fukushima N, Furukawa T, Hong SM, Kim H, et al. A statement by the Japan-Korea expert pathologists for future clinicopathological and molecular analyses toward consensus building of intraductal papillary neoplasm of the bile duct through several opinions at the present stage. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 1 marzo 2018;25(3):181–7. doi:10.1002/jhbp.532
48. Nakanuma Y, Basturk O, Esposito I, Klimstra DS, Komuta M, Zen Y. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, curatore. *WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours*. 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2019. p. 279–82.
49. Hoang MP, Murakata LA, Katabi N, Henson DE, Albores-Saavedra J. Invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Modern Pathology*. 2002;15:1251–8.
50. Zen Y, Pedica F, Patcha VR, Capelli P, Zamboni G, Casaril A, et al. Mucinous cystic neoplasms of the liver: a clinicopathological study and comparison with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Modern Pathology*. 1 agosto 2011;24(8):1079–89. doi:10.1038/modpathol.2011.71
51. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 1 giugno 2014;60(6):1268–89. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.021
52. Liang B, Zhong L, He Q, Wang S, Pan Z, Wang T, et al. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*. 2015;21:3555–63. doi:10.12659/MSM.895040
53. Wannhoff A, Hov JR, Folseraas T, Rupp C, Friedrich K, Anmarkrud JA, et al. FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of

- cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2013;59(6):1278–84. doi:10.1016/j.jhep.2013.08.005
54. Vij K, Wang HL. Aberrant expression of alpha-fetoprotein in intrahepatic cholangiocarcinoma: an exceptional occurrence. *International Journal of Surgical Pathology*. 2008;16(2):194–8. doi:10.1177/1066896907304519
55. Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated alpha-fetoprotein: differential diagnosis. *Clinics in Liver Disease*. maggio 2015;19(2):309–23. doi:10.1016/j.cld.2015.01.005
56. Ringe KI, Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(2):253–65. doi:10.1016/j.bpg.2015.02.004
57. Lee DH, Lee JM. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *European Journal of Radiology*. 2017;95:349–61. doi:10.1016/j.ejrad.2017.08.030
58. Cao J, Srinivas-Rao S, Mroueh N, Anand R, Kongboonvijit S, Sertic M, et al. Cholangiocarcinoma imaging: from diagnosis to response assessment. *Abdominal Radiology*. 2024;49:1699–715. doi:10.1007/s00261-024-04267-y
59. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009;29(3):683–700. doi:10.1148/rg.293085729
60. Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Nishie A, Hirakawa M, et al. Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology*. 2006;238(1):150–5. doi:10.1148/radiol.2381041765
61. Kim SA, Lee JM, Lee KB, Kim SH, Yoon SH, Han JK, et al. Intrahepatic Mass-forming Cholangiocarcinomas: Enhancement Patterns at Multiphasic CT, with Special Emphasis on Arterial Enhancement Pattern—Correlation with Clinicopathologic Findings. *Radiology*. luglio 2011;260(1):148–57. doi:10.1148/radiol.11101777
62. Yeo CT, MacDonald A, Ungi T, Lasso A, Jalink D, Zevin B, et al. Utility of 3D Reconstruction of 2D Liver Computed Tomography/Magnetic Resonance Images as a Surgical Planning Tool for Residents in Liver Resection Surgery. *Journal of Surgical Education*. 2018;75(3):792–7. doi:10.1016/j.jsurg.2017.07.031
63. Kang JG, Chung T, Kim DK, Rhee H. Imaging findings of intrahepatic cholangiocarcinoma for prognosis prediction and treatment decision-making: a narrative review. *Ewha Medical Journal*. 31 ottobre 2024;47(4):e66. Located at: PubMed; 40703995. doi:10.12771/emj.2024.e66
64. Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, Han JK, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography

versus MDCT with direct cholangiography. *AJR American Journal of Roentgenology*. febbraio 2008;190(2):396–405. Located at: PubMed. doi:10.2214/AJR.07.2310

65. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. luglio 2006;45(1):43–50. Located at: PubMed; 16690156. doi:10.1016/j.jhep.2006.03.009
66. Jadvar H, Henderson RW, Conti PS. [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography-computed tomography in recurrent and metastatic cholangiocarcinoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*. marzo 2007;31(2):223–8. Located at: PubMed; 17414758. doi:10.1097/01.rct.0000237811.88251.d7
67. Fong ZV, Brownlee SA, Qadan M, Tanabe KK. The Clinical Management of Cholangiocarcinoma in the United States and Europe: A Comprehensive and Evidence-Based Comparison of Guidelines. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(5):2660–74. doi:10.1245/s10434-021-09671-y
68. Wu JS, Feng JL, Zhu RD, Liu SG, Zhao DW, Li N. Histopathological characteristics of needle core biopsy and surgical specimens from patients with solitary hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019;11:404–15. doi:10.4251/wjgo.v11.i5.404
69. Adam SZ, Parthasarathy S, Miller FH. Intrahepatic cholangiocarcinomas mimicking other lesions. *Abdominal Imaging*. 2015;40:2345–54. doi:10.1007/s00261-015-0480-2
70. Mueller C, Waldburger N, Stampfl U, Kauczor HU, Schirmacher P, Sommer CM. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma revisited. *Gut*. 2018;67:991–3. doi:10.1136/gutjnl-2017-314981
71. Joo I, Lee JM, Lee SM, Lee JS, Park JY, Han JK. Diagnostic accuracy of liver imaging reporting and data system (LI-RADS) v2014 for intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas in patients with chronic liver disease on gadoteric acid-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;44:1330–8. doi:10.1002/jmri.25287
72. Kim DW, Kim SY, Kang HJ, Kang JH, Lee SS, Shim JH. Diagnostic performance of ultrasonography-guided core-needle biopsy according to MRI LI-RADS diagnostic categories. *Ultrasonography*. 2021;40:387–97. doi:10.14366/usg.20110
73. Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, Albazaz R, Manoharan P, Pereira SP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut*. gennaio 2024;73(1):16–46. doi:10.1136/gutjnl-2023-330029

74. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. settembre 2011;8(9):512–22. doi:10.1038/nrgastro.2011.131
75. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. New York, NY: Springer; 2010. doi:10.1007/978-0-387-88441-7
76. Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chinese Clinical Oncology*. 2018;7(5):52. doi:10.21037/cco.2018.07.03
77. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surgery*. 2014;149(6):565–74. doi:10.1001/jamasurg.2013.5137
78. Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Takayama T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer*. 1 novembre 2001;92(9):2374–83. doi:10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2374::AID-CNCR1585>3.0.CO;2-L
79. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2003;10(4):288–91. doi:10.1007/s00534-002-0732-8
80. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 2014;60:1268–89. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.021
81. Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, Droz Dit Busset M, Sapisochin G. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. febbraio 2020;72(2):364–77. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.020
82. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 1 giugno 2014;149(6):565. doi:10.1001/jamasurg.2013.5137
83. Doussot A, Groot-Koerkamp B, Wiggers JK, Chou J, Gonen M, DeMatteo RP, et al. Outcomes after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: External Validation and Comparison of Prognostic Models. *Journal of the American College of Surgeons*. agosto 2015;221(2):452–61. Located at: PubMed; 26206643. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.009
84. Cillo U, Fondevila C, Donadon M. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver International*. 2019;39(Suppl 1):143–55. Located at: PubMed. doi:10.1111/liv.14089
85. ESMO Guidelines Committee, Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for

diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 1 febbraio 2023;34(2):127–40. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.506

86. Bilhim T, Böning G, Guiu B, Luz JH, Denys A. CIRSE Standards of Practice on Portal Vein Embolization and Double Vein Embolization/Liver Venous Deprivation. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. agosto 2024;47(8):1025–36. Located at: PubMed; 38884781. doi:10.1007/s00270-024-03743-8
87. Serenari M, Zanello M, Schadde E, Toschi E, Ratti F, Gringeri E. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012-2014. *HPB*. maggio 2016;18(5):419–27. Located at: PubMed. doi:10.1016/j.hpb.2015.12.010
88. Neuzillet C, Decraecker M, Larrue H, Ntanda-Nwandji LC, Barbier L, Barge S, et al. Management of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas: Guidelines of the French Association for the Study of the Liver (AFL). *Liver International*. 1 ottobre 2024;44(10):2517–37. doi:10.1111/liv.15948
89. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB*. agosto 2015;17(8):669–80. Located at: PubMed. doi:10.1111/hpb.12441
90. Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson; 1957.
91. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB*. 1 gennaio 2000;2(3):333–9. doi:10.1016/S1365-182X(17)30755-4
92. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. The Tokyo 2020 terminology of liver anatomy and resections: Updates of the Brisbane 2000 system. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. gennaio 2022;29(1):6–15. Located at: PubMed. doi:10.1002/jhbp.1091
93. Nagino M, DeMatteo RP, Lang H, Cherqui D, Malago M, Kawakatsu S, et al. Proposal of a New Comprehensive Notation for Hepatectomy: The «New World» Terminology. *Annals of Surgery*. 1 luglio 2021;274(1):1–3. Located at: PubMed; 33630445. doi:10.1097/SLA.0000000000004808
94. van Keulen AM, Büttner S, Erdmann JI, Hagendoorn J, Hoogwater FJH, IJzermans JNM, et al. Major complications and mortality after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. aprile 2023;173(4):973–82. Located at: PubMed; 36577599. doi:10.1016/j.surg.2022.11.027
95. Jiang C, Hou GM, Zhang ZH, Qiang ZY, Wang HC, Zhou J, et al. Anatomic versus nonanatomic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. gennaio 2025;111(1):1440–53. Located at: PubMed; 40053809. doi:10.1097/JS9.0000000000002134

96. Berardi G, Risi L, Muttillio EM, Aliseda D, Colasanti M, Ettorre GM, et al. Anatomic Versus Non-anatomic Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. dicembre 2024;31(13):9170–82. Located at: PubMed; 39251512. doi:10.1245/s10434-024-16121-y
97. Si A, Li J, Yang Z, Xia Y, Yang T, Lei Z, et al. Impact of Anatomical Versus Non-anatomical Liver Resection on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. giugno 2019;26(6):1841–50. Located at: PubMed; 30843164. doi:10.1245/s10434-019-07260-8
98. Kawashima J, Akabane M, Khalil M, Woldeesenbet S, Endo Y, Sahara K, et al. Impact of Tumor Size on the Survival Benefit of Anatomic Versus Non-Anatomic Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 15 aprile 2025;32(8):5637–47. Located at: PubMed; 40232341. doi:10.1245/s10434-025-17270-4
99. Aliseda D, Sapisochin G, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Blanco N, Goh BKP, et al. Association of Laparoscopic Surgery with Improved Perioperative and Survival Outcomes in Patients with Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis from Propensity-Score Matched Studies. *Annals of Surgical Oncology*. agosto 2023;30(8):4888–901. Located at: PubMed; 37115372. doi:10.1245/s10434-023-13498-0
100. de Hondt J, Zwart MJW, Uijterwijk BA, Burchell GL, Görgeç B, Zonderhuis B, et al. Minimally invasive liver surgery for perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surgical Endoscopy*. 10 settembre 2025;39(11):7141–59. Located at: PubMed; 40931102. doi:10.1007/s00464-025-11900-4
101. Zhang XF, Xue F, Dong DH, Weiss M, Popescu I, Marques HP, et al. Number and Station of Lymph Node Metastasis After Curative-intent Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Impact Prognosis. *Annals of Surgery* [Internet]. 2021;274(6). Disponibile su: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2021/12000/number_and_station_of_lymph_node_metastasis_after.419.aspx
102. Fiorentini G, Ratti F, Cipriani F, Palombo D, Catena M, Paganelli M, et al. Minimally invasive approach to intrahepatic cholangiocarcinoma: technical notes for a safe hepatectomy and lymphadenectomy. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2017;2:68. Located at: DOI. doi:10.21037/ales.2017.03.05
103. Pallas D, Campani C, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Seror O, et al. Radiological Loco-Regional Treatments for Cholangiocarcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Liver International*. aprile 2026;46(4):e70585. Located at: PubMed; 41797383. doi:10.1111/liv.70585

104. Shi GM, Huang XY, Liang F, Liang X, Dong R, Ye QH, et al. Neoadjuvant GOLP in Resectable High-Risk Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 5 marzo 2026;394(10):983–95. Located at: PubMed; 41780001. doi:10.1056/NEJMoa2513918
105. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 20 aprile 2019;37(12):1015–27. Located at: PubMed; 30856044. doi:10.1200/JCO.18.02178
106. Akkus E, Lamarca A. Adjuvant chemotherapy compared to observation in resected biliary tract cancers: Survival meta-analysis of phase-III randomized controlled trials. *European Journal of Cancer*. 7 marzo 2025;220:115342. Located at: PubMed; 40101432. doi:10.1016/j.ejca.2025.115342
107. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *Journal of Hepatology*. dicembre 2024;81(6):1040–86. Located at: PubMed; 39487043. doi:10.1016/j.jhep.2024.07.032
108. McMillan RR, Javle M, Kodali S, Saharia A, Mobley C, Heyne K, et al. Survival following liver transplantation for locally advanced, unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *American Journal of Transplantation*. marzo 2022;22(3):823–32. Located at: PubMed; 34856069. doi:10.1111/ajt.16906
109. Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*; Vol 6, No 2 (April 15, 2017): Hepatobiliary Surgery and Nutrition (Special Focus on Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Part II) [Internet]. 2017 [citato 1 gennaio 2017]. Disponibile su: <https://hbsn.amegroups.org/article/view/13610>
110. Wang Y, Alsaraf Y, Bandaru SS, Lyons S, Reap L, Ngo T, et al. Epidemiology, survival and new treatment modalities for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*; Vol 15, No 4 (August 31, 2024): *Journal of Gastrointestinal Oncology* [Internet]. 2024 [citato 1 gennaio 2024]. Disponibile su: <https://jgo.amegroups.org/article/view/89937>
111. Chan KM, Tsai CY, Yeh CN, Yeh TS, Lee WC, Jan YY, et al. Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection: outcome, prognostic factor, and recurrence. *BMC Gastroenterol*. dicembre 2018;18(1):180. doi:10.1186/s12876-018-0912-x
112. Tabrizian P, Jibara G, Hechtman JF, Franssen B, Labow DM, Schwartz ME, et al. Outcomes following resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *HPB*. aprile 2015;17(4):344–51. doi:10.1111/hpb.12359
113. Nassar A, Tzedakis S, Sindayigaya R, Hobeika C, Marchese U, Veziant J, et al. Factors of Early Recurrence After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World j surg*. ottobre 2022;46(10):2459–67. doi:10.1007/s00268-022-06655-1

114. Ardito F, Razionale F, Campisi A, Turgay Ç, Coppola A, Vani S, et al. Very Early Recurrence Following Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Is It Predictable by Clinical Preoperative Factors? ANZ Journal of Surgery. novembre 2025;95(11):2329–37. doi:10.1111/ans.70311
115. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, Moris D, Bagante F, Guglielmi A, et al. Very Early Recurrence After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. JAMA Surg. 1 settembre 2020;155(9):823. doi:10.1001/jamasurg.2020.1973
116. Öztürk NB, Jamil LH. An assessment of risk factors for recurrence and survival for patients undergoing liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. European Journal of Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 2024;36(6). Disponibile su:
https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2024/06000/an_assessment_of_risk_factors_for_recurrence_and.11.aspx
117. Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger B, Koelblinger C, Maresch J, Jakesz R, et al. Lymph node ratio after curative surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma. British Journal of Surgery. 9 luglio 2009;96(8):919–25. Located at: PubMed; 19591163. doi:10.1002/bjs.6654
118. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A New «Metro-ticket» Prognostic Tool for Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. Annals of Surgery. gennaio 2018;267(1):132–41. Located at: PubMed; 27763897. doi:10.1097/SLA.0000000000002064
119. Langella S, Russolillo N, Ossola P, Luzzi AP, Casella M, Lo Tesoriere R, et al. Recurrence after Curative Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: How to Predict the Chance of Repeat Hepatectomy? Journal of Clinical Medicine. 26 giugno 2021;10(13):2820. Located at: PubMed; 34206799. doi:10.3390/jcm10132820
120. Bai S, Shi X, Dai Y, Wang H, Xia Y, Liu J, et al. The preoperative scoring system combining neutrophil/lymphocyte ratio and CA19-9 predicts the long-term prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma patients undergoing curative liver resection. BMC Cancer. 5 settembre 2024;24:1106. Located at: PubMed; 39237882. doi:10.1186/s12885-024-12819-0
121. Wang Z, Shi Y, Xiong G, Han M, Chen X. The prognostic impact of preoperative CA19-9 on resectable cholangiocarcinoma: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Discover Oncology. 2024;15(1):773. Located at: PubMed; 39692970. doi:10.1007/s12672-024-01683-w
122. He C, Zhang Y, Song Y, Wang J, Xing K, Lin X, et al. Preoperative CEA levels are supplementary to CA19-9 levels in predicting prognosis in patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Journal of Cancer. 28 agosto 2018;9(17):3117–28. Located at: PubMed; 30210635. doi:10.7150/jca.25339

123. Shirai K, Ebata T, Oda K, Nishio H, Nagasaka T, Nimura Y, et al. Perineural invasion is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Surgery*. novembre 2008;32(11):2395–402. Located at: PubMed; 18795245. doi:10.1007/s00268-008-9726-2
124. Wei T, Zhang XF, He J. Prognostic impact of perineural invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma: multicentre study. *British Journal of Surgery*. luglio 2022;109(7):610–6. Located at: PubMed. doi:10.1093/bjs/znac098
125. Wang Z, Shi Y, Xiong G, Han M, Chen X. The prognostic impact of preoperative CA19-9 on resectable cholangiocarcinoma: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Discover Oncology*. 18 dicembre 2024;15(1):773. doi:10.1007/s12672-024-01683-w
126. Zhang Z, Zhou Y, Hu K, Wang D, Wang Z, Huang Y. Perineural invasion as a prognostic factor for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection and a potential indication for postoperative chemotherapy: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. dicembre 2020;20(1):270. doi:10.1186/s12885-020-06781-w
127. Zou M, Sheng J, Ruan M, Zhou W, Ye F, Yang G, et al. Perineural invasion confers poorer clinical outcomes in patients with T1/T2 intrahepatic cholangiocarcinoma: a single center, retrospective cohort study. *Journal of Gastrointestinal Oncology*; Vol 14, No 6 (December 27, 2023): *Journal of Gastrointestinal Oncology* [Internet]. 2023 [citato 1 gennaio 2023]. Disponibile su: <https://jgo.amegroups.org/article/view/81732>
128. Fu J, Zheng L, Tang S, Lin K, Zheng S, Bi X, et al. Tumor burden score and carcinoembryonic antigen predict outcomes in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma following liver resection: a multi-institutional analysis. *BMC Cancer*. 20 marzo 2024;24(1):358. doi:10.1186/s12885-024-12091-2
129. Li H, Liu R, Qiu H, Huang Y, Liu W, Li J, et al. Tumor Burden Score Stratifies Prognosis of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Hepatic Resection: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *Front Oncol*. 7 marzo 2022;12:829407. doi:10.3389/fonc.2022.829407
130. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. maggio 2019;20(5):663–73. doi:10.1016/S1470-2045(18)30915-X
131. Malka D, Edeline J. Adjuvant capecitabine in biliary tract cancer: a standard option? *The Lancet Oncology*. 1 maggio 2019;20(5):606–8. doi:10.1016/S1470-2045(19)30022-1