

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

---

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN:  
SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI

CURRICOLO:  
Epatologia e Chirurgia Epatobiliare e Trapiantologica

CICLO: 29°

***SURVIVAL BENEFIT*** DELLA RESEZIONE EPATICA  
NEL COLANGIOCARCINOMA INTRAEPATICO AVANZATO:  
UN'ANALISI DEI DATI DEL SEER (SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END  
RESULTS)

Coordinatore: Ch.mo Prof. Annalisa Angelini  
Supervisore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

Dottorando: Marina Polacco

# Indice

<b>Riassunto</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Capitolo 1: Introduzione</b>	<b>7</b>
1.1 Definizioni	7
1.2 Epidemiologia	7
1.3 Aspetti anatomico-patologici	9
1.4 Fattori di rischio	11
1.5 Stadiazione	12
1.6 Trattamento e prognosi	13
<b>Capitolo 2: Scopo dello studio</b>	<b>15</b>
<b>Capitolo 3: Materiali e metodi</b>	<b>15</b>
<b>Capitolo 4: Risultati</b>	<b>18</b>
<b>Capitolo 5: Discussione</b>	<b>32</b>
<b>Capitolo 6: Conclusioni</b>	<b>35</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>36</b>

# Capitolo 1: Introduzione

## 1.1 Definizioni

Il termine “Colangiocarcinoma” include un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne di origine biliare <sup>(1)</sup>.

Tra i colangiocarcinomi propriamente detti (escludendo quindi le neoplasie originanti dalla colecisti ed i tumori dell’ampolla di Vater) si distinguono, a seconda della sede di origine dall’albero biliare:

- Colangiocarcinomi intraepatici (I-CCA)
- Colangiocarcinomi ilari (precedentemente noti come Tumori di Klatskin)
- Colangiocarcinomi extraepatici

Queste 3 entità patologiche sono state recentemente riconosciute come malattie indipendenti con caratteristiche anatomo-patologiche, molecolari, cliniche, fattori di rischio, trattamenti ed *outcomes* differenti fra loro <sup>(2, 3)</sup>.

Il colangiocarcinoma intraepatico (I-CCA), in particolare, origina dai dotti biliari di II e III ordine e rappresenta circa il 20% di tutti i colangiocarcinomi <sup>(4)</sup>.

E’ ancora considerata una patologia rara (è infatti riconosciuto responsabile del 3% delle neoplasie gastrointestinali maligne a livello mondiale) e costituisce il 10-30% di tutte le neoplasie epatiche primitive; il I-CCA è il secondo tumore maligno del fegato per frequenza, preceduto dal solo epatocarcinoma (HCC) <sup>(5, 6, 7, 8)</sup>.

## 1.2 Epidemiologia

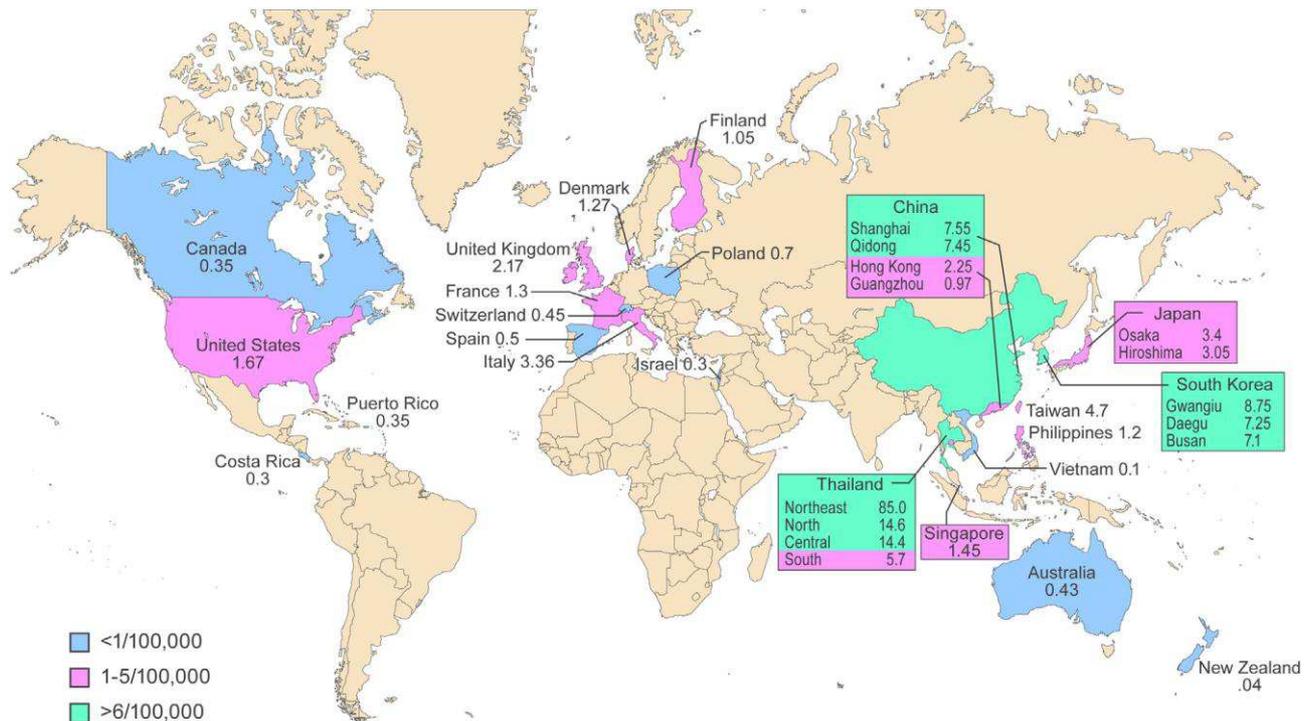
La sua incidenza globale è in progressivo, graduale aumento; si stima che negli Stati Uniti, negli ultimi 30 anni, l’incidenza sia incrementata del 165% <sup>(9, 10)</sup>.

Incrementi simili nell’incidenza sono riportati anche in casistiche provenienti da Europa ed Asia <sup>(11, 12)</sup>. I vari studi hanno dimostrato come tale incremento sia reale e non solo secondario ad una migliore capacità diagnostica <sup>(7, 9, 13, 14, 15)</sup> anche se nessuno dei lavori sopracitati è stato in grado di individuare il meccanismo eziopatogenetico alla base del *trend* epidemiologico <sup>(7)</sup>.

Anche la mortalità per I-CCA è aumentata gradualmente nel corso degli ultimi 20-30 anni, di pari passo con l’aumento dell’incidenza, a testimoniare l’aggressività biologica della

malattia (8, 9).

L'incidenza dell'I-CCA risente di un fattore geografico: i tassi di incidenza maggiori si registrano infatti nel Sud-Est Asiatico (massima incidenza in Thailandia con 80-100 nuovi casi ogni 100.000 abitanti/anno) i minori nei paesi Occidentali ed in particolare in Canada ove si registra un'incidenza minima di soli 0.3 casi/100.000 abitanti (Figura 1) (15).



**Figura 1:** Fattore geografico nell'incidenza del Colangiocarcinoma Intraepatico (da Bridgewater J et al, Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2014 Jun;60(6):1268-89) (1).

E' riconosciuta una diversa incidenza nelle varie razze; la maggior incidenza si trova negli Ispanici (1.22 per 100,000), quella inferiore negli afroamericani (0.3 per 100,000); tale fenomeno è verosimilmente imputabile a diverso genotipo e differenze socio-economiche e culturali tra le varie etnie <sup>(16)</sup>.

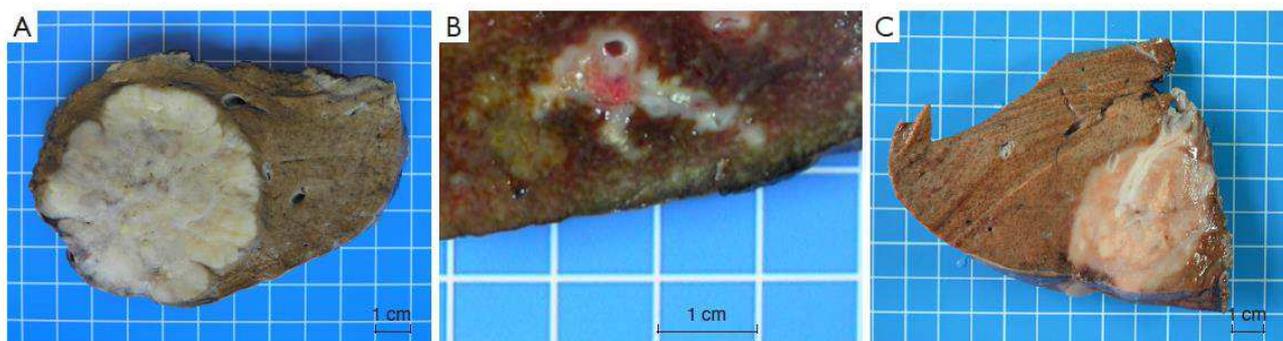
E' raro in pazienti di età inferiore ai 40 anni e colpisce prevalentemente nella fascia di età tra i 50 ed i 70 anni e mostra una lieve tendenza a colpire maggiormente il sesso femminile (1.5 volte più frequente) <sup>(17)</sup>.

Dal punto di vista anatomo-patologico il I-CCA è un adenocarcinoma che origina dai colangiociti dell'epitelio biliare dei dotti intraepatici segmentari, settali, inter-lobulari e duttulari anche se non si esclude una potenziale origine a partire da processi di trans-differenziazione degli epatociti <sup>(18, 19)</sup>.

### 1.3 Aspetti anatomo-patologici

Macroscopicamente si distinguono 3 *pattern* di crescita principali <sup>(4)</sup>:

1. Formante massa (MF): costituito da una massa poli-lobulare non incapsulata e solidamente isolata all'interno del fegato senza connessione macroscopica con un dotto biliare (Figura 2A). E' l'istotipo più diffuso (65% dei I-CCA) e solitamente origina dalla trasformazione maligna dei dotti biliari più distali (III ordine e successivi).
2. Infiltrante peri-duttale (PI): con pattern di crescita tumorale che si diffonde lungo le vie biliari e più precisamente lungo gli spazi portali con stenosi delle vie biliari sede di malattia associati a dilatazione del tratto biliare a monte (Figura 2B). Si presenta nel 6% dei casi; origina più frequentemente dai dotti biliari più prossimali (II ordine).
3. Tipo misto: con caratteristiche proprie di entrambi i pattern di crescita sopracitati (Figura 2C); è il secondo istotipo per frequenza (25%) dopo la variante MF e, come nella variante PI anch'esso origina frequentemente dai dotti biliari di II ordine.



**Figura 2 (A, B, C):** Aspetti macroscopici e profilo di crescita dei principali sottotipi di Colangiocarcinoma Intraepatico (da Vijgen S et al, Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma, Hepatobiliary Surg Nutr. 2017 Feb;6dt L, (1):22-34) <sup>(4)</sup>.

Accanto a questi 3 *pattern*, comunemente accettati, è stata descritta un'ulteriore variante anatomo-patologica, meno rappresentata (4% del totale dei I-CCA), a crescita totalmente intra-duttale (IG) con crescite di aspetto polipoide o papillare intra-luminali. Anche quest'ultima variante istologica, così come le varianti PI e mista, origina prevalentemente dai dotti biliari di II ordine <sup>(20, 21)</sup>.

L'I-CCA può inoltre associarsi a neoplasia papillare non invasiva intra-duttale del canale biliare (IPNB); nelle fasi più avanzate possono verificarsi metastatizzazione intraepatiche con noduli che, con l'accrescimento, tendono alla confluenza ed a distanza con sviluppo di secondarismi ai linfonodi regionali e metastasi polmonari ed ossee <sup>(22)</sup>.

Anche l'aggressività biologica è differente tra questi sottotipi di I-CCA <sup>(23)</sup>: il tipo MF che non invade l'ilo epatico, dopo chirurgia resettiva, ha una prognosi più severa rispetto alla variante PI con una sopravvivenza a 5 anni del 41.2% vs 85.7% ( $p = 0.032$ ). La differenza è probabilmente attribuibile alla lunga fase di asintomaticità della MF rispetto alle varianti PI e IG che sono più frequentemente associate alla presenza di ittero, fibrosi biliare intraepatica e processi colangitici.

Le forme miste MF-PI, benché sottoposte a chirurgia con intento potenzialmente radicale, sono frequentemente associati ad angio-invasione portale e linfatica e pertanto gravate da prognosi peggiore.

La minor potenzialità di invasione linfatica è invece appannaggio della variante IG rispetto agli altri istotipi. (IG: 0%; MF: 16%; MF + PI: 50%; e PI: 66%) <sup>(4)</sup>.

## 1.4 Fattori di rischio

Sebbene il processo di carcinogenesi sia multifattoriale, vari sono i fattori di rischio che son stati implicati nella trasformazione maligna dei biliociti.

Nel modello tradizionale di carcinogenesi, la promozione tumorale si sviluppa in un contesto di flogosi biliare cronica associata o meno a colestasi. Lo stimolo proliferativo cronico e l'abbondanza di citochine pro-infiammatorie, IL-6 in primis, sembrano infatti coinvolti nel processo di mutagenesi e carcinogenesi colangio-cellulare <sup>(24, 25)</sup>.

La gran parte dei fattori di rischio che siano stati evidenziati ricoprire un ruolo nella genesi del colangiocarcinoma intraepatico risultano sovrapponibili con i fattori di rischio già noti nella genesi dell'epatocarcinoma (HCC) che insorge in cirrosi epatica.

Tra i fattori di rischio riconosciuti per I-CCA risultano infatti rivestire un ruolo chiave:

- Cirrosi epatica
- Epatite cronica virale
- Abuso alcolico
- Colangite sclerosante primitiva
- Steatoepatite non alcolica (NASH)
- Sindrome metabolica
- Diabete
- Obesità

Risulta quindi plausibile pensare ad un meccanismo eziopatogenetico e carcinogenetico simile tra l'epato-carcinogenesi e la colangio-carcinogenesi <sup>(1, 26, 27, 28)</sup>.

Per quanto riguarda l'associazione I-CCA - flogosi cronica dell'albero biliare, le anomalie congenite dei dotti biliari (es. Malattia di Caroli), la malattia epatica fibrocistica e la calcolosi intraepatica sembrano essere quelle più frequentemente riscontrate nei pazienti affetti da I-CCA <sup>(9, 13, 14, 17, 29)</sup>.

Anche le infestazioni da *Clonorchis sinensis* ed *Opisthorchis viverrini*, endemici in aree ad elevata incidenza di I-CCA come Thailandia ed in generale il Sud-Est Asiatico (con picchi di incidenza fino a 100 casi per 100.000 abitanti) hanno nella flogosi cronica dell'albero biliare secondaria il meccanismo eziopatogenetico responsabile della carcinogenesi. Si stima che la neoplasia colpisca l'8-10% degli individui cronicamente infetti da tali parassiti <sup>(17)</sup>.

L'esposizione ad alcuni fattori di rischio chimico-ambientali è stata recentemente annoverata fra i fattori di rischio potenzialmente implicati nella patogenesi dell'I-CCA: oltre

ai noti Thorotrast (biossido di Torio), Amianto e Radon studi recenti hanno dimostrato un potenziale potere carcinogenetico anche di 1,2-dicloropropano (1,2-DCP) e di-cloro-metano (DCM), classificati come cancerogeni di gruppo 1 e 2° rispettivamente <sup>(13)</sup>.

Altri fattori di rischio invocati sono il fumo di tabacco e la presenza di retto-colite ulcerosa (ma non la malattia di Crohn) <sup>(28)</sup>.

L'assenza dei suddetti fattori di rischio in circa il 40% dei colangiocarcinomi intraepatici diagnosticati fa tuttavia sospettare la presenza di ulteriori fattori non ancora riconosciuti <sup>(28, 30)</sup>.

### **1.5 Stadiazione:**

Storicamente i sistemi stadiativi utilizzati per la stratificazione prognostica del colangiocarcinoma intraepatico erano mutuati da quelli sviluppati per l'epatocarcinoma, essendo le due malattie considerate appartenere alla categoria dei "tumori epatici primitivi" <sup>(31)</sup>. Le diverse origine cellulare (colangiociti e loro cellule progenitrici *versus* epatociti), epidemiologia, aggressività biologica e conseguente prognosi hanno tuttavia resa necessaria una separazione fra le due entità nosologiche.

Nel 2010 l' *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha sviluppato un nuovo sistema stadiativo per il colangiocarcinoma intraepatico nella sua 7<sup>a</sup> edizione.

Al contrario di come veniva considerato fino alla 6<sup>a</sup> edizione inclusa, e cioè al pari dell'HCC, nella 7<sup>a</sup> edizione si elaborava infatti un sistema stadiativo indipendente per I-CCA; nella revisione del 2010 il numero dei tumori, l'invasione vascolare neoplastica, la presenza di sintomatologia e la presenza di metastasi linfonodali erano stati identificati fra i più significativi fattori prognostici e venivano pertanto inclusi nella classificazione prognostica <sup>(32, 33, 34, 35)</sup>.

Nathan et al. nel 2009 avevano infatti già identificato precedentemente come questi fattori fossero dei predittori indipendenti di sopravvivenza per i pazienti affetti da I-CCA e avevano già proposto la stesura di un sistema stadiativo indipendente che li includesse <sup>(36)</sup>.

L'importanza ed il valore del nuovo sistema stadiativo e la sua capacità di discriminare l'*outcome* dei pazienti affetti da I-CCA resecabile nonché di predirne la prognosi fu successivamente dimostrato da uno studio francese pubblicato nel 2011<sup>(37)</sup>.

Recentemente l' AJCC ha realizzato la sua 8<sup>a</sup> edizione; in quest'ultima revisione, per quanto riguarda il I-CCA la dimensione tumorale, il numero di tumori e la presenza di invasione vascolare neoplastica si sono confermati importanti fattori prognostici ai quali si è tuttavia aggiunta la presenza di eventuale invasione del peritoneo viscerale.

Al contrario di quanto considerato nella 7<sup>a</sup> edizione però, l'ultima revisione non riconosce nell'invasione neoplastica peri-duttale un potenziale fattore prognostico <sup>(38)</sup>.

Nemmeno l'ultima revisione ha tuttavia ottenuto, almeno al momento un consenso unanime: un'analisi recentemente pubblicata da Pawlik et al e basata sull'analisi dei dati relativi a 1008 pazienti sottoposti a resezione epatica per I-CCA ed inclusi nel *database* del SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*, <http://www.seer.cancer.org>) concludeva che l'8<sup>a</sup> edizione della stadiazione prognostica proposta dall'AJCC non mostrava una migliore capacità di discriminare la prognosi dei pazienti rispetto a quanto non avesse già dimostrato in precedenza la 7<sup>a</sup> edizione e la gran parte degli autori è concorde nell'affermare che il sistema stadiativo perfetto per la stratificazione prognostica del colangiocarcinoma intraepatico sia ben lungi dall'essere elaborato <sup>(39, 40)</sup>.

## 1.6 Trattamento e Prognosi:

Secondo le più recenti linee guida, la resezione epatica con intento radicale rappresenta il *gold standard* terapeutico nel trattamento del colangiocarcinoma intraepatico a patto che sia garantita un'adeguata funzionalità epatica residua al fine di evitare lo sviluppo di insufficienza epatica post-resettiva <sup>(1)</sup>.

Un intervento resettivo viene definito come oncologicamente radicale (Resezione R0) quando, a livello microscopico, non vi sia presenza di cellule neoplastiche a livello della trancia di resezione; è necessario inoltre che il cancro abbia una distanza minima dalla trancia stessa che è stata descritta dalla letteratura ed è peculiare per ogni neoplasia considerata.

Una resezione epatica non oncologicamente radicale viene definita a seconda dell'entità del residuo di malattia sulla trancia di resezione; si distinguono:

- Resezioni R1: quando all'esame istologico sul pezzo operatorio vi sia presenza microscopica di neoplasia a livello del margine di resezione o la distanza neoplasia-margine sia inferiore a quella descritta dalla letteratura.
- Resezioni R2: quando vi sia residuo macroscopico di neoplasia a livello del margine di resezione.

La possibilità di eseguire una resezione R0 è sempre stato fra i criteri utilizzati per determinare la reseccabilità delle neoplasie epatiche <sup>(41, 42)</sup>.

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti affetti da I-CCA sottoposti a resezione R0 è del 40% a 5 anni; in caso di presenza di patologia a livello linfonodale (N1) o di invasione vascolare la sopravvivenza dopo resezione (anche se radicale) scende al 20% a 5 anni <sup>(1)</sup>

Nei pazienti giudicati come inoperabili la sopravvivenza mediana attesa con terapie loco-regionali è di 15 mesi mentre raggiunge i 12 mesi con la sola chemioterapia.

Il tasso di risposta alla chemioterapia è estremamente variabile a seconda dello studio considerato ed oscilla tra il 20% ed il 50% anche se, recentemente, è stato dimostrato un tasso di risposta fino al 60% <sup>(17, 43)</sup>.

con terapie combinate di Gemcitabina in associazione a uno tra Cisplatino, Oxaliplatino, Docetaxel, Mitomycin C or 5-FU/Leucovorin a seconda dello stadio della neoplasia.

Nei pazienti non trattati la prognosi è estremamente severa con una mediana di sopravvivenza di  $3.0 \pm 5.3$  mesi <sup>(44)</sup>.

Solo il 30-40% dei pazienti risulta reseccabile al momento della diagnosi <sup>(1)</sup>.

Secondo le recenti linee guida sono attualmente candidabili all'intervento resettivo i pazienti in stadio T1 e T2 secondo la 7<sup>a</sup> edizione dell'AJCC (lesione singola o multifocale con o senza invasione vascolare).

Dei pazienti potenzialmente reseccabili inoltre solamente il 20-40% va incontro a trattamento chirurgico <sup>(1, 45, 46)</sup> per l'elevata complessità tecnica data dalla presenza di lesioni spesso di grandi dimensioni e/o localizzazione in prossimità delle maggiori strutture vascolari che richiederebbero interventi chirurgici tecnicamente molto complessi e gravati da alto rischio di complicanze.

Altri pazienti si presentano con patologia tecnicamente reseccabile ma multifocale o con invasione vascolare documentata preoperatoriamente; in questi casi si pone quindi il problema del potenziale benefit oncologico fornito dall'intervento resettivo <sup>(36, 47)</sup>.

Un margine chirurgico libero da malattia (R0) e quindi l'esecuzione di una resezione oncologicamente radicale è un obiettivo difficile da raggiungere nella maggior parte dei casi a causa della presenza di lesioni avanzate al momento della diagnosi anche se non tutti gli studi sono concordi nel valore prognostico da attribuire al margine chirurgico di resezione ed alla sua ampiezza (37, 40, 48, 49).

Per quanto riguarda il colangiocarcinoma intraepatico avanzato manca un accordo unanime su quale possa essere il miglior trattamento possibile ed in particolare è dibattuto quale possa essere il ruolo potenziale della resezione epatica.

L'Associazione Europea per lo Studio delle Fegato (EASL) suggerisce, per gli stadi III e IV dell'AJCC 7<sup>a</sup> edizione il ricorso a trattamenti locali-regionali e / o alla chemioterapia mentre l'NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, [www.nccn.org](http://www.nccn.org)) è più aperta nel confronto del trattamento chirurgico dello stadio avanzato e suggerisce il ricorso alla resezione epatica ogni qualvolta la lesione sia considerata come potenzialmente resecabile in base all'estensione tumorale, la sua sede e l'esperienza del Centro (1, 47).

## Capitolo 2: Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare il beneficio in termini di sopravvivenza della resezione epatica per I-CCA avanzato come da definizione delle classificazioni AJCC 7<sup>a</sup> ed 8<sup>a</sup> edizione; scopo secondario dello studio è stato quello di individuare i potenziali fattori prognostici in grado di influenzare direttamente la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a resezione epatica per I-CCA.

## Capitolo 3: Materiali e Metodi

Abbiamo effettuato uno studio di coorte retrospettivo utilizzando il *database* SEER gestito dal *National Cancer Institute* (NCI) ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) negli Stati Uniti.

Il *database* SEER raccoglie dati provenienti da 18 registri tumori che coprono circa il 28% della popolazione degli Stati Uniti. Per l'estrazione dei dati per questo studio abbiamo

utilizzato il *software* statistico SEER \* Stat 8.3.2.

Nello studio sono stati arruolati tutti i pazienti adulti inclusi all'interno del *database* SEER con I-CCA diagnosticato in stadio III e IV a della 7<sup>a</sup> edizione dell' AJCC tra il 2010 e il 2013.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con malattia in fase precoce (Stadi I e II) di entrambe le edizioni 7<sup>a</sup> ed 8<sup>a</sup> ed i pazienti con presenza di metastasi a distanza alla diagnosi (Stadi IV b della 7<sup>a</sup> edizione e stadio IV dell'8<sup>a</sup> edizione dell'AJCC).

Su 515 pazienti con diagnosi di I-CCA, 315 pazienti erano idonei ad essere inclusi in questo studio.

I pazienti selezionati sono stati sotto-classificati in 2 gruppi:

- Gruppo A: comprendeva 154 pazienti sottoposti a resezione epatica
- Gruppo B comprendeva 161 pazienti che non avevano subito la resezione epatica ma avevano ricevuto un trattamento chemioterapico (CTH) come linea di trattamento (Diagramma 1).

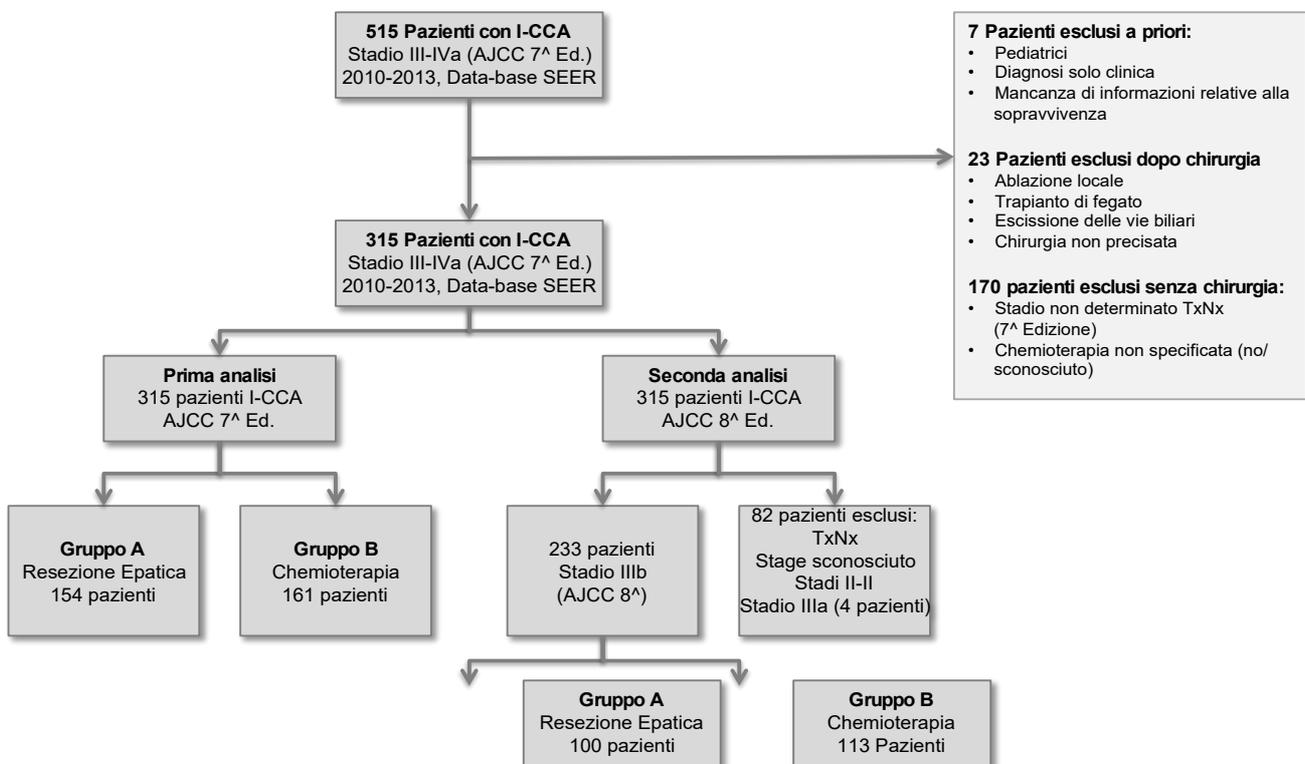


Diagramma 1: Selezione della popolazione inclusa nello studio

La popolazione studiata è stata riclassificata in base all' 8<sup>a</sup> edizione del sistema di stadiazione AJCC benché il *database* SEER non classifichi ancora i pazienti in base all'ultima edizione. Siamo tuttavia riusciti ad applicare il nuovo sistema di *staging* utilizzando le informazioni disponibili per quanto riguarda la dimensione e l'estensione del tumore, l'invasione vascolare e le metastasi linfonodali.

233 su 315 pazienti arruolati nello studio in base all'8<sup>a</sup> edizione sono stati classificati in 2 gruppi:

- Gruppo A: comprendeva 100 pazienti sottoposti a resezione epatica
- Gruppo B: comprendeva 133 pazienti che non hanno subito chirurgia ma avevano ricevuto CTH (Diagramma 1).

I pazienti con un I-CCA sono stati identificati secondo la classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia Codici ICD (ICD-O-3 / WHO 2008, 3<sup>a</sup> Edizione).

Il sistema TNM utilizzato è stato estratto dalla 7<sup>a</sup> edizione dell'AJCC ed è stato utilizzato in questo studio e successivamente modificato all' 8<sup>a</sup> edizione come menzionato precedentemente.

Il programma di codifica e manutenzione del programma SEER (2015) è stato utilizzato al fine di selezionare la popolazione dello studio; i codici utilizzati per l'estrazione sono stati "C22.1", per I-CCA ed "ICD-O-3 Hist / comportamento 8160/3" per il colangiocarcinoma.

I pazienti con epato-colangiocarcinoma sono stati considerati come una categoria diversa e sono stati pertanto esclusi dallo studio.

I codici utilizzati per individuare i pazienti sottoposti a resezione epatica sono stati "00-99"; nello studio sono stati inclusi soltanto i pazienti sottoposti a resezione epatica.

I pazienti sottoposti a trattamento ablativo (codici da 10 a 17), sono stati esclusi dallo studio così come tutti i pazienti sottoposti a trapianto di fegato (codici 60-61) ed a resezione delle vie biliari (codici 5-66); sono inoltre stati esclusi dallo studio tutti i pazienti nei quali vi fossero dati mancanti/imprecisi riguardo al tipo di trattamento chirurgico (codici 90-99) o ne mancassero dati di sopravvivenza.

Al fine di evitare un *bias* di selezione, solo i pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia sono stati inclusi nello studio e confrontati con i pazienti sottoposti a resezione epatica. Dettagli più accurati sull'inclusione/esclusione dei pazienti appartenenti allo studio sono stati inseriti nel Diagramma 1

Dimensioni tumorali, estensione di neoplasia, presenza di multifocalità, invasione vascolare e la presenza di metastasi linfonodali stati interpretati utilizzando il *Collaborative Stage data set*.

La multifocalità è stata definita dalla presenza di noduli multipli, sia satelliti che malattia multifocale propriamente detta, che metastasi intraepatiche dal momento che il *database* del SEER non permette una distinzione tra le seguenti entità.

La presenza di invasione vascolare maggiore è stata definita come presenza di invasione delle diramazioni principali della Vena Porta (rami destro e/o sinistro) e/o in presenza di invasione vascolare di una o più delle tre vene sovra-epatiche (destra, mediana o sinistra). (<http://web2.facs.org/cstage0205/liver/Liverschema.html>).

Dati relativi alla radicalità oncologica del margine chirurgico ed alla sotto-classificazione istologica del Colangiocarcinoma Intraepatico (MF versus PI versus misto) non sono stati valutati né usati nell'analisi dal momento che non vengono inclusi tra i dati considerati nel *database* SEER.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il *software* SPSS versione 21.0 (Chicago, IL).

Le sopravvivenze globali sono state confrontate usando il metodo *Kaplan-Meier* con il test di *log-rank* e sono stati sviluppati modelli di rischio proporzionale *Cox* utilizzando variabili clinico-patologiche per rilevare i fattori prognostici.

Per minimizzare le differenze tra i due gruppi è stata utilizzata la tecnica del *Propensity Score Matching*, abbinando i *Propensity Score* (PS) 1 a 1 all'unità più vicina con reinserimento. L'analisi è stata condotta sia nel *set* dei casi completi (CC) sia nel *set* ad imputazioni multiple (MI). Il *set* ad imputazioni multiple è stato sviluppato con il modulo SPSS "*Multiple Imputation*". Un *p-value* <0.5 è stato considerato statisticamente significativo ed i test sono stati condotti a due code.

## Capitolo 4: Risultati

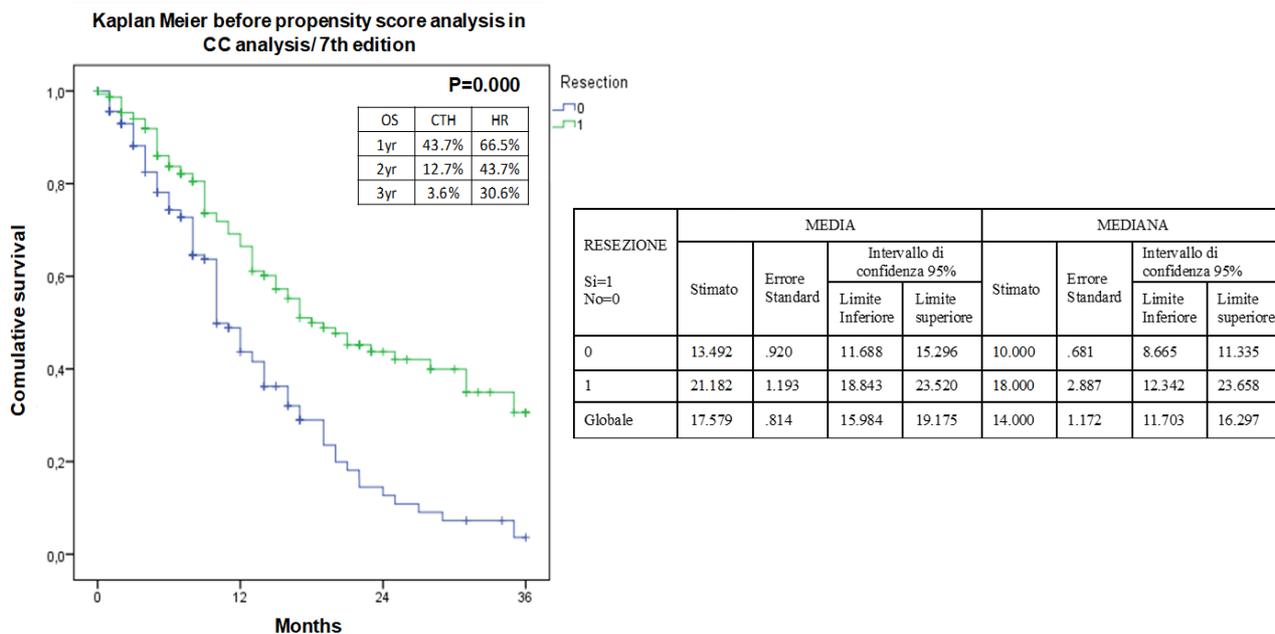
Il primo passo di questo studio è stato quello di eseguire la nostra analisi basandoci sul sistema di stadiazione sec. AJCC 7<sup>a</sup> edizione. Le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della coorte di studio nel *set* di dati CC sono riassunte nella tabella 1.

<b>TABELLA 1</b>				
Variabile	Gruppo B (161)		Gruppo A (154)	
	No.	%	No.	%
<b>Età (anni)</b>				
<65	90	56%	69	45%
≥65	71	44%	85	55%
<b>Genere</b>				
Maschi	79	49%	79	51%
Femmine	82	51%	75	49%
<b>Razza</b>				
Caucaasica	123	76%	125	81%
Afro-americana	23	14%	9	6%
Altra	15	9%	20	13%
<b>Anno della diagnosi</b>				
2010	31	19%	26	17%
2011	30	19%	36	23%
2012	38	24%	51	33%
2013	62	39%	41	27%
<b>Stadio AJCC</b>				
III	30	19%	29	19%
IVA	131	81%	125	81%
<b>Classificazione T (AJCC)</b>				
T1	27	17%	21	14%
T2	58	36%	41	27%
T3	46	29%	42	27%
T4	30	19%	50	32%
<b>Stato Linfonodale</b>				
N0	46	29%	66	43%
N1	115	71%	88	57%
<b>Dimensioni Tumore</b>				
≤ 2 cm	8	7%	8	5%
2-5 cm	28	24%	43	29%
>5cm	82	69%	97	66%
<b>Multifocalità</b>				
Tumore singolo	47	42%	66	67%
Tumori multipli	65	58%	32	33%
<b>Invasione Vascolare</b>				
No	45	48%	38	43%
Sì	48	52%	51	57%
<b>Grading Istologico</b>				
G1	3	5%	8	6%
G2	24	38%	73	58%
G3	37	58%	45	36%
<b>Causa di morte (SEER)</b>				
Cancro-relata	79	81%	58	82%
Altre cause	2	2%	2	3%
Non cancro-relata	16	16%	11	15%

**Tabella 1:** caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della coorte di studio nel set di dati CC (AJCC 7<sup>a</sup> Edizione).

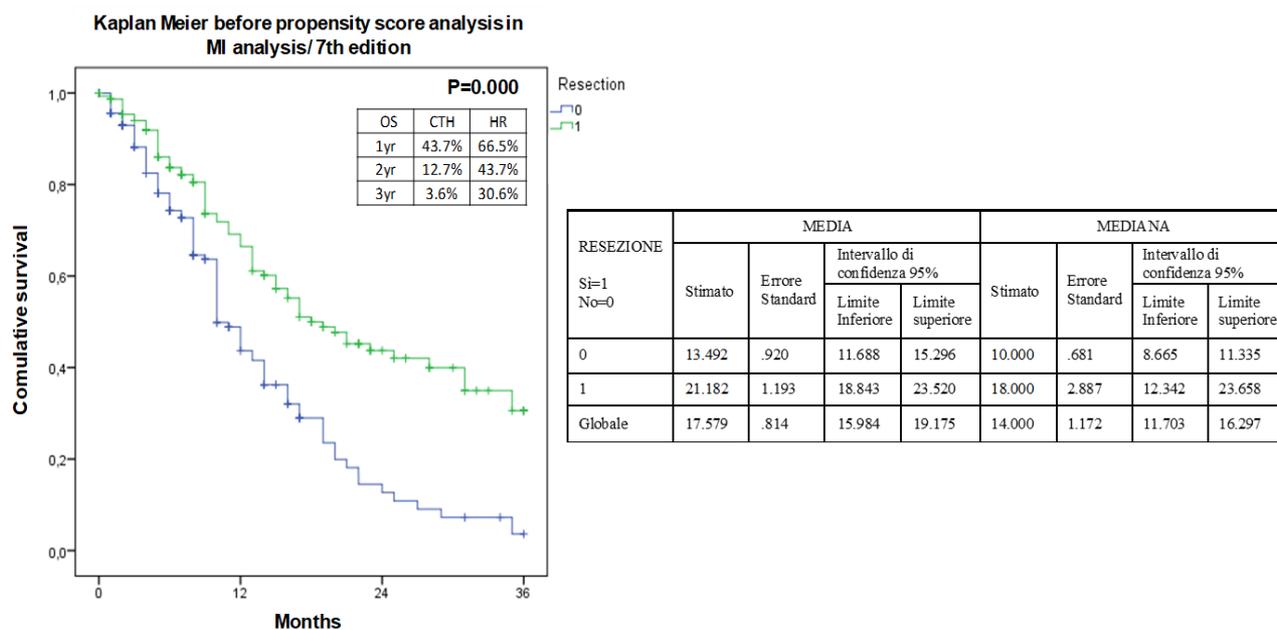
Nel *data-set* CC per il gruppo A la sopravvivenza media è stata di 18 mesi (12,3-23,6), l'intervallo di confidenza del 95% (CI) e i tassi di sopravvivenza di 1, 2 e 3 anni sono stati 66,5%, 43,7% e 30,6%.

Nel *data-set* CC per il gruppo B, la sopravvivenza media era di 10 mesi (8,6-11,3), 95% CI e 1, 2 e 3 anni i tassi di sopravvivenza erano 43,7%, 12,7% e 3,6% ( $p < 0,001$ ) come mostrato nella tabella 2-A e diagramma 2-A.



**Tabella 2-A e Diagramma 2-A:** Kaplan Meier prima dell'analisi PS per il *data-set* CC per pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

Nel *data-set* MI di analisi per il gruppo A la sopravvivenza media era di 18 mesi (12,3-23,6), 95% di CI e 1, 2 e 3 anni di sopravvivenza erano 66,5%, 43,7% e 30,6%. Per il gruppo B; la sopravvivenza mediana era di 10 mesi (8,6-11,3) 95% CI e i tassi di sopravvivenza di 1, 2 e 3 anni erano 43,7%, 12,7% e 3,6% (tabella 2-B e diagramma 2-B).



**Tabella 2-B e Diagramma 2-B:** Kaplan Meier prima dell'analisi PS per il *data-set* MI per pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

È stata eseguita una *Propensity Score Analysis* sia per i dati CC che MI, con un modello di regressione logistica in cui le variabili considerate sono state età, razza, T, N, multifocalità, invasione vascolare e causa di morte incluse nel SEER.

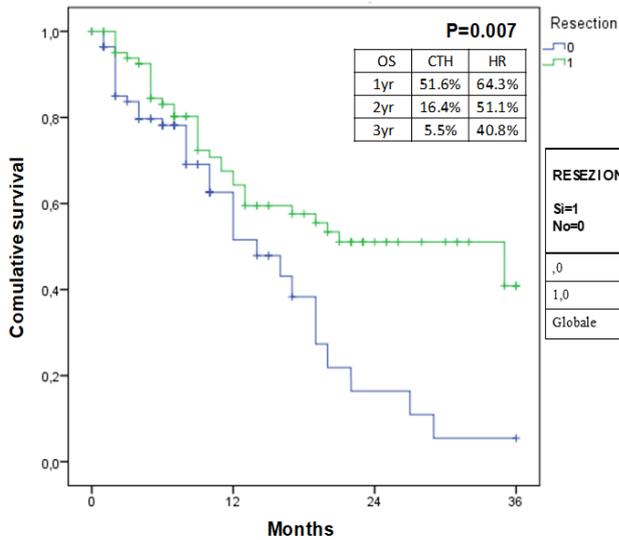
Nel *data-set* CC, per l'analisi PS, sono stati inclusi solo i pazienti senza dati mancanti.

Il gruppo A comprendeva 84 pazienti sottoposti a resezione epatica ed il gruppo B ne comprendeva 84 che avevano ricevuto CTH.

Nel *data-set* MI dopo PS il numero nei pazienti del gruppo A (154) è stato accoppiato al numero di pazienti nel gruppo B (154).

Dopo l'analisi PS nel *data-set* CC del gruppo A la sopravvivenza media era di 35 mesi (12,5-57,4) 95% di CI, mentre i tassi di sopravvivenza di 1, 2 e 3 anni erano 64,3%, 51,1% e 40,8%. Nel gruppo B corrispondente, la sopravvivenza media era di 14 mesi (9,1-18,8) 95% CI e i tassi di sopravvivenza di 1, 2 e 3 anni erano 51,6%, 16,4% e 5,5% per i pazienti di gruppo B (p = 0,007), tabella 3-A e diagramma 3-A.

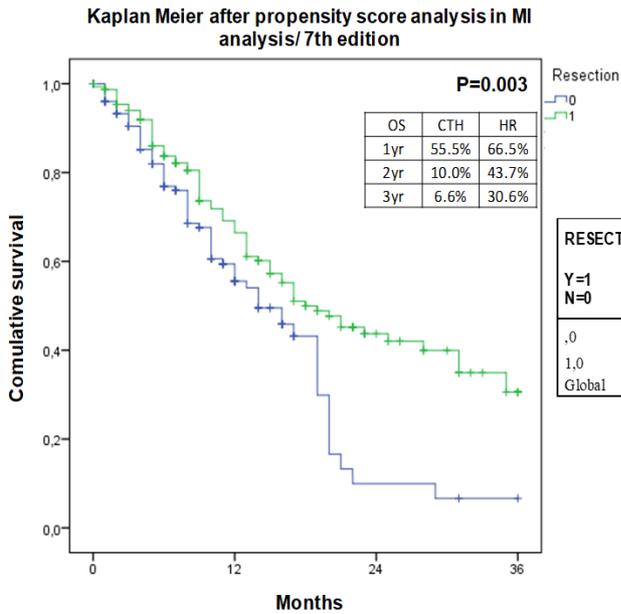
Kaplan Meier after propensity score analysis in CC analysis/ 7th edition



RESEZIONE	MEDIA				MEDIANA			
	Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%		Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%	
Si=1 No=0			Limite Inferiore	Limite superiore		Limite Inferiore	Lower Limit	Limite superiore
,0	14.761	1.519	11.784	17.738	14.000	2.463	9.173	18.827
1,0	23.019	1.682	19.723	26.315	35.000	11.458	12.542	57.458
Globale	20.034	1.275	17.536	22.533	19.000	2.850	13.413	24.587

**Tabella 3-A e Diagramma 3-A:** Kaplan Meier dopo l'analisi PS per il *data-set* CC per pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

Dopo l'analisi PS nel *data-set* MI per il gruppo A, la sopravvivenza media era di 18 mesi (12,3-23,6) 95% CI, e il tasso di sopravvivenza complessivo di 1, 2 e 3 anni era il 66,5%, il 43,7% e il 30,6%. Nel gruppo B corrispondente la sopravvivenza media era di 14 mesi (9,9-18,0) 95% CI e i tassi di sopravvivenza complessiva di 1, 2 e 3 anni erano 55,5%, 10,0% e 6,6% ( $p = 0,003$ ) come mostrato nella tabella 3-B e nel diagramma 3-B.



RESECTION	MEDIA				MEDIANA			
	Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%		Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%	
			Limite Inferiore	Limite Superiore			Limite Inferiore	Limite Superiore
Y=1 N=0								
.0	14.726	1.067	12.635	16.817	14.000	2.084	9.915	18.085
1,0	21.182	1.193	18.843	23.520	18.000	2.887	12.342	23.658
Global	18.981	.883	17.249	20.712	17.000	1.405	14.246	19.754

**Tabella 3-B e Diagramma 3-B:** Kaplan Meier dopo l'analisi PS per il *data-set* MI per pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

Nella seconda fase del nostro studio, la popolazione è stata riclassificata in base all'8<sup>a</sup> edizione del sistema di stadiazione AJCC. 233 pazienti su 315 sono stati considerati per l'analisi e classificati in 2 sotto-gruppi: Gruppo A: comprende 100 pazienti sottoposti a resezione epatica, Gruppo B: comprende 133 sottoposti a chemioterapia.

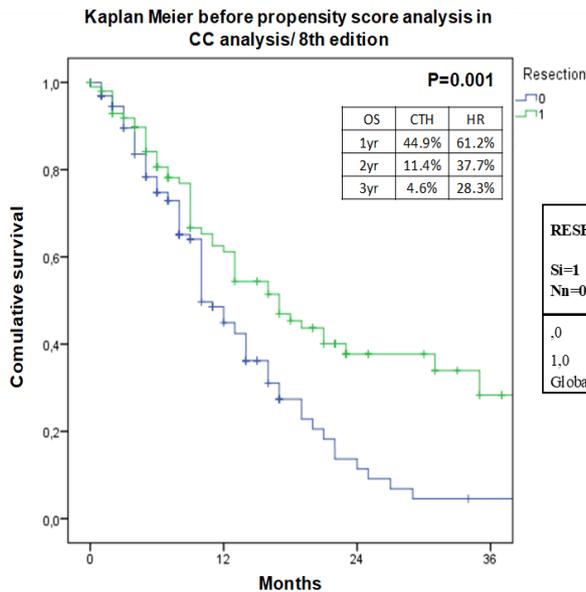
Le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della coorte di studio nel *data-set* CC sono riassunte nella tabella 2.

TABELLA 2: Dati Clinico-patologici dei pazienti sottoposti a chemioterapia (CHT) o Resezione Epatica (LR) AJCC 8^ Edizione)			
Variabili	Gruppo CTH (n=176)	Gruppo LR (n=155)	P-value
<b>Età</b>			
<65	97 (55%)	69 (44%)	0.054
≥65	79 (45%)	86 (56%)	
<b>Sesso</b>			
Maschi	90 (51%)	79 (51%)	0.976
Femmine	86 (49%)	76 (49%)	
<b>Razza</b>			
Caucasica	135 (77%)	126 (81%)	0.031
Afro-Americana	25 (14%)	9 (6%)	
Altre	16 (9%)	20 (13%)	
<b>Grading istologico</b>			
	61% missing value	18% missing value	
G1	4 (6%)	8 (6.3%)	0.020
G2	25 (36%)	73 (57.5%)	
G3	40 (58%)	45(35.4%)	
G4	0 (0%)	1 (0.8%)	
<b>Stadio AJCC (8^ Edizione)</b>			
	13% missing value	8% missing value	
Ia+Ib	3 (2%)	13 (9%)	0.014
II	10 (6.5%)	13 (9%)	
IIIa + IIIb	140 (91.5%)	116 (82%)	
<b>Classificazione del T (AJCC 8^ Edizione)</b>			
T1 (1a + 1b)	32 (18%)	34 (22%)	0.017
T2	78 (44%)	60 (38%)	
T3	0 (0%)	9 (6%)	
T4	39 (22%)	28 (18%)	
Tx	27 (16%)	24 (16%)	
<b>Stato Linfonodale</b>			
N0	46 (26%)	66 (44%)	0.001
N1	125 (71%)	89 (56%)	
NX	5 (3%)	0 )%)	
<b>Dimensioni tumore (mm) (Registrate)</b>			
	30% dato mancante	4% dato mancante	
≤20	8 (7%)	8 (6%)	0.598
20-50	30 (24%)	44 (29%)	
>50	86 (69%)	97 (65%)	
<b>Multifocalità</b>			
	34% dato mancante	37% dato mancante	
Tumore singolo	50 (43%)	66 (67%)	0.000
Tumori multipli	66(57%)	32 (33%)	
<b>Invasione vascolare</b>			
	45% dato mancante	43% dato mancante	
No	47 (49%)	38 (43%)	0.431
Si	50 (51%)	51 (57%)	
<b>Causa di morte</b>			
Cancro-relata	84 (80%)	59 (82%)	0.747
Non attribuibile non primariamente attribuibile al tumore	21 (20%)	13 (18%)	

□

**Tabella 2:** caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della coorte di studio nel *data-set* CC (AJCC 8^ Edizione).

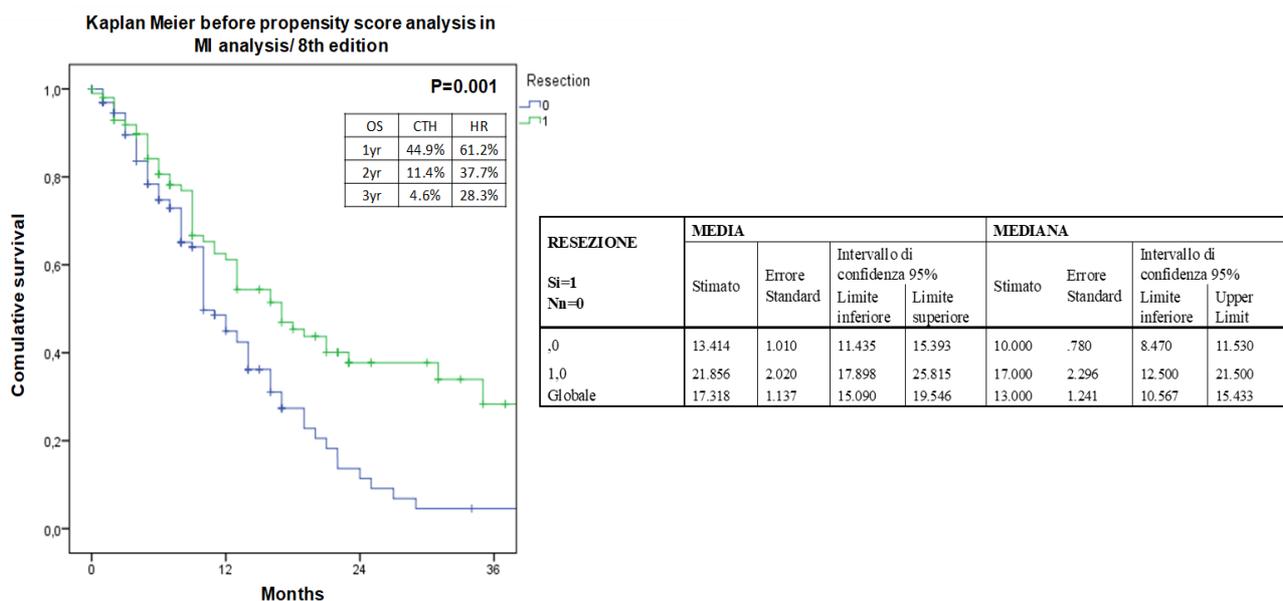
Nel *data-set* CC di analisi per il gruppo A la sopravvivenza media era di 17 mesi (12,5-21,5), 95% CI e 1, 2 e 3 anni i tassi di sopravvivenza erano 61,2%, 37,7% e 28,3%. Nel gruppo B, la sopravvivenza media era di 10 mesi (8,4-11,5), 95% CI e 1, 2 e 3 anni sono stati 44,9%, 11,4% e 4,6% ( $p = 0,001$ ), tabella 5-A e diagramma 5-A.



RESEZIONE	MEDIA				MEDIANA			
	Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%		Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%	
Si=1 Nn=0			Limite inferiore	Limite superiore			Limite inferiore	Upper Limit
.0	13.414	1.010	11.435	15.393	10.000	.780	8.470	11.530
1.0	21.856	2.020	17.898	25.815	17.000	2.296	12.500	21.500
Globale	17.318	1.137	15.090	19.546	13.000	1.241	10.567	15.433

**Tabella 5-A e Diagramma 5-A:** Kaplan Meier prima dell'analisi PS per il *data-set* CC per pazienti classificati sec. AJCC 8<sup>a</sup> Edizione.

Nel *data-set* MI di analisi per il Gruppo A la sopravvivenza media è stata di 17 mesi (12,5-21,5), 95% CI e 1, 2 e 3 anni di sopravvivenza erano 61,2%, 37,7% e 28,3%. Nel gruppo B; la sopravvivenza media era di 10 mesi (8,4-11,5) 95% CI e i tassi di sopravvivenza 1, 2 e 3 anni erano 44,9%, 11,4% e 4,6% ( $p = 0,001$ ) come mostrato nella tabella 5-B e nel diagramma 5-B .



**Tabella 5-B e Diagramma 5-B:** Kaplan Meier prima dell'analisi PS per il *data-set* MI per pazienti classificati sec. AJCC 8<sup>a</sup> Edizione.

L'analisi PS aggiornata in base alla 8<sup>a</sup> edizione dell'AJCC è stata eseguita in entrambi i *data-set* (CC e MI) con un modello di regressione logistica che ha preso in considerazione le variabili: età, razza, T, N, multifocalità, invasione vascolare e causa di morte di SEER come fatto per il gruppo di studio della 7<sup>a</sup> edizione.

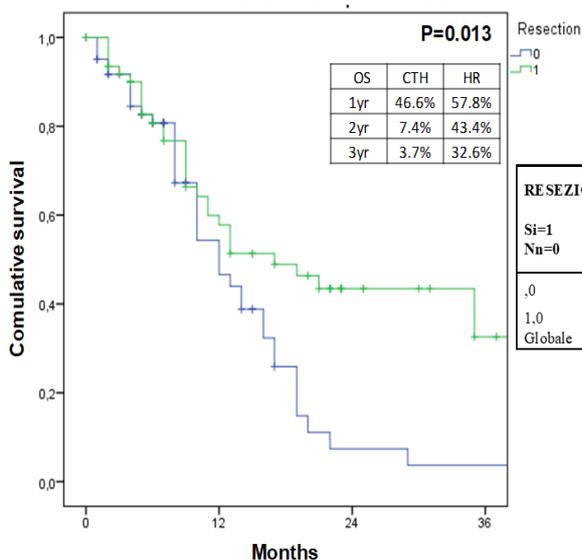
Nel *data-set* CC l'analisi PS *matching* è stata effettuata solo su i pazienti senza dati mancanti con proporzione 1:1 all'unità più vicina con reinserimento.

Il gruppo A comprendeva 62 pazienti sottoposti a resezione epatica e il gruppo B comprendeva 62 pazienti che avevano ricevuto CTH.

Nel *data-set* MI dopo PS il numero nei pazienti del gruppo B (100) è stato abbinato al numero di pazienti nel gruppo A (100).

Dopo l'analisi PS nel *data-set* CC nel gruppo A la sopravvivenza media è stata di 17 mesi (8,1-25,8) 95% di CI e i tassi di sopravvivenza di 1, 2 e 3 anni sono stati 57,8%, 43,4% e 32,6%. Nel gruppo B, la sopravvivenza media è stata di 12 mesi (8,7-15,2) 95% CI e i tassi di sopravvivenza 1, 2 e 3 anni sono stati 46,6%, 7,4% e 3,7% per pazienti affetti da gruppo B (p = 0,013) come mostrato nella tabella 6-A e il diagramma 6-A.

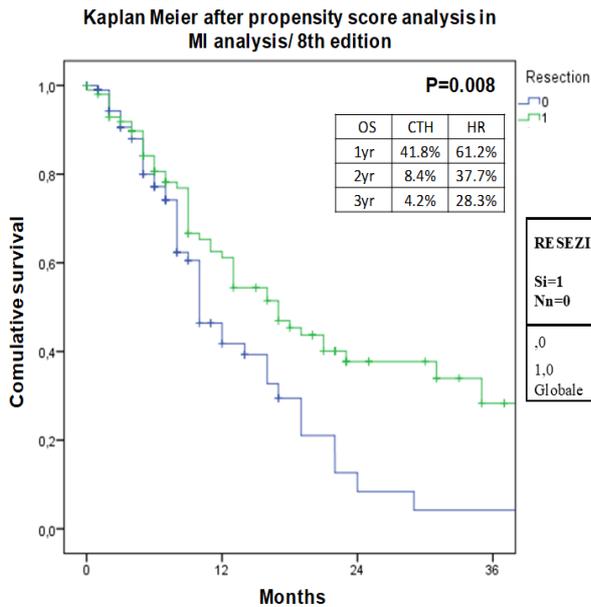
Kaplan Meier after propensity score analysis in  
CC analysis/ 8th edition



RESEZIONE	MEDIA				MEDIANA			
	Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%		Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore			Limite inferiore	Upper Limit
Si=1 Nn=0								
,0	13.283	1.322	10.692	15.874	12.000	1.639	8.787	15.213
1,0	21.747	2.179	17.476	26.019	17.000	4.507	8.166	25.834
Globale	17.931	1.424	15.140	20.722	13.000	1.790	9.492	16.508

**Tabella 6-A e Diagramma 6-A:** Kaplan Meier dopo l'analisi PS per il *data-set* CC per pazienti classificati sec. AJCC 8<sup>a</sup> Edizione.

Dopo l'analisi PS nel *data-set* MI per il gruppo A la sopravvivenza media era di 17 mesi (12,5-21,5) del 95% CI, e il tasso di sopravvivenza complessivo di 1, 2 e 3 anni era 61,2%, 37,7% e 28,3%. Nel gruppo B corrispondente la sopravvivenza media era di 10 mesi (7,9-12,0) del 95% CI e i tassi di sopravvivenza complessiva di 1, 2 e 3 anni sono stati 41,8%, 8,4% e 4,2% ( $p = 0,008$ ) come mostrato nella tabella 6-B e il diagramma 6-B.



RESEZIONE	MEDIA				MEDIANA			
	Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%		Stimato	Errore Standard	Intervallo di confidenza 95%	
Si=1 Nn=0			Limite inferiore	Limite superiore			Limite inferiore	Upper Limit
.0	13.454	1.328	10.851	16.057	10.000	1.048	7.947	12.053
1.0	21.856	2.020	17.898	25.815	17.000	2.296	12.500	21.500
Globale	18.518	1.359	15.855	21.182	13.000	1.853	9.367	16.633

**Tabella 6-B e Diagramma 6-B:** Kaplan Meier dopo l'analisi PS per il *data-set* MI per pazienti classificati sec. AJCC 8<sup>a</sup> Edizione.

Per verificare i fattori prognostici che influivano in modo indipendente sulla sopravvivenza, sono state eseguite analisi di *Cox* univariate e multivariate per tutti i pazienti del gruppo A e del gruppo B basati sul database SEER (basato sulla 7<sup>a</sup> edizione dell'AJCC).

Nel *data-set* CC fattori prognostici negativi, prima dell'analisi PS nel modello multivariato, sono risultati: età superiore a 65 anni (HR 1.804, 95% CI 1.139 - 2.858, P = 0.012), presenza di malattia multifocale (HR 1.588, 95% CI 0.950-2.654, P 0.077) e presenza di metastasi linfonodali (HR 1.885, 95% CI 1.012 - 3.513, P = 0.046) come mostrato nella. La resezione epatica, quando effettuata, è risultata essere fattore protettivo (HR 0.505, 95% CI 0,313 - 0,814, P = 0.005). Tabella 7-A

	Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
	HR	95% IC	P-value	HR	95% IC	P-value
Resezione (si)	0.490	0.358 – 0.671	0.000	0.505	0.313 – 0.814	0.005
Età (anni) (≥65)	1.262	0.929 – 1.717	0.137	1.804	1.139 – 2.858	0.012
Sesso (Femmine)	0.822	0.605 – 1.116	0.208			
Razza						
Caucasica	0.879	0.542 – 1.426	0.600			
Afro-americana	1.237	0.653 – 2.343	0.513			
Altra (Baseline)			0.358			
Grading Istologico						
G1 (Baseline)			0.000			
G2	1.623	0.501 – 5.262	0.419			
G3	4.120	1.274 – 13.319	0.018			
Stadio AJCC IVA	0.793	0.550 – 1.143	0.214			
T						
T1 (Baseline)			0.104			
T2	1.265	0.783 – 2.043	0.337			
T3	1.334	0.831 – 2.141	0.233			
T4	0.818	0.489 – 1.367	0.442			
N1	1.270	0.917 – 1.759	0.151	1.885	1.012 – 3.513	0.046
Dimensione tumore (mm)						
≤20 (Baseline)			0.907			
20-50	1.054	0.506 – 2.194	0.889			
>50	1.126	0.567 – 2.237	0.734			
Multifocalità						
Tumori multipli	1.735	1.184 – 2.541	0.005	1.588	0.950- 2.654	0.077
Invasione vascolare	1.083	0.721 – 1.627	0.699	1.032	0.635 – 1.678	0.898

**Tabella 7-A:** Analisi uni- e multivariata del modello di Cox a rischi proporzionali; *data-set* CC, prima della PS nei pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

Nel *data-set* MI, è stata dimostrata una cattiva prognosi, prima dell'analisi PS nel modello multivariato, nei pazienti di età superiore a 65 anni (HR 1.523, 95% CI 1.177 - 1.971, P 0.001), con malattia multifocale, (HR 1.507, 95% CI 1.126 - 2.016, P = 0.006) e positività linfonodale (HR 1.410, 95% CI 1.053 - 1.889, P = 0.021); anche in questo *data-set*, la resezione epatica, quando effettuata, è risultata essere fattore protettivo (HR 0.520, 95% CI 0,398 - 0,679, P < 0.001) come mostrato nella Tabella 7-B

	Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
	HR	95% IC	P-value	HR	95% IC	P-value
Resezione (si)	0.524	0.323 – 0.852	0.009	0.520	0.398 – 0.679	0.000
Età (anni) (≥65)	2.521	1.458 – 4.357	0.001	1.523	1.177 – 1.971	0.001
Sesso (Femmine)	0.830	0.517 – 1.332	0.441			
Razza						
Caucasica	0.813	0.386 – 1.714	0.587			
Afro-americana	1.921	0.620 – 5.946	0.258			
Altra (Baseline)			0.177			
Grading Istologico						
G1 (Baseline)			0.007			
G2	1.237	0.618 – 2.478	0.548			
G3	1.963	0.985 – 3.913	0.055			
Stadio AJCC IVA	0.681	0.094 – 4.924	0.703			
T						
T1 (Baseline)			0.436			
T2	1.529	0.829 – 2.818	0.174			
T3	1.748	0.399 – 7.660	0.459			
T4	1.072	0.565 – 2.032	0.832			
N1	1.296	0.757 – 2.217	0.345	1.410	1.053 – 1.889	0.021
Dimensione tumore (mm)						
≤20 (Base line)			0.042			
20-50	0.691	0.245 – 1.954	0.486			
>50	1.508	0.596 – 3.819	0.386			
Multifocalità						
Tumori multipli	1.471	1.074 – 2.015	0.016	1.507	1.126 – 2.016	0.006
Invasione vascolare	1.018	0.742 – 1.397	0.910	0.976	0.731 – 1.302	0.867

**Tabella 7-B:** Analisi uni- e multivariata del modello di Cox a rischi proporzionali; *data-set* MI, prima della PS nei pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

Dopo l'analisi PS nel *data-set* CC con le caratteristiche dei pazienti e del tumore menzionate in precedenza, i fattori prognostici negativi sono risultati: età superiore ai 65 anni (HR 2.618, 95% CI 1.501 - 4.569, P .001), la presenza di malattia multifocale (HR 1.890, 95% CI 1.083 - 3.298, P 0.025); la positività linfonodale (HR 1.188, 95% CI 0. 0.680 - 2.075, P 0.546) perdeva invece il significato prognostico negativo. Si è confermata invece essere fattore protettivo la resezione epatica (HR 0.567, CI 95% 0.347 - 0.926, P = 0.023) come mostrato nella Tabella 8-A.

	Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
	HR	95% IC	P-value	HR	95% IC	P-value
Resezione (si)	0.524	0.323 – 0.852	0.009	0.567	0.347 – 0.926	0.023
Età (anni) (≥65)	2.521	1.458 – 4.357	0.001	2.618	1.501 – 4.569	0.001
Sesso (Femmine)	0.830	0.517 – 1.332	0.441			
Razza						
Caucasica	0.813	0.386 – 1.714	0.587			
Afro-americana	1.921	0.620 – 5.946	0.258			
Altra (Baseline)			0.177			
Grading Istologico						
G1 (Baseline)			0.039			
G2	1.466	0.196 – 10.970	0.709			
G3	3.244	0.432 – 24.350	0.253			
Stadio AJCC IVA	0.681	0.094 – 4.924	0.703			
T						
T1 (Baseline)			0.436			
T2	1.529	0.829 – 2.818	0.174			
T3	1.748	0.399 – 7.660	0.459			
T4	1.072	0.565 – 2.032	0.832			
N1	1.296	0.757 – 2.217	0.345	1.188	0.680 – 2.075	0.546
Dimensione tumore (mm)						
≤20 (Baseline)			0.042			
20-50	0.691	0.245 – 1.954	0.486			
>50	1.508	0.596 – 3.819	0.386			
Multifocalità						
Tumori multipli	1.991	1.190 – 3.331	0.009	1.890	1.083 – 3.298	0.025
Invasione vascolare	1.730	1.064 – 2.815	0.027	1.367	0.777 – 2.406	0.278

**Tabella 8-A:** Analisi uni- e multivariata del modello di Cox a rischi proporzionali; *data-set* CC, dopo PS nei pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

Dopo l'analisi PS nel *data-set* MI con le caratteristiche dei pazienti e del tumore menzionate in precedenza, i fattori prognostici negativi sono risultati gli stessi: età superiore ai 65 anni (HR 1.486, 95% CI 1.048-2.106, P .026) e presenza di lesioni multifocali (HR 1.466, 95% CI 1.018-2.113, P 0.040); anche in questo caso i linfonodi positivi (HR 1.163, 95% CI 0.824 - 1.641, P 0.391) non sono risultati statisticamente significativi; in quest'ultima coorte la resezione epatica si confermava comunque come fattore protettivo (HR 0.612, CI 95% 0.434 - 0.862, P = 0.005) come mostrato nella Tabella 8- B.

	Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
	HR	95% IC	P-value	HR	95% IC	P-value
Resezione (si)	0.608	0.431 – 0.857	0.004	0.612	0.434 – 0.862	0.005
Età (anni) (≥65)	1.469	1.042 – 2.070	0.028	1.486	1.048 – 2.106	0.026
Sesso (Femmine)	0.678	0.484 – 0.949	0.023			
Razza						
Caucasica	0.647	0.397 – 1.057	0.082			
Afro-americana	1.110	0.547 – 2.254	0.773			
Altra (Baseline)			0.058			
Grading Istologico						
G1 (Baseline)			0.042			
G2	1.203	0.521 – 2.779	0.665			
G3	1.807	0.783 – 4.170	0.116			
Stadio AJCC IVA	0.632	0.429 – 0.930	0.020			
T						
T1 (Baseline)			0.021			
T2	1.201	0.680 – 2.121	0.529			
T3	1.573	0.916 – 2.702	0.101			
T4	0.815	0.465 – 1.430	0.476			
N1	1.063	0.759 – 1.490	0.721	1.163	0.824 – 1.641	0.391
Dimensione tumore (mm)						
≤20 (Baseline)			0.761			
20-50	1.004	0.481 – 2.096	0.991			
>50	1.155	0.579 – 2.303	0.683			
Multifocalità						
Tumori multipli	1.454	1.042 – 2.029	0.028	1.466	1.018 – 2.113	0.040
Invasione vascolare	1.184	0.833 – 1.682	0.346	1.093	0.744 – 1.605	0.650

**Tabella 8-B:** Analisi uni- e multivariata del modello di Cox a rischi proporzionali; *data-set* CC, dopo PS nei pazienti classificati sec. AJCC 7<sup>a</sup> Edizione.

## Capitolo 5: Discussione

Le linee guida attuali non sono concordi riguardo a quale sia il più corretto approccio terapeutico per quanto riguarda la gestione del colangiocarcinoma intraepatico avanzato.

Le linee guida NCCN, nella loro ultima versione, (50, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf)) hanno diviso l-CCA in lesioni resecabili e non resecabili e raccomandano di eseguire la resezione epatica ogni volta che questa sia possibile in base all'estensione del tumore, alla sua sede, alle condizioni del paziente, alla stima del volume di fegato residuo ed in base agli *skills* del Centro.

A differenza di quanto raccomandato nelle linee guida dell' NCCN, l'algoritmico terapeutico proposto da EASL si basa sul sistema di stadiazione AJCC e suggerisce la il ricorso a

CHT e/o alla terapia ablativa per gli stadi III e IV della 7<sup>a</sup> edizione dell'AJCC.

Entrambe le linee guida citate tuttavia sono concordi nel sostenere lo svolgimento di studi clinici per ulteriore elaborazione di linee guida <sup>(1, 51)</sup>.

Dal momento che l'8<sup>a</sup> edizione dell'AJCC è stata recentemente pubblicata, ad oggi non esistono ancora studi sufficienti per giustificare una più accurata stadiazione prognostica dell'ultima edizione rispetto alla precedente.

Alcuni autori sostengono che l'8<sup>a</sup> edizione dell'AJCC è migliore rispetto alla precedente per quanto concerne la stratificazione del rischio di morte dei pazienti in stadio III e nei T3 <sup>(40)</sup>.

Altri autori hanno concluso che il nuovo sistema stadiativo per l-CCA è paragonabile alla versione precedente e non ha fornito alcun notevole miglioramento della discriminazione prognostica complessiva <sup>(39)</sup>.

Abbiamo pertanto cercato di valutare il vantaggio in termini di sopravvivenza della resezione epatica nell'l-CCA avanzato secondo i due sistemi stadiativi, AJCC 7<sup>a</sup> ed 8<sup>a</sup> edizione, nella popolazione estratta dal *database* del SEER.

Lo studio dimostra come, nel *data-set* CC, la resezione epatica possa conferire un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla coorte di pazienti sottoposti a sola CHT nei casi di l-CCA in stadio III e IV a secondo la 7<sup>a</sup> edizione dell'AJCC.

La sopravvivenza mediana nel gruppo dei pazienti sottoposti a resezione epatica è stata di 21 mesi più lunga rispetto al tempo di sopravvivenza mediana del gruppo di pazienti sottoposti alla sola chemioterapia dopo analisi PS.

In particolare, nel gruppo dei resecati, la sopravvivenza mediana risultava di 35 mesi con una sopravvivenza a 3 anni del 40,8% contro un corrispettivo di 14 mesi di sopravvivenza mediana e il 5.5% di sopravvivenza a 3 anni dei pazienti chemio-trattati.

Un parziale beneficio in termini di sopravvivenza è stato osservato anche per i pazienti in stadio III b secondo la più recente stadiazione, AJCC 8<sup>a</sup> edizione; tra le due coorti di pazienti, dopo analisi PS, è emerso un beneficio in termini di sopravvivenza mediana di 5 mesi a favore dei resecati sui chemio-trattati. La sopravvivenza mediana risultava infatti di 17 mesi contro i 12 mesi dei pazienti sottoposti a CHT con una sopravvivenza a 3 anni del 32.6% contro il 3.7% dei chemio-trattati.

La prognosi è risultata migliore per pazienti più giovani (età inferiore ai 65 anni), con l-CCA singolo ed in assenza di metastatizzazione linfonodale (pre-analisi PS, valore prognostico

non più confermato dopo analisi PS).

La resezione epatica, quando eseguita, si è sempre dimostrata fattore prognostico positivo per la sopravvivenza del paziente in ognuno degli scenari considerati.

A differenza di quanto riscontrato in altri studi <sup>(36)</sup>, in questo lavoro le dimensioni tumorali e l' aggressività biologica della neoplasia (espressa dal *grading* tumorale) non hanno dimostrato avere alcun impatto significativo sulla sopravvivenza globale.

Nemmeno l'invasione vascolare, considerata come fattore prognostico significativo in entrambe le ultime edizioni dell'AJCC, si è dimostrata influenzare la sopravvivenza globale nella coorte dei pazienti considerati nel nostro studio.

Purtroppo però il 40% dei valori relativi all' invasione vascolare era mancante e quindi non abbiamo potuto valutare accuratamente quale fosse il peso reale del dato nella valutazione dei fattori prognostici indipendenti in grado di impattare sulla sopravvivenza.

Una maggior numerosità campionaria ed una valutazione dei pazienti diagnosticati in ognuno degli stadi di malattia sarà però indispensabile al fine di poter svolgere una più accurata analisi volta all'individuazione dei fattori in grado di impattare la prognosi.

Ovviamente le limitazioni maggiori di questo studio sono da ricondurre alla qualità e quantità dei dati disponibili nel *data-base* del SEER.

I dati relativi al margine chirurgico e quindi sulla radicalità oncologica degli interventi eseguiti non sono inclusi nel *data-base* del SEER; la mancanza dell'analisi relativa a questa caratteristica costituisce una seria limitazione dello studio benché nell'I-CCA l'effetto dell'esecuzione di una resezione oncologicamente radicale e l'ampiezza del margine siano ancora argomenti fortemente controversi <sup>(37, 49)</sup>.

Altri dati mancanti nel *data-base* del SEER e quindi non considerati dallo studio riguardano la variante istologica del colangiocarcinoma intraepatico (MF, PI e misto).

La scarsità di procedure ablative (11 in totale nella coorte inclusa nello studio) ha reso impossibile studiare quale potesse essere il potenziale vantaggio di sopravvivenza di questi trattamenti sulla sola CHT.

Un'ulteriore limite è secondario al fatto che il *data-base* del SEER classifica ancora i pazienti secondo la 7<sup>a</sup> edizione dell'AJCC; a causa di ciò molti pazienti non sono stati inclusi nell'analisi di *survival benefit* secondo AJCC 8 per indeterminatezza nella distinzione dello stadio di appartenenza.

Lo stadio III a dell'8<sup>a</sup> edizione non è stato valutato a causa del limitatissimo numero di pazienti (4 in totale) ivi inseriti.

Purtroppo 170 pazienti (su un totale di 515) non sono stati arruolati nello studio per assenza di stadiazione (Tx Nx), per mancato accesso alla terapia chirurgica o per indeterminatezza riguardo alla eventuale chemioterapia ricevuta come già detto e mostrato nel diagramma 1.

## Capitolo 6: Conclusioni

In conclusione la terapia chirurgica ed in particolare la resezione epatica si sono confermate il *gold-standard* terapeutico nel trattamento del colangiocarcinoma intraepatico localmente avanzato dimostrando un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia per gli stadi III e IV a della 7<sup>a</sup> edizione dell'AJCC ed un più limitato vantaggio di sopravvivenza nello stadio III b dell'8<sup>a</sup> edizione dell'AJCC.

I peggiori risultati in termini di sopravvivenza si sono avuti nei pazienti di età superiore ai 65 anni e/o con malattia multifocale e/o in presenza di metastasi linfonodali.

Alla luce di questo studio sarà necessario intraprendere un trial prospettico randomizzato controllato al fine di generare un algoritmo prognostico-terapeutico basato sulle evidenze scientifiche per il trattamento del colangiocarcinoma intraepatico e per una più adeguata definizione dei fattori prognostici di malattia.