



COLANGIOCARCINOMA INTRAEPATICO E PERILARE

Linee guida per la pratica clinica

Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), International Hepato-PancreatoBiliary Association, (IT-IHPBA), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), AMMF -The Cholangiocarcinoma Charity (UK), Cholangiocarcinoma Working Group, Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva (SIGE), Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM), Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO).

Prima pubblicazione: febbraio 2022

Aggiornamento: gennaio 2024



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 22 febbraio 2022
Aggiornamento 25 gennaio 2024

Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
International Hepato-Pancreato Biliary Association (IT-IHPBA)
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
AMMF -The Cholangiocarcinoma Charity (UK)
Cholangiocarcinoma Working Group
Società Italiana di Chirurgia (SIC)
Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva (SIGE)
Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM)
Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO)

Lista delle abbreviazioni

LG (Linea Guida), KQ (KeyQuestion), CCA (Colangiocarcinoma), iCCA (Colangiocarcinoma intraepatico), pCCA (Colangiocarcinoma peri-ilare), dCCA (Colangiocarcinoma distale), eCCA (Colangiocarcinoma extraepatico), Colangiocarcinoma formante massa (MF-iCCA), Colangiocarcinoma infiltrante periduttale (IP-iCCA), IG iCCA (Colangiocarcinoma a crescita intraduttale), CLC (colangiolo carcinoma), cHCC-CCA (epato-colangiocarcinoma), HCC (epatocarcinoma), IHC (immunoistochimica), CK (citocheratina), FISH (ibridazione in situ in fluorescenza), NGS (tecnologie di sequenziamento di nuova generazione), FGFR (recettore del fattore di crescita fibroblastica), CSP (colangite sclerosante primitiva), TC (tomografia computerizzata), RM (risonanza magnetica), CPRM (colangiopancreatografia con risonanza magnetica), US (ultrasonografia), PBM (malgiunzione pancreatico-biliare), NAFLD (epatopatia steatosica non alcolica), EUS (eco-endoscopia), EUS-FNA/B (eco-endoscopia con ago-aspirato o biopsia), PTBD (citologia o biopsia mediante guida ecografica/TC o drenaggio biliare transepatico percutaneo), PTCS (colangioscopiatransepatica percutanea), SOC (colangioscopia a singolo operatore), TTF (fattore di trascrizione tiroideo), CDX2 (caudal related homeobox gene), PSA/PSAP (antigene prostatico specifico/fosfatasi acida prostatico specifica), GPC3 (glyoican-3), IDH1 (isocitratodeidrogenasi 1), IDH2 (isocitratodeidrogenasi 2), SMAD4 (small mother against decapentaplegic 4), STK 11 (serina/treonina chinasi 11), ARID1B (ARID domain-containing protein B1), ELF3 (E74 Like ETS Transcription Factor 3), PBRM1 (proteina polibromo 1), PRKCA (proteinchinasi CAMP attivante la subunità catalitica alpha), HER2 (recettore del fattore di crescita dell'epidermide umano 2), PRKACB (proteinchinasi CAMP attivante la subunità catalitica beta), BAP1 (Proteina 1 associata a BRCA1), FGFR1 (recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 1), FGFR3 (recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3), EPHA2 (efrina tipo A recettore 2), ALK (gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico), ARID1A (AT rich interactive domain-containing protein 1A), STK11 (serin/treoninchinasi 11), TGFBR2 (recettore per il fattore di crescita trasformante beta), TACE (chemioembolizzazione transarteriosa), DEB-TACE (chemioembolizzazione con microsferi rilascianti farmaco), RFA (ablazione con radiofrequenza), MWA (ablazione a microonde), TARE (radioembolizzazione transarteriosa), CisGem (cisplatino+gemcitabina)

INDICE

Riassunto	8
Introduzione	9
Metodi	10
• <i>Chi ha elaborato la linea guida</i>	10
• <i>Costituzione del panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti</i>	10
• <i>Definizione degli obiettivi e identificazione dei quesiti</i>	11
• <i>Revisione esterna e procedura di aggiornamento</i>	12
• <i>Ricerca e selezione degli studi</i>	13
• <i>Sintesi delle evidenze ed elaborazione delle raccomandazioni</i>	14
• <i>Fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida e gli indicatori di monitoraggio</i>	15
Classificazione del colangiocarcinoma	15
• <i>Classificazione anatomica</i>	15
○ Quesito 1	15
○ Raccomandazione 1	16
• <i>Anatomia ed istologia patologica</i>	17
○ Quesito 2	17
○ Raccomandazione 2	19
○ Quesito 3	20
○ Raccomandazione 3	21
• <i>Alterazioni genetiche e classificazione molecolare di CCA</i>	22
○ Quesito 4	22
○ Raccomandazione 4	24
Fattori di rischio	24
• <i>Colangite sclerosante primitiva</i>	25
○ Quesito 5	25

○ Raccomandazione 5	26
• <i>Epatopatie fibropolicistiche (fibrosi epatica congenita, amartomatosi biliare, malattia di Caroli, cisti coledociche)</i>	26
○ Quesito 6	26
○ Raccomandazione 6	26
• <i>Malgiunzione bilio-pancreatica</i>	27
○ Quesito 7	27
○ Raccomandazione 7	27
• <i>Epatolitiasi</i>	28
○ Quesito 8	28
○ Raccomandazione 8	28
Presentazione clinica e diagnosi	29
• <i>Colangiocarcinoma Intraepatico</i>	29
○ Quesito 9	29
○ Raccomandazione 9	32
• <i>Colangiocarcinoma Periferico</i>	32
○ Quesito 10	33
○ Raccomandazione 10	34
○ Quesito 11	34
○ Raccomandazione 11	36
○ Quesito 12	36
○ Raccomandazione 12	38
Stadiazione	38
○ Quesito 13	38
○ Raccomandazione 13	40

Valutazione dell'estensione del tumore e resecabilità chirurgica	40
○ Quesito 14	40
○ Raccomandazione 14	41
Stadiazione laparoscopica	42
○ Quesito 15	42
○ Raccomandazione 15	43
Chirurgia	44
○ Quesito 16	44
○ Raccomandazione 16	45
○ Quesito 17	45
○ Raccomandazione 17	46
○ Quesito 18	46
○ Raccomandazione 18	47
○ Quesito 19	47
○ Raccomandazione 19	49
Drenaggio Biliare Preoperatorio	49
○ Quesito 20	49
○ Raccomandazione 20	50
○ Quesito 21	51
○ Raccomandazione 21	53
Invasione della vena porta	53
○ Quesito 22	53

○ Raccomandazione 22	54
Terapie adiuvanti nei pazienti con CCA resecabile	54
○ Quesito 23	54
○ Raccomandazione 23	55
• <i>Radioterapia adiuvante</i>	55
○ Quesito 24	55
○ Raccomandazione 24	56
Trapianto di fegato	57
○ Quesito 25	57
○ Raccomandazione 25	58
Malattia non resecabile	58
• <i>Terapie locoregionali epatiche</i>	58
○ Quesito 26	58
○ Raccomandazione 26	59
Chemioterapia palliativa	60
• <i>Chemioterapia di prima linea</i>	60
○ Quesito 27	60
○ Raccomandazione 27	62
• <i>Chemioterapia di seconda linea</i>	62
○ Quesito 28	62
○ Raccomandazione 28	64
Immunoterapia	66

Terapia a bersaglio molecolare	66
○ Quesito 29	67
○ Raccomandazione 29	68
Conclusioni e prospettive future	69
Bibliografia	70
Appendici	105
○ Appendice 1-Composizione del Cholangiocarcinoma Working Group	105
○ Appendice 2-Conflitti di interesse	109
○ Appendice 3-STRATEGIA DI RICERCA BIBLIOGRAFICA	111
○ Appendice 4-Valutazione della qualità degli studi	133
○ Appendice 5-SCHEMA DI GRADING	286
○ Appendice 6-abelle di sintesi delle evidenze	289
Tabelle	362

RIASSUNTO

Il colangiocarcinoma (CCA) è il secondo tumore epatico primitivo più comune, caratterizzato da una prognosi infausta e da resistenza ai chemioterapici. Il progressivo aumento dell'incidenza e della mortalità di CCA registrato a livello mondiale negli ultimi due decenni e la necessità di chiarire vari aspetti della gestione clinica, hanno indotto l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) a commissionare la stesura di linee guida dedicate, in collaborazione con un gruppo di società scientifiche italiane dedicate all'argomento. Queste linee guida sono state formulate secondo le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate seguendo il metodo GRADE e le relative innovazioni. Le linee guida, aggiornate al mese di Gennaio 2024, annoverano 29 *Key questions*. Le relative raccomandazioni affrontano gli argomenti "critici" e gli snodi decisionali più importanti nella gestione del CCA: classificazione, fattori di rischio, presentazione clinica, stadiazione, strategie diagnostiche e terapeutiche.

INTRODUZIONE

Il termine colangiocarcinoma (CCA) include una famiglia di neoplasie che originano in varie porzioni dell'albero biliare. Tuttavia, il tumore della colecisti ed i tumori che si sviluppano a livello dell'ampolla di Vater non sono considerati parte della famiglia del CCA [1-6]. Il CCA è il secondo tumore epatico primitivo più comune ed è caratterizzato da una prognosi sfavorevole e da una scarsa risposta ai chemioterapici [1-6]. Il progressivo aumento di incidenza e mortalità e la necessità di chiarire vari aspetti della gestione clinica del CCA hanno indotto l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) a commissionare la stesura di linee guida dedicate in collaborazione con un gruppo di società scientifiche italiane e in conformità con le raccomandazioni dell'International Liver Cancer Association (ILCA) [3]. È stata, pertanto, istituita una commissione multidisciplinare composta da specialisti di varie aree (patologi, gastroenterologi, internisti, radiologi, oncologi, metodologi, chirurghi epato-biliari e dei trapianti e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) per redigere queste linee guida in conformità con le linee di indirizzo elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità. In particolare, sono stati definiti gli obiettivi e identificati i problemi chiave, sono state raccolte e valutate le evidenze della letteratura e sono state formulate le raccomandazioni secondo il metodo GRADE.

Queste linee guida rappresentano lo standard di riferimento da utilizzare nella gestione clinica del CCA; esse sono state formulate dal Cholangiocarcinoma Working Group (in appendice n. 1 è riportata la composizione dettagliata del gruppo di lavoro) allo scopo di guidare i medici, attraverso un approccio basato sull'evidenza, alla gestione delle sfide diagnostiche, prognostiche e terapeutiche che il CCA presenta. Le raccomandazioni cliniche, dal sospetto diagnostico alla diagnosi e trattamento, sono formulate in modo pragmatico e prendono in considerazione le evidenze scientifiche con il maggiore impatto clinico nonché le esigenze del paziente. I destinatari di queste linee guida sono i medici di medicina generale e i clinici specializzati coinvolti nella cura dei pazienti con CCA. Queste linee guida riguardano principalmente il CCA intraepatico (iCCA) e perilare (pCCA), che insieme rappresentano oltre il 90% di tutti i CCA [1-6]. Queste linee guida non prendono in considerazione specifici fattori geografici come le infestazioni parassitarie epatiche che sono assenti in Italia.

Alla luce delle nuove evidenze relative alla chemioterapia di prima e seconda linea e all'efficacia delle terapie a bersaglio molecolare, nel mese di gennaio 2024, il panel ha aggiornato il documento. In particolare si è resa necessaria la riformulazione del quesito n. 27 e della relativa raccomandazione, la modifica della raccomandazione n. 28 e l'inserimento di un nuovo quesito, il n. 29, da cui è scaturita la relativa raccomandazione.

METODI

Nel mese di Ottobre 2019 l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ha iniziato a coordinare una serie di società scientifiche del settore (SIGE, AIOM, SITO, SIRM, SIC, IT-IHPBA, AMMF - The Cholangiocarcinoma Charity-UK), identificando un gruppo di lavoro (*Cholangiocarcinoma Working Group*) a cui è stato affidato il compito di elaborare le linee guida sul Colangiocarcinoma.

Chi ha elaborato la linea guida

Il "*Cholangiocarcinoma Working Group*" che ha sviluppato la linea guida (LG) è costituito da diversi sottogruppi di lavoro:

- Coordinatori: che hanno svolto attività di coordinamento dei sottogruppi di lavoro;
- Panel multidisciplinare e multiprofessionale degli esperti (*Expert panel*): ha organizzato, coordinato e diretto le diverse fasi di sviluppo della LG, ha elaborato i quesiti clinici, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- Gruppo ricerca e valutazione della letteratura: ha provveduto alla ricerca della letteratura, analizzato criticamente i lavori emersi dalla ricerca, estratto e tabulato i dati rilevanti e preparato una sintesi delle evidenze;
- Team di revisione delle evidenze (*Evidence review team*): ha revisionato criticamente la sintesi delle evidenze;
- Comitato di scrittura: ha redatto il testo definitivo della LG;
- Revisori esterni: hanno revisionato criticamente il testo delle LG.

I membri del gruppo di lavoro sono riportati in appendice 1.

Costituzione del panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti

Il *panel* è stato costituito includendo specialisti indicati dalle principali società scientifiche di riferimento, esperti indipendenti di varie aree disciplinari coinvolti nella gestione delle neoplasie primitive del fegato, un rappresentante di associazione dei pazienti (AMMF) ed un esperto nell'elaborazione metodologica di linee guida. Nello specifico, il *panel* è stato composto da: medici specialisti in malattie dell'apparato digerente, anatomia ed istopatologia, oncologia, radiologia, radiologia interventistica; endoscopia digestiva, chirurgia epatobiliare, chirurgia dei trapianti, un rappresentante di associazione dei pazienti ed un metodologo esperto nell'elaborazione di linee guida. I membri del *panel* hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse e di condivisione della metodologia utilizzata per lo sviluppo della LG. Ciascun componente del panel ha poi coinvolto altri colleghi (con attività di ricerca e valutazione della letteratura) e, si è assunto la responsabilità di una sezione specifica delle linee guida, comprese le attività di supervisione alla ricerca bibliografica condotta dai valutatori della letteratura, la valutazione delle evidenze ed opera del team di revisione delle evidenze e delle raccomandazioni di pertinenza. I componenti dei vari sottogruppi hanno lavorato e discusso le problematiche relative allo sviluppo delle LG per via telematica ed anche la votazione sui quesiti clinici (identificazione dei quesiti critici) e sulle raccomandazioni è avvenuta per via telematica. Ciascun membro del panel ha dichiarato l'insussistenza di conflitti di interesse (appendice 2).

Definizione degli obiettivi e identificazione dei quesiti

La LG ha l'obiettivo di produrre raccomandazioni cliniche per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del Colangiocarcinoma. Essa risponde alla necessità di fornire un'assistenza adeguata a soggetti adulti affetti da colangiocarcinoma o a rischio di svilupparlo e, pertanto, destinatari di questa linea guida sono tutti i professionisti che, in ambito sanitario, si occupano di pazienti affetti da colangiocarcinoma e, comunque, tutti coloro che sono coinvolti o hanno interesse nella comprensione e gestione di questa patologia. Nella stesura, oltre ad esperti del settore, sono stati coinvolti i pazienti (per tramite di associazione di pazienti), per valutare la comprensibilità e l'apprezzamento della LG. In tal modo, si è cercato di garantire il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse nella gestione della patologia in oggetto.

Sono stati definiti gli argomenti di maggiore rilevanza ed urgenza: definizione e nomenclatura, classificazione, diagnosi, stadiazione e trattamento. Sono stati quindi identificati 29 quesiti critici (*Key questions*), elaborati sulla base di domande *PICO* (acronimo per *Popolazione target, Intervento, intervento di Confronto, Outcome* di interesse) che garantissero un approccio basato sul paziente e guidassero la ricerca e la revisione della letteratura. Ogni quesito è stato inizialmente sviluppato da un singolo membro del gruppo degli esperti, scelto sulla base dell'esperienza specifica e, successivamente, revisionato dall'*Evidence Review Team* e da tutti i membri dell'*Expert Panel*. Ogni quesito è stato votato e classificato come: critico (voto = 7-9), importante ma non essenziale (voto 4-6) o non importante (voto 1-3). Solamente i quesiti clinici votati come critici sono stati poi elaborati. Nella redazione di queste linee guida è stato inoltre previsto il coinvolgimento dei pazienti (per tramite dell'associazione di pazienti AMMF-Cholangiocarcinoma Charity), che sono stati coinvolti nella revisione del documento, in particolare per la revisione critica di *outcomes* rilevanti per il paziente e per l'acquisizione di suggerimenti volti a migliorare la comprensibilità del documento.

Revisione esterna e procedura di aggiornamento

Per garantire la comprensibilità, fruibilità e applicabilità delle linee guida, nel processo di revisione sono stati coinvolti *referees* esterni.

I referees esterni hanno formulato essenzialmente le seguenti osservazioni: 1. Gli autori dovrebbero stigmatizzare più chiaramente che ogni decisione riguardo la gestione di pazienti affetti da CCA dovrebbe essere presa da un team multidisciplinare; 2. Tra i marcatori di immunoistochimica per la diagnosi differenziale del CCA rispetto ad altri tumori dovrebbe essere inserito il CK19; 3. Occorre discutere più dettagliatamente il punto in cui si descrive il CCA come la causa più comune di mortalità nei pazienti con colangite sclerosante primitiva perché il problema è controverso; 4. Gli autori dovrebbero discutere l'indicazione alla resezione chirurgica in pazienti con epatoliti intraepatica non risolubile con altri approcci terapeutici. 5. Gli autori dovrebbero discutere potenziali nuovi strumenti diagnostici comprese le vescicole extracellulari sieriche e biliari che potrebbero essere utili per le strategie e le opzioni di trattamento; 6. Gli autori dovrebbero ampliare la sezione focalizzata sull'EUS (ecoendoscopia) come metodica per la gestione del CCA peri-ilare visto che ormai questa metodica è diffusa nella maggior parte

dei centri. 7. Nella raccomandazione 15 o come appendice alla stessa si suggerisce di chiarire che gli esperti sono a favore della stadiazione laparoscopica del CCA in casi specifici selezionati. 8. Gli autori dovrebbero chiarire il significato della resezione R0-R1 per facilitare un pubblico di lettori non esperto del settore. 9. L'embolizzazione portale dovrebbe essere preceduta dalla stima del volume epatico. Gli autori dovrebbero menzionare in questo paragrafo la necessità e i metodi da usare per questa stima. 10. i paragrafi *Malattia non resecabile* e *Trattamento er CCA non resecabile* dovrebbero essere combinati. 11. Il CCA è una tipica complicanza della colangite sclerosante primaria (PSC). La presenza e lo stadio di questa malattia del fegato ha un forte impatto sulla scelta delle strategie terapeutiche e sull'esito di questa neoplasia nella pratica clinica. Lo stesso concetto è ben chiaro per l'epatocarcinoma dove la gestione è fortemente influenzata dallo stadio di malattia epatica sottostante. Per quanto riguarda il CCA, il problema è stato raramente esaminato in letteratura; tuttavia, occorrerebbe qualche commento al fine di stimolare future indagini con questo scopo.

Tutte le osservazioni avanzate dai referees esterni sono state recepite ed inserite nella versione definitiva delle linee guida.

Inoltre, la versione inglese delle presenti linee guida è stata pubblicata nel 2020 [7] dopo essere stata sottoposta a peerreview anonima e sarà aggiornata prossimamente. È stato pianificato un aggiornamento triennale del presente documento di linee guida, tenendo conto della probabilità di nuove evidenze provenienti dagli studi clinici o sperimentali, tuttavia, alla luce delle nuove evidenze relative alla chemioterapia di prima e seconda linea ed all'efficacia delle terapie a bersaglio molecolare, il panel ha aggiornato il documento. In particolare si è resa necessaria la riformulazione del Quesito n. 27 e della relativa Raccomandazione, la modifica della Raccomandazione n. 28 e l'inserimento di un nuovo Quesito e relativa Raccomandazione (n. 29).

Ricerca e selezione degli studi

La ricerca bibliografica è stata effettuata sui database PubMed, Scopus ed Embase includendo gli articoli pubblicati dal Gennaio 1970 al Giugno 2020. È stata successivamente effettuata una estensione della ricerca bibliografica (Dicembre 2023) che ha evidenziato nuove pubblicazioni che potessero modificare le raccomandazioni (n.27, 28) e reso necessario l'inserimento di un nuovo Quesito e relativa Raccomandazione

(n. 29). Le parole chiave utilizzate per i capitoli principali sono state: “*Intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar cholangiocarcinoma, distal cholangiocarcinoma, risk factors, histology, gene mutations, staging, target therapies, locoregional treatments, surgery, liver transplantation*”. Per ogni singolo capitolo sono state poi utilizzate parole chiave specifiche. Sono stati selezionati gli studi diagnostici con disegno sia cross-sectional che case-control che riportassero stime di accuratezza, studi prognostici di coorte e studi di intervento randomizzati. In mancanza di quest’ultimi si è tenuto conto di studi osservazionali e retrospettivi. Sono state elaborate delle flow chart di sintesi della ricerca bibliografica (appendice 3). Per la valutazione della qualità degli studi si è valutato il disegno, il rischio di bias con criteri RoB per gli studi randomizzati, ROBINS-I e QUADAS 2 per gli studi diagnostici, la eterogeneità dei risultati, la generalizzabilità e l’imprecisione (Appendice 4).

Sintesi delle evidenze ed elaborazione delle raccomandazioni

Il sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) è stato utilizzato per valutare la certezza delle evidenze ed esprimere la forza e la direzione delle raccomandazioni (appendice 5). L’accordo tra gli esperti sulla formulazione di ogni singola raccomandazione è stato ottenuto con votazione dopo confronto e discussione tra gli estensori del documento. Per tutte le raccomandazioni si è ottenuto accordo superiore al 90%. Per i quesiti nei quali la letteratura disponibile riportava *outcomes* non misurabili, o erano esclusivamente descrittivi e/o qualitativi, le raccomandazioni si sono basate sulla valutazione sistematica della letteratura disponibile. In particolare, è stata posta attenzione ai parametri componenti la valutazione GRADE valutando per ciascun studio: il disegno dello studio, il rischio di bias (presenza di risultati intermedi, deviazioni dal protocollo, inappropriately di interventi o misure, segnalazione selettiva di sottogruppi, frode), l’*“inconsistency”* (variabilità delle stime di efficacia degli studi valutati), l’*“indirectness”* (confronti indiretti di popolazione, oppure popolazioni, interventi o controlli diversi dalla popolazione oggetto della raccomandazione, o ricorso ad esiti surrogati), l’*“imprecision”* (numerosità campionaria totale e numero di eventi per campione) ed altre considerazioni (bias di pubblicazione, pubblicazioni ridondanti). In alcuni casi sono state formulate raccomandazioni forti, pure in presenza di evidenze di qualità moderata o bassa, tenendo in considerazione il bilancio delle conseguenze desiderabili rispetto alle indesiderabili, la criticità del contesto o anche valutazioni sul consumo delle risorse.

Le tabelle di sintesi delle evidenze sono state generate utilizzando il programma Grade Pro GDT (<https://gradepro.org/>) e sono consultabili in appendice 5. Per la redazione delle raccomandazioni sono stati considerati anche altri studi e documenti di riferimento, non inclusi nell'analisi delle evidenze, ma considerati pertinenti dal panel degli esperti in quanto citati negli studi inclusi o ritenuti e valutati di elevata rilevanza scientifica.

Fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida e gli indicatori di monitoraggio

In tabella 1 sono descritti i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle linee guida, nonché gli indicatori di monitoraggio. In particolare, si è posta particolare attenzione nella composizione del panel, nel coinvolgimento di tutte le società scientifiche di area per produrre linee guida con ambito di applicazione clinico-pratico. Sono stati considerati i limiti connessi alla richiesta di risorse impegnative per il Sistema Sanitario per l'applicazione delle raccomandazioni diagnostiche ed è fornita una dettagliata definizione degli indicatori che verranno impiegati per il monitoraggio dell'applicabilità e dell'efficacia delle presenti linee guida.

CLASSIFICAZIONE DEL COLANGIOCARCINOMA

Classificazione anatomica

Quesito N. 1: E'la classificazione topografica del CCA in intraepatico, peri-ilare o distale (ICD-11), più appropriata della classificazione in CCA intraepatico o extraepatico (ICD-10)? (outcome: allocazione per trattamento, popolazione target: pazienti affetti da CCA)

Sulla base della localizzazione anatomica, il CCA può essere classificato in intraepatico (iCCA, che insorge nell'albero biliare intra-epatico - dai duttuli biliari fino ai dotti biliari di secondo ordine -), peri-ilare (pCCA, che insorge a livello del dotto epatico destro e/o sinistro e/o al dotto epatico comune), o CCA distale (dCCA, che coinvolge il coledoco). Questa classificazione è giustificata dalle grandi differenze in eziologia, fattori di rischio, patogenesi, gestione clinica ed approccio chirurgico tra i tre sottotipi di CCA. Alcune recenti "consensus" e linee guida [1-10] redatte da diversi specialisti nel campo del CCA concordano pienamente sul fatto che questa classificazione sia più accurata della precedente che suddivideva il CCA in

CCA intraepatico (iCCA) e CCA extraepatico (eCCA), dal momento che la nuova classificazione, elimina le difficoltà nel classificare il CCA peri-ilare come intraepatico o extraepatico. Infatti, il pCCA si manifesta clinicamente in una fase avanzata di crescita, quando la differenziazione tra una sede intraepatica o extraepatica è difficoltosa [1-10]. Tuttavia, la nuova classificazione contrasta con studi epidemiologici riguardanti i fattori di rischio nei quali è stata utilizzata la Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia, terza edizione (ICD-O-3) e nella quale il CCA è classificato topograficamente nella categoria C22 "dotti biliari epatici e intraepatici" o C24 "altre e non specificate parti del tratto biliare" [1-14]. I dati epidemiologici attualmente disponibili possono quindi essere utilizzati solo per valutare i CCA intraepatici (iCCA) ed extraepatici (eCCA); le peculiari caratteristiche epidemiologiche di pCCA e dCCA non vengono quindi prese in considerazione [10-20]. L'undicesima versione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-11, International Classification of Diseases, 11th version), [10] risolve questa controversia prendendo in considerazione i seguenti codici: 2C12.10 colangiocarcinoma intraepatico, C18.0 colangiocarcinoma ilare e 2C15.0 colangiocarcinoma extraepatico= adenocarcinoma del tratto biliare, dotto biliare distale (<https://icd.who.int/en>). Una classificazione simile è prevista nella quarta edizione della classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia, (ICD-O-4, International Classification of Diseases for Oncology) che considera tre codici topografici/morfologici separati per l'iCCA, il pCCA ed il dCCA. È auspicabile che gli studi epidemiologici futuri potranno distinguere i tre diversi sottotipi di CCA utilizzando i sistemi di codifica ICD-11 e/o ICD-O-4 (codici differenti per iCCA, pCCA o dCCA), riducendo così l'impatto della misclassificazione del pCCA.

La letteratura selezionata [12-20] è stata considerata di elevata qualità per supportare i vantaggi della codifica ICD-11 rispetto alle precedenti. I benefici attesi della classificazione sistematica dei CCA sulla base dei criteri indicati sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca traslazionale; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 1: Nei pazienti con diagnosi di CCA, si raccomanda di classificare il CCA come iCCA, pCCA o dCCA. L'uso dei termini CCA extraepatico o tumore di Klatskin dovrebbe essere scoraggiato (forza della raccomandazione: FORTE a favore; qualità delle evidenze: ALTA).

Totale studi inclusi	9
Tipologia studi inclusi	9 osservazionali

Anatomia ed Istologia Patologica

Quesito N. 2: È l'utilizzo di un pannello di marcatori immunoistochimici mandatorio per la diagnosi differenziale tra CCA intraepatico e adenocarcinoma metastatico epatico?

(Outcome: diagnosi definitiva, popolazione target: pazienti affetti da CCA)

Macroscopicamente, il CCA intraepatico può mostrare tre diverse modalità di crescita: formante massa (MF-iCCA), infiltrante periduttale (IP-iCCA) ed a crescita intraduttale (IG iCCA); di questi il formante massa è la forma di presentazione più frequente [1-8, 20-25]. Il IP-iCCA cresce longitudinalmente lungo il dotto biliare, determina stenosi biliare e può invadere il parenchima epatico e mostrare caratteristiche combinate tra i tipi infiltrante periduttale e formante massa (IP+MF iCCA) [1,5, 20-25]. Il tipo a crescita intraduttale (IG-iCCA) mostra una crescita papillare verso il lume del dotto, sebbene sia da notare che l'American Joint Cancer Committee/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) non riconosce questo tipo di crescita [1, 5, 6]. Sia il pCCA che il dCCA possono anche mostrare grossolane similitudini rispetto al IP-iCCA o IG-iCCA sebbene, nella maggior parte dei casi (> 80%), il pCCA presenta un modello di crescita nodulare piuttosto che infiltrante, periduttale [1, 5, 20-25]. Il IP-iCCA che origina dai grandi dotti biliari intraepatici, il pCCA e il dCCA sono spesso preceduti da lesioni preinvasive, tra cui neoplasie intraepiteliali biliari e neoplasie papillari intraduttali, mentre le lesioni preinvasive nei MF-iCCA sono sconosciute [1-7, 20-25]. Il MF-iCCA di solito insorge su malattie croniche del parenchima epatico non biliari e origina dai dotti biliari di piccole dimensioni, mentre il IP-iCCA e il IG-iCCA derivano esclusivamente dai dotti biliari intraepatici di grandi dimensioni (dotti segmentali e zonali) [1-7,20-25].

Istologicamente, la stragrande maggioranza dei pCCA e dCCA sono adenocarcinomi mucosi secernenti, ricchi di stroma desmoplastico, mentre gli intraepatici (iCCA) sono più eterogenei [1-8, 20-25]. Secondo la quinta edizione della classificazione dei tumori dell'apparato digerente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2019), i due principali sottotipi istologici di iCCA sono il tipo a *grandi dotti*, che origina dai grandi dotti intraepatici ed è composto da ghiandole secernenti muco, e il tipo a *piccoli dotti* (non secernenti muco). Il colangiolo carcinoma (CLC) e il iCCA con pattern di malformazione della placca duttale sono sottotipi di iCCA a *piccoli dotti* [26-29]. Microscopicamente, il CLC ricorda da vicino la componente epiteliale della "reazione duttulare" e si diagnostica quando più dell'80% della massa tumorale comprende una configurazione duttulare [27, 28]. Nel CLC, le strutture maligne duttulari possono sembrare irradiarsi da o intorno ad un tratto portale, a struttura tubulare simile a un cordone anastomizzante ("antler-like") immerso in uno stroma denso e ialinizzato [27, 28].

In accordo ad una recente consensus sulla terminologia delle neoplasie epatiche primitive [30], i tumori a differenziazione sia epatocellulare che colangiocitica sono denominati epato-colangiolo carcinoma combinato (cHCC-CCA). La diagnosi di cHCC-CCA richiede la presenza inequivocabile di aree di differenziazione sia epatocitaria che colangiocitica all'interno della medesima neoplasia [30-32]. Non è stato stabilito un cut-off minimo relativo all'ammontare di ciascuna componente del cHCC-CCA, e pertanto la diagnosi dovrebbe essere stabilita senza considerare la percentuale di ciascuna componente. La diagnosi di cHCC-CCA è basata su evidenze istomorfologiche standard. Infatti, stante la sovrapposizione delle caratteristiche immunohistochimiche (IHC) epatocitarie e colangiocitiche, l'IHC (immunohistochimica) dovrebbe essere utilizzata solo come strumento diagnostico supplementare per la diagnosi di cHCC-CCA [30-32]. Tutti i sottotipi di iCCA possono essere trovati nel cHCC-CCA, incluso il CLC. Il CLC isolato o combinato al CCA classico è attualmente considerato come un sottotipo dell'iCCA e questo concetto è supportato da analisi molecolari [26, 28-32].

Si considera carcinoma epatico a cellule intermedie, quella neoplasia epatica primitiva monomorfa che mostra aspetti morfologici intermedi tra epatociti e colangiociti. La diagnosi richiede che l'intera neoplasia sia composta da cellule intermedie (cellule neoplasiche con espressione contemporanea di marcatori epatocitari e colangiocitari). A causa delle limitate evidenze disponibili non è ancora chiaro se il carcinoma a

cellule intermedie sia un tipo di cHCC-CCA o una entità differente [26, 28-32]. Sfortunatamente non c'è un pannello di IHC specifico per l'iCCA.

Dal punto di vista istologico, la maggior parte dei tumori epatici metastatici sono adenocarcinomi che possono somigliare all'iCCA.

Le linee guida e le conclusioni di numerose consensus [1, 3-8] evidenziano le difficoltà nella diagnosi differenziale tra CCA e adenocarcinoma metastatico. Per questo motivo il ricorso all'IHC è raccomandato per migliorare l'accuratezza diagnostica [33-51]. In particolare, lo studio delle citocheratine 7 (CK7), 19 (CK19), 20 (CK20), supporta l'origine biliare di tumori che risultano CK7+, CK19+ e CK20+. Tuttavia, questo pattern può essere presente in molti tumori metastatici che originano da neoplasie del polmone, mammella, tiroide, pancreas e stomaco. Di conseguenza, si rendono necessarie ulteriori indagini di IHC. La diagnosi differenziale con le metastasi dell'adenocarcinoma mammario richiede immunistochimica per recettori di estrogeni e progesterone, GATA3 e mammaglobina mentre l'immunistochimica per TTF1/Napsina e PSA/PSAP è utile per la diagnosi rispettivamente di metastasi da cancro polmonare o della prostata. In generale, la letteratura disponibile [33-51] è stata valutata di bassa qualità per l'identificazione di un unico pannello di marcatori immunistochimici per la diagnosi differenziale tra iCCA e neoplasie epatiche secondarie metastatiche, a causa della mancanza di studi prospettici (tutti gli studi sono retrospettivi) e perché la maggior parte degli articoli originali sono basati su studi monocentrici con un numero limitato di casi. I benefici attesi dell'uso di un pannello di marcatori immunistochimici per differenziare l'iCCA dalle lesioni metastatiche sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca traslazionale (miglioramento dell'accuratezza diagnostica); non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 2: In pazienti con sospetto iCCA, in assenza di tumore primitivo extraepatico noto e nei casi in cui le caratteristiche istologiche non indicano chiaramente una diagnosi di iCCA, si raccomanda l'uso di un pannello di marcatori immunistochimici per differenziare l'iCCA dalle lesioni metastatiche. Diverse combinazioni di CK7, CK19, CK20, TTF1, CDX2, GATA3, recettori

per estrogeni/progesterone e PSA/PSAP dovrebbero consentire una diagnosi definitiva nella maggior parte dei casi (forza della raccomandazione: FORTE, a favore; qualità delle evidenze: BASSA). Nonostante la bassa qualità delle evidenze, la raccomandazione è stata votata FORTE per il rilevante impatto sulla gestione clinica di questi pazienti.

Totale studi inclusi	19
Tipologia studi inclusi	13 comparativi, 1 prospettico, 5 retrospettivi

Quesito N 3: È l'istologia convenzionale accurata nella diagnosi differenziale tra il CCA intraepatico (iCCA) e l'epatocarcinoma (HCC)?

(Outcomes: diagnosi definitiva, sensibilità e specificità dell'istologia convenzionale)

All'istologia, la diagnosi differenziale tra iCCA e HCC è semplice nella maggior parte dei casi, tuttavia, talvolta e specialmente in caso di agobiopsia o di neoplasie con abbondante quostromale o scarsa differenziazione, l'istologia da sola può non essere sufficiente.

L'immunoistochimica è utile per differenziare l'HCC dall'iCCA principalmente in un sottogruppo di casi (scarsa differenziazione, predominante stroma fibrotico) e in biopsie effettuate con ago sottile [32, 41-51]. I marcatori IHC più utili includono:

- Citocheratina 7/20 (iCCA: CK7+/CK20+/-; HCC: CK7-+/CK20-);
- Citocheratina 19+ in iCCA, CK19- in HCC;
- Arg-1: sensibilità > 90% per HCC, comprese le forme scarsamente differenziate e carcinomi;

- HepPar-1: sensibilità e specificità per HCC superiore all'80%. Una forte positività per HepPar-1 può essere osservata in un sottogruppo di adenocarcinomi (incluso gastrico, esofageo, polmonare) e meno comunemente in iCCA e adenocarcinoma pancreatico;
- pCEA: reazione crociata con glicoproteina biliare e pattern di colorazione canalicolare distinti, specifici per HCC;
- N-caderina: positivo nell' iCCA;
- GPC3: negativo nella maggior parte degli iCCA.

Lo studio delle mutazioni IDH1 e IDH2 (alta specificità ma bassa sensibilità per iCCA) e la valutazione dell'espressione dell'albumina mediante ibridazione in situ, sono stati proposti anche per la diagnosi differenziale di iCCA [52-56].

Il panel di esperti ha stabilito che la letteratura valutata [33, 41, 43-50] è di bassa qualità a causa della natura retrospettiva degli studi. Inoltre, con pochissime eccezioni [48, 49], gli studi sono monocentrici senza validazione esterna e basati su un numero limitato di casi. I benefici attesi nel miglioramento dell'accuratezza diagnostica ottenuti dal ricorso ad un pannello di marcatori immunoistochimici per differenziare il CCA dall'HCC sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca traslazionale; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 3: L'istologia convenzionale è accurata nella maggior parte dei casi nella diagnosi differenziale tra CCA e HCC. Quando l'istologia convenzionale non consente una diagnosi differenziale definitiva tra HCC e CCA, si raccomanda l'utilizzo di un pannello di marcatori IHC costituito da citocheratinecolangiocitarie (CK7, CK19) e marcatori di epatocitari (Hep Par-1, ARG1, GPC3, pCEA) per incrementare l'accuratezza diagnostica. (forza della raccomandazione: FORTE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Nonostante la bassa qualità delle evidenze la raccomandazione è stata votata come FORTE per il rilevante impatto sul management clinico e la prognosi di iCCA verso HCC.

Totale studi inclusi	10
Tipologia studi inclusi	2 retrospettivi, 8 comparativi

Alterazioni genetiche e classificazione molecolare di CCA

Quesito N. 4: È la profilazione genomica o l'analisi completa delle mutazioni geniche conosciute utile nella gestione clinica dei pazienti con CCA?

(Outcomes: prognosi, allocazione per trattamento a bersaglio molecolare)

Le aberrazioni molecolari potrebbero essere studiate in campioni biotici o chirurgici mediante tecniche convenzionali o emergenti (sequenziamento di RNA e DNA, ibridazione in situ in fluorescenza (FISH), IHC, o tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS)). Le aberrazioni molecolari più frequenti nel CCA sono descritte nella Tabella 2. Le mutazioni IDH1/2 sono state più frequentemente descritte nell'iCCA a *piccoli dotti* (10-20%) rispetto all'iCCA di tipo a *grandi dotti* o al pCCA e, sono state associate a prognosi sfavorevole sebbene attualmente stiano emergendo come opzioni di terapia a target molecolare [52-59]. Le fusioni di FGFR2 sono state quasi esclusivamente rilevate nell'iCCA di tipo a *piccoli dotti* (8-14%), sono associate a una prognosi migliore e rappresentano un target terapeutico [52-62]. Mutazioni di KRAS e TP53 sono state più frequentemente dimostrate nell'iCCA a *grandi dotti* e nel pCCA. Alterazioni di SMAD4, STK11, ARID1B, ELF3, PBRM1, PRKACA, HER2 e PRKACB sono state osservate più frequentemente

nelpCCA, mentre le mutazioni di BAP1, FGFR1, FGFR3, EPHA2 e BAP1 sono state descritte prevalentemente nell'iCCA [52-63].

Oltre all'IDH1/2 e l'FGFR2, è stato suggerito che altre mutazioni abbiano un valore prognostico, tra cui l'ALK per il pCCA, l'ARID1A, l'STK11, il TGFBR2 e il PIK3CTG per l'iCCA ed il TP53 per l'iCCA ed il pCCA [1, 56-62]. Per quanto riguarda la prognosi dell'iCCA, Sia et al. [62], mediante analisi genomica integrata, hanno identificato una sottoclasse infiammatoria caratterizzata dall'induzione di *signaling* immuno-correlato in contrapposizione ad una sottoclasse di *signaling* proliferativo a prognosi peggiore. In generale, non più del 40% dei pazienti presentava una di queste aberrazioni e, solo il 15% circa dei pazienti è attualmente arruolato in studi clinici con terapie a bersaglio molecolare [1, 53, 54, 60].

Recentemente, la “*food and drug administration*” prima e la Commissione Europea dopo, hanno approvato il Penigatinib, un inibitore selettivo del recettore del fattore di crescita fibroblastica (FGFR) per il CCA localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento o fusione di FGFR2. L'iter regolatorio per l'Italia è stato avviato con “la richiesta di rimborsabilità del farmaco; è molto probabile quindi che nel prossimo futuro l'analisi molecolare di FGFR2 diventerà necessaria qualora questi farmaci dovessero essere approvati. Lo stesso vale per le mutazioni di IDH1 visto che Ivosidenib è stato recentemente approvato dalla Food and Drug Administration per i pazienti affetti da iCCA con mutazioni di IDH1 (vedi pag. 69) o per la mutazione BRAF^{V600E} visto che recenti dati sembrerebbero dimostrare benefici per la combinazione dabrafenib-trametinib. Recentemente, l'utilità clinica del sequenziamento di nuova generazione (NGS) nel dirigere le terapie a bersaglio molecolare è stata dimostrata nello studio prospettico MOSCATO 01 in cui la biopsia del tumore e NGS sono stati eseguiti in 843 pazienti di cui 199 pazienti hanno ricevuto una terapia mirata. Lo studio ha incluso 34 pazienti con CCA di cui 18 (53%) hanno ricevuto una terapia a bersaglio molecolare. Tra i CCA trattati, l'ORR è stata del 33% e il 37% dei pazienti ha avuto una sopravvivenza libera da progressione superiore a 6 mesi. Nonostante la crescente importanza del profilo molecolare nel CCA, rimangono alcune sfide che riguardano soprattutto la possibilità di avere un campione adeguato del tumore o una biopsia liquida adeguata per l'analisi genomica completa. Le linee guida della European Society for Medical Oncology (ESMO) raccomandano NGS per tutti i pazienti con CCA e propongono il sistema di classificazione ESMO ESCAT (Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets). Le mutazioni IDH1,

le fusioni FGFR2, l'elevata instabilità microsatellitare e le fusioni NTRK sono classificate come ESCAT I (pronto per l'uso di routine), le mutazioni BRAF V600E sono classificate come ESCAT II (in fase di sperimentazione) essendo non nota l'entità del beneficio e, infine, le mutazioni HER2 sono classificate come ESCAT III (bersaglio ipotetico), sulla base di studi clinici in altri tipi di tumore o alterazioni molecolari simili. Nella pratica clinica, è spesso difficile ottenere campioni di tessuto adeguati per il profilo molecolare, un problema riscontrato frequentemente con il CCA extraepatico. In sintesi, il profilo molecolare e le corrispondenti terapie mirate potrebbero avere un ruolo sempre più importante nella gestione del CCA avanzato ma, è necessario rimanere consapevoli delle sfide logistiche, tecniche e terapeutiche. Pertanto, i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per raccomandare di routine la profilazione genomica completa alla diagnosi di CCA, tuttavia questa raccomandazione potrebbe cambiare nel prossimo futuro.

La letteratura disponibile valutata [52-56, 59, 61-63] è stata ritenuta di bassa qualità nell'evidenziare un vantaggio clinico nell'eseguire di routine, alla diagnosi, una profilazione genomica completa o l'analisi complessiva di mutazioni genetiche nei pazienti con CCA, soprattutto perché sono virtualmente carenti studi disegnati con questo obiettivo specifico. I benefici attesi dall'uso di analisi di profilazione genomica completa o delle mutazioni geniche per la diagnosi di CCA sono limitati ai trials clinici; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 4: Non è al momento possibile consigliare di eseguire di routine, analisi di profilazione genomica completa o delle mutazioni geniche conosciute al momento della diagnosi di CCA, poiché attualmente questo non comporta alcun vantaggio nella gestione clinica dei pazienti con CCA. Specifiche analisi molecolari dovrebbero essere eseguite solo se richieste per l'arruolamento del paziente in trials clinici o farmaci approvati (esempio: riarrangiamento o fusione di FGFR2 per trattamento con Penigatinib o, mutazioni di IDH1 per trattamento con ivodisenib) (forza della raccomandazione: DEBOLE contro; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	9
Tipologia studi inclusi	6 retrospettivi, 3 prospettici

FATTORI DI RISCHIO

La Tabella 3 riporta i fattori di rischio conosciuti per il CCA intraepatico ed extraepatico. Come precedentemente discusso, gli studi epidemiologici disponibili hanno considerato la precedente classificazione del CCA in iCCA o eCCA. Sfortunatamente, circa il 70% dei CCA è considerato *de novo* senza una manifesta causa predisponente [1, 3, 6, 7, 8, 64-66]. Ciò implica che possono essere prese in considerazione strategie di sorveglianza o misure preventive solo per alcune categorie di pazienti. Tuttavia, il monitoraggio dell'incidenza del CCA nelle popolazioni a rischio è fondamentale poiché la diagnosi precoce implica una maggiore probabilità di trattamento chirurgico curativo e una prognosi migliore.

Colangite sclerosante primitiva

Quesito N. 5: È l'esecuzione periodica di ecografia addominale, TC o RMN + CPRM combinata con il dosaggio del CA19-9 sierico, una strategia efficace per la diagnosi di CCA in pazienti con CSP e malattia clinicamente stabile?

(Outcome: diagnosi precoce)

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è il principale fattore di rischio per il CCA, che rappresenta la causa più comune di mortalità nei pazienti con CSP nel mondo occidentale [67-73]. L'incidenza di CCA nei pazienti con CSP è 0,6-1,5%/anno, con una prevalenza del 6-13% ed una mortalità fino al 20% [64]. Circa il 50% dei CCA è identificato entro il primo anno di presentazione della CSP, sebbene il CCA possa costituire la prima presentazione di CSP precedentemente non diagnosticata [67, 69, 70]. L'insorgenza del CCA nella CSP non è correlata alla durata della malattia. L'incidenza del CCA è più alta nei pazienti CSP con stenosi dominante, con il 76% dei casi localizzati nella regione peri-ilare [67, 69, 70]. Il CCA è un evento raro nella CSP dei piccoli dotti [64-68].

Sebbene sia clinicamente mandatorio sospettare e indagare il CCA dopo un peggioramento clinico o biochimico della malattia CSP, nessuna strategia di sorveglianza ha finora dimostrato efficacia nei pazienti affetti da CSP con malattia stabile e quindi l'utilità clinica della sorveglianza rimane poco chiara. Le linee guida UK-CSP della *British Society of Gastroenterology*, pubblicate di recente [68] e le linee guida

dell'*American Association for the Study of LiverDiseases* (AASLD) [69], ad esempio, non raccomandano lo screening e la sorveglianza di routine per il CCA nei pazienti con CSP. Tuttavia, diverse "consensus" hanno proposto strategie potenzialmente efficaci [68, 69, 73-75]. In un recente studio della *Mayo Clinic*, è stato valutato retrospettivamente il beneficio di un programma di sorveglianza per i pazienti con CSP consistente in un esame di diagnostica per immagini annuale con ecografia addominale, tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica nucleare (RMN)/colangiopancreatografia in risonanza (CPRM) in associazione alla determinazione del Ca19-9 sierico [76]. Per quanto riguarda l'iCCA, c'è una tendenza verso l'incremento della sopravvivenza a 5 anni nel gruppo in sorveglianza rispetto al gruppo non in sorveglianza (21% contro 8%). Per quanto riguarda l'eCCA, all'analisi di regressione multivariata per rischio competitivo, il Ca 19-9 al momento della diagnosi di eCCA e lo stato di sorveglianza sono risultati entrambi significativamente associati a risultati migliori [76].

Studi longitudinali che hanno valutato il costo-efficacia di uno specifico programma di screening in pazienti con CSP stabile sono carenti. Dato l'alto rischio di CCA, la letteratura valutata [73-83] evidenzia la necessità di sottoporre a screening questi pazienti tramite esami di diagnostica per immagini tipo ecografia, TC, MR+CPRM combinate con dosaggi seriati di Ca 19-9 sierico. La letteratura valutata [73-83] è stata considerata di bassa qualità per la natura retrospettiva e monocentrica degli studi e l'eterogeneità della popolazione con CSP e delle strategie di sorveglianza. I benefici attesi del ricorso all'imaging periodico in pazienti con CSP sono di ordine terapeutico (diagnosi precoce del CCA e approccio terapeutico ottimale), epidemiologico e di ricerca traslazionale; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 5: Si suggerisce l'utilizzo di un esame di diagnostica per immagini periodico (ogni 6-12 mesi) mediante ecografia addominale, RMN/CPRM o TC combinato alla misurazione del Ca19-9 sierico in pazienti con CSP e malattia clinicamente stabile (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze BASSA).

Totale studi inclusi	11
-----------------------------	-----------

Tipologia studi inclusi	11 osservazionali
--------------------------------	-------------------

Epatopatie fibropolicistiche (fibrosi epatica congenita, amartomatosi biliare, malattia di Caroli, cisti coledociche)

Quesito N. 6: È l'esecuzione di ecografia addominale periodica, di TC o della RMN/CPRM, combinata con il dosaggio sierico del Ca19-9 una strategia efficace per la diagnosi precoce del CCA in pazienti adulti con malattia epatica fibropolicistica?

(Outcome: diagnosi precoce)

Tutte le condizioni patologiche sopra menzionate incluse nella malattia epatica fibropolicistica, comportano un elevato rischio di CCA per tutta la vita, con *Odds Ratio* simili a quelli della CSP [64-66]. Per questi pazienti sembra razionale proporre la stessa strategia di sorveglianza suggerita per la CSP. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti è di giovane età e l'incidenza di CCA è molto bassa ed è ancora sconosciuto dopo quanti anni di malattia il rischio si elevi in maniera tale da giustificarne la sorveglianza. Sfortunatamente, la letteratura disponibile [85-86] è limitata e di qualità molto bassa. Non è possibile, quindi, identificare i benefici attesi del ricorso all'imaging periodico in pazienti con epatopatia fibropolicistica per la diagnosi precoce di CCA a causa della qualità molto bassa delle evidenze.

Raccomandazione N. 6: Data la qualità molto bassa delle evidenze, non è possibile prendere alcuna decisione sulla strategia più efficace per la diagnosi precoce di CCA in pazienti adulti con epatopatia fibropolicistica (qualità delle evidenze MOLTO BASSA). Tuttavia, l'esito (diagnosi precoce di CCA) è ritenuto critico e, perciò, il panel ha indicato questo come un argomento che dovrà essere adeguatamente studiato nel prossimo futuro.

Totale studi inclusi	2
Tipologia studi inclusi	2 osservazionali

Malgiunzionebilio-pancreatica.

Quesito N. 7: È la colecistectomia profilattica con escissione del dotto biliare indicata per prevenire il CCA nei pazienti con riscontro occasionale di PBM con dilatazione del dotto biliare? (Outcome: profilassi primaria)

Nei pazienti con malgiunzionebilio-pancreatica (PBM), la mancanza di funzione sfinterica alla convergenza dei dotti pancreatici e biliare predispone ad episodi di colangite ricorrente che potrebbero favorire la trasformazione neoplastica. La PBM può presentarsi con o senza dilatazione del dotto biliare [87,88]. Uno studio retrospettivo su una popolazione giapponese con PBM ha dimostrato un'incidenza notevolmente più elevata di tumori del dotto biliare rispetto alla popolazione generale [89]. In particolare, nella PBM con dilatazione del dotto biliare, l'incidenza di CCA è risultata doppia rispetto alla PBM senza dilatazione del dotto biliare. Per questo motivo, si consiglia la colecistectomia profilattica con escissione del dotto biliare per prevenire il tumore. È controverso, invece, se effettuare l'escissione profilattica del dotto biliare anche per PBM senza dilatazione del dotto biliare. Sfortunatamente, esistono pochissimi studi [88-93] e le evidenze disponibili sono di qualità molto bassa data la natura retrospettiva e la mancanza di controlli adeguati. Non è possibile identificare i benefici attesi del ricorso alla colecistectomia profilattica con escissione del dotto biliare a causa della qualità molto bassa delle evidenze. Stante l'esito critico (prevenzione del CCA), il panel raccomanda che si intraprendano studi specificatamente disegnati per indagare questo argomento.

Raccomandazione N. 7: In pazienti con PBM e dilatazione del dotto biliare, il ricorso alla colecistectomia profilattica + escissione del dotto biliare, come strategia preventiva del CCA può essere considerato solamente in casi selezionati, in centri di riferimento e dopo attenta valutazione multidisciplinare e del rapporto rischio-beneficio per il paziente (forza della raccomandazione:

DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: MOLTO BASSA)

Totale studi inclusi	6
Tipologia studi inclusi	6 osservazionali

Epatolitiati

Quesito N. 8: È la resezione epatica è strategia efficace per prevenire il CCA intraepatico nei pazienti con epatolitiati? (Outcome: profilassi primaria)

Gli studi caso-controllo hanno messo in evidenza *Odds Ratio* molto elevati per lo sviluppo di CCA in pazienti con epatolitiati (OR 5-50). L'età avanzata, il fumo, una familiarità per tumore, la lunga durata dei sintomi, la stenosi del dotto biliare, l'atrofia epatica, la localizzazione del calcolone nell'emisistema di sinistra, i calcoli residui, la recidiva dei calcoli e la coledocoenterostomia, sono considerati fattori di rischio indipendenti [94-98]. L'epatotomia ha ridotto significativamente il rischio di sviluppare CCA in uno studio di coorte giapponese [97] e risultati simili sono stati riportati in uno studio occidentale di Tabrizian et al. [98], sebbene due studi retrospettivi non abbiano mostrato differenze nell'incidenza di CCA tra i pazienti sottoposti a epatotomia e non [95, 96].

Tuttavia, l'elevata quota di litiasi residua, di recidiva, di stenosi biliari post-chirurgiche e l'incertezza di una efficace prevenzione di CCA, rende l'epatotomia una procedura suggerita solo in casi selezionati (epatolitiati di un singolo lobo epatico, atrofia del fegato coinvolto, stenosi) [94].

La qualità delle evidenze è bassa, poiché gli studi [94-98] sono retrospettivi, osservazionali, monocentrici e geograficamente limitati. Non è possibile identificare i benefici del ricorso alla resezione epatica come strategia preventiva per ridurre l'incidenza di CCA nei pazienti con epatolitiati a causa della bassa qualità delle evidenze.

Raccomandazione N. 8: Si sconsiglia il ricorso alla resezione epatica come strategia preventiva per ridurre l'incidenza di CCA nei pazienti con epatoliti (forza della raccomandazione: DEBOLE contro; qualità delle evidenze: BASSA).

Questa raccomandazione certamente non esclude l'indicazione alla resezione epatica per l'epatoliti segmentaria non risolta da altri approcci terapeutici.

Per quanto riguarda altri fattori di rischio (HBV, HCV, obesità, sindrome metabolica, diabete, NAFLD, fumo, alcol, cirrosi), sono scarsi gli studi che hanno indagato l'impatto di interventi finalizzati al raggiungimento di un compenso metabolico (ovvero trattamento farmacologico del diabete, interventi sullo stile di vita per l'obesità) o alla eradicazione degli agenti infettivi (farmaci antivirali per HBV, HCV) come strategia di prevenzione del CCA. Per quanto riguarda la cirrosi epatica, questa popolazione è monitorata per il rischio di sviluppare HCC e, questo, potrebbe essere una delle ragioni dell'aumentata incidenza di iCCA [1, 3, 5, 6, 7]. Sono necessari studi sulla sorveglianza in categorie a rischio per CCA al fine di migliorare la diagnosi precoce. Studi recenti hanno evidenziato come l'obesità, la sindrome metabolica e il diabete, siano frequentemente associati al CCA (in circa il 20-25% dei pazienti), mentre i markers di infezione da HCV/HBV risultino positivi in meno del 5% dei casi [99]. Questo scenario differisce notevolmente da quello rappresentato in precedenti studi epidemiologici [20, 66], in cui l'infezione da virus dell'epatite colpiva più del 25% dei pazienti con CCA, suggerendo un mutamento dello scenario epidemiologico per questo tumore.

Totale studi inclusi	5
Tipologia studi inclusi	5 osservazionali

PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

Colangiocarcinoma Intraepatico

Quesito N. 9: Sono le indagini radiologiche in grado di diagnosticare accuratamente l'iCCA?

(Outcome diagnosi mediante metodiche non-invasive, popolazione target: pazienti con sospetto CCA)

La maggior parte dei casi di iCCA non sono associati a noti fattori di rischio e, pertanto, l'unica possibilità di diagnosi precoce è correlata ad esami di imaging eseguiti per altri motivi, come la sorveglianza nei pazienti cirrotici [1, 3, 5, 6, 7, 20, 66]. L'iCCA si riscontra accidentalmente in circa il 20-25% dei casi. La clinica è aspecifica, l'ittero, ad esempio non è un sintomo precoce e, quando presente, è caratteristico di una malattia in fase avanzata. Anche il prurito è raro. I sintomi della fase avanzata comprendono: astenia, dolore addominale, malessere, nausea e perdita di peso. Nel 60-70% dei pazienti, l'iCCA si presenta come una singola lesione solida, di dimensioni variabili, fino ad una massa di grosse dimensioni, da cui è strettamente dipendente la struttura, più o meno disomogenea, con componente fibrotica centrale. Proprio dalla struttura della lesione dipende il quadro radiologico [20]. In ecografia, l'iCCA si presenta come una lesione solida con ecogenicità variabile e aspecifica (mista, ipo- o iperecogena) associata ad una possibile dilatazione dei dotti biliari periferici al tumore, quando infiltrati o compressi [100]. Ad oggi, l'uso del contrasto in ecografia (CEUS), allo scopo di incrementare l'accuratezza diagnostica nella diagnosi di iCCA resta controverso. Fino al 50% dei casi di CCA intraepatico mostra un "iperenhancement" arterioso omogeneo seguito da *washout* venoso, dinamica contrastografica simile a quella dell'HCC, dal quale, pertanto, non è differenziabile [101-106]. Tuttavia, in una proporzione rilevante di casi di iCCA, il *washout* ha luogo prima che siano trascorsi 60 secondi dall'iniezione del contrasto, elemento raramente osservato nell'HCC, cui si aggiunge una *dismissione* di contrasto, in fase portale, più marcata per l'iCCA, rispetto al HCC [101-106]. Queste caratteristiche sono state introdotte nei *Liver Imaging Reporting Data System (LI-RADS) per CEUS (LI-RADS-CEUS)* [106], e dovrebbero incrementare l'accuratezza diagnostica per l'iCCA, riducendo il rischio di diagnosi errata con l'HCC. Allo studio TC l'iCCA è ipodensa rispetto al parenchima circostante, mostrando bordi irregolari. In prossimità della superficie del fegato, si può osservare una retrazione capsulare. Nelle scansioni acquisite dopo mezzo di contrasto iodato, la lesione mostra in fase arteriosa un aspetto "targetoide", per una presa di contrasto della porzione periferica, mentre nelle scansioni tardive, per diffusione del contrasto nella componente fibrotica, un rinforzo centrale, con una iso-ipedensità rispetto al parenchima. Questa cinetica del contrasto è rilevata fino all'81% dei casi di iCCA [107-111]. Tuttavia, alcuni piccoli iCCA mostrano un *enhancement* arterioso e *dismissione* del contrasto, mimando l'HCC [108].

La risonanza magnetica (RM) ha un'accuratezza diagnostica simile alla TC. Nelle sequenze basali T2 pesate, l'iCCA tipicamente è ipointenso, con una componente centrale ipointensa, suggestiva di fibrosi, che è di ausilio nella diagnosi differenziale rispetto a lesioni simili (ad es. metastasi da colon retto che hanno core iperintenso). In T1 la lesione è ipointensa. Dopo mdc ev la cinetica del contrasto è simile a quella descritta per la TC, con aspetto targetoidie nelle sequenze in fase arteriosa e progressiva presa di mdc ev nelle sequenze tardive [112-115]. Quando viene utilizzato un agente epato-specifico (ad es. Acido gadoxetico), il *washout* deve essere valutato nella fase di transizione/portale invece che nelle fasi ritardate, al fine di prevenire errori diagnostici tra HCC e iCCA in un fegato cirrotico [112-115]. Le sequenze pesate in diffusione (DWI), valutano il movimento dell'acqua libera nei tessuti e, in presenza di lesioni solide/maligne, il segnale in DWI sarà ristretto, pertanto non sono utili nella diagnosi differenziale tra iCCA e HCC.

L'utilità della tomografia a emissione di positroni TC/PET è limitata nella diagnosi di iCCA mentre è rilevante nell'identificazione delle metastasi [116-117].

La TC è considerata il gold standard per la valutazione preoperatoria dell'iCCA e del pCCA [1, 3, 5, 6, 7], fornendo una valutazione accurata del tumore primitivo, della relazione con le strutture adiacenti (vascolari e biliari), nonché consente un'accurata valutazione della diffusione metastatica della malattia. Sebbene i criteri radiologici possano suggerire una diagnosi di iCCA nel contesto di un fegato cirrotico o non cirrotico, la diagnosi definitiva di iCCA è basata sulla valutazione istologica. Lo stadio del tumore e la sua resecabilità influenzano fortemente la necessità di ricorrere alla biopsia per la diagnosi. Infatti, dopo l'esclusione di neoplasie extraepatiche e in casi di resecabilità chirurgica, appare razionale procedere alla chirurgia anche in assenza di una conferma istologica preliminare. Al contrario, una conferma istologica è mandatoria nei casi di non resecabilità in maniera tale da guidare la gestione successiva. L'analisi della letteratura disponibile [100-105, 107-118] fornisce una bassa qualità delle evidenze per l'eterogeneità degli strumenti di imaging e per la metodologia utilizzata ed anche per la mancanza di studi prospettici su grandi popolazioni di pazienti, di controlli adeguati e di validazione esterna. Non è possibile identificare i benefici attesi e potenziali rischi di una diagnosi definitiva di iCCA basata solamente su caratteristiche radiologiche a causa della scarsa qualità delle evidenze.

Raccomandazione N. 9: Si raccomanda di non effettuare una diagnosi definitiva di iCCA basata esclusivamente su caratteristiche radiologiche in pazienti con lesioni focali epatiche sospette (forza della raccomandazione: FORTE contro; qualità delle evidenze: BASSA). Nonostante la bassa qualità delle evidenze questa raccomandazione è stata votata come FORTE data la rilevanza clinica del raggiungimento di una diagnosi definitiva.

Totale studi inclusi	18
Tipologia studi inclusi	18 osservazionali

Colangiocarcinoma peri-ilare (pCCA).

Quesito N. 10: In soggetti con evidenza di ostruzione peri-biliare, è la RM con mdc in combinazione con CPRM lo strumento radiologico più accurato in termini di sensibilità e specificità per la diagnosi di malignità e nel determinare l'estensione della stenosi?

(Outcome: diagnosi)

La presentazione clinica più frequente del pCCA è l'ittero (74% dei casi, 21% ittero indolente) seguito da dolore addominale, prurito e perdita di peso [20]. La colangite o il prurito sono sintomi rari all' esordio. La variante formante massa+infiltrante periduttale (FM-IP) rappresenta la forma più frequente e, in questi casi, l'ecografia mostra solitamente un'ostruzione biliare [1, 3, 5, 6, 7, 20].

In casi di ostruzione peri-ilare, la letteratura disponibile [118-126] ha dimostrato che l'accuratezza della RM con mezzo di contrasto (mdc) in associazione con la MRCP è paragonabile alla colangiopancreatografia endoscopica retrograda (CPRE) nel differenziare l'ostruzione benigna rispetto a quella maligna, così come

per il grado di estensione. La presenza di un lungo segmento stenotico con margini spessi e irregolari, con restringimento asimmetrico, l'irregolarità del lume, il potenziamento (*enhancement*) durante la fase portale, una massa di tessuto molle periduttale e la crescita nodulare sono suggestivi di pCCA [118-126]. L'uso combinato di RM con mdc e CPRM aiuta a differenziare le stenosi benigne da quelle maligne. L'acquisizione delle sequenze di diffusione (DWI) migliora l'accuratezza diagnostica della RM [118-126].

L'analisi della letteratura [118-126] ha evidenziato una moderata qualità delle evidenze a causa della natura osservazionale, monocentrica e retrospettiva della maggior parte degli studi, nonché delle grandi differenze nei metodi radiologici utilizzati. I benefici attesi del ricorso a RM con mdc + CPRM come primo esame diagnostico per la discriminazione tra stenosi benigne o maligne e nella valutazione del grado di estensione biliare sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca traslazionale; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 10: Nei pazienti con evidenza ecografica di ostruzione peri-ilare, si suggerisce il ricorso a RM con mdc + CPRM come primo esame diagnostico grazie alla sua accuratezza nel discriminare tra stenosi benigne o maligne e nella valutazione del grado di estensione biliare (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	9
Tipologia studi inclusi	9 osservazionali

Quesito N. 11: Dopo aver investigato l'ostruzione peri-ilare con la RM con mdc+CPRM, é l'EUS-FNA/B il miglior approccio per ottenere o escludere una diagnosi definitiva di pCCA?

(Outcome: diagnosi definitiva, popolazione target: pazienti con ostruzione peri-ilare alla RM con mdc+CPRM))

Come per l'iCCA, una diagnosi definitiva di pCCA può basarsi solo sulla conferma istopatologica. Strumenti diagnostici innovativi che includono il dosaggio di vescicole extracellulari, sieriche e biliari, saranno certamente utile nel prossimo futuro [1]. Ad oggi tuttavia, almeno il 10% delle stenosi del dotto biliare che vanno incontro a resezione chirurgica con una diagnosi prechirurgica di malignità, risultano essere benigne all'esame istologico condotto sul reperto operatorio e ciò indica la non ottimale accuratezza degli strumenti diagnostici [20,127].

Differenti approcci sono disponibili per ottenere una diagnosi citologica/istologica, tra cui il campionamento mediante CPRE e colangioscopia, l'eco-endoscopica (EUS) con ago-aspirato o biopsia (EUS-FNA/B), la citologia o biopsia mediante guida ecografica/TC o drenaggio biliare transepatico percutaneo (PTBD) e colangioscopia transepatica percutanea (PTCS); la metodica scelta dipende dalle risorse disponibili, dall'esperienza dell'operatore, dalla localizzazione e dall'estensione della stenosi del dotto biliare e dal volume della massa solida [1, 3, 5, 6, 7, 127, 128]. Come indicato da diverse metanalisi [129-132], l'EUS-FNA/B sta emergendo come procedura di scelta per l'alta precisione della diagnosi citologica e istologica. È anche utile per determinare il coinvolgimento dei linfonodi regionali e per la stadiazione e la reseccabilità.

In una recente metanalisi [131] che ha incluso otto studi condotti su un totale di 294 pazienti, la sensibilità media della CPRE e dell'EUS-FNA per la diagnosi di stenosi biliare maligna è stata rispettivamente pari a 49% e 75%, l'accuratezza della CPRE è stata del 60,66% mentre quella dell'EUS-FNA del 79%. In generale, la migliore accuratezza dell'EUS-FNA è stata dimostrata nelle stenosi peri-ilari con crescita extraduttale così come nelle stenosi distali [127, 128, 133-143]. Il vantaggio nei pazienti candidati all'intervento chirurgico è che l'EUS-FNA può evitare la contaminazione dell'albero biliare da parte della CPRE, che impone un successivo drenaggio dello stesso lobo e un rischio di colangite ascendente. Soprattutto, l'EUS-FNA preoperatoria non sembra influenzare negativamente la sopravvivenza globale o libera da progressione poiché non è associata a un rischio di diffusione della malattia [133]. Al contrario, la diffusione della malattia è stata riportata dopo FNA transperitoneale e biopsia, eseguiti durante il processo diagnostico del pCCA, verificatosi in 5/6 casi in un singolo studio [134].

La letteratura disponibile considera sempre EUS/FNA/B come il primo approccio per ottenere una diagnosi definitiva di pCCA per la elevata accuratezza e l'assenza di contaminazione dei dotti biliari. Solo nei casi dove l'EUS-FNA/B è risultata inconclusiva, la CPRE con campionamento risulta indicata (vedi KQ12).

La valutazione degli studi pubblicati ha evidenziato una moderata qualità delle evidenze [133-143] per una serie di motivi, tra cui l'elevato e variabile numero di passaggi per la diagnosi di CCA, le informazioni limitate sulla posizione e sulle caratteristiche dei tumori e i numerosi fattori confondenti che hanno reso molto difficile confrontare gli studi. Pertanto, il gruppo di esperti ha ritenuto che la forza della raccomandazione fosse debole, con necessità di indagini più accurate per aumentare il livello della raccomandazione. I benefici attesi del ricorso all'EUS-FNA/B per ottenere o escludere una diagnosi definitiva di pCCA sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca traslazionale; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N.11: In pazienti con sospetto di pCCA, si suggerisce come primo approccio di ricorrere sempre a EUS-FNA/B per ottenere una diagnosi definitiva di pCCA (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	11
Tipologia studi inclusi	5 retrospettivi, 6 prospettici

Quesito N. 12: Quando l'EUS-FNA/B non è diagnostica, è la CPRE con campionamento (brushing e FISH per la ricerca di polisomia, e/o biopsia, e/o biopsia guidata da colangioscopia della lesione target) la tecnica più accurata per una diagnosi definitiva di pCCA?

(Outcome: diagnosi, popolazione target: pazienti con EUS con FNA A/B non diagnostica)

Quando l'EUS-FNA/B non è diagnostica, la CPRE con brushing e FISH (per la ricerca di polisomia) e/o biopsia, e/o biopsia di una lesione target guidata da colangioscopia, è stata considerata la tecnica più accurata per ottenere una diagnosi finale di pCCA [143-152].

Studi precedenti hanno indicato una alta sensibilità (92-100%) della colangioscopia intraduttale per la diagnosi di stenosi biliari maligne attraverso la diretta visualizzazione senza biopsia, sebbene con una ridotta specificità pari approssimativamente a 87-93% [144, 145]. Con l'utilizzo della video-colangioscopia, studi più recenti hanno confermato l'alta sensibilità (62-99%) e specificità (64-100%) per la diagnosi di stenosi biliare [146-152]. È probabile che nel prossimo futuro il miglioramento tecnologico e l'ampia disponibilità della colangioscopia, aumenteranno il ruolo di questa metodica nelle diagnosi di pCCA e dCCA [144, 152], soprattutto dal momento che stanno emergendo tecniche aggiuntive come la cromoendoscopia intraduttale, l'imaging a banda stretta e la microscopia con laser confocale. Molto recentemente, uno studio sperimentale ha valutato l'utilità ed il ruolo della valutazione citologica rapida in loco (ROSE-TIC =rapid onsite evaluation of touch imprint cytology) durante le biopsie guidate da colangioscopia a singolo operatore (SOC) in caso di stenosi biliare [153]. Gli studi che utilizzano questa metodica per diagnosticare la malignità hanno riscontrato una sensibilità complessiva del 100%, una specificità dell'88,9%, un valore predittivo positivo dell'86,7%, un valore predittivo negativo del 100% e un'accuratezza diagnostica del 93,5%. Per quanto riguarda la CSP, uno studio multicentrico del Regno Unito che ha studiato l'accuratezza diagnostica della colangioscopia per la diagnosi di CCA nei pazienti con CSP-IgG4 relata, ha suggerito un'efficacia simile (sensibilità del 50%) rispetto alla stessa procedura eseguita in pazienti senza colangiopatie [154].

In generale, tuttavia, la diagnosi di CCA nei pazienti con CSP è ancora impegnativa. In una ampia serie di pazienti con CSP e CCA [155], il 50% presentava una diagnosi di pCCA, il 42% di dCCA e solo l'8% di iCCA. Circa il 50% dei pazienti con CSP presenta una stenosi dominante ma la sua assenza non esclude il CCA. In generale, si potrebbe dedurre che la probabilità che qualsiasi stenosi dominante ospiti un CCA è intorno al 5% [155]. Una recente metanalisi [156] su 21 studi, ha analizzato l'efficacia di diverse modalità basate sulla CPRE per la diagnosi di CCA nelle stenosi biliari nei pazienti con CSP (citologia mediante brushing, FISH, endo-microscopia con sonda a laser confocale, SOC con biopsie guidate da colangioscopia a singolo operatore (SOC)). Nello studio è emerso che la SOC con biopsia mirata era la modalità diagnostica

più accurata, con sensibilità e specificità del 65% e 97%, rispettivamente. Inoltre, la SOC ha dimostrato di essere di migliore costo-efficacia rispetto ad altre cinque modalità diagnostiche in corso di CPRE [157]. Inoltre, la colangioscopia a singolo operatore (SOC) con campionamento bioptico mirato, rispetto alla CPRE con *brushing* per la ricerca di polisomi con FISH, ha prodotto un guadagno annuo corretto per la qualità della vita di 0,22 ad un costo aggiuntivo di \$ 8.562,44, con un rapporto costo-efficacia incrementale del caso base di \$ 39.277,25 [157]; sfortunatamente nei pazienti con CSP, la CPRE con colangioscopia non è sempre disponibile e sicura nella pratica clinica.

L'analisi della letteratura [144-158, 160-164] ha prodotto una bassa qualità delle evidenze a causa della mancanza di studi prospettici su vaste popolazioni di pazienti, controlli adeguati, validazione esterna ed eterogeneità della metodologia utilizzata. Il gruppo di esperti ha stabilito che ulteriori studi potrebbero migliorare la forza di questa raccomandazione. I benefici attesi del ricorso a CPRE con campionamento quando l'EUS-FNA/B non è dirimente per ottenere o escludere una diagnosi definitiva di pCCA sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca traslazionale; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 12: In pazienti con sospetto di pCCA, quando l'EUS-FNA/B non è diagnostica, si suggerisce di eseguire CPRE con campionamento (brushing e FISH per la ricerca della polisomia e/o biopsia, e/o biopsia di una lesione target guidata da colangioscopia) come tecnica più accurata per una diagnosi definitiva di pCCA (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	19
Tipologia studi inclusi	13 prospettici, 6 retrospettivi

Stadiazione

Quesito N. 13: È l'ottava edizione di AJCC il sistema di stadiazione più accurato per predire la sopravvivenza e per la valutazione pre-chirurgica dei pazienti con iCCA e pCCA?

(Outcome: sopravvivenza)

Non esiste un sistema di stadiazione ampiamente accettato per il CCA (iCCA o pCCA). Il sistema TNM fornisce un sistema di classificazione clinicamente significativo correlato alla prognosi, ma è limitato nella sua capacità di discriminare tra tumori T2 e T3. Per quanto riguarda il iCCA, le dimensioni sono state incluse per la prima volta come fattore prognostico nella ottava edizione del AJCC Cancer Staging Manual [165], ma il solo cut-off preso in considerazione è stato di 5 cm per i tumori T1. Tuttavia, un cut-off di 2 cm potrebbe identificare tumori molto precoci con maggiore sopravvivenza a lungo termine e bassi tassi di recidiva [166]. Altri autori [167] hanno suggerito che suddividere la categoria di tumori T1 in T1a e T1b, con un cut-off di 7 cm anziché 5 cm, migliorerebbe gli *outcomes* dei pazienti. Per il iCCA, è stato recentemente proposto uno score prognostico semplificato (score prognostico MEGNA) [168] basato sulla presenza di multifocalità, coinvolgimento di organi contigui extraepatici, grado (alto), positività dei linfonodi ed età superiore ai 60 anni ma, ad una recente validazione esterna il MEGNA ha mostrato un valore prognostico più basso rispetto all' "Union for International Cancer Control" (UICC)/AJCC [169].

Per il pCCA, Chaiteerakij et al. [170] hanno proposto un sistema di stadiazione basato su dimensioni e numero delle lesioni, rinforzo vascolare, linfonodi e metastasi peritoneali, lo status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) e i livelli di Ca19-9. Tuttavia, la performance predittiva nel discriminare lo stadio II dallo stadio III, è stata ritenuta insufficiente in una popolazione orientale [171]. Per quanto riguarda la sopravvivenza, la letteratura disponibile indica [172-178] che la efficacia prognostica complessiva dell'ottava edizione di AJCC staging system mostra solo un piccolo miglioramento rispetto alla settima edizione ma gli studi sono di qualità molto bassa per la loro eterogeneità, la mancanza di studi prospettici su popolazioni ampie di pazienti e di validazione esterna, la natura retrospettiva e la durata del follow-up. La sopravvivenza cumulativa dell'iCCA è risultata simile (0,669) tra la settima e l'ottava edizione [173], mentre altri autori hanno evidenziato come l'ottava edizione sia lievemente migliore rispetto alla settima nello stratificare la sopravvivenza cumulativa [170, 172]. In accordo con Spolverato et al. [174], l'ottava edizione

è stata in grado di stratificare meglio il rischio di mortalità nei pazienti in stadio III e T3. Per quanto riguarda la valutazione pre-chirurgica, il sistema di stadiazione dell'ottava edizione è applicabile alla variante formante massa ma non all'infiltrante periduttale (PI-iCCA) quando si considera la sopravvivenza globale o specifica per il tumore [177]. Per quanto riguarda il pCCA, Lee et al. [178] hanno dimostrato in 348 pazienti sottoposti a epatectomia estesa un lieve miglioramento, statisticamente significativo, in termini di valutazione di prognosi, dell'ottava nei confronti della settima edizione. Dall'analisi della letteratura disponibile [165-178] i benefici attesi dell'uso dell'ottava edizione dell'AJCC per la stadiazione dell'iCCA o del pCCA sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca traslazionale; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 13: Per la stadiazione dell'iCCA o del pCCA, si suggerisce l'uso dell'ottava edizione dell'AJCC (forza della raccomandazione: MOLTO DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	14
Tipologia studi inclusi	8 retrospettivi, 6 prospettici

VALUTAZIONE DELL'ESTENSIONE DEL TUMORE E RESECABILITÀ CHIRURGICA

Quesito N. 14: È la PET/TCè più accurata della TC convenzionale o della RM, nell'identificazione delle metastasi linfonodali?

(Outcome: identificazione di metastasi linfonodale, stadiazione accurata, popolazione target: pazienti con CCA metastatico)

L'estensione della malattia, la lunghezza del coinvolgimento del dotto biliare, la presenza di malattia metastatica (intra ed extraepatica), il volume epatico residuo (eventuale atrofia parenchimale), e l'invasione vascolare inizialmente sono valutate mediante tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica

(RM) + colangiopancreatografia a risonanza magnetica (CPRM), mentre la tomografia a emissione di positroni (PET) dovrebbe escludere la malattia metastatica occulta o il coinvolgimento linfonodale. Infatti, TC e RM vengono utilizzate abitualmente come parte della stadiazione iniziale del CCA, ma purtroppo l'accuratezza nella rilevazione delle metastasi linfonodali non è soddisfacente [1, 5-8, 180]. A questo proposito, Lamarca et al. [117] hanno analizzato i dati di 47 studi (2125 pazienti) che hanno valutato l'accuratezza del 18FDG-PET (18F-fluoro-2-deoxy-D-glucosio-PET) nella valutazione del coinvolgimento dei linfonodi. Per l'invasione linfonodale, la sensibilità è stata dell'88,4% e la specificità del 69,1%, con un'area sotto la curva (AUC) di 0,8519, mentre per le metastasi a distanza sensibilità e la specificità sono risultate dell'85,4% e dell'89,7% rispettivamente, con un AUC di 0,9253. Questi risultati supportano l'uso della 18FDG-PET come attuale metodica standard per la stadiazione del CCA e nel guidare le decisioni sull'opportunità di eseguire interventi di chirurgia curativa. Oltre a questa metanalisi, la valutazione della letteratura che ha confrontato l'accuratezza di 18FDG-PET con la radiologia tradizionale nel coinvolgimento dei linfonodi [180-185] ha evidenziato una moderata qualità delle evidenze a causa della mancanza di studi prospettici su grandi popolazioni di pazienti, di controlli adeguati, di validazione esterna ed a causa della eterogeneità della metodologia utilizzata. I benefici attesi dell'uso di PET / TC per una valutazione accurata delle metastasi linfonodali sono di ordine terapeutico, epidemiologico e di ricerca poiché permettono una migliore stadiazione della malattia; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 14: In pazienti con diagnosi di CCA, si suggerisce di usare la PET/TC per una valutazione accurata delle metastasi linfonodali (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: MODERATA).

Totale studi inclusi	22
Tipologia studi inclusi	22 osservazionali

La valutazione della reseccabilità potrebbe cambiare nel prossimo futuro a causa dell'emergenza e della diffusione della colangioscopia e dell'ecografia endoscopica (EUS). Per quanto riguarda la colangioscopia, Nishikawa et al. hanno valutato prospetticamente l'accuratezza della colangioscopia rispetto all'analisi del campione chirurgico nella diagnosi dell'estensione longitudinale del CCA sul versante epatico e papillare e hanno riscontrato un'accuratezza dell'82,4% e del 92,0% rispettivamente nel pCCA, e del 92,3% e del 100% rispettivamente nel dCCA [186]. L'EUS sta inoltre emergendo come strumento per valutare la reseccabilità di pCCA e dCCA [187]. L'EUS, rispetto alla TC ed alla RM, sembra identificare più accuratamente la presenza di metastasi linfonodali regionali, un fattore critico nella valutazione della reseccabilità e della sopravvivenza post-chirurgia. Infatti, Malikowski et al. [188] hanno studiato 124 pazienti consecutivi con pCCA sottoposti a EUS dove è stata individuata una percentuale marcatamente più alta di metastasi linfonodali regionali rispetto all'imaging in sezioni trasversali.

STADIAZIONE LAPAROSCOPICA

Quesito N. 15: È lo staging laparoscopico indicato come routine prima dell'intervento chirurgico nei pazienti con CCA?

(Outcome: identificazione di pazienti non reseccabili chirurgicamente)

Gli studi sul ruolo dello staging laparoscopico nell'iCCA presentano alcune limitazioni. Secondo alcuni [189], lo staging laparoscopico è particolarmente raccomandato nei pazienti con livelli elevati di Ca 19-9 o invasione vascolare maggiore. Due studi prospettici [190, 191] hanno evidenziato che lo staging laparoscopico precludeva la resezione chirurgica nel 25-36% dei pazienti a causa del riscontro di malattia metastatica occulta. Pertanto, un numero considerevole di pazienti presunti non reseccabili trarrebbe beneficio dalla stadiazione laparoscopica. I costi di questa procedura sono accettabili, con solo un moderato aumento del tempo peri-operatorio nei pazienti con presunta malattia reseccabile. Pertanto, la laparoscopia di stadiazione dovrebbe essere eseguita nei pazienti con sospetto iCCA non reseccabile (cioè pazienti con malattia multicentrica, livelli elevati di Ca 19-9, invasione vascolare discutibile o sospetto di malattia peritoneale) allo scopo di identificare accuratamente la malattia metastatica occulta prima della chirurgia. L'uso dell'ecografia laparoscopica può aumentare ulteriormente l'utilità della laparoscopia di stadiazione

poiché la non resecabilità può essere dovuta a metastasi intraepatiche o ampia invasione vascolare che possono essere valutati solo con l'ecografia.

Per il pCCA, in una serie di 175 pazienti Ruys [192] ha dimostrato che la laparoscopia di stadiazione ha escluso l'intervento chirurgico solo nel 14% dei casi. In uno studio su 431 pazienti con pCCA, Bird et al. [193] hanno dimostrato una efficacia diagnostica dello staging laparoscopico per malattia non resecabile del 27,2%. La sensibilità per la rilevazione della malattia peritoneale è stata del 71%. L'accuratezza della laparoscopia di stadiazione per tutte le cause di non resecabilità è stata del 66%, con un valore predittivo positivo per procedere alla resezione chirurgica dell'81%. In una recente metanalisi di 12 studi che hanno incluso 832 pazienti [194], la resa della laparoscopia di stadiazione nel pCCA è aumentata dal 6,4 al 45,0%, con una resa aggregata del 24,4%. La sensibilità per la rilevazione di malattia non resecabile variava dal 31,6 al 75%, con una sensibilità aggregata del 52,2%. La sensibilità è stata più alta per le metastasi peritoneali (80,7%). L'analisi dei sottogruppi ha rivelato che la resa e la sensibilità tendevano ad essere più basse negli studi dopo il 2010, ed è stata osservata una notevole eterogeneità tra gli studi. Gli autori hanno concluso che il 25% dei pazienti con pCCA potenzialmente resecabile beneficia della laparoscopia di stadiazione. Data la notevole eterogeneità, la tendenza verso una resa inferiore in studi più recenti e il miglioramento nel tempo dell'imaging preoperatorio, l'uso di routine della laparoscopia di stadiazione è in calo progressivo. La letteratura valutata [189-202] ha evidenziato una bassa qualità delle evidenze poiché alcuni studi erano monocentrici e retrospettivi, altri studi sono stati condotti decenni fa (il più era datato del 2003) e, sono state osservate grandi differenze nella dimensione della coorte e nell'intervallo di tempo tra laparoscopia di stadiazione e laparotomia.

Non è possibile identificare potenziali benefici attesi dall'esecuzione di una laparoscopia di stadiazione di routine prima dell'intervento chirurgico a causa della scarsa qualità delle evidenze; non si ravvedono potenziali danni. Il Panel è tuttavia a favore della esecuzione dello staging laparoscopico in casi selezionati e complessi.

Raccomandazione N. 15: Si sconsiglia l'esecuzione di routine dello staging laparoscopico prima dell'intervento chirurgico in pazienti candidati alla chirurgia (forza della raccomandazione: DEBOLE contro; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	14
Tipologia studi inclusi	11 prospettici, 3 retrospettivi

CHIRURGIA

Quesito N. 16: È la resezione R0 associata ad una prognosi migliore rispetto alle resezioni R1/R2 (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico, popolazione target: pazienti affetti da CCA)?

L'obiettivo del trattamento chirurgico curativo è la resezione con margini istologicamente negativi per malattia (R0) ma, questo obiettivo è spesso raggiunto solamente dopo un'ampia resezione epatica nel iCCA. In effetti, a seconda delle dimensioni e della sede del iCCA, la resezione curativa può richiedere un'ampia resezione epatica e/o la resezione del tratto biliare extraepatico, una condizione che si verifica in molti casi. In una larga serie chirurgica, il 50% -70% dei pazienti ha richiesto una emi-epatectomia o una resezione epatica estesa [203]. La rimozione della malattia linfonodale clinicamente sospetta è obbligatoria, mentre il ruolo della linfadenectomia di routine è meno definito, sebbene sia pratica corrente in molti centri giapponesi [1, 5-6, 179]. Per quanto riguarda il pCCA, la resezione del tratto biliare interessato con resezione epatica “en bloc” (epatectomia estesa, fegato destro o sinistro con il lobo caudato) è la tipica procedura chirurgica [1, 5-6, 179]. La resezione estesa e la ricostruzione della vena porta e dell'arteria epatica sono spesso necessarie nel pCCA avanzato, il che significa che sono necessarie procedure volte a sostenere la funzione del fegato residuo in pazienti con insufficiente volume epatico residuo, tra cui drenaggio biliare o embolizzazione della vena porta (vedi oltre). In una metanalisi [204] condotta su 21 studi (3201 pazienti) pubblicati tra il 2002 e il 2015, l'impatto della resezione R0 vs. R1/R2 sulla sopravvivenza del iCCA è risultato in una più bassa sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con resezione R1 rispetto ai pazienti R0, enfatizzando i benefici della resezione R0. In aggiunta, più ampi sono i margini liberi da malattia, migliore è la sopravvivenza [205]. Poiché lo stato del margine duttale ha un impatto sulla prognosi del paziente, la valutazione istologica dei margini di resezione duttale dovrebbe essere effettuata in sede intraoperatoria. Anche per il pCCA, la resezione R0 è associata a una prognosi migliore [206]. Nei pazienti con malattia N0, i margini R1 impattano significativamente sulla prognosi. La sopravvivenza mediana

aumenta progressivamente con margini di resezione più ampi e, al riguardo, sono desiderabili margini di resezione ≥ 10 mm [205]. Infatti, lo stato dei margini e la larghezza del margine libero da malattia sono indipendentemente associati alla ricorrenza e alla sopravvivenza globale e, questo è di grande rilevanza nel prendere decisioni circa il trattamento adiuvante [3,143,207-208]. L'analisi degli studi pubblicati [203, 205-212] ha evidenziato una bassa qualità delle evidenze dovuta all'eterogeneità dei pazienti, al basso numero di studi multicentrici con adeguati controlli, e al breve follow-up. I benefici attesi dell'uso della resezione chirurgica R0 nei pazienti con iCCA e pCCA sono di ordine terapeutico, specialmente in termini di prognosi attesa; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 16: Si raccomanda la resezione chirurgica R0 nei pazienti con iCCA e pCCA poiché questa è associata a una prognosi migliore rispetto alle resezioni R1/R2 (forza della raccomandazione: FORTE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Nonostante la bassa qualità delle evidenze, la raccomandazione è stata votata forte in virtù della rilevanza dell'impatto clinico.

Totale studi inclusi	9
Tipologia studi inclusi	6 retrospettivi, 3 prospettici

Quesito N. 17: È la linfadenectomia regionale raccomandata come procedura standard in corso di resezione epatica per iCCA e pCCA (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico, popolazione target: pazienti affetti da CCA)?

Nell'iCCA e pCCA, la linfadenectomia regionale è considerata una procedura standard nel corso della resezione epatica a causa del suo impatto sulla corretta stadiazione del paziente, piuttosto che del suo effetto sul miglioramento dei risultati a lungo termine, come raccomandato da diverse linee guida e consensus [3, 143, 189, 207-208]. In una recente metanalisi di 13 studi che includevano 1377 pazienti, sono mancate differenze significative nella sopravvivenza globale, nella sopravvivenza libera da malattia o nella recidiva tra il gruppo di dissezione linfonodale (LND)+ e il gruppo LND-, ma la morbidità postoperatoria è stata

significativamente superiore nel gruppo LND+ [213]. In una recente serie chirurgica di grandi dimensioni, è stata descritta la presenza di linfonodi positivi fino al 17% dei pazienti resecati [214]. È stato consigliato che un minimo di sei linfonodi dovrebbero essere rimossi per fornire alla procedura un adeguato potere diagnostico [214,215]. Tuttavia, non ci sono dati in letteratura che mostrano risultati migliori in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a rimozione dei linfonodi. D'altra parte, ci sono diverse segnalazioni, basate su ampie serie chirurgiche, che hanno dimostrato che la presenza di linfonodi positivi influisce negativamente sulla sopravvivenza globale [216].

La letteratura disponibile [214-218, 220-221] è stata valutata di bassa qualità a causa della mancanza di studi randomizzati, del basso numero di studi prospettici e multicentrici e del fatto che l'area di dissezione linfonodale, in alcuni articoli, non è stata definita. Per dimostrare l'efficacia della linfadenectomia, devono essere condotti studi randomizzati controllati multicentrici, con uniformità delle procedure. I benefici attesi dell'uso della linfadenectomia regionale sono di ordine prognostico, non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 17: Si suggerisce la linfadenectomia regionale come procedura standard nel corso della resezione epatica di pazienti affetti da iCCA e pCCA, in virtù dell'impatto sulla corretta stadiazione del paziente, piuttosto che per il miglioramento degli esiti a lungo termine (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	7 osservazionali

Quesito N. 18: È l'embolizzazione della vena porta indicata nei pazienti con pCCA e iCCA, senza ittero o cirrosi, da sottoporre a resezione epatica con volume epatico residuo insufficiente (FLRV/BW <0,5%)?

(Outcome: mortalità post-operatoria)

L'insufficienza epatica postoperatoria (PLF) è la causa più comune di mortalità dopo epatectomia estesa. Pertanto, vengono frequentemente applicate misure che consentono l'epatectomia estesa in pazienti altrimenti

non resecabili. La misura applicata più frequente è l'embolizzazione portale (PVE), che è indicata nei pazienti con epatectomia destra, epatectomia destra allargata o resezione parenchimale > 50% del volume totale del fegato. Sfortunatamente, non esistono studi randomizzati controllati che confrontano morbilità e mortalità tra i pazienti sottoposti a embolizzazione portale e i pazienti non sottoposti a tale procedura. Una recente revisione della letteratura [222] ha evidenziato che i pazienti sottoposti a embolizzazione portale presentavano una morbilità e una mortalità postoperatoria mediana a 90 giorni migliore rispetto ai pazienti non sottoposti a embolizzazione portale. Inoltre, un recente studio multicentrico su una coorte di 1484 pazienti ha mostrato che la PVE è stata associata ad una riduzione di 4.4 volte dell'insufficienza epatica e, ad una riduzione di 2.6 volte della mortalità a 90 giorni nei pazienti con pCCA sottoposti a resezione epatica estesa [223].

Sfortunatamente, la letteratura disponibile [224-229] è di qualità molto bassa a causa della mancanza di studi controllati randomizzati.

L'indice di rigenerazione epatica è comunemente espresso come rapporto tra il futuro volume epatico residuo (FLRV)/ Peso corporeo (BW) x 100 (%). I benefici attesi dell'uso della embolizzazione portale di stadiazione sono di ordine terapeutico migliorando gli *outcomes* in pazienti con volume epatico residuo insufficiente; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N. 18: Si suggerisce il ricorso all'embolizzazione della vena porta in pazienti con pCCA e iCCA, senza ittero o cirrosi, da sottoporre a resezione epatica con volume epatico residuo insufficiente (FLRV/BW <0,5%) (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	18
Tipologia studi inclusi	17 osservazionali, 1 review sistematica

Quesito N. 19: È la procedura ALPPS indicata nei pazienti con pCCA e iCCA e volume epatico residuo insufficiente (GRWR <0,5), ma senza ittero o cirrosi?

(Outcome: mortalità post-operatoria)

Al fine di indurre, in breve tempo, una ipertrofia significativa del fegato residuo, nei pazienti con insufficiente FLRV, alcuni autori propongono la metodica ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*) dove i vasi che portano il sangue alla parte malata del fegato vengono chiusi chirurgicamente, contemporaneamente viene eseguito il taglio che separa la parte sana da quella malata, ma senza nessuna asportazione, che sarà realizzata in una seconda sessione chirurgica. Un recente studio multicentrico italiano [230] condotto su 20 pazienti con CCA (sia pCCA o iCCA) sottoposti ad ALPPS, ha mostrato peggiori morbilità e mortalità cumulative, e questi risultati sono stati confermati in un recente studio caso-controllo condotto nell'ambito del Registro internazionale di ALPPS [231]. Alla luce dell'elevata mortalità postoperatoria (40-44%), l'ALPPS non è più considerata nei pazienti con pCCA, dove l'embolizzazione portale rimane la procedura di scelta al fine di aumentare il volume di fegato residuo nei pazienti candidati a epatectomie maggiori o estese; ALPPS potrebbe essere considerata per casi selezionati di iCCA.

Recentemente, un ampio studio multicentrico internazionale (31 centri di chirurgia epatobiliopancreatica) ha analizzato i dati da 102 pazienti con iCCA che sono stati sottoposti a ALPPS. Novantanove soggetti hanno completato il secondo stadio, con una durata inter-stadio mediana di 11 giorni, mostrando una alta efficacia nel raggiungimento della resezione R0 nel iCCA localmente avanzato (87 pazienti, 85%). Il beneficio di ALPPS sulla sopravvivenza globale è stato confermato nei pazienti con iCCA con singola lesione localizzata centralmente, ma non nei pazienti con lesioni multiple, quando confrontati con la sola chemioterapia [231]. Una versione modificata della tecnica ALPPS, la *tourniquet-ALPPS*, è stata recentemente valutata in una serie di casi dove il tasso di mortalità è risultato migliore rispetto alla tecnica tradizionale; ulteriori studi sono tuttavia necessari per confermare questi dati [232]. Più recentemente, in una piccola casistica, l'embolizzazione portale trans-ileocecale associata all'ALPPS o mini-ALPPS ha mostrato risultati promettenti [233].

L'analisi della letteratura [231-236, 239] ha fornito una bassa qualità delle evidenze a causa della natura osservazionale degli studi. Tuttavia, questi studi hanno concordemente concluso che la procedura ALPPS è associata ad alta mortalità postoperatoria. Non è possibile identificare benefici nel ricorrere all'ALPPS in pazienti sottoposti a resezione epatica con volume epatico residuo insufficiente (FLRV/BW <0,5%) a causa della bassa qualità delle evidenze; non si ravvedono potenziali danni.

Il panel ritiene che tale raccomandazione potrebbe cambiare nei prossimi anni qualora venissero confermati i risultati di alcuni studi recenti [231-233] che mostrano benefici terapeutici dell'ALPPS non gravati da alta mortalità post-operatoria.

Raccomandazione N. 19: Si sconsiglia il ricorso all'ALPPS in pazienti sottoposti a resezione epatica con volume epatico residuo insufficiente (FLRV/BW<0,5%), ma senza ittero o cirrosi (forza della raccomandazione: DEBOLE contro; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	7 studi osservazionali

DRENAGGIO BILIARE PREOPERATORIO

Quesito N. 20: È il drenaggio biliare indicato di routine in pazienti itterici con colestasi ostruttiva dovuta a CCA che sono candidati alla chirurgia (epatectomia maggiore)?

(Outcome: morbilità e mortalità post-operatoria)

La decisione di eseguire il drenaggio biliare come misura per migliorare la funzione epatica residua nei pazienti con ittero ostruttivo dovrebbe essere presa nell'ambito di un team multidisciplinare, poiché un drenaggio biliare improprio può portare a complicanze infettive, rendendo non resecabile un paziente potenzialmente resecabile.

Le indicazioni assolute per il drenaggio biliare sono: 1) pazienti con colangite o sepsi di origine biliare; 2) pazienti con prurito intrattabile; 3) pazienti con ittero grave o di lunga durata (bilirubina totale > 15 mg /dl); e, iv) idonei alla chemioterapia neoadiuvante o a procedure preoperatorie come l'embolizzazione portale o ALPPS [238]. A parte queste indicazioni, diversi studi e metanalisi hanno concluso che il drenaggio biliare di routine non conferisce alcun vantaggio poiché il drenaggio preoperatorio non migliora la morbilità e la mortalità dei pazienti con pCCA resecato [239- 251]. Per il dCCA, differenti metanalisi [239- 251] non

hanno riscontrato differenze in termini di mortalità, mentre due studi retrospettivi hanno riportato un'associazione indipendente tra drenaggio biliare endoscopico ed una più breve sopravvivenza dei pazienti [243, 245]. Tuttavia, il drenaggio biliare preoperatorio è una pratica comune, aumentata negli ultimi anni, dove la maggior parte delle procedure di drenaggio vengono eseguite prima della consulenza chirurgica [238]. Il drenaggio biliare immediato dovrebbe essere evitato poiché gli stent endoscopici o i drenaggi percutanei creano artefatti nella stadiazione radiologica del tumore (TC, RM/CPRM) [1,5-6,179,238].

La letteratura valutata [239-245, 247, 251] è di qualità moderata. Mancano studi ben randomizzati e la maggior parte degli studi riguarda un campione piccolo, sono studi retrospettivi e monocentrici e sono eterogenei rispetto ai tassi di successo terapeutici e al verificarsi di eventi avversi. I benefici attesi dall'evitare il drenaggio biliare preoperatorio di routine nei pazienti con colestasi ostruttiva dovuta a CCA sono di ordine terapeutico; non si ravvedono potenziali danni. Tale raccomandazione consegue ad una moderata qualità delle evidenze scientifiche analizzate.

Raccomandazione N. 20: Si raccomanda di evitare il ricorso al drenaggio biliare preoperatorio di routine nei pazienti con colestasi ostruttiva dovuta a CCA (forza della raccomandazione: FORTE contro; qualità delle evidenze: MODERATA).

La qualità delle evidenze è da considerarsi moderata, anche a fronte di studi osservazionali, per l'effetto negativo che tale procedura potrebbe esercitare sull'efficacia della chirurgia.

Totale studi inclusi	12
Tipologia studi inclusi	12 osservazionali

Se si decidesse di procedere al drenaggio biliare, dovrebbe essere ottenuto il drenaggio completo dell'albero biliare, sebbene alcuni studi suggeriscano che anche il drenaggio parziale corrispondente a circa il 25-30% del volume del fegato potrebbe essere di beneficio. Come precedentemente discusso, il drenaggio biliare incompleto nel CCA ilare può essere considerato in presenza di atrofia segmentale. Tuttavia, il drenaggio

completo dell'albero biliare richiede abilità e competenze più elevate dell'operatore, specialmente nei reinterventi dovuti alla disfunzione dello stent. Il drenaggio biliare guidato dall'ecoendoscopia, con accesso transgastrico, può essere applicabile come terapia di salvataggio in caso di fallimento del drenaggio transpapillare [238].

Una regola generale è che ogni segmento ostruito e contaminato deve essere drenato. Per raggiungere questo obiettivo, è utile eseguire unimaging con metodi non invasivi, come CPRM e TC per la valutazione preliminare di pazienti con stenosi biliari complesse, al fine di garantire un adeguato volume di fegato funzionante, minimizzando la contaminazione. A questo proposito, uno studio retrospettivo di Chang et al. [252] ha dimostrato che nei pazienti con pCCA Bismuth II e III, la migliore sopravvivenza è stata ottenuta in pazienti con drenaggio bilaterale, mentre la peggiore sopravvivenza è stata evidenziata in quelli con opacizzazione colangiografica di entrambi i lobi ma drenaggio di uno solo. In un recente studio retrospettivo [253], la sopravvivenza del paziente con pCCA è risultata fortemente correlata alla percentuale di segmenti epatici drenati calcolata dividendo il numero di segmenti epatici drenati per il numero totale di segmenti, indipendentemente dalla tecnica utilizzata (CPRE, EUS-guidato o percutaneo).

Quesito N. 21: Quando vi è indicazione al drenaggio biliare preoperatorio nei pazienti con ostruzione biliare dovuta al CCA da sottoporre a resezione chirurgica curativa, è la via endoscopica è da preferire rispetto alla via percutanea?

(Outcome: morbilità e mortalità post-operatoria, sopravvivenza)

Non ci sono differenze sostanziali in termini di sopravvivenza o complicanze post-chirurgiche tra drenaggio biliare endoscopico e percutaneo. La letteratura recente suggerisce un approccio percutaneo nei pazienti con pCCA e un approccio endoscopico nei pazienti con dCCA. Tuttavia, a causa dei risultati controversi, la decisione tra un approccio percutaneo o endoscopico deve essere presa anche sulla base dell'esperienza e delle capacità dei diversi centri. Farges et al. hanno condotto uno studio europeo multicentrico per studiare l'influenza del drenaggio biliare preoperatorio (PBD) in 366 pazienti sottoposti a resezione epatica estesa per colangiocarcinoma ilare [244], e non sono state riscontrate differenze nella mortalità postoperatoria tra approcci percutanei ed endoscopici. Nell'analisi di un sottogruppo di pazienti sottoposti a epatectomia destra,

l'approccio percutaneo è risultato gravato da una più bassa mortalità postoperatoria normalizzata per i livelli preoperatori di bilirubina.

Nell'E-POD-hilar [254], uno studio multicentrico giapponese del 2017 che ha analizzato i dati di 379 pazienti con pCCA sottoposti a drenaggio preoperatorio, l'approccio endoscopico ha avuto successo nel 94,6% dei casi e nel 21,7% dei casi si sono verificate complicanze. Il posizionamento di un sondino nasobiliare non è stato superiore allo stenting biliare endoscopico nel drenaggio iniziale dei pazienti con pCCA. Gli autori hanno concluso che, sebbene il successo tecnico del drenaggio endoscopico sia elevato, il tasso di reintervento non è stato trascurabile e i reinterventi non pianificati sono stati a loro volta associati a una prognosi sfavorevole nei pazienti con pCCA resecato. Un recente studio clinico multicentrico randomizzato è stato a sua volta associato a una prognosi sfavorevole nei pazienti con pCCA resecato [244].

Sono state condotte diverse metanalisi sull'argomento. Una metanalisi [255] di sei studi randomizzati controllati, che confronta il drenaggio endoscopico e percutaneo, non ha mostrato differenze in termini di fattibilità e successo tecnico, ma il posizionamento del drenaggio percutaneo è sembrato avere meno complicanze postoperatorie a breve termine, sebbene questo vantaggio sia scomparso nel lungo termine. La metanalisi di Wang et al. [256] ha evidenziato la superiorità del drenaggio endoscopico rispetto alla sopravvivenza a lungo termine, ma questo vantaggio è scomparso nell'analisi dei sottogruppi che ha valutato solo i pazienti con dCCA. In un'altra metanalisi pubblicata nel 2018, è emersa un'alta incidenza di complicanze immediate legate alla procedura endoscopica, con una tendenza al rischio relativo di conversione della procedura e di colangite, rispetto al drenaggio percutaneo; per i pazienti con drenaggio endoscopico e percutaneo, la sopravvivenza a un anno è stata del 91% e del 73% rispettivamente [257]. Una recente metanalisi pubblicata nel 2019 ed eseguita su 10 studi di coorte retrospettivi (1379 casi) ha mostrato una ridotta incidenza di metastasi da disseminazione legata alla procedura, tra i pazienti sottoposti a drenaggio preoperatorio endoscopico rispetto al drenaggio percutaneo [258].

Il gruppo di esperti ha stabilito che la letteratura valutata [253-268] è risultata di qualità moderata, data l'eterogeneità dei pazienti arruolati, gli errori legati alla stratificazione dei sottogruppi, la presenza di pochissimi studi controllati randomizzati, la natura retrospettiva della maggior parte degli studi, la varietà di pazienti trattati in termini di caratteristiche topografiche dei tumori, la variabilità dei livelli iniziali di bilirubina tra gli studi e le differenti tecniche endoscopiche utilizzate nei centri. Infine, esistono pochi dati

sulla qualità della vita e sull'analisi costo-beneficio. In ogni caso, il drenaggio biliare potrebbe essere considerato per i pazienti sottoposti a epatectomia estesa con volume epatico residuo insufficiente. I benefici attesi dell'uso di drenaggio biliare nei pazienti sottoposti a chirurgia curativa, (approccio percutaneo nei pazienti con pCCA, approccio endoscopico nei pazienti con dCCA) sono di ordine terapeutico in termini di outcomes anche sensibili (morbilità, mortalità, reintervento); possono verificarsi complicanze secondarie alla procedura endoscopica (colangite e conversione della procedura).

Raccomandazione N.21: Quando è indicato il drenaggio biliare nei pazienti da sottoporre a chirurgia curativa, si suggerisce un approccio percutaneo nei pazienti con pCCA e un approccio endoscopico nei pazienti con dCCA (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: MODERATA).

Totale studi inclusi	42
Tipologia studi inclusi,	26 osservazionali, 16 trial randomizzati

Tuttavia, l'esperienza dell'operatore e le competenze locali sono le considerazioni più importanti nel decidere tra drenaggio percutaneo o endoscopico.

INVASIONE DELLA VENA PORTA

Quesito N.22: È la resezione epatica indicata in pazienti con una diagnosi di pCCA e riscontro preoperatorio di invasione unilaterale della vena porta (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

L'invasione della vena porta (PVI) viene spesso considerata una controindicazione alla resezione nei pazienti con pCCA. Tuttavia, differenti studi raccomandano un approccio chirurgico invasivo mirato ad ottenere una resezione R0 nei pazienti con PVI, in quanto R0 ha una sopravvivenza globale (OS) marcatamente migliore rispetto ai pazienti con PVI e M1 o R1, e una sopravvivenza simile rispetto ai pazienti senza PVI. L'invasione di entrambi i rami portalici controindica fortemente la resezione epatica e questo è stato sostenuto

da differenti linee guida [1, 5-6,143,179]. Tuttavia, la PVI unilaterale, anche se riscontrata all'esame istopatologico dopo resezione chirurgica, non rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente. In uno studio eseguito all'Università Nagoya su 202 pazienti resecati per pCCA senza resezione vascolare [269], i risultati istopatologici dimostravano infiltrazione portale nel 18.8 % dei pazienti, più frequente nei pazienti con Bismuth IV, G2-3, infiltrazione del parenchima epatico, e invasione microvascolare e perineurale. Anche le metastasi linfonodali erano più frequenti nei pazienti con infiltrazione portale. Nonostante tutto ciò, i pazienti con PVI in questa serie hanno mostrato una sopravvivenza simile a quelli senza PVI. Sulla base della letteratura corrente, che include differenti documenti di consenso e linee guida, il riscontro di PVI all'esame istopatologico, dopo resezione del pCCA, non è una ragione per considerare l'intervento chirurgico come non curativo [1, 5-6,143,179, 270-273].

Due differenti metanalisi hanno confermato che la resezione combinata della vena porta, quando questa è grossolanamente coinvolta dal tumore, è sicura e fattibile nel trattamento del pCCA; nessuna forte evidenza suggerisce che la resezione combinata della vena porta comporti un aumento della morbilità e mortalità per i pazienti con pCCA. In aggiunta, non è stato mai dimostrato alcun impatto significativo sulla sopravvivenza a 5 anni [274,275]. I benefici attesi della resezione epatica combinata alla resezione della vena porta nei pazienti con diagnosi di pCCA ed evidenza preoperatoria di invasione unilaterale della vena porta, in base alle evidenze derivanti dalla letteratura valutata [269-275] sono di ordine terapeutico in termini di outcomes; non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N.22: Si suggerisce la resezione epatica combinata alla resezione della vena porta nei pazienti con diagnosi di pCCA ed evidenza preoperatoria di invasione unilaterale della vena porta (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	6 retrospettivi, 1 prospettico

TERAPIE ADIUVANTI NEI PAZIENTI CON CCA RESECABILE

Quesito N.23: È la chemioterapia adiuvante con capecitabina da prendere in considerazione per i pazienti con iCCA o pCCA sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1) (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

La principale evidenza che supporta la chemioterapia adiuvante deriva dallo studio BILCAP [276], uno studio aperto randomizzato in fase III che ha testato capecitabina versus osservazione, nei pazienti con CCA (qualsiasi sede) dopo resezione chirurgica macroscopicamente completa. L'analisi per-protocollo di questo studio ha mostrato una sopravvivenza mediana di 53 mesi nei pazienti trattati con capecitabina contro i 36 mesi del gruppo di pazienti in osservazione ($p = 0.028$). Sulla base di questo studio, linee guida internazionali raccomandano, come standard di cura, la capecitabina in adiuvante per un periodo di 6 mesi dopo resezione curativa del CCA [277]. A parte lo studio BILCAP, 2 studi clinici di fase III, nei quali pazienti con tumore del tratto biliare (qualsiasi sito) sottoposti a resezione chirurgica, sono stati randomizzati alla sola osservazione versus gemcitabina (studio BCAT) [278] o gemcitabina e oxaliplatino (studio PRODIGE-12) [279], non sono riusciti a dimostrare alcun beneficio con la chemioterapia. La letteratura disponibile [276-279] è stata considerata di bassa qualità a causa dell'eterogeneità dei pazienti, risultante dall'inclusione anche dei tumori della colecisti, del rischio di *bias* dovuto al non-cieco dei partecipanti e del personale medico, ed al numero molto piccoli di pazienti arruolati in differenti centri. I benefici attesi del ricorso a 6 mesi di chemioterapia adiuvante con capecitabina nei pazienti con CCA sottoposti a resezione chirurgica con intento curativo sono di ordine terapeutico (incremento della sopravvivenza); non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N.23: Si suggerisce ciclo di chemioterapia adiuvante di sei mesi con capecitabina nei pazienti con CCA sottoposti a resezione chirurgica con intento curativo (R0, R1) (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: ALTA).

Totale studi inclusi	3
Tipologia studi inclusi	3 trial randomizzati controllati

Quesito N.24: È la radioterapia adiuvante indicata nei pazienti con pCCA e margini di resezione chirurgica microscopicamente positivi (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

Una revisione sistematica degli studi pubblicati tra il 1995 e il 2008 che hanno utilizzato la radioterapia 3D, ha mostrato che pazienti con CCA extraepatico trattati con radioterapia adiuvante hanno avuto una significativa riduzione di mortalità rispetto ai pazienti trattati solo con chirurgia [276]. Questo beneficio è stato osservato in maniera predominante nei pazienti con margini di resezione positivi, che sono stati i più frequenti tra quelli sottoposti a radioterapia [276]. In generale, la letteratura disponibile [276-291, 293-301, 303-304] riguardante la radioterapia è scarsa e di bassa qualità per il basso numero di pazienti arruolati, l'eterogeneità dei pazienti e dei trattamenti combinati, e la natura retrospettiva di molti studi. La grande maggioranza degli studi ha riguardato il pCCA. Tuttavia, una significativa associazione positiva tra OS (sopravvivenza globale) e chemioterapia adiuvante combinata con radioterapia, è stata documentata nel sottogruppo dei pazienti resecati per pCCA che hanno dimostrato margini di resezione positivi R1, ma non nel sottogruppo di pazienti con margini di resezione R0 [278, 280, 304, 305-309]. I benefici attesi di considerare la radioterapia adiuvante nei pazienti con pCCA e resezione microscopicamente positiva dei margini chirurgici (R1) sono di ordine terapeutico (riduzione della mortalità); non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N.24: Si suggerisce di considerare la radioterapia adiuvante nei pazienti con pCCA con resezione microscopicamente positiva dei margini chirurgici (R1) (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: MODERATA).

Totale studi inclusi	26
Tipologia studi inclusi	14 retrospettivi, 8 prospettici , 4 trial clinici

Per quanto riguarda i potenziali benefici della radioterapia esterna, della radioterapia stereotassica, della terapia a fascio di protoni e della brachiterapia da sola o in combinazione con la chemioterapia nel CCA non resecabile avanzato, il panel ha deciso di astenersi dal formulare qualsiasi raccomandazione per la qualità delle evidenze molto bassa.

TRAPIANTO DI FEGATO

Quesito N.25: È il trapianto di fegato un'opzione terapeutica per il pCCA o il iCCA?

(Outcome: sopravvivenza, popolazione target: pazienti con CCA candidati a OLT)

Il trapianto di fegato (LT) era inizialmente controindicato nei pazienti con CCA a causa degli alti tassi di recidiva [310, 311]. Tuttavia, un ampio studio retrospettivo multicentrico su 216 pazienti con pCCA non resecabile trattati con chemio-radioterapia neoadiuvante seguita da LT (protocollo Mayo Clinic) ha dimostrato un tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 65% [312]. Questi risultati sono stati successivamente duplicati e sono stati definiti i fattori di rischio per l'abbandono della lista d'attesa e la ricorrenza della malattia [312-316]. La questione se una terapia simile possa essere offerta anche ai pazienti con pCCA resecabile, rimane ancora irrisolta a causa della limitazione alle donazioni d'organo e della necessità di immunosoppressione permanente, che rappresentano ostacoli importanti. Tuttavia, uno studio retrospettivo multicentrico ha mostrato che i pazienti con pCCA sottoposti a LT seguendo il protocollo *Mayo Clinic* hanno mostrato un tasso di sopravvivenza a 5 anni significativamente maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a resezione (64% contro 18%) e questa differenza è rimasta significativa anche dopo la stratificazione per dimensione del tumore, coinvolgimento linfonodale e colangite sclerosante primitiva [312]. In Europa, uno studio retrospettivo dell'*European Liver Transplant Registry* ha mostrato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 32% in 105 pazienti trapiantati. I pazienti che hanno soddisfatto i criteri della *Mayo Clinic* hanno mostrato una sopravvivenza a 5 anni significativamente migliore rispetto ai pazienti che non soddisfacevano questi criteri (59% vs. 21%) [316]. Questi risultati sono stati confermati da uno studio condotto in un unico centro, su 26 pazienti con pCCA [317]. Tuttavia, se il LT debba essere preferito alla resezione chirurgica per il pCCA è ancora oggetto di valutazione. La letteratura analizzata [313-322] è stata considerata di bassa qualità a causa della mancanza di una diagnosi definitiva in una significativa porzione di pazienti trapiantati e di controlli adeguati.

Riguardo all'iCCA, sono disponibili solo dati preliminari relativi all'LT. Nei pazienti con riscontro di iCCA piccolo e accidentale (<2 cm), LT ha dimostrato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 65% [323]; risultati simili sono stati riportati anche da uno studio retrospettivo internazionale più ampio con criteri di selezione simili [324]. In una piccola serie di sei pazienti con iCCA non resecabile molto grande trattati con LT dopo un periodo prolungato di stabilità della malattia ottenuto dalla chemioterapia neoadiuvante, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stato dell'83%, ma nel 50% dei pazienti è stata osservata recidiva [325]. Tuttavia, sulla base di questi dati preliminari e della letteratura valutata [310-325], LT da solo o in combinazione con la radio-chemioterapia meriterebbe studi controllati nel contesto di iCCA; al momento, LT non può essere raccomandato per iCCA al di fuori di trials clinici. Il ricorso a LT per il pCCA dovrebbe essere considerato solo in centri di riferimento autorizzati, mentre non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare il ricorso a LT in pazienti affetti da iCCA.

Raccomandazione N. 25: Per i pazienti con pCCA non resecabili che soddisfano i criteri del protocollo “Mayo Clinic” per il trapianto di fegato, si suggerisce di rivolgersi a un centro trapianti che abbia un protocollo approvato per il pCCA (forza della raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA). Non possiamo formulare raccomandazioni per pazienti affetti da iCCA a causa della qualità molto bassa delle evidenze (qualità delle evidenze: MOLTO BASSA).

Totale studi inclusi	16
Tipologia studi inclusi	9 retrospettivi, 5 prospettici, 2 trial clinici

MALATTIA NON RESECABILE

Terapie locoregionali epatiche

Quesito N.26: Quale tra RFA, TARE, TACE, DEB-TACE, MWA ed elettroporazione reversibile può essere considerata un'opzione terapeutica standard per i pazienti con iCCA avanzato localizzato principalmente nel fegato (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

Quando la resezione chirurgica è controindicata nei pazienti con CCA, si possono prendere in considerazione terapie locoregionali per ritardare la progressione della malattia e prolungare la sopravvivenza o come ponte per trattamenti curativi (*downstaging*). Per l'iCCA, sono state valutate la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE), la chemioembolizzazione con microsferi rilascianti il farmaco (DEB-TACE), l'ablazione con radiofrequenza (RFA), l'ablazione a microonde (MWA), la radioembolizzazione transarteriosa (Yttrium90; TARE) e l'elettroporazione reversibile, tutte con diversi vantaggi e svantaggi, ma il loro utilizzo dipende anche dalla disponibilità e dall'esperienza locale. L'uso di queste terapie, da solo o in combinazione con chemioterapici ha dimostrato di avere qualche beneficio e di migliorare la sopravvivenza globale [326], ma la letteratura a supporto di questa conclusione è scarsa, poiché sono carenti i trials clinici controllati. La procedura ideale per un determinato paziente è la sfida principale per il prossimo futuro. Tra i diversi trattamenti locoregionali, l'RFA è stato ampiamente suggerito come di beneficio in termini di sopravvivenza rispetto ai trattamenti palliativi, in piccoli e solitari iCCA o in pazienti con recidiva locale o tumore residuo dopo un intervento chirurgico con intento curativo. Ad esempio, in una coorte di pazienti non trattati chirurgicamente con iCCA solitario piccolo (≤ 5 cm) senza invasione vascolare che sono stati censiti nel national Cancer Database AJC I/II, i pazienti trattati con RFA hanno mostrato una migliore sopravvivenza rispetto alla chemio-radioterapia [327]; conclusione che è stata supportata da una recente metanalisi [328]. Pertanto, nel sottogruppo di pazienti non resecabili con iCCA piccolo, la RFA sta emergendo come trattamento di scelta simile all'epatocarcinoma precoce sebbene, questo debba essere supportato da studi accurati. Per la TARE, i risultati dello studio clinico randomizzato SIRCCA dovrebbero essere disponibili a breve, e questo, insieme ai risultati degli studi in corso per altre terapie locoregionali, aumenteranno probabilmente il livello di evidenza e cambieranno lo scenario attuale per specifici sottogruppi di pazienti. La letteratura disponibile [210, 287, 327-341, 343, 345, 348-352, 354-357, 359] è stata considerata di qualità molto bassa per il campione piccolo, l'eterogeneità dei pazienti, i trattamenti, e gli esiti, e la mancanza di adeguati controlli nella maggior parte degli studi. Non ci si può esprimere su benefici attesi ed eventuali danni circa le procedure summenzionate.

Il panel ritiene comunque che una eventuale decisione possa essere presa nell'ambito di un team multidisciplinare dove pesa fortemente l'esperienza del centro, la disponibilità delle diverse procedure e le caratteristiche del tumore.

Raccomandazione N. 26:

La raccomandazione al ricorso a RFA o TARE o TACE o DEB-TACE o MWA o elettroporazione reversibile per i pazienti affetti da iCCA avanzato ma, principalmente localizzato nel fegato, è **MOLTO DEBOLE** a favore e, il ricorso ad una di queste procedure od a diverse procedure in sequenza, potrà essere considerata solamente in casi selezionati, in centri di riferimento e dopo attenta valutazione multidisciplinare e del rapporto rischio-beneficio per il paziente (qualità delle evidenze: **MOLTO BASSA**).

Totale studi inclusi	29
Tipologia studi inclusi	10 prospettici 19 retrospettivi,

Per i pazienti con CCA non resecabile, le decisioni terapeutiche dovrebbero considerare: 1) il performance status secondo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS), dove i pazienti con un PS ECOG ≥ 3 da gestire solo con la migliore terapia di supporto [360,361]; 2) la diffusione della malattia (ad es. malattia oligometastatica, malattia solo epatica, ecc.); e 3) la disponibilità e l'accessibilità ai trattamenti a target molecolare, incluso il potenziale arruolamento in trials di sperimentazione clinica.

CHEMIOTERAPIA PALLIATIVA*Chemioterapia di prima linea*

Quesito N. 27: È la combinazione di cisplatino-gemcitabina-durvalumab la chemioimmunoterapia di prima linea che fornisce il maggiore beneficio rispetto alla doppietta chemioterapica cisplatino-gemcitabina nei pazienti con CCA (colangiocarcinoma) avanzato non resecabile e buon performance status (PS ECOG 0-1) (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)?

Dati affidabili supportano l'uso della chemioterapia di prima linea con cisplatino/gemcitabina (CisGem) in pazienti con malattia avanzata. La superiorità di CisGem sulla sola gemcitabina è stata

dimostrata da Valle et al. [362] in uno studio clinico randomizzato multicentrico di fase III (ABC-02) su 410 pazienti con CCA (in tutte le possibili sedi di localizzazione). Il tasso di sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con CisGem rispetto a quelli trattati con gemcitabina da sola è stato rispettivamente di 11,7 mesi e 8,1 mesi, mentre la sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) è stata rispettivamente di 8 e 5 mesi ($p < 0,001$). Il controllo del tumore, definito come risposta parziale o completa o malattia stabile, è stato ottenuto nell'81,4% dei pazienti trattati con CisGem e nel 71,8% dei pazienti trattati con Gemcitabina senza differenze significative nel profilo di tossicità. La superiorità di CisGem su Gemcitabina da sola è stata anche confermata nei pazienti asiatici dallo studio BT22 [363]. L'analisi combinata degli studi randomizzati ABC-02 e BT22 ha mostrato che i pazienti con un buon performance status (PS ECOG di 0-1) hanno beneficiato maggiormente della chemioterapia combinata. I pazienti con un PS ECOG di 2 sono stati inclusi solo nello studio ABC-02 e l'HR per la sopravvivenza globale (OS) in questo gruppo è stato di 0,88 [364]. Pertanto, in assenza di studi condotti elettivamente su pazienti con CCA in stadio avanzato e basso performance status (PS ECOG di 2), la monoterapia con Gemcitabina è considerata preferibile come terapia sistemica di prima linea poiché il PS è il fattore prognostico indipendente più importante per la sopravvivenza [360,361]. Gli inibitori di EGFR o VEGFR non migliorano l'efficacia della chemioterapia [365-367] (Valle et al., 2021; Valle et al., 2015; Vogel A et al., 2018).

Recentemente, lo studio di fase III multicentrico, randomizzato, TOPAZ-1, ha valutato durvalumab in combinazione con chemioterapia (gemcitabina più cisplatino) rispetto a placebo in combinazione con chemioterapia, come trattamento di prima linea di 685 pazienti adulti con tumore delle vie biliari localmente avanzato o metastatico non resecabile, inclusi il colangiocarcinoma intraepatico ed extra epatico, e il tumore della cistifellea. All'analisi ad interim, l'associazione di durvalumab alla chemioterapia ha ridotto il rischio di morte del 20% rispetto alla sola chemioterapia (rapporto di rischio [HR] 0,80; intervallo di confidenza [CI] 95% 0,66-0,97; $p=0,021$) [368] (Oh D-Y, Ruth He A et al, 2022). L'aggiornamento dei dati dello studio TOPAZ-1 dopo ulteriori 6,5 mesi di follow-up

ha mostrato una riduzione del 24% del rischio di morte rispetto alla chemioterapia da sola (HR 0,76; CI 95% 0,64-0,91), con una stima di pazienti ancora in vita a due anni dall'inizio del trattamento più che raddoppiata con durvalumab più chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia (23,6% rispetto a 11,5%). La sopravvivenza globale (OS) mediana aggiornata era di 12,9 mesi rispetto a 11,3 con la chemioterapia. Lo studio ha mostrato inoltre un aumento significativo della PFS (HR 0,75; 95% CI, 0.63-0.89) e dei tassi di risposta obiettiva del 26.7% con durvalumab e del 18.7% con placebo [369].

In sintesi, tali evidenze indicano come i pazienti con iCCA non operabile, avanzato o metastatico e buon PS dovrebbero essere trattati con GemCis-Durvalumab in I linea.

Raccomandazione N.27: In pazienti con iCCA non operabile e buon Performance Status si raccomanda un trattamento di prima linea secondo Gemcitabina e Cisplatino con l'aggiunta del Durvalumab (forza di raccomandazione: FORTE a favore; qualità delle evidenze: ALTA).

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	7 Studi randomizzati controllati

Chemioterapia di seconda linea

Quesito N. 28: È un regime chemioterapico di seconda linea basato su fluoripirimidine da prendere in considerazione nel paziente con un buon performance status (PS ECOG 0-1) e CCA avanzato non resecabile che progredisce dopo chemioterapia di prima linea con gemcitabina e derivati del platino (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)?

Nei pazienti che progrediscono dopo la chemioterapia di prima linea, i benefici del trattamento di seconda linea sono rimasti indefiniti per anni. Nel 2014 è stata pubblicata una revisione sistematica

che includeva studi di fase II, studi retrospettivi e casi clinici comprendenti tumori del tratto biliare, in qualsiasi sito di localizzazione [370]. I principali regimi di chemioterapia orale sono stati con 5-fluorouracile (5-FU) o fluoropirimidine orali (capecitabina o S1), irinotecan, docetaxel o gemcitabina, a volte in associazione con derivati del platino. La media ponderata della sopravvivenza globale, calcolata sulla base di 12 studi di fase II analizzati è stata di 6,6 mesi, con una sopravvivenza libera da progressione di 2,8 mesi. La mancanza di studi randomizzati e la grande quantità di studi retrospettivi hanno portato ad una bassa qualità delle evidenze a supporto dell'uso della chemioterapia di seconda linea nel CCA, con elevate criticità nell'identificazione di fattori prognostici per la stratificazione dei pazienti. In un'analisi multivariata condotta su una serie retrospettiva di 357 pazienti, il PS ECOG è risultato il fattore prognostico più importante associato alla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico di seconda linea, rappresentando quindi un importante criterio di selezione [371]. Uno studio retrospettivo multicentrico europeo su quattro coorti indipendenti (800 pazienti in totale) ha convalidato il ruolo prognostico di fattori come il PS ECOG, l'efficacia della terapia di prima linea e la chirurgia sul tumore primitivo, identificando la carcinosi peritoneale come ulteriore fattore prognostico negativo nei pazienti trattati con chemioterapia di seconda linea [372].

Recentemente, lo studio randomizzato multicentrico di fase III ABC-06 ha confrontato la chemioterapia con il regime mFOLFOX rispetto al controllo attivo dei sintomi (ASC) in pazienti con tumore avanzato (iCCA, pCCA e tumore della colecisti inclusi) con un PS ECOG di 0-1, pretrattati con CisGem in prima linea [373]. La sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, è stato raggiunto poiché la sopravvivenza mediana è stata di 6,2 mesi nel braccio mFOLFOX rispetto a 5,3 mesi nel braccio ASC. I tassi di sopravvivenza a 6 e 12 mesi sono stati del 50,6% e 25,9% rispettivamente con mFOLFOX e 35,5% e 11,4% rispettivamente con ASC, con un guadagno di circa il 15% [373]. Senza un braccio di confronto in monoterapia con 5-FU, è impossibile quantificare il vero vantaggio offerto dalla terapia di combinazione sulla base dei risultati dello studio ABC-06. I dati attualmente disponibili indicano che la monoterapia con

fluoropirimidina può avere un'efficacia simile al trattamento combinato. Tuttavia, vi sono numerose limitazioni a sostegno di questi dati, inclusi l'analisi retrospettiva e le differenze in termini di chemioterapie utilizzate come trattamento di prima linea, le cause che hanno determinato l'interruzione del trattamento di prima linea, il PS ECOG all'inizio del trattamento di seconda linea e il tipo di terapia di seconda linea. Attualmente, sulla base dei pochi e parziali dati disponibili a supporto della chemioterapia combinata di seconda linea nei pazienti che progrediscono dopo la prima linea, riteniamo che lo schema terapeutico più appropriato non sia stato ancora definito. Tuttavia, alla luce delle recenti evidenze, il panel ritiene che una chemioterapia di seconda linea basata sulla fluoropirimidina dovrebbe essere presa in considerazione in quanto non si ravvedono potenziali danni.

Raccomandazione N.28: Nei pazienti con CCA avanzato non resecabile, senza fusioni/riarrangiamenti di FGFR2, che progredisce dopo chemioterapia di prima linea con gemcitabina e derivati del platino e un buon performance status (PS ECOG di 0-1), si suggerisce di considerare una seconda linea di chemioterapia a base di fluoropirimidina (forza di raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	4
Tipologia studi inclusi	1 review sistematica, 2 retrospettivi, 1 trial clinico

TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE

La maggior parte della letteratura attuale si concentra sulle mutazioni del gene isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) e sui riarrangiamenti/fusioni del gene del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2). Uno studio multicentrico randomizzato controllato di fase III (ClarIDHy) ha valutato il ruolo di ivosidenib (AG-120) in pazienti con iCCA IDH1-mutato che in precedenza avevano ricevuto almeno una o due chemioterapie [374]. In questo studio che includeva 185 pazienti, quasi tutti con iCCA, la mediana di sopravvivenza libera da progressione, che era l'endpoint primario dello studio, è stata di 2,7 mesi nel gruppo

ivosidenib e di 1,4 mesi nel gruppo placebo con una PFS (sopravvivenza libera da progressione) a 6 e 12 mesi del 32% e 22%, rispettivamente. Nella analisi *intention-to-treat* (ITT), non è stato riscontrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale per ivosidenib, probabilmente a causa del crossover al momento della progressione (il 57% dei pazienti nel gruppo placebo ha quindi ricevuto ivosidenib) e scarsa maturità dei dati (il 42% degli eventi occorso al cut-off dei dati). Il tasso di risposta obiettiva è stato del 2% e la stabilità di malattia è stata raggiunta nel 51% dei pazienti trattati con ivosidenib. Sebbene il miglioramento della mediana di PFS sia stato modesto in termini assoluti (1,3 mesi), lo studio ha raggiunto l'endpoint primario dimostrando una riduzione significativa del rischio di progressione e un beneficio nella sopravvivenza globale, dopo la correzione dell'effetto crossover nei pazienti trattati con ivosidenib e con un profilo di tossicità accettabile. È stato anche riportato che Ivosidenib è ben tollerato [194]. Ivosidenib è stato pertanto recentemente approvato dalla Food and Drug Administration.

Per quanto riguarda il pathway di FGFR, secondo i risultati dello studio FIGHT-202 di fase II, è stato riscontrato che il trattamento con pemigatinib (un inibitore selettivo orale di FGFR 1/2/3) ha un tasso di risposta obiettiva del 35,5% (incluse tre risposte complete) in una coorte di pazienti iCCA con fusioni/riarrangiamenti di FGFR2 (n = 107), con una PFS mediana e una durata della risposta di 6,9 e 7,5 mesi, rispettivamente [377,378]. Sulla base di questi dati incoraggianti, è attualmente in corso uno studio randomizzato di fase III (FIGHT-302) per confrontare pemigatinib con CisGem come terapia di prima linea in pazienti con fusioni/riarrangiamenti di FGFR2 (NCT03656536). Recentemente, la “food and drug administration” prima e la Commissione Europea dopo, hanno approvato il Penigatinib, un inibitore selettivo del recettore del fattore di crescita fibroblastica (FGFR) per il CCA localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento o fusione di FGFR2. L'iter regolatorio per l'Italia è stato avviato con “la richiesta di rimborsabilità del farmaco. In aggiunta, la FDA ha in corso di approvazione infigratinib, un inibitore di kinasi attivo su FGFR2. E' molto probabile quindi che nel prossimo futuro l'analisi molecolare di FGFR2 diventerà necessaria qualora questi farmaci dovessero essere approvati. Altri due studi randomizzati di fase III, ancora in corso, confrontano, in prima linea, infigratinib (NCT03773302) [368] e TAS-120 (NCT04093362) [379] con la chemioterapia standard con gemcitabina/cisplatino in pazienti con fusioni/traslocazioni/riarrangiamenti di FGFR2.

L'efficacia di infigratinib (Truseltiq, QED Therapeutics, Inc.) è stata dimostrata nello studio CBGJ398X2204 (NCT02150967), multicentrico in aperto a braccio singolo, che ha arruolato 108 pazienti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico precedentemente trattato, non resecabile con fusione o riarrangiamento di FGFR2. I pazienti hanno ricevuto infigratinib 125 mg per via orale una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di interruzione della terapia, in cicli di 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Le principali misure di esito di efficacia erano il tasso di risposta globale (ORR) e la durata della risposta (DoR), come determinato da una revisione centrale indipendente in cieco secondo RECIST 1.1. L'ORR era del 23% (IC 95%: 16, 32), con 1 risposta completa e 24 risposte parziali. La DoR mediana è stata di 5 mesi (IC 95%: 3,7, 9,3). Tra i 23 che hanno risposto, 8 pazienti hanno mantenuto la risposta per 6 mesi o più. Sulla base di questi risultati Infigratinib è in corso di approvazione da parte di FDA per i paz. con CCA avanzato o metastatico con riarrangiamento o fusione di FGFR2.

Anche derazantinib, un inibitore multi-chinasi, biodisponibile per via orale, con potente attività pan-FGFR, ha mostrato preliminarmente attività terapeutica [379] nel iCCAFGFR2-*fusion* positivo.

Al momento della stesura di queste linee guida, né la terapia con ivosidenib, né pemigatinib sono state approvate in Italia, e quindi il panel si è astenuto dal formulare raccomandazioni.

IMMUNOTERAPIA

I dati sull'immunoterapia nel CCA sono ancora limitati, sebbene diversi studi stiano attualmente esplorando il ruolo degli inibitori del check-point immunitario, anticorpi monoclonali anti-CTLA-4, PD-1, PD-L1 e le CAR-T [380-386]. Ad oggi, la monoterapia con inibitori del checkpoint immunitario ha mostrato un'efficacia limitata nel CCA. Un recente studio multicentrico [386] ha analizzato retrospettivamente 51 pazienti con tumore del tratto biliare refrattario a CisGem, PD-L1 positivo, trattato con pembrolizumab in quattro ospedali terziari in Corea. Nei pazienti positivi a PD-L1, pembrolizumab ha presentato un'efficacia duratura, con un tasso di risposta del 9,8% e una tossicità gestibile [386]. Lo studio KEYNOTE-028 [384] con pembrolizumab aveva precedentemente riportato un tasso di risposta del solo 6%, con una PFS mediana di 2 mesi (NCT02628067). La ricerca sta attualmente esplorando approcci immunoterapici combinati rivolti verso l'immunità innata e adattativa e/o strategie combinate che coinvolgono anche la chemioterapia o la

radioterapia, che sono già state pianificate in alcuni trials clinici in corso (studio ABC-09; NCT03260712). Nel 2017, FDA ha concesso un'approvazione accelerata per l'utilizzo del pembrolizumab in pazienti con tumori solidi metastatici con dMMR/MSI-H, progrediti dopo un precedente trattamento e privi di opzioni terapeutiche alternative soddisfacenti e questo vale anche per il CCA.

Quesito N. 29: Per i pazienti con iCCA con alterazioni del gene FGFR2 (riarrangiamento o fusione) dopo progressione alla prima linea di chemioterapia, il trattamento con antiFGFR è da prendere in considerazione rispetto alla chemioterapia standard?

Progressi rilevanti sono stati raggiunti negli ultimi anni riguardo la biologia molecolare dell'iCCA e le relative terapie target. I geni più frequentemente mutati o amplificati nell'iCCA sono ARID1A, BAP1, EPHA2, FGFR2, IDH1, IDH2, KRAS, MCL1, PTEN, PTPN3, TP53, con conseguente iperattivazione dei relativi pathways intracellulari. Nello specifico, le alterazioni dei geni FGFR2 e IDH1/2 hanno implicazioni terapeutiche nell'iCCA; infatti, prima FDA e, in secondo luogo, EMA ed AIFA hanno approvato l'utilizzo del Pemigatinib (inibitore selettivo di FGFR2) in pazienti affetti da CCA avanzato/metastatico con riarrangiamento o fusione di FGFR2. Le alterazioni di FGFR2 sono presenti in circa il 15% delle neoplasie delle vie biliari intraepatiche [61, 385]. Recenti studi di fase II hanno valutato l'efficacia degli inibitori di FGFR2 (pemigatinib, infigratinib, futibatatinib and derazantinib) in pazienti affetti da iCCA avanzati in progressione dopo prima linea [377, 386-387]. In questi 3 trials, l'endpoint primario, l'ORR, era rispettivamente: con pemigatinib di circa il 33,5% [377]. infigratinib del 23,1% [387] ed infine con futibatatinib del 41,7% [387]. Il più comune evento avverso era l'iperfosfatemia (55-76%). Le mPFS per i pazienti con alterazioni a carico del gene FGFR2 (fusioni o riarrangiamenti) variavano da 6,9 a 9 mesi, con una mOS variabile da 12,2 fino a 21,7 mesi. Nello studio di fase II del pemigatinib in cui sono stati inclusi anche pazienti con altre mutazioni di FGFR2 o senza mutazione di FGFR2, la mPFS era di 2,1 e 1,7 mesi e l'OS di 6,7 mesi e 4 mesi, rispettivamente; nessuno di questi pazienti aveva ottenuto una risposta obiettiva alla chemioterapia [377, 386-387]. I limiti di questi studi risiedono nell'assenza di dati di comparazione tra inibitori di FGFR e chemioterapia in CCA avanzati con mutazione di

FGFR2 (fusioni o riarrangiamenti). Inoltre un'ulteriore complicazione nello sviluppo di tali studi risiede nella bassa incidenza di CCA e nella rarità delle fusioni o riarrangiamenti di FGFR2 (5-10% negli iCCA) [365, 388-389]. In sintesi, il trattamento con inibitori di FGFR in pazienti con CCA avanzato FGFR2 positivi ha mostrato il raggiungimento di mPFS, OS e tassi di ORR migliori in relazione ai precedenti studi clinici basati su regimi chemioterapici di seconda linea nei pazienti CCA avanzati non selezionati per genotipo.

Sulla base di queste evidenze, considerando l'efficacia limitata della seconda linea chemioterapica, diverse linee guida internazionali hanno incluso gli inibitori di FGFR come un'opzione di trattamento negli CCA avanzati con FGFR2 alterato (fusioni o riarrangiamenti) dopo progressione a chemioterapia standard [52, 390-391]. Ivosidenib, inibitore di IDH1, è stato recentemente approvato dall'FDA per CCA in progressione dopo chemioterapia. In ultimo, nel 2017, l'FDA ha approvato l'uso di pembrolizumab in pazienti con tumore delle vie biliari in fase metastatica con dMMR/MSI-H e, più recentemente, la doppietta dabrafenib-trametinib per pazienti con mutazione BRAF V600E e progressione tumorale dopo terapia sistemica.

In linea generale, i pazienti con alterazioni genetiche potenzialmente targettabili dovrebbero essere incoraggiati ad entrare in clinical trials.

Raccomandazione N.29: In pazienti con iCCA e fusioni/riarrangiamenti di FGFR2 dopo progressione alla prima linea di trattamento chemioterapico, si suggerisce una terapia a base di inibitori FGFR2 rispetto ad un trattamento chemioterapico (forza di raccomandazione: DEBOLE a favore; qualità delle evidenze: BASSA).

Totale studi inclusi	11
Tipologia studi inclusi	4 osservazionali, 2 retrospettivi, 4 trial clinici, 1 linee guida

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Gli studi riguardanti la classificazione, la stadiazione e la diagnosi di CCA sono prevalentemente basati su piccole casistiche di pazienti, trattandosi di una neoplasia rara, e per questo motivo, la qualità delle evidenze e la forza delle raccomandazioni sono frequentemente di basso livello. Studi multicentrici focalizzati sugli aspetti molecolari, sui biomarcatori diagnostici e su sistemi di stadiazione clinica, sono assolutamente necessari. Per quanto riguarda le strategie terapeutiche, l'unico trattamento curativo del CCA attualmente disponibile è la resezione chirurgica, che di solito comporta un complesso processo decisionale che richiede una valutazione multidisciplinare in centri di riferimento, al fine di fornire a questi pazienti un trattamento personalizzato; questo è di particolare rilevanza data l'enorme eterogeneità del CCA. Dopo l'intervento chirurgico, è stato approvato un trattamento adiuvante capace di migliorare i risultati di sopravvivenza. Sfortunatamente, la maggior parte dei pazienti non è resecabile al momento della presentazione della malattia. Per questi pazienti, la letteratura è attualmente insufficiente a supportare qualsiasi raccomandazione. Inoltre, gli avanzamenti conoscitivi sulla biologia e la biologia molecolare del CCA sono ancora limitati rispetto ad altri tumori solidi. Alcune terapie a target molecolare sono state recentemente approvate e, i trials clinici attualmente in corso forniscono risultati positivi, infatti l'aggiornamento di queste linee guida è in parte dovuto anche a queste importanti evidenze. Da questo deriva che il profiling molecolare del singolo paziente con CCA sta diventando rilevante per una gestione personalizzata della malattia, aumentando le speranze per il prossimo futuro.

Bibliografia

- 1) Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: next Horizon. Nature Rev. 2020
- 2) Cardinale V, Bragazzi MC, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications. HepatobiliarySurgNutr. 2013; 2:272-80
- 3) Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 2014; 60:1268-89
- 4) Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8:512-22
- 5) Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). NatRevGastroenterolHepatol 2016; 13:261-80
- 6) Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15:95-111, doi:10.1038/nrclinonc.2017.157
- 7) Cholangiocarcinoma; Italian practical clinical guidelines: part I-II, classification, diagnosis and staging. Treatment. Digestive and Livers Disease. 2020 in press
- 8) Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. Liver Int 2019; 1: 7-18, doi:10.1111/liv.14093
- 9) Surveillance of rare cancer in Europe (www.rarecare.eu)
- 10) International Classification of Diseases (ICD). [<http://www.who.int/classifications/icd/en/>]. Accessed 20 June 2018.
- 11) Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. Dig Liver Dis 2010; 42:490-95
- 12) Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int 2019;39 Suppl 1:19-31, doi: 10.1111/liv.14095. Epub 2019 Mar 24. Review

- 13) Cardinale V. Classifications and misclassification in cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39:260-62, doi: 10.1111/liv.13998
- 14) Walter D, Ferstl P, Waidmann O, et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39:316-23, doi: 10.1111/liv.13954
- 15) Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z, et al. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification. *Dig Dis Sci* 2014; 59:3103-10, doi: 10.1007/s10620-014-3276-2. Epub 2014 Sep 10.
- 16) Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012; 56:848-54, doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.015. Epub 2011 Dec 13.
- 17) Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006; 21; 98:873-5.
- 18) Wood R, Brewster DH, Fraser LA, et al. Do increases in mortality from intrahepatic cholangiocarcinoma reflect a genuine increase in risk? Insights from cancer registry data in Scotland. *Eur J Cancer* 2003; 39:2087-92
- 19) Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37:806-13
- 20) Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the 'cholangiocarcinoma' committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 60–5
- 21) Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10:288–91
- 22) De Rose AM, Cucchetti A, Clemente G, et al. Prognostic significance of tumor doubling time in mass-forming type cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013; 17 :739–47
- 23) Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2010; 2:419–27

- 24) Aishima S, & Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 94–100
- 25) Han Y, Glaser S, Men F, et al. Recent advances in the morphological and functional heterogeneity of the biliary epithelium. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013; 238:549–65
- 26) Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumors of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76:182-88
- 27) Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology* 2008; 47:1544-56
- 28) Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, et al. Histological diversity in cholangiolocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 2012; 55:1876–88
- 29) Nakanuma Y, Sato Y, Ikeda H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with predominant “ductal plate malformation” pattern: a new subtype. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1629-35
- 30) Brunt E, Aishima S, Clavien PA, et al. cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology* 2018; 68:113–26
- 31) Gera S, Ettl M, Acosta-Gonzalez G1, et al. Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *World J Hepatol* 2017 Feb 28; 9:300-09. doi: 10.4254/wjh.v9.i6.300
- 32) Hamilton S. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. WHO Classification Digestive System tumors. 5th ed. Lyon France, 2019
- 33) Lau SK, Prakash S, Geller SA, et al. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. *HUM PATHOL* 2002; 33:1175-81.
- 34) Park JH, Kim JH. Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver. *Clin Mol Hepatol.* 2019; 25:12-20. doi: 10.3350/cmh.2018.0067. Epub 2018 Oct 5
- 35) Bhargava R, Dabbs DJ. Immunohistology of metastatic carcinoma of unknown primary site. In: Dabbs DJ, ed. *Diagnostic immunohistochemistry* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014:204-44
- 36) Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, et al. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:870–76

- 37) Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13:962-72
- 38) Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, et al. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:303-10
- 39) Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17:1392-99
- 40) *Atlas of Liver Pathology: A Pattern-Based Approach First Edition*, Wolters Kluwer Health; First edition (February 1, 2019).
- 41) Malouf G, Falissard B, Azoulay D, et al. Is histological diagnosis of primary liver carcinomas with fibrous stroma reproducible among experts? *J Clin Pathol* 2009; 62:519-24 doi: 10.1136/jcp.2008.062620. Epub 2009 Jan 20
- 42) Cong WM, Bu H, Chen J, et al. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer: 2015 update. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9279-87
- 43) Yan BC, Gong C, Song J, et al. Arginase-1: a new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1147–54
- 44) Wennerberg AE, Nalesnik MA, Coleman WB. Hepatocyte paraffin 1: a monoclonal antibody that reacts with hepatocytes and can be used for differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Pathol* 1993; 143:1050–54
- 45) Lugli A, Tornillo L, Mirlacher M, et al. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3940 tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 721–27
- 46) Morrison C, Marsh W Jr, Frankel WL. A comparison of CD10 to pCEA, MOC-31, and hepatocyte for the distinction of malignant tumors in the liver. *Mod Pathol* 2002; 15:1279–87
- 47) Chu PG, Ishizawa S, Wu E, et al. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10, and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26:978–88

- 48) Fan Z, van de Rijn M, Montgomery K, et al. Hep par 1 antibody stain for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: 676 tumors tested using tissue microarrays and conventional tissue sections. *Mod Pathol* 2003; 16:137-44
- 49) Nguyen T, Phillips D, Jain D, et al. Comparison of 5 immunohistochemical markers of hepatocellular differentiation for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:1028-34
- 50) Timek DT, Shi J, Liu H, et al. Arginase-1, HepPar-1, and glypican-3 are the most effective panel of markers in distinguishing hepatocellular carcinoma from metastatic tumor on fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:203-10
- 51) Kakar S, Muir T, Murphy LM, et al. Immunoreactivity of Hep par 1 in hepatic and extrahepatic tumors and its correlation with albumin in situ hybridization in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:361-66
- 52) Wang T, Drill E, Vakiani E, et al. Distinct histomorphological features are associated with IDH1 mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2019; 91:19-25
- 53) Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 4154-61
- 54) Nakamura H, Aray Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47:1003–10
- 55) Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43:1552-58 doi:10.1016/j.humpath.2011.12.007
- 56) Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012; 17:72-9 doi:10.1634/theoncologist.2011-0386
- 57) Lee H, Ross JS. The potential role of comprehensive genomic profiling to guide targeted therapy for patients with biliary cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10(6): 507-520.
- 58) Louis C, Papoutsoglou P, Coulouarn C. Molecular classification of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36; 57-62

- 59) Goeppert B, Folseraas T, Roessler S, et al. Genomic characterization of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis reveals novel therapeutic opportunities. *Hepatology* 2020; 10. doi: 10.1002/hep.31110
- 60) Huang SB, Zheng CX, et al. Gene alterations and epigenetic changes in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17:89-96
- 61) Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45:1630-8.
- 62) Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology.* 2013;144:829-40.
- 63) Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *CancerMetastasis Rev.* 2015; 34(1):157-64.
- 64) Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:95-103.
- 65) Petrick JL, Yang B, Altekruse SF et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One* 12, e0186643, doi:10.1371/journal.pone.0186643 (2017).
- 66) Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, et al. Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: new insight into epidemiology and risk factors. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010; 2:407–16.
- 67) Boberg KM, Bergguist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37:1205–11.
- 68) Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2019;68:1356-1378
- 69) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010; 51:660-78.
- 70) Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 22; 375: 1161–1170.
- 71) Fung BM, Tabibian JH. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36:77-84

- 72) Couto CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR et al. Update of the brazilian society of hepatology recommendations for diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol.* 2019 13;56:232-241.
- 73) Vinnitskaya EV, Abdulkhakov SR, Abdurakhmanov DT, et al. Important problems in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (based on the Russian consensus on diagnosis and treatment autoimmune hepatitis. Moscow, 2018). *Ter Arkh.* 2019 17;91:9-15.
- 74) Ehlken H, Schramm C. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma: pathogenesis and modes of diagnostics. *Dig Dis.* 2013;31:118-25.
- 75) Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn Det al, M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J. Hepatol.* 2017; 67: 1298–1323.
- 76) Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis as a Premalignant Biliary Tract Disease: Surveillance and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:2152-65.
- 77) Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis 2018. *Hepatology.* 2018 Jun;67(6):2338-2351.
- 78) Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2011; 54:1842-1852.
- 79) Kitiyakara T & Chapman RW. Chemoprevention and screening in primary sclerosing cholangitis. *Postgrad Med J* 2008; 84, 228–237.
- 80) Khaderi SA, Sussman NL Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). 2015 *Apr*;17(4):17.
- 81) Horsley-Silva JL, Rodriguez EA, Franco DL et al. An update on cancer risk and surveillance in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2017; 37: 1103–1109.
- 82) Bonato G, Cristoferi L, Strazzabosco M et al. Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis - A Continuing Threat. *Digestive Diseases* 2015; 33: 140–148.
- 83) Fung BM, Lindor, KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol* 2019; 25:659–671.
- 84) Bonato G, Morana G, Strazzabosco M, et al. Chapter 11: Fibrocystic Liver Disease. In: D'Antiga L, ed. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation.* Springer, 2019: 201-218.

- 85) Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:580-7.
- 86) Mabrut JY, Partensky C, Jaeck D, et al. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study. *Ann. Surg.* 2007. *Ann Surg.* 2007;246:236-45.
- 87) Kamisawa T, Ando H, Suyama M, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol.* 2012; 47:731–59.
- 88) Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, et al. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394:159–69.
- 89) Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, et al. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20:472–80.
- 90) Takeshita N, Ota T, Yamamoto M. Forty-year experience with flow diversion surgery for patients with congenital choledochal cysts with pancreaticobiliary maljunction at a single institution. *Ann Surg.* 2011; 254:1050–53.
- 91) Tsuchida A, Itoi T, Endo M, et al. Pathological features and surgical outcome of pancreaticobiliary maljunction without dilatation of the extrahepatic bile duct. *Oncol Rep.* 2004; 11:269–76.
- 92) Ohuchida J, Chijiwa K, Hiyoshi M, et al. Long-term results of treatment for pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation. *Arch Surg.* 2006; 141:1066–70.
- 93) Ando H, Ito T, Nagaya M, et al. Pancreaticobiliary maljunction without choledochal cysts in infants and children: clinical features and surgical therapy. *J Pediatr Surg.* 1995; 30:1658–62.
- 94) Kim HJ, Kim JS, Joo MK, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol.* 2015;21:13418-31.
- 95) Cheon YK, Cho YD, Moon JH, et al. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. *Surgery* 2009; 146:843-853
- 96) Kim HJ, Kim JS, Suh SJ, et al. Cholangiocarcinoma Risk as Long-term Outcome After Hepatic Resection in the Hepatolithiasis Patients. *World J Surg* 2015; 39: 1537-1542
- 97) Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, et al. Hepatolithiasis: analysis of Japanese nationwide surveys over a period of 40 years. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 617-622

- 98) Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Hepatic resection for primary hepatolithiasis: a single-center Western experience. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 622-626
- 99) Santos-Laso A, Lamarca A, La Casta A et al. European Cholangiocarcinoma (EU-CCA) Registry: An initiative to broaden Awareness on the Second Most Common Primary Liver Cancer. *J Hepatol* 2019; Volume 70, Issue 1, e846–e847.
- 100) Hamaoka M, Kozaka K, Matsui O, et al. Early detection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jpn J Radiol.* 2019;37:669-684
- 101) Galassi, M. Iavarone M, Rossi S et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int* 2013; 33:771-779
- 102) Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018; 289: 816-830
- 103) Vilana, R. Forner A, Bianchi L et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010; 51:2020-2029
- 104) Wildner D, Bernatik D, Greis C et al. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellularcarcinoma in 320 patients - early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med* 2015; 36:132-139
- 105) Terzi E, Iavarone M, Pompili M et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol* 2018; 68:485-492
- 106) CEUS-LI-RADS, A. C. o. R. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/CEUS-LIRADS-2017-Core.pdf?la=en>, 2017).
- 107) Fujita N, Asayama Y, Nishie A, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT - Correlation with clinicopathological findings. *Eur Radiol.* 2017;27:498-506
- 108) Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern--correlation with clinicopathologic findings. *Radiology.* 2011;260:148-57.

- 109) Choi JY, Kim MJ, Lee JM, et al. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1448-57.
- 110) Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, et al. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013 ;58:1188-93 CT
- 111) Kim SJ, Lee JM, Han JK, et al. Peripheral mass-forming cholangiocarcinoma in cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Dec;189(6):1428-34.
- 112) Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009;50:791-8.
- 113) Choi SY, Kim YK, Min JH, et al. Added value of ancillary imaging features for differentiating scirrhous hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma on gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* 2018;28:2549-2560
- 114) Chong DQ, Zhu AX. The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets. *Oncotarget.* 2016; 19;7:46750-46767
- 115) Chong YS, Kim YK, Lee MW, et al. Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Clin Radiol.* 2012 Aug;67(8):766-73.
- 116) Kim YJ, Yun M, Lee WJ, et al. Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1467-72
- 117) Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71:115-129.
- 118) Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging.* 2004 Sep-Oct;29(5):548-57
- 119) Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology.* 2004 Oct;233(1):234-40.

- 120) Sugita R. Magnetic resonance evaluations of biliary malignancy and condition at high-risk for biliary malignancy: Current status. *World J Hepatol.* 2013 Dec 27;5(12):654-65.
- 121) Domagk D, Wessling J, Reimer P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol.* 2004 Sep;99(9):1684-9.
- 122) Gorycki T, Studniarek M. Bile Duct Strictures Caused by Solid Masses: MR in Differential Diagnosis and as a Prognostic Tool to Plan the Endoscopic Treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:729279.
- 123) Kim JY, Lee JM, Han JK, et al. Contrast-enhanced MRI combined with MR cholangiopancreatography for the evaluation of patients with biliary strictures: differentiation of malignant from benign bile duct strictures. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:304-12.
- 124) Park HJ, Kim SH, Jang KM, et al. The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures. *Eur Radiol.* 2014;24:947-58.
- 125) Yu XR, Huang WY, Zhang BY, et al. Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP. *Clin Radiol.* 2014;69:567-73.
- 126) Lee WJ, Lim HK, Jang KM et al. Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnoses. *Radiographics.* 2001;21 Spec No:S97-S116.
- 127) Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Biliary strictures: diagnostic considerations and approach. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015;3:22-31.
- 128) Rizvi S, Eaton J, Yang JD, et al. Emerging Technologies for the Diagnosis of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2018 05;38:160-69.
- 129) Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015;3:209-15.
- 130) Sadeghi A, Mohamadnejad M, Islami F, et al. Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:290-8.e1.

- 131) De Moura DTH, Moura EGH, Bernardo WM, De Moura ETH, Baraca FI, Kondo A, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *EndoscUltrasound*. 2018 2018;7:10-19.
- 132) De Moura DTH, Ryou M, de Moura EGH, et al. EUS-Guided Fine Needle Aspiration and ERCP-Based Tissue Sampling in Suspected Malignant Biliary Strictures: A Meta-Analysis of Same-Session Procedures. *Clin Endosc*. 2019 Nov.
- 133) El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy*. 2013;45:883-9.
- 134) Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, et al. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)*. 2011;13:356-60.
- 135) Onda S, Ogura T, Kurisu Y et al. EUS-guided FNA for biliary disease as first-line modality to obtain histological evidence. *TherapAdvGastroenterol*. 2016;9:302-12.
- 136) De Moura DTH, de Moura EGH, Matuguma SE et al. EUS-FNA versus ERCP for tissue diagnosis of suspect malignant biliary strictures: a prospective comparative study. *EndoscInt Open*. 2018;6:E769-E77.
- 137) Gleeson FC, Rajan E, Levy MJ, et al. EUS-guided FNA of regional lymph nodes in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *GastrointestEndosc*. 2008;67:438-43.
- 138) Lee YN, Moon JH, Choi HJ et al. Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture. *Cancer Med*. 2017 03;6:582-90.
- 139) Moura DTH, de Moura EGH, Matuguma SE, Dos Santos ME, Moura ETH, Baracat FI, Artifon E, Cheng S, Bernardo WM, Chacon D, Tanigawa R, Jukemura J. EUS-FNA versus ERCP for tissue diagnosis of suspect malignant biliary strictures: a prospective comparative study. *Endosc Int Open*. 2018 Jun;6(6):E769-E777. doi: 10.1055/s-0043-123186. Epub 2018 Jun 5. PubMed PMID: 29876515; PubMed Central PMCID: PMC5988546.
- 140) Lee YN, Moon JH, Choi HJ et al. Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy*. 2019 01;51:50-59.
- 141) Jo JH, Cho CM, Jun JH, et al. Same-session endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: A multicenter experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 34:799-805.

- 142) Jones K, Biederman L, Draganova-Tacheva R, et al. Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology of Porta Hepatis Lesions: A Retrospective Study. *Acta Cytol.* 2016;60: 154-60.
- 143) Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:249-73.
- 144) Behary J, Keegan M, Craig PI. The interobserver agreement of optical features used to differentiate benign from neoplastic biliary lesions assessed at balloon-assisted cholangioscopy. *J GastroenterolHepatol.* 2019;34:595-602.
- 145) Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Kim HK, Lee HW, Lee TH, Choi MH, Cha SW, Cho YD, Park SH. Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy.* 2019 Jan;51(1):50-59. doi: 10.1055/a-0645-1395. Epub 2018 Sep 5. PubMed PMID: 30184609
- 146) Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *GastrointestEndosc.* 2005;62:374-82.
- 147) Tischendorf JJ, Krüger M, Trautwein C, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2006;38:665–9.
- 148) Itoi T, Osanai M, Igarashi Y et al. Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. *ClinGastroenterolHepatol.* 2010;8:934-8.
- 149) Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, et al. Peroral cholangioscopy (POC) using a disposable steerable single operator catheter for biliary stone therapy and assessment of indeterminate strictures - a multi-center experience using SPYGLASS. *GastrointestEndosc* 2009;69:AB264–5.
- 150) Kurland J, Ozden N, Lee S-H, et al. Assessment of SPYGLASS direct visualization system for cholangioscopy and pancreatoscopy in 102 consecutive patients. *GastrointestEndosc* 2009;69:AB273.
- 151) Kalaitzakis E, Webster GJ, Oppong KW, et al. Diagnostic and therapeutic utility of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary lesions and bile duct stones. *Eur J GastroenterolHepatol.* 2012;24:656-64.
- 152) Azeem N, Gostout CJ, Knipschild M, et al. Cholangioscopy with narrow-band imaging in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ERCP. *GastrointestEndosc.* 2014;79:773-79.e2.

- 153) Varadarajulu S, Bang JY, Hasan MK, et al. Improving the diagnostic yield of single-operator cholangioscopy-guided biopsy of indeterminate biliary strictures: ROSE to the rescue? (with video). *GastrointestEndosc.* 2016;84:681-7.
- 154) Kalaitzakis E, Sturgess R, Kaltsidis H, et al. Diagnostic utility of single-user peroral cholangioscopy in sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:1237-44.
- 155) De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007;245:755-62.
- 156) Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 12;44(11-12):1139-51.
- 157) Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, Navaneethan U. Cost utility of ERCP-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *GastrointestEndosc.* 2017;85(4):773-781.
- 158) Eccles J, Thiesen A, Sandha G. Single-operator cholangioscopy for diagnosis of cholangioadenoma (bile duct adenoma) and its potential impact on surgical management. *Endosc Int Open.* 2018;6:E1312-E16.
- 159) Tabibian JH, Baron TH. Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:693-703.
- 160) Pereira P, Vilas-Boas F, Peixoto A, et al. How SpyGlass™ May Impact Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Practice and Patient Management. *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25:132-37.
- 161) Ogawa T, Ito K, Koshita S et al. Usefulness of cholangioscopy-guided mapping biopsy using SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. *Endosc Int Open.* 2018;6:E199-E204.
- 162) Urban O, Evinová E, Fojtík P et al. Digital cholangioscopy: the diagnostic yield and impact on management of patients with biliary stricture. *Scand J Gastroenterol.* 2018 2018;53:1364-67.
- 163) Majeed A, Castedal M, Arnelo U et al. Optimizing the detection of biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis before liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:56-63.
- 164) Lenze F, Bokemeyer A, Gross D et al. Safety, diagnostic accuracy and therapeutic efficacy of digital single-operator cholangioscopy. *United European Gastroenterol J.* 2018;6:902-09.

- 165) Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-99.
- 166) Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology.* 2016 10;64:1178-88.
- 167) Li Y, Tang C, Zhao B, et al. Redefining the T1 category of the 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for intrahepatic cholangiocarcinoma: A SEER database analysis. *Oncol Lett.* 2020;19:527-32.
- 168) Raof M, Dumitra S, Ituarte PHG et al. Development and Validation of a Prognostic Score for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surg.* 2017 05;152:e170117.
- 169) Hahn F, Müller L, Mähringer-Kunz A et al. Risk prediction in intrahepatic cholangiocarcinoma: Direct comparison of the MEGNA score and the 8th edition of the UICC/AJCC Cancer staging system. *PLoS One.* 2020;15:e0228501.
- 170) Chaiteerakij R, Harmsen WS, Marrero CR et al. A new clinically based staging system for perihilar cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1881-90.
- 171) Laoveeravat P, Jaruvongvanich V, Wongjarupong N et al. Outcome and validation of a new clinically based staging system for predicting survival of perihilar cholangiocarcinoma patients. *JGH Open.* 2017;1:56-61.
- 172) Kang SH, Hwang S, Lee YJ et al. Prognostic comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:240-48.
- 173) Kim Y, Moris DP, Zhang XF et al. Evaluation of the 8th edition American Joint Commission on Cancer (AJCC) staging system for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Surg Oncol.* 2017;116:643-50.
- 174) Spolverato G, Bagante F, Weiss M et al. Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2017;115:696-703.
- 175) Meng ZW, Pan W, Hong HJ. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma and the eighth edition of AJCC/UICC TNM staging system. *Oncotarget.* 2017 Sep 15;8(60):101165-101174.

- 176) Cheng Z, Lei Z, Shen F et al. Coming of a precision era of the staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer Lett.* 2019; 460: 10-17.
- 177) Makoto U, Chigusa M, Masafumi I, et al. A Review of Changes to and Clinical Implications of the Eighth TNM Classification of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49 (12), 1073-1082
- 178) Lee JW, Lee JH, Park Y, Lee W et al. Prognostic Predictability of American Joint Committee on Cancer 8th Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma: Limited Improvement Compared with the 7th Staging System. *Cancer Res Treat.* 2020, doi: 10.4143/crt.2020.023. [Epub ahead of print]
- 179) NCCN guidelines, NCCN.org
- 180) Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg.* 2008; 206:57-65. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002
- 181) Kim EE. Targeted molecular imaging. *J Radiol.* 2003; 4:201-10.
- 182) Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2006; 45:43-50. doi: 10.1016/j.jhep.2006.03.009.
- 183) Lee Y, Yoo IR, Boo SH, et al. The Role of F-18 FDG PET/CT in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 51:69-78. doi: 10.1007/s13139-016-0440-y
- 184) Jiang L, Tan H, Panje CM, et al. Role of 18F-FDG PET/CT Imaging in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *ClinNucl Med.* 2016;41:1-7
- 185) Park TG, Yu YD, Park BJ, et al. Implication of lymph node metastasis detected on 18F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med.* 2014; 39:1-7
- 186) Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Preoperative Assessment of Longitudinal Extension of Cholangiocarcinoma With Peroral Video-Cholangioscopy: A Prospective Study. *Dig Endosc.* 2014; 26:450-7
- 187) Levy MJ, Heimbach JK, Gores GJ. Endoscopic Ultrasound Staging of Cholangiocarcinoma *CurrOpin Gastroenterol.* 2012; 28:244-52

- 188) Malikowski T, Levy MJ, Gleeson FC, et al. EUS-FNA is effective for lymph node staging in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2019.
- 189) Weber SM, Libero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015; 17:669-80, doi:10.1111/hpb.12441
- 190) Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc*. 2006; 20:721–25
- 191) D'Angelica M, Fong Y, Weber S, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:183–9
- 192) Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:2647-53
- 193) Bird N, Elmasry M, Jones R et al. Role of Staging Laparoscopy in the Stratification of Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2017; 104:418-25
- 194) Coelen RJ, Anthony T Ruys, Marc G H Besselink, et al. Diagnostic accuracy of staging laparoscopy for detecting metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2016; 30:4163-73
- 195) Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg*. 2002; 235:392–9
- 196) Tilleman EH, De Castro SM, Busch OR, et al. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6:426–30
- 197) Barlow AD, Garcea G, Berry DP, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma in 100 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398:983–88
- 198) Connor S, Barron E, Wigmore SJ, et al. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9:476–80
- 199) Russolillo N, D'Eletto M, Langella S, et al. Role of laparoscopic ultrasound during diagnostic laparoscopy for proximal biliary cancers: a single series of 100 patients. *SurgEndosc*. 2016; 30:1212-8

- 200) Ratti F, Cipriani F, Ferla F, et al. Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *World J Surg.* 2013; 37:1388–96
- 201) Rodgers MS, Windsor JA, Koea JB, et al. Laparoscopic staging of upper gastrointestinal malignancy. *ANZ J Surg.* 2003; 73:806–10
- 202) Silva MA, Tekin K, Aytekin F, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma; a 10-year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31:533–39
- 203) Sahara K, Tsilimigras DI, Mehta R, et al. A novel online prognostic tool to predict long-term survival after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: The "metro-ticket" paradigm. *J SurgOncol.* 2019;120: 223-30
- 204) Li MX, Bi XY, Li ZY, et al. Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res.* 2016; 203:163-73
- 205) Ma KW, Cheung TT, She WH, et al. The Effect of Wide Resection Margin in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Single-Center Experience. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):e4133
- 206) Gomez D, Patel PB, Lacasia-Purroy C, et al. Impact of specialized multi-disciplinary approach and an integrated pathway on outcomes in hilar cholangiocarcinoma. *Eur J SurgOncol.* 2014; 40:77–84
- 207) Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2016;27: v28-v37
- 208) Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar Cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015; 17:691-9
- 209) Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of Surgical Margins on Outcome in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Study by the AFC-IHCC-2009 Study Group. *Ann Surg.* 2011; 254:824-29
- 210) Scheuermann U, Kaths JM, Heise M, et al. Comparison of Resection and Transarterial Chemoembolisation in the Treatment of Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma--A Single-Center Experience. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39, 593-600

- 211) Spolverato G, Maqsood H, Vitale A, et al. Readmission After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Multi-Institutional Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:1334-41
- 212) Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:2787–94
- 213) Zhou R, Lu D, Li W, et al. Is Lymph Node Dissection Necessary for Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB (Oxford).* 2019; 21:784-92
- 214) Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22:52-9
- 215) De Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment. *J Clin Oncol* 2011; 29:3140-5
- 216) Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Oncologic Impact of Lymph Node Dissection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Propensity Score-Matched Study. *J Gastrointest Surg.* 2019; 23:538-44
- 217) Bagante F, Gani F, Spolverato G, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognosis of Patients Who Did Not Undergo Lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* 2015; 221:1031-40
- 218) Wu L, Tsilimigras DI, Paredes AZ, et al. Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the USA: Facility Type is Associated with Margin Status, Use of Lymphadenectomy and Overall Survival. *World J Surg.* 2019; 43:1777-87
- 219) Lendoire JC, Gil L, Imventarza O. Intrahepatic cholangiocarcinoma surgery: the impact of lymphadenectomy. *Chin Clin Oncol.* 2018; 7:53
- 220) Sahara K, Tsilimigras DI, Merath K, et al. Therapeutic Index Associated with Lymphadenectomy Among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Which Patients Benefit the Most from Nodal Evaluation? *Ann Surg Oncol.* 2019; 26:2959-68
- 221) Mao K, Liu J, Sun J, et al. Patterns and Prognostic Value of Lymph Node Dissection for Resected Perihilar Cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31:417-26
- 222) Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43:32-41

- 223) Olthof, P.B., Aldrighetti, L., Alikhanov, R. et al. Portal Vein Embolization is Associated with Reduced Liver Failure and Mortality in High-Risk Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* (2020).
- 224) Anaya DA, Blazer DG, Abdalla EK. Strategies for resection using portal vein embolization: hepatocellular carcinoma and hilar cholangiocarcinoma. *Semin InterventRadiol*. 2008; 25:110-22
- 225) Orcutt ST, Kobayashi K, Sultenfuss M, et al. Portal vein embolization as an oncosurgical strategy prior to major hepatic resection: anatomic, surgical, and technical considerations. *Front Surg*. 2016; 3:14
- 226) Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2008; 247:49-57
- 227) Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, et al. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: perioperative outcome and survival. *Surgery*. 2009; 145:399-405
- 228) Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg*. 2014; 18:45-51
- 229) Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: Prospective clinical trial. *Ann Surg*. 2003; 237:208-17
- 230) Serenari M, Zanello M, Schadde E, et al. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012-2014. *HPB (Oxford)*. 2016; 18:419-27
- 231) Li J, Moustafa M, Linecker M, Michael Linecker. ALPPS for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Did Aggressive Surgery Lead to the Oncological Benefit? An International Multi-center Study. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27:1372-84
- 232) López-López V, Robles-Campos R, Brusadin R, et al. Tourniquet-ALPPS Is a Promising Treatment for Very Large Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2018;9: 28267-80
- 233) Sakamoto Y, Matsumura M, Yamashita S, et al. Partial TIPE ALPPS for Perihilar Cancer. *AnnSurg*. 2018;267:e18-e20

- 234) Olthof PB, Coelen RJS, Wiggers JK, et al. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. *HPB (Oxford)*. 2017; 19:381-87
- 235) Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012; 255:405-14
- 236) Balci D, Kirimker EO, Üstüner E, et al. Stage I-laparoscopy partial ALPPS procedure for perihilar cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2020; 121:1022-26
- 237) Lang H, Baumgart J, Mittler J. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Registry: What Have We Learned? *Gut Liver*. 2020;12. doi: 10.5009/gnl19233. Online ahead of print.
- 238) Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018; 50:910-30
- 239) Qiu Y-D, Bai J-L, Xu F-G et al. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:391–6
- 240) Sun C, Yan G, Li Z et al. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice. *Medicine* 2014;93:e189
- 241) Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg*. 2013; 100:1589-96
- 242) Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236:17–27
- 243) Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol* 2016; 14:182
- 244) Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European Study of Preoperative Biliary Drainage for Hilar Cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2013;100: 274-83
- 245) Miura F, Sano K, Wada K et al. Prognostic impact of type of preoperative biliary drainage in patients with distal cholangiocarcinoma. *Am J Surg* .2017;214: 256–61

- 246) Tsuyuguchi T, Takada T, Miyazaki M, et al. Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas. *J Hepato-Biliary-Pancreat Surg.* 2008; 15:69–73
- 247) Kurniawan J, Hasan I, Gani RA, et al. Mortality-related factors in patients with malignant obstructive jaundice. *Acta Med Indones.* 2016; 484:282–8
- 248) Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, et al. Comparison of adverse events for endoscopic vs Percutaneous Biliary drainage in the treatment of malignant Biliary tract obstruction in an inpatient National Cohort. *JAMA Oncol.* 2016; 2:112–7
- 249) Zhao XQ, Dong JH, Jiang K. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *Dig Endosc.* 2015; 27:137–45
- 250) Dambraukas Z, Paskauskas S, Lizdenis P, et al. Percutaneous transhepatic biliary stenting: the first experience and results of the Hospital of Kaunas University of medicine. *Medicina (Kaunas).* 2008; 44:969–76
- 251) Van Delden OM, Lameris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol.* 2008; 18:448–56
- 252) Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *GastrointestEndosc.* 1998; 47:354-62
- 253) Komaya K, Ebata T, Fukami Y, et al. Percutaneous biliary drainage is oncologically inferior to endoscopic drainage: a propensity score matching analysis in resectable distal cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2016; 51:608–19
- 254) Nakai Y, Yamamoto R, Matsuyama M, et al. Multicenter Study of Endoscopic Preoperative Biliary Drainage for Malignant Hilar Biliary Obstruction: E-POD Hilar Study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33:1146-53
- 255) Liu JG, Wu J, Wang J, et al. Endoscopic Biliary Drainage Versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Patients with Resectable Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28:1053-60

- 256) Wang L, Lin N, Xin F, et al. A Systematic Review of the Comparison of the Incidence of Seeding Metastasis Between Endoscopic Biliary Drainage and Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage for Resectable Malignant Biliary Obstruction. *World J Surg Oncol*. 2019; 17:116
- 257) Hameed A, Pang T, Chiou J, et al. Percutaneous vs. Endoscopic Pre-Operative Biliary Drainage in Hilar Cholangiocarcinoma - A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB (Oxford)*. 2016; 18:400-10
- 258) Wang L, Lin N, Xin F, et al. Comparison of Long-Term Efficacy Between Endoscopic and Percutaneous Biliary Drainage for Resectable Extrahepatic Cholangiocarcinoma With Biliary Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2019;25:81-8
- 259) McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg*. 1984; 71:371-5
- 260) Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg*. 1994; 81:1195-8
- 261) Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1999; 134:261-6
- 262) Bories E, Pesenti C, Caillol F, et al. Transgastric endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: results of a pilot study. *Endoscopy*. 2007; 39:287-91
- 263) Chaudhary RJ, Higuchi R, Nagino M, et al. Survey of preoperative management protocol for perihilar cholangiocarcinoma at 10 Japanese high-volume centers with a combined experience of 2,778 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019; 26:490-502
- 264) Zhang XF, Beal EW, Merath K, et al. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J Surg Oncol*. 2018;117(6):1267-77
- 265) Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ, et al. Percutaneous Preoperative Biliary Drainage for Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: No Association with Survival and No Increase in Seeding Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3: S1156-63

- 266) Kim KM, Park JW, Lee JK, et al. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver*. 2015; 23:9:791-9
- 267) Wiggers JK, Coelen RJ, Rauws EA, et al. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma (DRAINAGE trial): design and rationale of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2015; 14:15
- 268) Kloek JJ, Van Der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14
- 269) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepato-Biliary-Pancreat Surg*. 2000; 7:155–62
- 270) Igami T, Nishio H, Ebata T, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the “new era”: the Nagoya University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:449–54.
- 271) Hemming AW, Mekeel K, Khanna A, Baquerizo A, Kim RD. Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2011;212:604–13.
- 272) Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10- year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1672–9.
- 273) Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, et al. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2014 Jan;16(1):56-61.
- 274) Wu XS, Dong P, Gu J, et al. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies. *J Gastrointest Surg*. 2013 Jun;17:1107-15.
- 275) Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40:489-495

- 276) Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:663-73
- 277) Shroff RT, Kennedy EB, Banchini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37:1015-27
- 278) Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg.* 2018; 105:192-202
- 279) Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:658-67
- 280) Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I, et al. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38: 111-9
- 281) Hammad AY, Berger Nick G, Eastwood D, et al. Is Radiotherapy warranted following intrahepatic cholangiocarcinoma resection? The impact of surgical margins and lymph node status on survival. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:912–92
- 282) Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1934–1940
- 283) Jia AY, Wu JX, Zhao YT, et al. Intensity-modulated radiotherapy following null-margin resection is associated with improved survival in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6:126–33
- 284) Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: a phase II Intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33:2617–22
- 285) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34:460–68

- 286) Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26:657–64
- 287) Tao R, Krishnan S, Bhosale Pr, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol.* 2016; 34:219–26
- 288) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74:1191–8
- 289) Pollom EL, Alagappan M, Park LS et al. Does radiotherapy still have a role in unresected biliary tract cancer? *Cancer Med.* 2017; 6:129–41
- 290) Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, et al. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:929–35
- 291) Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81:654–9
- 292) Gaya A, Mahadevan A. Introduction to stereotactic body radiotherapy. In: Gaya A, Mahadevan A, editors. *Stereotactic Body Radiotherapy: A Practical Guide.* Springer; London, UK: 2015
- 293) Kaldas FM, Veruttipong D, Agopian VG, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2016; 1: 237–43
- 294) Mahadevan A, Dagoglu N, Mancias J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *J Cancer* 2015; 6:1099–104
- 295) Welling TH, Feng M, Wan S, et al. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy, capecitabine, and liver transplantation for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2014; 20:81–8
- 296) Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol.* 2011; 99:120–3
- 297) Shen ZT, Zhou H, Li AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8:93541–50

- 298) Ibarra RA, Rojas D, Snyder L, et al. Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta Oncol.* 2012; 51: 575–83
- 299) Jung DH, Kim MS, Cho CK, et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol. J* 2014; 32:163–9
- 300) Barney BM, Olivier KR, Miller RC, et al. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol.* 2012; 7:67–73
- 301) Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2010; 94:47–52
- 302) Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Br J Radiol.* 2019; 92:20180688
- 303) Shimizu S, Okumura T, Oshiro Y, et al. Clinical outcomes of previously untreated patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following proton beam therapy. *Radiat Oncol.* 2019; 27; 14:241. doi: 10.1186/s13014-019-1451-5
- 304) Darwish Murad S, Kim W, Harnois D, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012; 143:88–98
- 305) Mukewar S, Gupta A, Baron T, et al. Endoscopically inserted nasobiliary catheters for high dose-rate brachytherapy as part of neoadjuvant therapy for perihilar cholangiocarcinoma. *Endoscopy.* 2015; 47:878–83
- 306) Boothe D, Hopkins Z, Frandsen J, et al. Comparison of external beam radiation and brachytherapy to external beam radiation alone for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 7:580–7
- 307) Válek V, Kysela P, Kala Z, et al. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. *Eur. J. Radiol.* 2007; 62:175–9
- 308) Im JH, Seong J, Lee IJ, et al. Surgery alone versus surgery followed by chemotherapy and radiotherapy in resected extrahepatic bile duct cancer: Treatment outcome analysis of 336 patients. *Cancer Res Treat* 48:583-595, 2016 29;

- 309) Krasnick BA, Jin LX, Davidson JT IV, et al. Adjuvant therapy is associated with improved survival after curative resection for hilar cholangiocarcinoma: A multi institution analysis from the U.S. extrahepatic biliary malignancy consortium. *J Surg Oncol* 117:363-371, 2018
- 310) Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000; 69:1633-7
- 311) Robles R, Figueras J, Turrión VS, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2004; 239:265-71
- 312) Hassoun Z, Gores JG, Rosen CB. Preliminary Experience With Liver Transplantation in Selected Patients With Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma. *Oncol Clin N AM*. 2002; 11: 909-21
- 313) Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant*. 2002; 2:774-9
- 314) Murad SD, Kim WR, Therneau T, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2012; 56:972-81
- 315) Duignan S, Maguire D, Ravichand CS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma: a single-centre national experience. *HPB (Oxford)*. 2014; 16:9198
- 316) Lehrke HD, Heimbach JK, Wu TT, et al. Prognostic Significance of the Histologic Response of Perihilar Cholangiocarcinoma to Preoperative Neoadjuvant Chemoradiation in Liver Explants. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40:510-18
- 317) Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One*. 2016;11:e0156127
- 318) Zaborowski A, Heneghan M, Fiore B, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Liver Transplantation for Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma: The Irish Experience of the Mayo Protocol. *Transplantation* 2020;13
- 319) Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg*. 2018; 267:797-805

- 320) Seehofer D, Armin Thelen, Ulf P Neumann, et al. Extended bile duct resection and [corrected] liver and transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma: long-term results. *Liver Transpl.* 2009; 15:1499-507
- 321) Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;242: 451-8; discussion 458-61
- 322) Sio TT, Martenson Jr JA, Haddock MG, et al. Outcome of Transplant-fallout Patients With Unresectable Cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2016; 39:271-5
- 323) Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al.; iCCA International Consortium. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology.* 2016;64:1178-88
- 324) Sapisochin G, De Lope CR, Gastaca M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann Surg.* 2014; 259:944-52
- 325) Lunsford KE, Javle M, Heyne K, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology.* 2018; 3:337-48
- 326) Seidensticker R, Seidensticker M, Doegen K, et al. Extensive Use of Interventional Therapies Improves Survival in Unresectable or Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016; 2016:8732521
- 327) Wu L, Tsilimigras DI, Farooq A, et al. Potential Survival Benefit of Radiofrequency Ablation for Small Solitary Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Nonsurgically Managed Patients: A Population-Based Analysis *J Surg Oncol.* 2019; 120:1358-64
- 328) Yousaf A, Kim JU, Eliahoo J, et al. Ablative Therapy for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9:740-8
- 329) Slakey DP. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma. *Am Surg* 2002; 68:395-7

- 330) Yu MA, Liang P, Yu XL, et al. Sonography-guided percutaneous microwave ablation of intrahepatic primary cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol* 2011; 80:548-52
- 331) Wright AS, Sampson LA, Warner TF, et al. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology* 2005; 236:132-9
- 332) Yu J, Liang P, Yu X, et al. A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: results in ex vivo and in vivo porcine livers. *Eur J Radiol* 2011; 79:124-30
- 333) Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol* 2011; 80:e221-5
- 334) Butros SR, Shenoy-Bhangle A, Mueller PR, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: feasibility, local tumor control, and long-term outcome. *Clin Imaging* 2014; 38:490-4
- 335) Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3596-602
- 336) Kamphues C, Seehofer D, Eisele RM, et al. Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: single-center experience using repeated hepatectomy and radiofrequency ablation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:509-15
- 337) Xu HX, Wang Y, Lu MD, et al. Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Radiol* 2012; 85:1078-84
- 338) Takahashi EA, Kinsman KA, Schmit GD, et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: Safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression. *AbdomRadiol (NY)* 2018; 43:3487-92
- 339) Zhang K, Yu J, Yu X, et al. Clinical and survival outcomes of percutaneous microwave ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2018; 34:292-7
- 340) Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer* 2011; 117:1498-505

- 341) Shen WF, Zhong W, Liu Q, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative surgery: retrospective control study. *World J Surg* 2011; 35:2083-91
- 342) Ierardi AM, Angileri SA, Patella F, et al. The role of interventional radiology in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Med Oncol* 2017; 34:11
- 343) Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:437-43
- 344) Cohen MJ, Bloom AI, Barak O, et al. Trans-arterial chemo-embolization is safe and effective for very elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19:2521-8
- 345) Aliberti C, Benea G, Tilli M, et al. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *CardiovascInterventRadiol* 2008; 31:883-8
- 346) Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:13-23
- 347) Coldwell D, Sangro B, Wasan H, et al. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:337-41
- 348) Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer* 2008; 113:2119-28
- 349) Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *J VascIntervRadiol* 2013; 24:1227-34
- 350) Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc InterventRadiol* 2012; 35:105-16
- 351) Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:484-91

- 352) Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc InterventRadiol* 2013; 36:440-8
- 353) Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J SurgOncol* 2015; 41:120-7
- 354) Edeline J, Du FL, Rayar M, et al. Glass Microspheres 90Y Selective Internal Radiation Therapy and Chemotherapy as First-Line Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2015; 40:851-5
- 355) Mosconi C, Gramenzi A, Ascanio S, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable/recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: a survival, efficacy and safety study. *Br J Cancer* 2016; 115:297-302
- 356) Cucchetti A, Cappelli A, Mosconi C, et al. Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *LiverInt* 2017; 37:1056-64
- 357) Gangi A, Shah J, Hatfield N, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Transarterial Yttrium-90 Glass Microsphere Radioembolization: Results of a Single Institution Retrospective Study. *J VascIntervRadiol* 2018; 29:1101-8
- 358) Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J VascIntervRadiol* 2009; 20:1121-30
- 359) Amini N, Ejaz A, Spolverato G, et al. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J SurgOncol* 2014; 110:163-70
- 360) Park I, Lee JL, Ryu MH, et al. Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer*. 2009;115: 4148-55
- 361) Bridgewater J, Lopes A, Wasan H et al: Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 2016;27: 134-40
- 362) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362:1273-81

- 363) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103: 469-74
- 364) Valle J, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*. 2014;25: 391-8
- 365) Valle JW, Vogel A, Denlinger CS, He AR, Bai L-Y, Orlova R, et al. Addition of ramucirumab or merestinib to standard first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:1468–82.
- 366) Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:967–78
- 367) Vogel A, Kasper S, Bitzer M, Block A, Sinn M, Schulze-Bergkamen H, et al. PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in KRAS wild-type patients with biliary cancer—a randomised biomarker-driven clinical phase II AIO study. *Eur J Cancer* 2018;92:11–9.
- 368) Oh D-Y, (368) Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022;1. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>)
- 369) Oh D-Y, Lee K-H, Lee D-W, Yoon J, Kim T-Y, Bang J-H, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00043-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00043-7)
- 370) Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014; 25:2328-38
- 371) Fornaro L, Cereda S, Aprile G et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer*. 2014; 110:2165-9
- 372) Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieu B, et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer*. 2019;111: 94-106

- 373) Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthoney A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW; Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701.
- 374) Lamarca A, Palmer D, Wasan HS, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4003)
- 375) Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Lancet Oncol*. 2020; S1470-2045(20)30157-1
- 376) Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, et al. FIGHT-202: a phase 2 study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). *Ann Oncol*. 2019; 30 (abstr): v851-v934
- 377) Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:671-84
- 378) Makawita S, Abou-Alfa GK, Roychowdhury S, et al. Infigratinib in Patients With advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Gene fusions/translocation: The PROOF 301 trial. *Future Oncol* 2020; 25
- 379) Goyal L, Shi L, Liu LY et al. TAS-120 Overcomes Resistance to ATP-Competitive FGFR Inhibitors in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Cancer Discov*. 2019;9:1064-79
- 380) Guo Y, Feng K, Liu Y, et al. Phase I Study of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Patients with EGFR-Positive Advanced Biliary Tract Cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24:1277-86

- 381) Yamamoto K, Ueno T, Kawaoka T, et al. MUC1 peptide vaccination in patients with advanced pancreas or biliary tract cancer. *Anticancer Res.* 2005; 25:3575-9
- 382) Wei SC, Duffy CR, & Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov* 2018; 8: 1069-86
- 383) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20
- 384) Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 2019;37: 318-27
- 385) Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand J v., Jones DM, et al. New Routes to Targeted Therapy of Intrahepatic Cholangiocarcinomas Revealed by Next-Generation Sequencing. *Oncologist* 2014;19:235–42.
- 386) Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:803–15.
- 387) Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med.* 2023 Jan 19;388(3):228-239
- 388) Israel MA, Danziger N, McGregor KA, Murugesan K, Gjoerup O, Sokol ES, et al. Comparative Genomic Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Biopsy Type, Ancestry, and Testing Patterns. *Oncologist* 2021;26:787–96.
- 389) Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, Owens S, Newton RC, Zhen H, et al. Clinicogenomic Analysis of FGFR2 -Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer Discov* 2021;11:326–39.
- 390) Verdaguer H, Saurí T, Acosta DA, Guardiola M, Sierra A, Hernando J, et al. ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets Driving Targeted Treatment in Patients with Cholangiocarcinoma. *Clinical Cancer Research* 2022;28:1662–71.

391) Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2021;19:541–65.

Appendice 1 – Composizione del Cholangiocarcinoma Working Group

COORDINATORI: Domenico ALVARO, Gastroenterologo, AISF, SIGE

Lorenzo RIDOLA, Gastroenterologo AISF, SIGE

Cesare HASSAN, Gastroenterologo, metodologista

EXPERT PANEL

-- Vincenzo Cardinale, Gastroenterologo, AISF, SIGE; Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Italia;

-- Guido Carpino, Anatomico, AISF; Dipartimento di Scienze Umane, Motorie e della Salute, Divisione di Scienze della Salute, Università di Roma "Foro Italico", Roma, Italia;

-- Luca Fabris, Gastroenterologo, AISF, SIGE; Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova, Italia;

-- Enrico Gringeri, Chirurgo, SITO; Unità di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto di Fegato, Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università di Padova, Padova, Italia;

-- Vincenza Granata, Radiologa, SIRM; Divisione di Radiologia, Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS, Fondazione Pascale, Napoli, Italia;

-- Massimiliano Mutignani, Chirurgo endoscopista, SIGE; Unità di Endoscopia Digestiva, ASST Niguarda, Milano, Italia;

-- Helen Morement, Rappresentante associazione pazienti, The Cholangiocarcinoma Charity (UK)AAMF;

-- Felice Giuliante, Chirurgo, SIC; Unità di Chirurgia Epatobiliare, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica Del Sacro Cuore, Roma Italia;

-- Alfredo Guglielmi, Chirurgo, IT-IHPBA; Dipartimento di Chirurgia, Divisione di Chirurgia Generale ed Epatobiliare, Università di Verona, Verona, Italia;

-- Giuseppe Tonini; Oncologo, Dipartimento di Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia.

DOCUMENTALISTI

-- Rosanna Venere; Gastroenterologa, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia;

-- Maria Consiglia Bragazzi; Gastroenterologa, Unità di Gastroenterologia, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina, Italia;

-- Francesca Biancanello; Gastroenterologa, Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Italia;

-- Jessica Faccioli; Gastroenterologa, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia;

-- Aurora Giannetti; Endoscopista, Unità di Endoscopia digestiva, ASST Niguarda, Milano, Italia;

-- Marcello Cintolo; Endoscopista, Unità di Endoscopia digestiva, ASST Niguarda, Milano, Italia;

-- Michela Di Giunta, Endoscopista, Unità di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto di Fegato, Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università di Padova, Padova, Italia;

-- Martina Gambato; Gastroenterologa, Unità di Trapianto Multiviscerale e Gastroenterologia, Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università di Padova, Padova, Italia;

-- Alberto Lasagni, Anatomopatologo, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova, Italia;

-- Francesco Izzo, Chirurgo, Divisione of Chirurgia Epatobiliare, Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS, fondazione Pascale, Napoli, Italia;

-- Antonio Avallone, Oncologo, Divisione Oncologia Addominale, Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS, fondazione Pascale, Napoli, Italia.

EVIDENCE REVIEW TEAM

- Marco Marzioni; Gastroenterologo, Dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona;
- Gianluca Grazi; Chirurgo, Divisione of Chirurgia Epatobiliopancreatica, Dipartimento di Chirurgia, IRCCS- Regina Elena, Istituto Nazionale di Oncologia, Roma, Italia;
- Maria Guido; Anatomopatologa, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova, Italia;
- Emilio Di Giulio; Gastroenterologo endoscopista, Dipartimento di Scienze Medico-chirurgiche e Medicina Traslazionale, “Sapienza” Università di Roma, Roma, Italia;
- Francesco Pantano; Oncologo, Dipartimento di Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia.

COMITATO SCRITTURA MANOSCRITTO:

- Domenico ALVARO, AISF, SIGE, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia;
- Maria Consiglia Bragazzi, AISF, SIGE, Unità di Gastroenterologia, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina, Italia;
- Lorenzo Ridola, AISF, SIGE, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia;
- Rosanna Venere, AISF, SIGE, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia.

REFEREEs ESTERNI

- Banales Jesus; Gastroenterologo, Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain;
- Rossi Massimo; Chirurgo, Unità di Trapianto di Fegato ed Epatobiliopancreatica, Dipartimento di Chirurgia “Paride Stefanini”, “Sapienza” Università di Roma;
- Catalano Carlo; Radiologo, Dipartimento di Scienze Anatomopatologiche, Oncologiche e Radiologiche, “Sapienza” Università di Roma, Italia;

- Andrea Laghi; Radiologo, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, “Sapienza” Università di Roma;
- D’Amati Giulia; Anatomopatologa, Dipartimento di Scienze Anatomopatologiche, Oncologiche e Radiologiche, “Sapienza” Università di Roma, Italia;
- Mancino Maria Grazia; Gastroenterologa, UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva AORN Sant’Anna e San Sebastiano Caserta.

Appendice 2 – Conflitti di interesse

COORDINATORI: Domenico ALVARO, AISF, SIGE

Cesare HASSAN, metodologista

Lorenzo Ridola, AISF, SIGE

EXPERT PANEL

- Vincenzo Cardinale, AISF, SIGE; Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Italia;
- Guido Carpino, AISF; Dipartimento di Scienze Umane, Motorie e della Salute, Divisione di Scienze della Salute, Università di Roma "Foro Italico", Roma, Italia;
- Luca Fabris, AISF, SIGE; Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova, Italia;
- Enrico Gringeri, SITO; Unità di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto di Fegato, Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università di Padova, Padova, Italia;
- Vincenza Granata, SIRM; Divisione di Radiologia, Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS, Fondazione Pascale, Napoli, Italia;
- Massimiliano Mutignani, SIGE; Unità di Endoscopia Digestiva, ASST Niguarda, Milano, Italia;
- Helen Morement, The Cholangiocarcinoma Charity (UK) AAMF;
- Felice Giuliani, SIC; Unità di Chirurgia Epatobiliare, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica Del Sacro Cuore, Roma Italia;
- Alfredo Guglielmi, IT-IHPBA; Dipartimento di Chirurgia, Divisione di Chirurgia Generale ed Epatobiliare, Università di Verona, Verona, Italia;
- Lorenzo Ridola, AISF, SIGE; Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia;
- Giuseppe Tonini; Dipartimento di oncologia medica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia.

COMITATO SCRITTURA MANOSCRITTO:

-- Domenico Alvaro, AISF, SIGE, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia;

-- Maria Consiglia Bragazzi, AISF, SIGE, Unità di Gastroenterologia, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina, Italia;

-- Lorenzo Ridola, AISF, SIGE, AIGO, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia;

--Rosanna Venere, AISF, SIGE, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma, Italia.

Finanziamenti esterni

Nessuno; non vi sono stati sponsor istituzionali nè commerciali.

Dichiarazioni

- Tutti gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse finanziari e non finanziari.
- Tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.
- La Linea Guida non sarà presentata o pubblicata (in tutto o in parte) con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione.

Appendice 3 - STRATEGIA DI RICERCA BIBLIOGRAFICA.

- identificazione dei bisogni informativi: evidenze scientifiche inerenti classificazione, isto-patologia, presentazione clinica, diagnosi, staging trattamento medico e chirurgico.
- pianificazione della strategia di ricerca: per ciascun argomento assegnato, i ricercatori hanno provveduto personalmente alla ricerca delle fonti bibliografiche, utilizzando supporti informatici.
- scelta degli strumenti per il recupero dell'informazione: gli articoli identificati sono stati ottenuti dalla biblioteca telematica dell'Istituzione di appartenenza del ricercatore. Qualora non disponibile online l'articolo è stato ottenuto mediante richiesta diretta all'autore della pubblicazione.
- individuazione delle fonti di informazione adeguate: sono stati inclusi solo gli articoli tratti da riviste indicizzate su motori di ricerca scientifici (PubMed, lingua inglese, 1970-2020) escludendo i repertori non scientifici e gli articoli divulgativi, i case reports, gli abstract di congressi non pubblicati in extenso come articoli. Le principali parole chiave utilizzate per la ricerca sono state le seguenti: *Intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar-cholangiocarcinoma, biliary tract cancer, risk factors, histology, Classification, Immunohistochemistry, gene mutations, staging, target therapies, loco-regional treatments, endoscopy, radiology, surgery, liver transplant.*

PICO

N. 1: E'la classificazione topografica del CCA in intraepatico, peri-ilare o distale (ICD-11), più appropriata della classificazione in CCA intraepatico o extraepatico (ICD-10)? (outcome: definizione di gruppi omogenei per caratteristiche cliniche-patologiche)

N. 2: È l'utilizzo di un pannello di marcatori immunoistochimici mandatorio per la diagnosi differenziale tra CCA intraepatico e adenocarcinoma metastatico epatico? (Outcome: implementazione della diagnosi differenziale)

N. 3: È l'istologia convenzionale accurata nella diagnosi differenziale tra il CCA intraepatico (iCCA) e l'epatocarcinoma (HCC)? (Outcome: sensibilità e specificità dell'istologia convenzionale)

N. 4: È la profilazione genomica o l'analisi completa delle mutazioni geniche conosciute utile nella gestione clinica dei pazienti con CCA? (Outcome: sensibilità e specificità della genomica e delle indagini genetiche)

N. 5: È l'esecuzione periodica di ecografia addominale, TC o RMN + CPRM combinata con il dosaggio del CA19-9 sierico, una strategia efficace per la diagnosi di CCA in pazienti con CSP e malattia clinicamente stabile? (Outcome: miglioramento dell'accuratezza della diagnosi strumentale)

N. 6: È l'esecuzione di ecografia addominale periodica, di TC o della RMN/CPRM, combinata con il dosaggio sierico del Ca19-9 una strategia efficace per la diagnosi precoce del CCA in pazienti adulti con malattia epatica fibropolicistica? (Outcome: miglioramento dell'accuratezza diagnostica nella diagnosi precoce)

N. 7: È la colecistectomia profilattica con escissione del dotto biliare indicata per prevenire il CCA nei pazienti con riscontro occasionale di PBM con dilatazione del dotto biliare? (Outcome: profilassi primaria mediante chirurgia)

N. 8: È la resezione epatica è strategia efficace per prevenire il CCA intraepatico nei pazienti con epatoliti? (Outcome: profilassi primaria mediante chirurgia)

N. 9: Sono le indagini radiologiche in grado di diagnosticare accuratamente l'iCCA? (Outcome: implementazione della diagnostica strumentale nei casi sospetti)

N. 10: In soggetti con evidenza di ostruzione peri-biliare, è la RM con mdc in combinazione con CPRM lo strumento radiologico più accurato in termini di sensibilità e specificità per la diagnosi di malignità e nel determinare l'estensione della stenosi? (Outcome: implementazione della diagnosi per stabilire la natura maligna della stenosi biliare ilare)

N. 11: Dopo aver investigato l'ostruzione peri-ilare con la RM con mdc+CPRM, è l'EUS-FNA/B il miglior approccio per ottenere o escludere una diagnosi definitiva di pCCA? (Outcome: implementazione delle strategie diagnostiche mediante utilizzo di metodologie alternative)

N. 12: Quando l'EUS-FNA/B non è diagnostica, è la CPRE con campionamento (brushing e FISH per la ricerca di polisomia, e/o biopsia, e/o biopsia guidata da colangioscopia della lesione target) la tecnica più accurata per una diagnosi definitiva di pCCA?

(Outcome: implementazione delle strategie diagnostiche mediante l'impiego di ulteriori indagini strumentali)

N. 13: È l'ottava edizione di AJCC il sistema di stadiazione più accurato per predire la sopravvivenza e per la valutazione pre-chirurgica dei pazienti con iCCA e pCCA? (Outcome: implementazione dell'accuratezza nella stadiazione della neoplasia (sopravvivenza e stadiazione prechirurgica))

N. 14: È la PET/TC è più accurata della TC convenzionale o della RM, nell'identificazione delle metastasi linfonodali? (Outcome: implementazione della diagnostica strumentale mediante confronto tra differenti metodiche)

N. 15: È lo staging laparoscopico indicato come routine prima dell'intervento chirurgico nei pazienti con CCA? (Outcome: implementazione della stadiazione mediante chirurgia laparoscopica)

N. 16: È la resezione R0 associata ad una prognosi migliore rispetto alle resezioni R1/R2 (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N. 17: È la linfadenectomia regionale raccomandata come procedura standard in corso di resezione epatica per iCCA e pCCA (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N. 18: È l'embolizzazione della vena porta indicata nei pazienti con pCCA e iCCA, senza ittero o cirrosi, da sottoporre a resezione epatica con volume epatico residuo insufficiente (FLRV/BW <0,5%)?

(Outcome: efficacia del trattamento, sopravvivenza)

N. 19: È la procedura ALPPS indicata nei pazienti con pCCA e iCCA e volume epatico residuo insufficiente (GRWR <0,5), ma senza ittero o cirrosi?

(Outcome: efficacia e sicurezza del trattamento, sopravvivenza)

N. 20: È il drenaggio biliare indicato di routine in pazienti itterici con colestasi ostruttiva dovuta a CCA che sono candidati alla chirurgia (epatectomia maggiore)?

(Outcome: sopravvivenza)

N. 21: Quando vi è indicazione al drenaggio biliare preoperatorio nei pazienti con ostruzione biliare dovuta al CCA da sottoporre a resezione chirurgica curativa, è la via endoscopica è da preferire rispetto alla via percutanea?

(Outcome: miglioramento della performance della chirurgia)

N.22: È la resezione epatica indicata in pazienti con una diagnosi di pCCA e riscontro preoperatorio di invasione unilaterale della vena porta (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N.23: È la chemioterapia adiuvante con capecitabina da prendere in considerazione per i pazienti con iCCA o pCCA sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1) (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N.24: È la radioterapia adiuvante indicata nei pazienti con pCCA e margini di resezione chirurgica microscopicamente positivi (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N.25: È il trapianto di fegato un'opzione terapeutica per il pCCA o il iCCA?

(Outcome: sopravvivenza)

N.26: Quale tra RFA, TARE, TACE, DEB-TACE, MWA ed elettroporazione reversibile può essere considerata un'opzione terapeutica standard per i pazienti con iCCA avanzato localizzato principalmente nel fegato (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

Quesito N. 27: È la combinazione di cisplatino-gemcitabina-durvalumab la chemioimmunoterapia di prima linea che fornisce il maggiore beneficio rispetto alla doppietta chemioterapica cisplatino-gemcitabina nei pazienti con CCA (colangiocarcinoma) avanzato non resecabile e buon performance status (PS ECOG 0-1) (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)?

Quesito N. 28: È un regime chemioterapico di seconda linea basato su fluoripirimidine da prendere in considerazione nel paziente con un buon performance status (PS ECOG 0-1) e CCA avanzato non resecabile che progredisce dopo chemioterapia di prima linea con gemcitabina e derivati del platino (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)?

Quesito N. 29: Per i pazienti con iCCA con alterazioni del gene FGFR2 (riarrangiamento o fusione) dopo progressione alla prima linea di chemioterapia, il trattamento con antiFGFR è da prendere in considerazione rispetto alla chemioterapia standard?

1) Argomento della ricerca: Classificazione, fattori di rischio, istopatologia, presentazione clinica e diagnosi.

Parole chiave: *Intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar-cholangiocarcinoma, biliary tract cancer, risk factors, histology, Immunohistochemistry, gene mutations, clinical presentation, symptoms.*

PICO PERTINENTI

N. 1: E' la classificazione topografica del CCA in intraepatico, peri-ilare o distale (ICD-11), più appropriata della classificazione in CCA intraepatico o extraepatico (ICD-10)? (outcome: definizione di gruppi omogenei per caratteristiche cliniche-patologiche)

N. 2: È l'utilizzo di un pannello di marcatori immunoistochimici mandatorio per la diagnosi differenziale tra CCA intraepatico e adenocarcinoma metastatico epatico? (Outcome: implementazione della diagnosi differenziale)

N. 3: È l'istologia convenzionale accurata nella diagnosi differenziale tra il CCA intraepatico (iCCA) e l'epatocarcinoma (HCC)? (Outcome: sensibilità e specificità dell'istologia convenzionale)

N. 4: È la profilazione genomica o l'analisi completa delle mutazioni geniche conosciute utile nella gestione clinica dei pazienti con CCA? (Outcome: sensibilità e specificità della genomica e delle indagini genetiche)

N. 5: È l'esecuzione periodica di ecografia addominale, TC o RMN + CPRM combinata con il dosaggio del CA19-9 sierico, una strategia efficace per la diagnosi di CCA in pazienti con CSP e malattia clinicamente stabile? (Outcome: miglioramento dell'accuratezza della diagnosi strumentale)

N. 6: È l'esecuzione di ecografia addominale periodica, di TC o della RMN/CPRM, combinata con il dosaggio sierico del Ca19-9 una strategia efficace per la diagnosi precoce del CCA in pazienti adulti con malattia epatica fibropolicistica? (Outcome: miglioramento dell'accuratezza diagnostica nella diagnosi precoce)

N. 9: Sono le indagini radiologiche in grado di diagnosticare accuratamente l'iCCA? (Outcome: implementazione della diagnostica strumentale nei casi sospetti)

N. 10: In soggetti con evidenza di ostruzione peri-biliare, è la RM con mdc in combinazione con CPRM lo strumento radiologico più accurato in termini di sensibilità e specificità per la diagnosi di malignità e nel determinare l'estensione della stenosi? (Outcome: implementazione della diagnosi per stabilire la natura maligna della stenosi biliare ilare)

N. 11: Dopo aver investigato l'ostruzione peri-ilare con la RM con mdc+CPRM, è l'EUS-FNA/B il miglior approccio per ottenere o escludere una diagnosi definitiva di pCCA? (Outcome: implementazione delle strategie diagnostiche mediante utilizzo di metodologie alternative)

N. 12: Quando l'EUS-FNA/B non è diagnostica, è la CPRE con campionamento (brushing e FISH per la ricerca di polisomia, e/o biopsia, e/o biopsia guidata da colangioscopia della lesione target) la tecnica più accurata per una diagnosi definitiva di pCCA?

(Outcome: implementazione delle strategie diagnostiche mediante l'impiego di ulteriori indagini strumentali)

Motore di ricerca: PubMed includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

"cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR ("intrahepatic"[All Fields] AND "cholangiocarcinoma"[All Fields]) OR "intrahepatic cholangiocarcinoma"[All Fields] OR ("klatskin tumor"[MeSH Terms] OR ("klatskin"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "klatskin tumor"[All Fields] OR ("perihilar"[All Fields] AND "cholangiocarcinoma"[All Fields]) OR "perihilar cholangiocarcinoma"[All Fields]) OR (("biliary tract neoplasms"[MeSH Terms] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "biliary tract neoplasms"[All Fields] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "biliary tract cancer"[All Fields]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) AND ("anatomy and histology"[MeSH Subheading] OR ("anatomy"[All Fields] AND "histology"[All Fields]) OR "anatomy and histology"[All Fields] OR "histology"[All Fields] OR "histology"[MeSH Terms] OR "histologies"[All Fields]) AND ("immunohistochemistries"[All Fields] OR "immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR

"immunohistochemistry"[All Fields] AND ("genes"[MeSH Terms] OR "genes"[All Fields] OR "gene"[All Fields]) AND ("mutate"[All Fields] OR "mutated"[All Fields] OR "mutates"[All Fields] OR "mutating"[All Fields] OR "mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR "mutations"[All Fields] OR "mutation s"[All Fields] OR "mutational"[All Fields] OR "mutator"[All Fields] OR "mutators"[All Fields]) AND ("ambulatory care facilities"[MeSH Terms] OR ("ambulatory"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "facilities"[All Fields]) OR "ambulatory care facilities"[All Fields] OR "clinic"[All Fields] OR "clinic s"[All Fields] OR "clinical"[All Fields] OR "clinically"[All Fields] OR "clinicals"[All Fields] OR "clinics"[All Fields]) AND ("present"[All Fields] OR "presentation"[All Fields] OR "presentations"[All Fields] OR "presented"[All Fields] OR "presenter"[All Fields] OR "presenter s"[All Fields] OR "presenters"[All Fields] OR "presenting"[All Fields] OR "presents"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields]))

Motore di ricerca: SCOPUS “advanced search”, includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

((TITLE-ABS-KEY (cholangiocarcinoma OR biliary-tract-cancer OR intrahepatic-cholangiocarcinoma OR peri-hilar cholangiocarcinoma)) AND (classification OR diagnosis OR histology OR risk-factors))

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese.

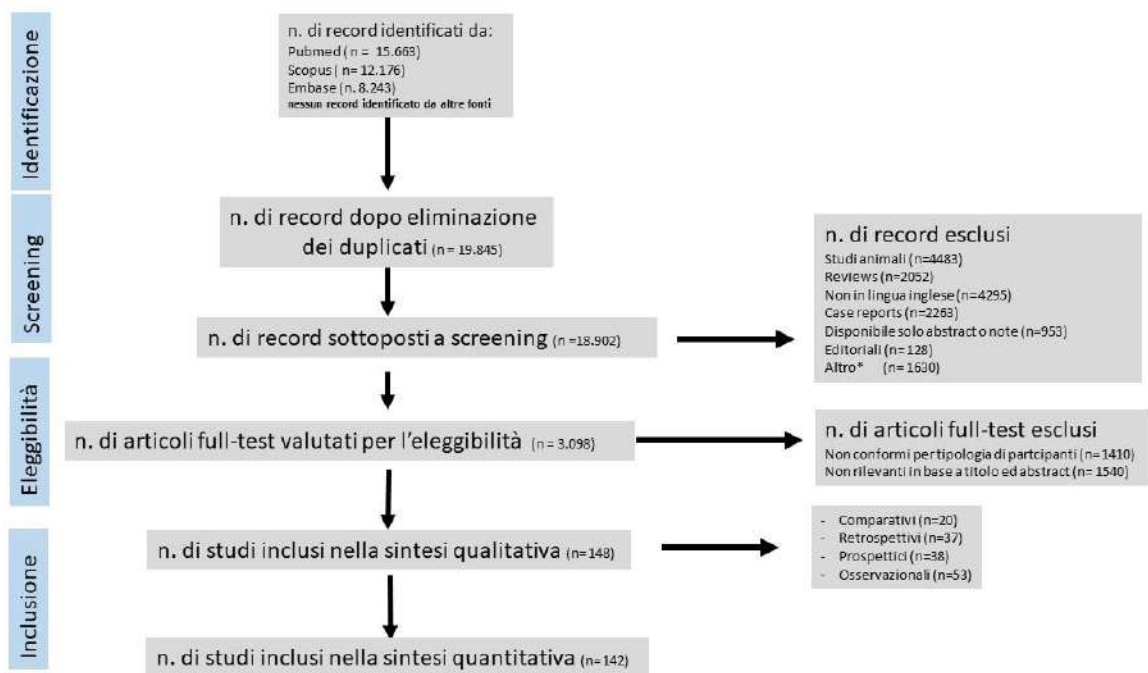
Motore di ricerca: EMBASE includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

((((((((((((((((((('biliary tract cancer'/exp OR 'biliary tract cancer' OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma' OR 'peri-hilar cholangiocarcinoma' OR ('peri hilar' AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma)) OR 'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('diagnosis'/exp OR diagnosis) OR 'biliary tract cancer'/exp OR 'biliary tract cancer') AND ('diagnosis'/exp OR diagnosis) OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma') AND ('diagnosis'/exp OR diagnosis) OR 'peri-hilar cholangiocarcinoma' OR ('peri hilar' AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('diagnosis'/exp OR diagnosis) OR 'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('histology'/exp OR histology) OR 'biliary tract cancer'/exp OR 'biliary tract cancer') AND ('histology'/exp OR histology) OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma') AND ('histology'/exp OR histology) OR 'peri-hilar cholangiocarcinoma' OR ('peri hilar' AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('histology'/exp OR histology) OR 'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('clinical presentation' OR (('clinical'/exp OR clinical) AND presentation)) OR 'biliary tract cancer'/exp OR 'biliary tract cancer' OR 'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('clinical presentation' OR (('clinical'/exp OR clinical) AND presentation)) OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma' OR 'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('clinical presentation' OR (('clinical'/exp OR clinical) AND presentation)) OR 'peri-hilar cholangiocarcinoma' OR ('peri hilar' AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('clinical presentation' OR (('clinical'/exp OR clinical) AND presentation)) OR 'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('symptoms'/exp OR symptoms) OR 'biliary tract cancer'/exp OR 'biliary tract cancer') AND ('symptoms'/exp OR symptoms) OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma') AND ('symptoms'/exp OR symptoms) OR 'peri-hilar cholangiocarcinoma' OR ('peri hilar' AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('symptoms'/exp OR symptoms) OR 'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('classification'/exp OR classification) OR 'biliary tract cancer'/exp OR 'biliary tract cancer') AND ('classification'/exp OR classification) OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma') AND ('classification'/exp OR classification) OR 'peri-hilar

cholangiocarcinoma' OR ('peri hilar' AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('classification'/exp OR classification)

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese.



[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese.

2) Argomento della ricerca: stadiazione del CCA intra-epatico e peri-ilare

Parole chiave: cholangiocarcinoma staging, intrahepatic cholangiocarcinoma staging, biliary tract cancer staging, intrahepatic cholangiocarcinoma staging, peri-hilar cholangiocarcinoma staging.

PICO PERTINENTI

N. 13: È l'ottava edizione di AJCC il sistema di stadiazione più accurato per predire la sopravvivenza e per la valutazione pre-chirurgica dei pazienti con iCCA e pCCA? (Outcome: implementazione dell'accuratezza nella stadiazione della neoplasia (sopravvivenza e stadiazione prechirurgica)

N. 14: È la PET/TCè più accurata della TC convenzionale o della RM, nell'identificazione delle metastasi linfonodali? (Outcome: implementazione della diagnostica strumentale mediante confronto tra differenti metodiche)

N. 15: È lo staging laparoscopico indicato come routine prima dell'intervento chirurgico nei pazienti con CCA? (Outcome: implementazione della stadiazione mediante chirurgia laparoscopica)

Motore di ricerca: PubMed includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

```
((("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR ("intrahepatic"[All Fields] AND "cholangiocarcinoma"[All Fields]) OR "intrahepatic cholangiocarcinoma"[All Fields]) AND ("stage"[All Fields] OR "staged"[All Fields] OR "stages"[All Fields] OR "staging"[All Fields] OR "stagings"[All Fields])) OR (("biliary tract neoplasms"[MeSH Terms] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "biliary tract neoplasms"[All Fields] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "biliary tract cancer"[All Fields]) AND ("stage"[All Fields] OR "staged"[All Fields] OR "stages"[All Fields] OR "staging"[All Fields] OR "stagings"[All Fields])) OR (("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields]) AND ("stage"[All Fields] OR "staged"[All Fields] OR "stages"[All Fields] OR "staging"[All Fields] OR "stagings"[All Fields])) OR (("klatskin tumor"[MeSH Terms] OR ("klatskin"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "klatskin tumor"[All Fields] OR ("perihilar"[All Fields] AND "cholangiocarcinoma"[All Fields]) OR "perihilar cholangiocarcinoma"[All Fields]) AND ("stage"[All Fields] OR "staged"[All Fields] OR "stages"[All Fields] OR "staging"[All Fields] OR "stagings"[All Fields]))) AND (1954:2020[pdat])
```

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.), articoli non in lingua inglese].

Motore di ricerca: SCOPUS “advanced search” includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

ALL (cholangiocarcinoma AND staging OR biliary-tract-cancer AND staging OR intrahepatic-cholangiocarcinoma AND staging OR peri-hilar AND cholangiocarcinoma AND staging)

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.), articoli non in lingua inglese].

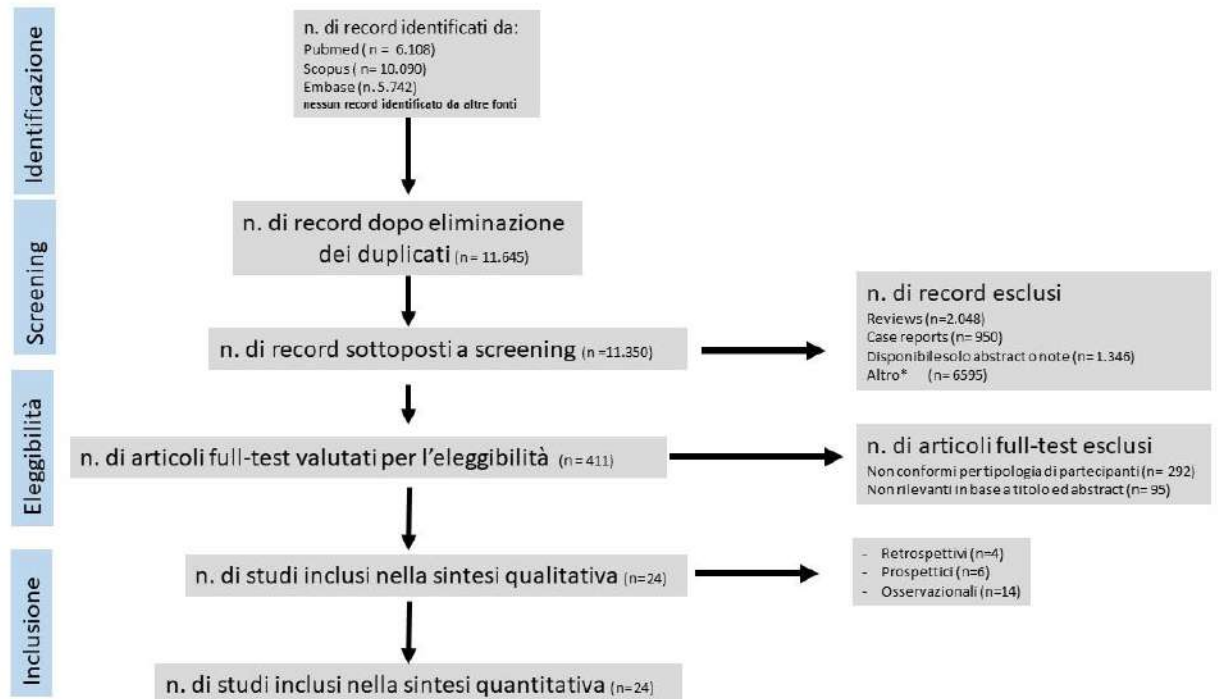
Motore di ricerca: EMBASE includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

(((((('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma) AND ('staging'/exp OR staging) OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma' OR (intrahepatic AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('staging'/exp OR staging) OR 'biliary tract cancer'/exp OR 'biliary tract cancer' OR (biliary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('cancer'/exp OR cancer))) AND ('staging'/exp OR staging) OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma'/exp OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma' OR (intrahepatic AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('staging'/exp OR staging) OR 'peri-hilar cholangiocarcinoma' OR ('peri hilar' AND ('cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma))) AND ('staging'/exp OR staging)

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary,

errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.), articoli non in lingua inglese].



[*]: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese.

3) Argomento della ricerca: terapia medica, radioterapia, gestione endoscopica o mediante radiologia interventistica del CCA intra-epatico e peri-ilare.

Parole chiave: medical treatment, endoscopy, radiotherapy, stenting, interventional radiology

PICO PERTINENTI

N. 18: È l'embolizzazione della vena porta indicata nei pazienti con pCCA e iCCA, senza ittero o cirrosi, da sottoporre a resezione epatica con volume epatico residuo insufficiente (FLRV/BW <0,5%)?

(Outcome: efficacia del trattamento, sopravvivenza)

N. 19: È la procedura ALPPS indicata nei pazienti con pCCA e iCCA e volume epatico residuo insufficiente (GRWR <0,5), ma senza ittero o cirrosi?

(Outcome: efficacia e sicurezza del trattamento, sopravvivenza)

N. 20: È il drenaggio biliare indicato di routine in pazienti itterici con colestasi ostruttiva dovuta a CCA che sono candidati alla chirurgia (epatectomia maggiore)?

(Outcome: sopravvivenza)

N. 21: Quando vi è indicazione al drenaggio biliare preoperatorio nei pazienti con ostruzione biliare dovuta al CCA da sottoporre a resezione chirurgica curativa, è la via endoscopica è da preferire rispetto alla via percutanea?

(Outcome: miglioramento della performance della chirurgia)

N.23: È la chemioterapia adiuvante con capecitabina da prendere in considerazione per i pazienti con iCCA o pCCA sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1) (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N.24: È la radioterapia adiuvante indicata nei pazienti con pCCA e margini di resezione chirurgica microscopicamente positivi (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N. 27: È la combinazione di cisplatino e gemcitabina la chemioterapia di prima linea che fornisce il maggiore beneficio rispetto alla sola gemcitabina, nei pazienti con CCA avanzato non resecabile e buon performance status (PS ECOG 0-1) (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N. 28: È un regime chemioterapico di seconda linea basato su fluoripirimidine da prendere in considerazione nel paziente con un buon performance status (PS ECOG 0-1) e CCA avanzato non resecabile che progredisce dopo chemioterapia di prima linea con gemcitabina e derivati del platino (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

Motore di ricerca: PubMed includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

((("medic"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "medicalization"[MeSH Terms] OR "medicalization"[All Fields] OR "medicalizations"[All Fields] OR "medicalize"[All Fields] OR "medicalized"[All Fields] OR "medicalizes"[All Fields] OR "medicalizing"[All Fields] OR "medically"[All Fields] OR "medicals"[All Fields] OR "medicated"[All Fields] OR "medication s"[All Fields] OR "medics"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medication"[All Fields]

OR "medications"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields])) OR (("endoscope s"[All Fields] OR "endoscoped"[All Fields] OR "endoscopes"[MeSH Terms] OR "endoscopes"[All Fields] OR "endoscope"[All Fields] OR "endoscopical"[All Fields] OR "endoscopically"[All Fields] OR "endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields])) OR (("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy s"[All Fields]) AND ("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields])) AND (1976:2020[pdat])

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 pazienti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni), articoli non in lingua inglese].

Motore di ricerca: SCOPUS “advanced search” includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

(TITLE-ABS-KEY (intrahepatic-cholangiocarcinoma OR biliary-tract-cancer OR cholangiocarcinoma OR peri-hilar-cholangiocarcinoma)) AND (medical-treatment OR radiotherapy OR endoscopy OR interventional-radiology OR stenting)

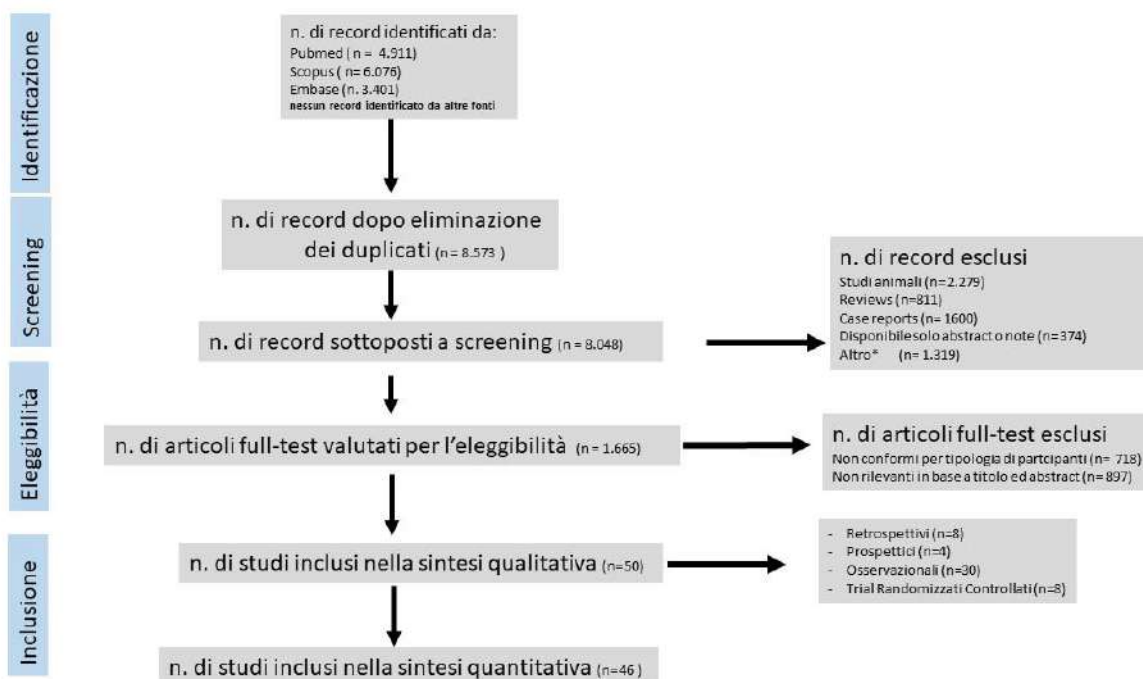
[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolantimeno di meno di 10 pazienti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni), articoli non in lingua inglese].

Motore di ricerca: EMBASE includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

(((((cholangiocarcinoma AND treatment OR cholangiocarcinoma) AND endoscopy OR cholangiocarcinoma) AND interventional AND radiology OR cholangiocarcinoma) AND stenting OR cholangiocarcinoma) AND radiotherapy OR 'biliary tract cancer') AND treatment

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolantimeno di meno di 10 pazienti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni), articoli non in lingua inglese].



*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese.

4) Argomento della ricerca: Trattamenti locoregionali, terapia chirurgica e trapianto di fegato

Parole chiave: *loco-regional treatment, surgery, liver transplant.*

PICO PERTINENTI

N. 7: È la colecistectomia profilattica con escissione del dotto biliare indicata per prevenire il CCA nei pazienti con riscontro occasionale di PBM con dilatazione del dotto biliare? (Outcome: profilassi primaria mediante chirurgia)

N. 8: È la resezione epatica è strategia efficace per prevenire il CCA intraepatico nei pazienti con epatolitiiasi? (Outcome: profilassi primaria mediante chirurgia)

N. 16: È la resezione R0 associata ad una prognosi migliore rispetto alle resezioni R1/R2 (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N. 17: È la linfadenectomia regionale raccomandata come procedura standard in corso di resezione epatica per iCCA e pCCA (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N.22: È la resezione epatica indicata in pazienti con una diagnosi di pCCA e riscontro preoperatorio di invasione unilaterale della vena porta (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

N.25: È il trapianto di fegato un'opzione terapeutica per il pCCA o il iCCA?

(Outcome: sopravvivenza)

N.26: Quale tra RFA, TARE, TACE, DEB-TACE, MWA ed elettroporazione reversibile può essere considerata un'opzione terapeutica standard per i pazienti con iCCA avanzato localizzato principalmente nel fegato (laddove l'outcome sopravvivenza è considerato critico)?

Motore di ricerca: PUBMED includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

```
("loco-regional"[All Fields] AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields])) OR (("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]) AND ("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields])) OR (("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields] OR ("liver"[All Fields] AND "transplant"[All Fields]) OR "liver transplant"[All Fields]) AND ("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields])) AND (1964:2020[pdat])
```

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolanti meno di 10 pazienti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrigei), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni), articoli non in lingua inglese].

Motore di ricerca: SCOPUS “advanced search” includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

(TITLE-ABS-KEY (intrahepatic-cholangiocarcinoma OR biliary-tract-cancer OR cholangiocarcinoma OR peri-hilar AND cholangiocarcinoma)) AND (loco-regional-treatment OR therapy OR liver-transplant OR surgery)

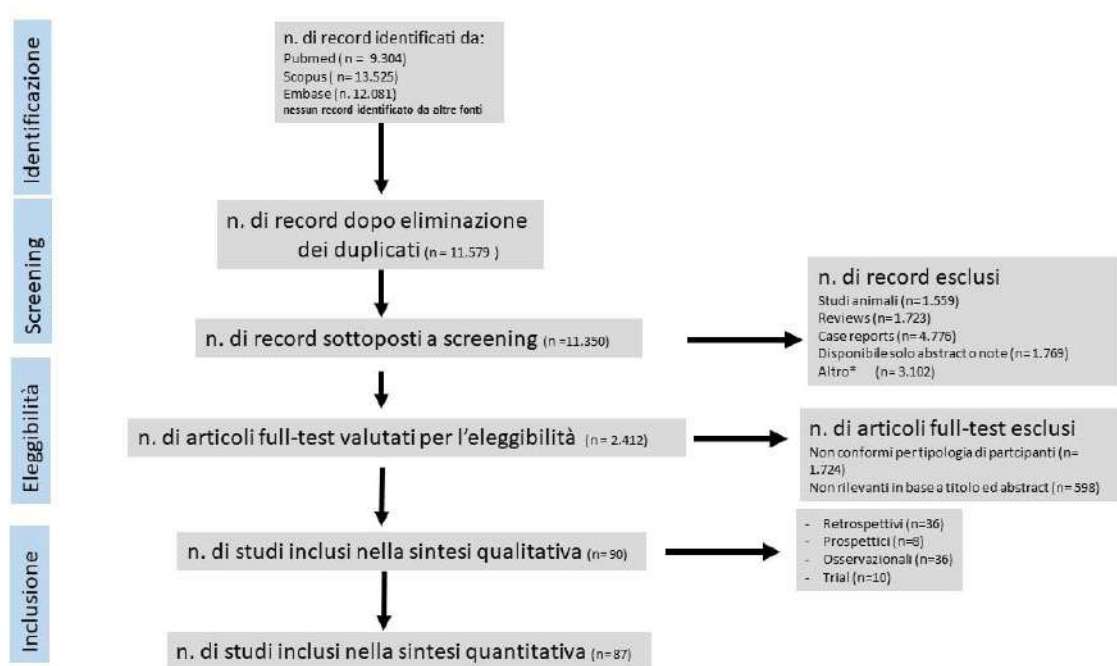
[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolantimeno di meno di 10 pazienti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrigei), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni), articoli non in lingua inglese].

Motore di ricerca: EMBASE includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1970 al Giugno 2020

Stringa di ricerca:

((('intrahepatic cholangiocarcinoma' OR 'biliary tract cancer' OR cholangiocarcinoma OR 'peri hilar') AND cholangiocarcinoma AND 'loco regional treatment' OR cholangiocarcinoma) AND 'liver transplant' OR cholangiocarcinoma) AND surgery

[*: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolantimeno di meno di 10 pazienti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrigei), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni), articoli non in lingua inglese].



[* Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese.

QUESITO N°27

Motore di ricerca: PubMed includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1993 al Luglio 2023

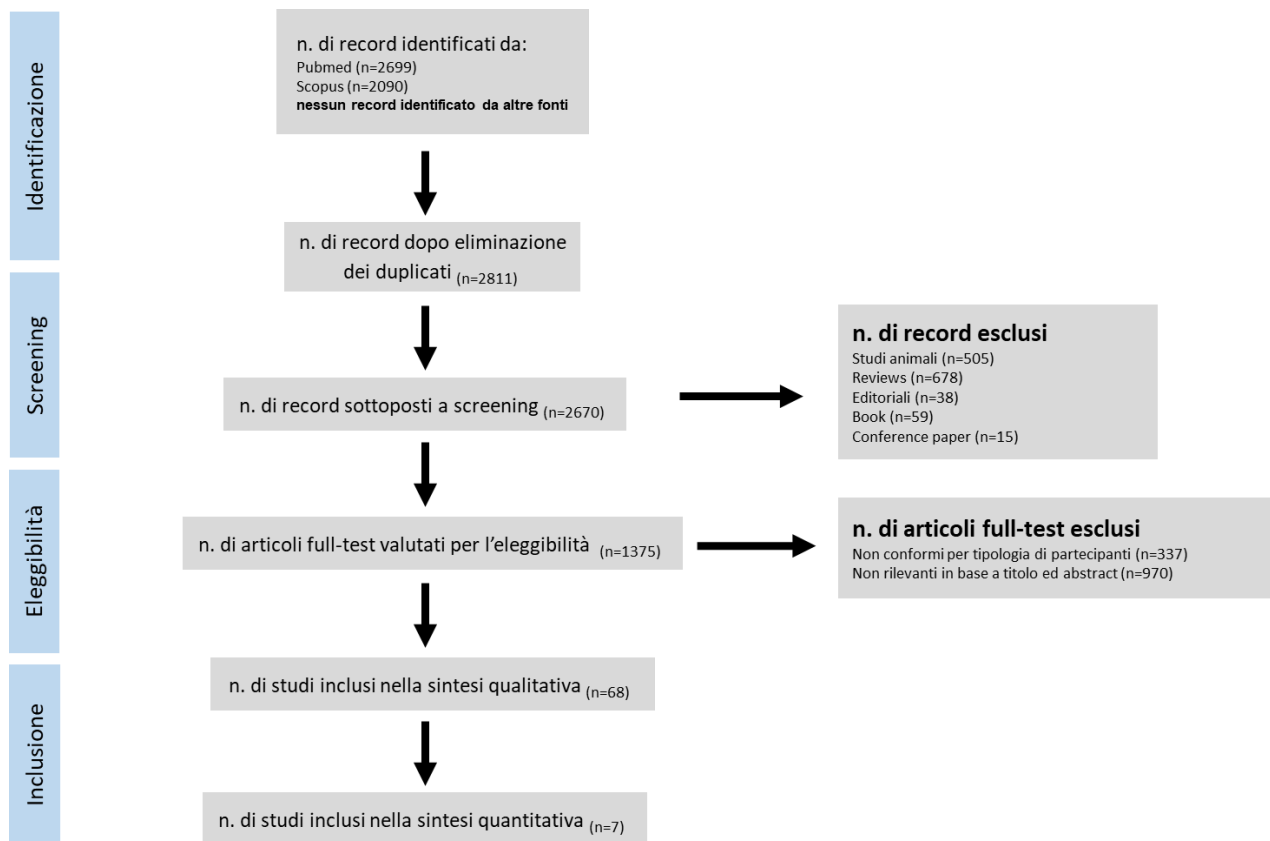
Stringa di ricerca:

((((((((((((cholangiocarcinoma) AND (intrahepatic cholangiocarcinoma)) OR (tumor)) OR (klatskin tumor)) OR (perihilar cholangiocarcinoma)) OR (biliary tract neoplasms)) AND (cancer)) AND (tract)) OR (neoplasms)) AND (advanced)) OR (first-line)) AND (cisplatin)) AND (gemcitabine)

Motore di ricerca: SCOPUS “advanced search”, includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 1998 al Luglio 2023

Stringa di ricerca:

cholangiocarcinoma AND intrahepatic cholangiocarcinoma OR tumorOR klatskin tumorOR perihilar cholangiocarcinoma OR biliary tract neoplasms AND cancer AND tract OR neoplasms AND advanced OR first-line AND cisplatin AND gemcitabine



QUESITO N°28

Motore di ricerca: PubMed includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 2006 al Luglio 2023

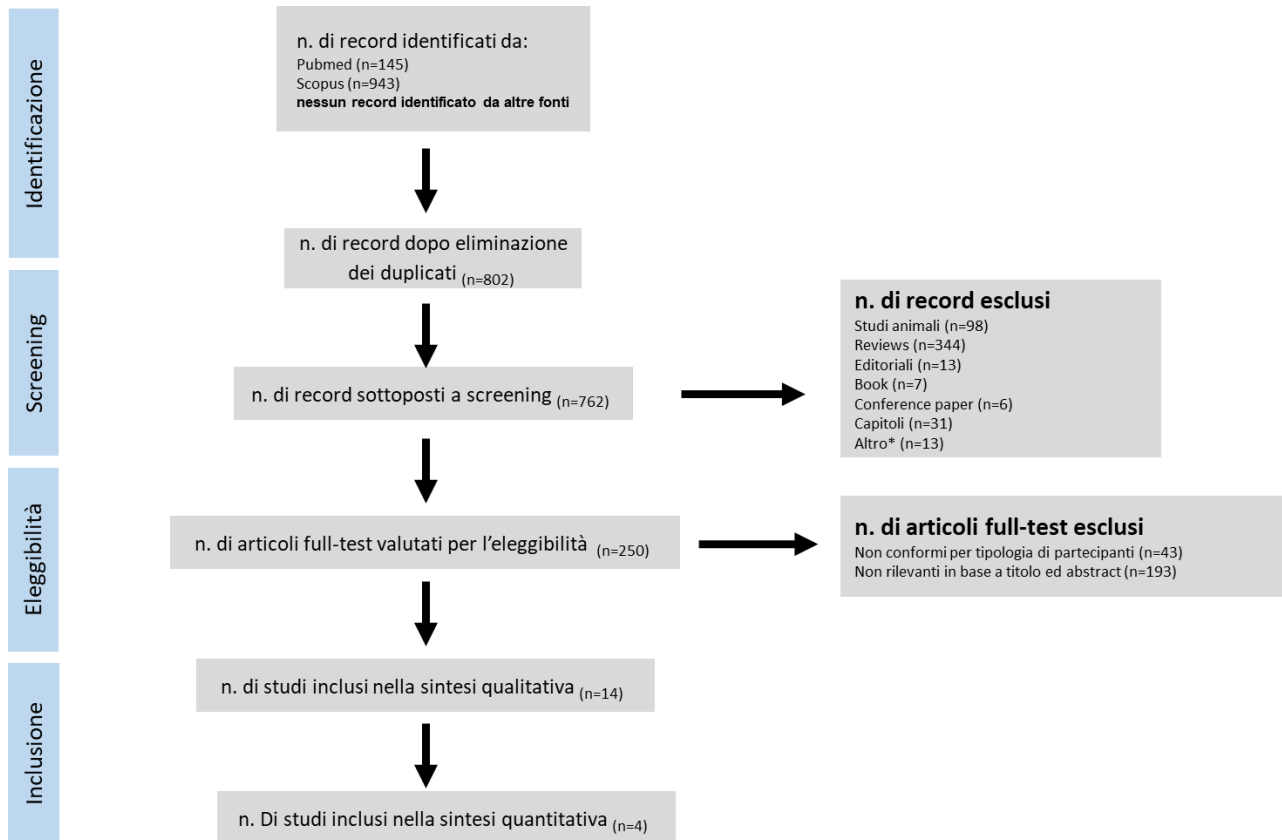
Stringa di ricerca:

((((((((((((cholangiocarcinoma) AND (intrahepatic cholangiocarcinoma)) OR (tumor)) OR (klatskin tumor)) OR (perihilar cholangiocarcinoma)) OR (biliary tract neoplasms)) AND (cancer)) AND (neoplasms)) AND (tract)) AND (advanced)) AND (first-line)) AND (gemcitabine)) AND (cisplatin)

Motore di ricerca: SCOPUS “advanced search”, includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 2002 al Luglio 2023

Stringa di ricerca:

cholangiocarcinoma AND intrahepatic cholangiocarcinoma OR tumor OR klatskin tumor OR perihilar cholangiocarcinoma OR biliary tract neoplasms AND cancer AND neoplasms AND tract AND advanced AND first-line AND gemcitabine AND cisplatin



[*]: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno 10 soggetti, articoli non riportati outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese].

QUESITO N°29

Motore di ricerca: PubMed includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 2010 al Luglio 2023

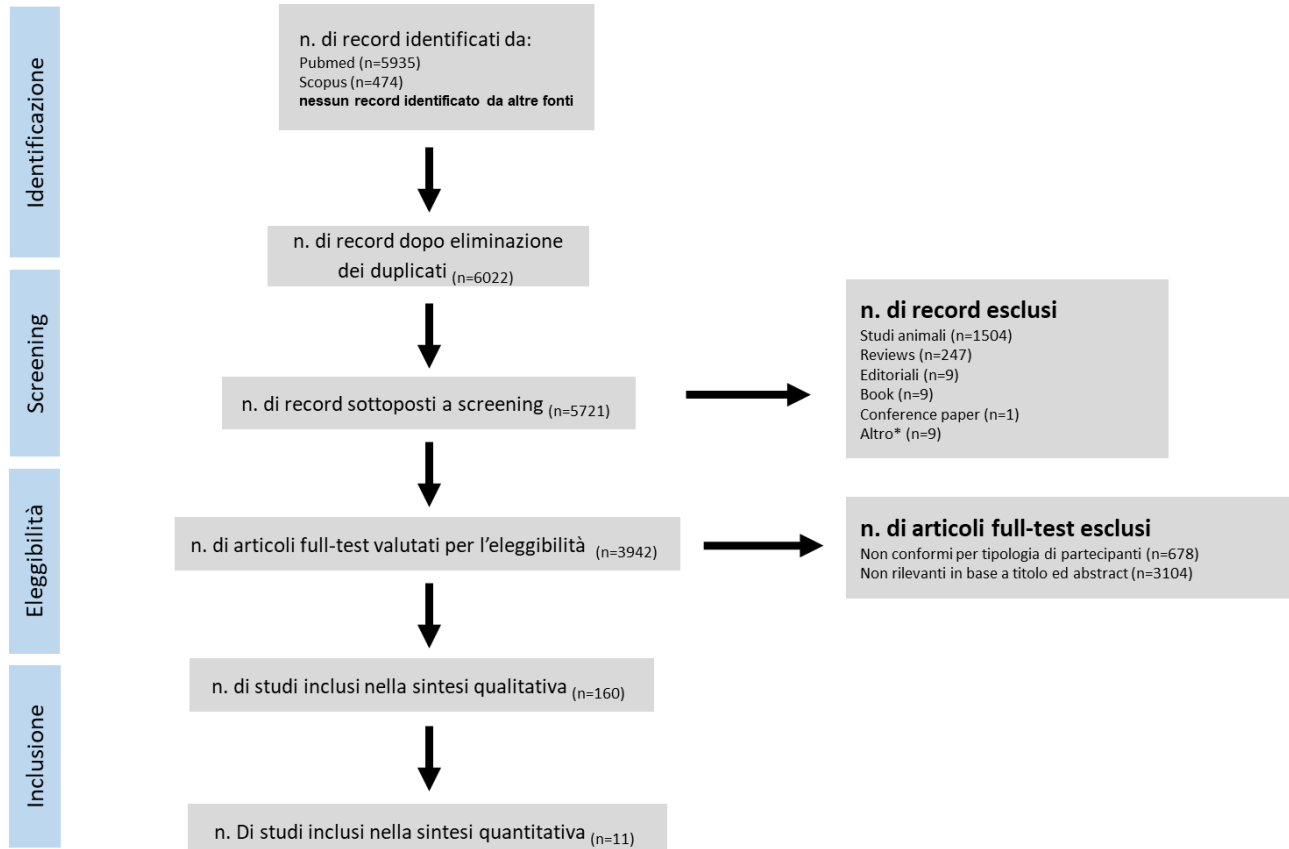
Stringa di ricerca:

(((((((((((((((cholangiocarcinoma) AND (intrahepatic cholangiocarcinoma)) OR (tumor)) OR (klatskin tumor)) OR (perihilar cholangiocarcinoma)) OR (biliary tract neoplasms)) AND (cancer)) AND (tract)) OR (neoplasms)) AND (metastatic)) AND (advanced)) OR (second-line)) AND (FGFR2)) OR (FGFR inhibitors)) OR (IDH1 mutation))

Motore di ricerca: SCOPUS “advanced search”, includendo gli articoli pubblicati in lingua inglese dal Gennaio 2010 al Luglio 2023

Stringa di ricerca:

cholangiocarcinoma AND intrahepatic cholangiocarcinoma OR tumor OR klatskin tumor OR perihilar cholangiocarcinoma OR biliary tract neoplasms AND cancer AND tract OR neoplasms AND metastatic AND advanced OR second-line AND FGFR2 OR FGFR inhibitors OR IDH1 mutation



[*]: Altro: studi su cellule o modelli sperimentali, lettere, studi con arruolamento di meno 10 soggetti, articoli non riportati outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche, commentary, errata corrige), studi con inadeguata definizione dei casi o tumori di altra natura (per esempio: sarcomi, tumori benigni etc.) articoli non in lingua inglese].

Appendice 4. Valutazione della qualità degli studi

DIMENSIONE 1

OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 2

COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE (*stakeholders*)

4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti

1 Disaccordo totale	X	3	4	5	6	7 Accordo totale
------------------------	--------------	---	---	---	---	---------------------

Commenti

5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)

1 Disaccordo totale	2	3	4	X	6	7 Accordo totale
------------------------	---	---	---	--------------	---	---------------------

Commenti

6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target

1 Disaccordo totale	2	3	4	X	6	7 Accordo totale
------------------------	---	---	---	--------------	---	---------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO

7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO (continua)

10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 3**RIGORE METODOLOGICO (continua)**

13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	---------------------	----------	----------------------------

Commenti

14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	---------------------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 4

CHIAREZZA ESPOSITIVA

15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	X Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 5

APPLICABILITÀ

18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

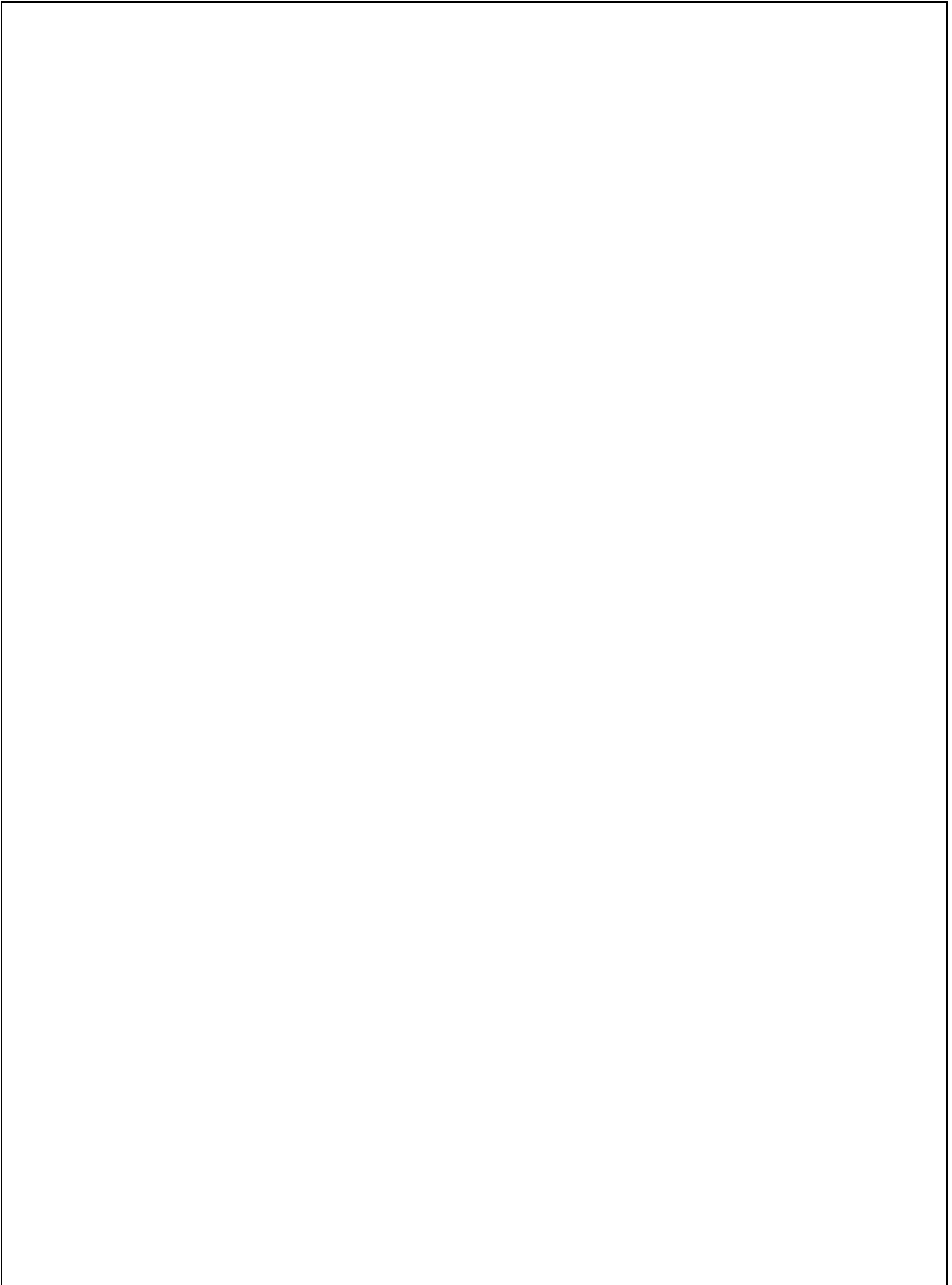
Contrast-Enhanced MRI Combined With MR Cholangiopancreatography for the Evaluation of Patients With Biliary Strictures: Differentiation of Malignant From Benign Bile Duct Strictures Ji Yang Kim et al

JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 26:304–312 (2007) DOI 10.1002/jmri.20973

Pazienti*	44 pazienti con stenosi biliare sottoposti a RM senza mdc, CPRM e RM dinamica
Test in studio	Determinare i criteri di imaging per l'uso combinato della RM con mdc e della CPRM per differenziare le stenosi biliari maligne da quelle benigne
Standard di riferimento	Pazienti reclutati da database radiologici e chirurgici
Condizione target	Stenosi delle vie biliari

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Pazienti con stenosi delle VB sottoposti a RM senza mdc, CPRM, RM dinamica			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
Sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti a RM senza mdc, CPRM, RM dinamica in cui è stata riscontrata una stenosi della VB			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: I risultati sono stati identificati utilizzando un test chi quadro o esatto di Fisher e l'Odd ratio			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Pazienti con stenosi delle VB			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso): Nessuno</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

E Bile Duct Strictures Caused by Solid Masses: MR in Differential Diagnosis and as a Prognostic Tool to Plan the Endoscopic Treatment

Tomasz Gorycki and Micha Studniarek

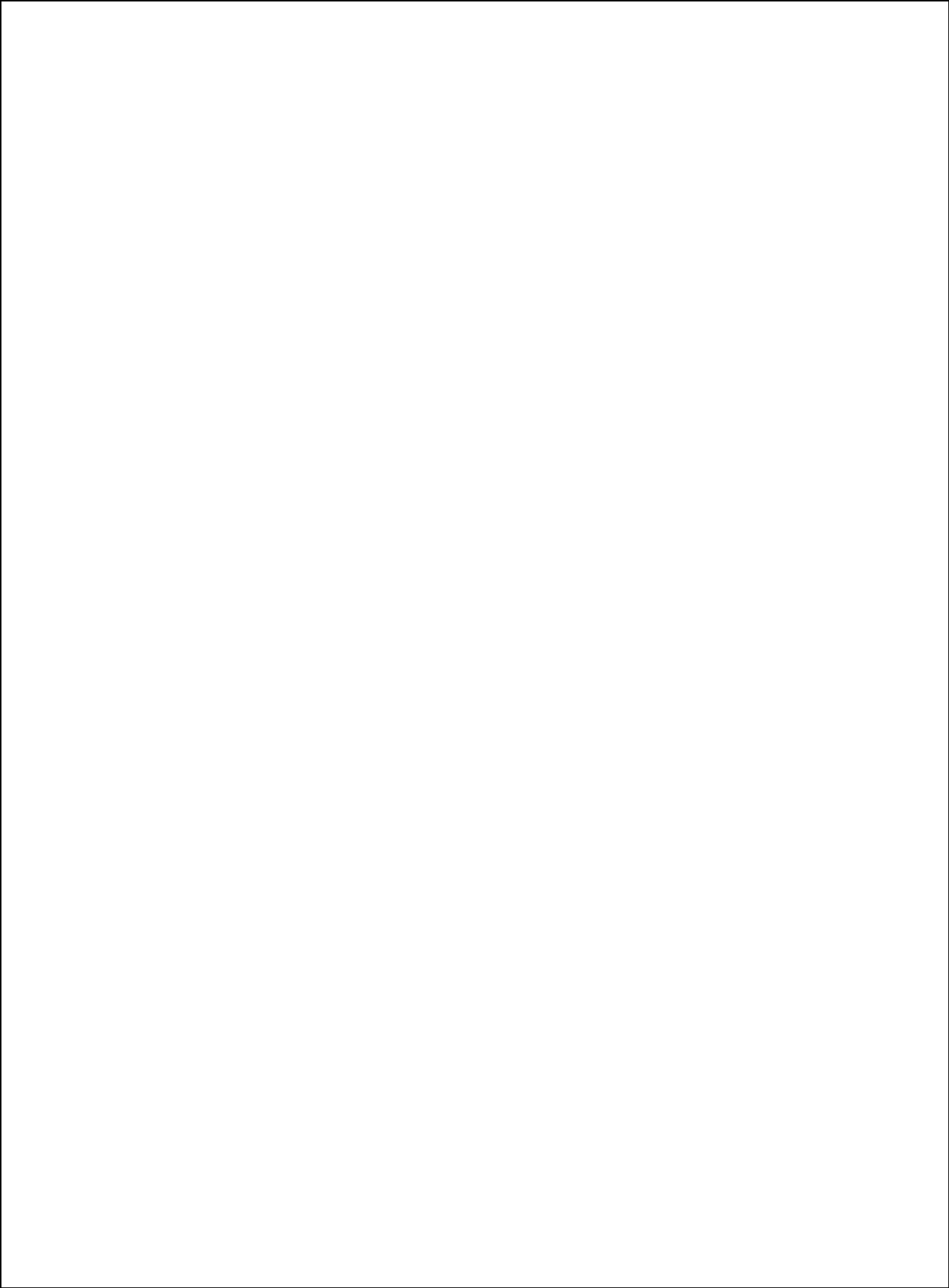
Gastroenterology Research and Practice Volume 2013, Article ID 729279, 7 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/729279>

Pazienti*	80 pazienti sottoposti a RM e MRCP
Test in studio	Valutare quanto sia attendibile la MR e la CPRM in termini di diagnosi differenziale e di prognosi per un eventuale trattamento endoscopico nei pazienti con ostruzione del dotto biliare secondario ad una massa solida
Standard di riferimento	Confronto del rapporto di intensità del segnale medio da immagini MR e CPRM tra lesioni benigne e maligne
Condizione target	Ostruzione del dotto biliare secondario ad una massa solida

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Pazienti con ostuzione della VB, documentata alla RM o alla CPRM			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting Le correlazioni chirurgiche ed istopatologiche utilizzate come gold standard, erano disponibili in tutti i casi poiché tutti i pazienti inclusi erano stati sottoposti a laparotomia			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Studio descrittivo			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione:			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso): Nessuno</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

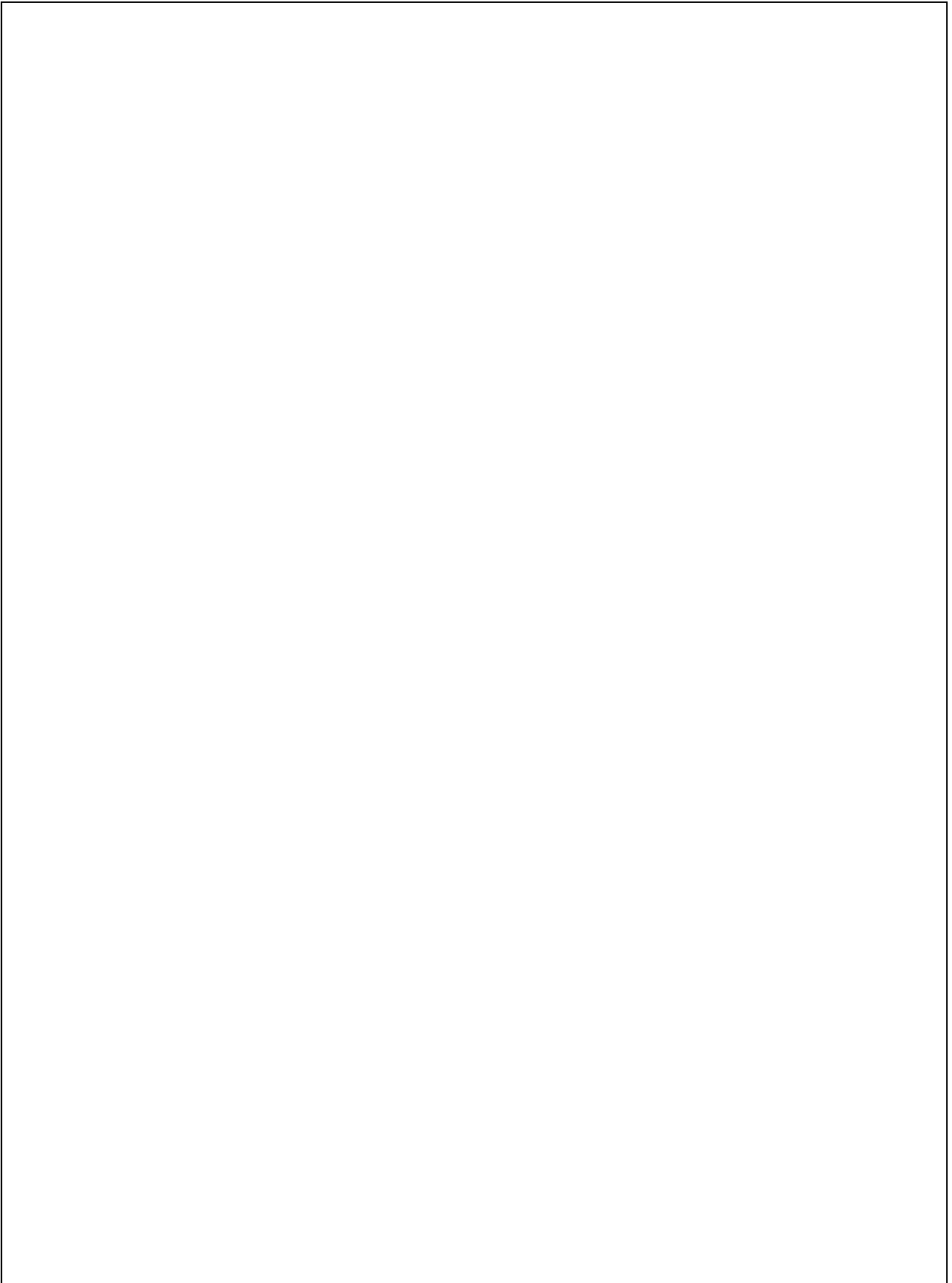
The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures

Hyun Jeong Park et al Eur Radiol (2014) 24:947–958 DOI 10.1007/s00330-014-3097-x

Pazienti*	27 pazienti con stenosi benigna e 43 pazienti con stenosi maligna sottoposti a RM con acido gadoxetico con DWI
Test in studio	Valutare il valore aggiunto della RM con acido gadoxetico con DWI rispetto alla RM tradizionale nel differenziare le stenosi biliari maligne da quelle benigne
Standard di riferimento	Sono state eseguite analisi quantitative e qualitative
Condizione target	Stenosi delle vie biliari in pazienti sottoposti a RM con DWI

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Pazienti con stenosi della VBP sottoposti a RM con DWI			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
Sono stati inclusi pazienti con stenosi della VBP sottoposti a RM con DWI			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Sono state eseguite analisi qualitative e quantitative mettendo a confronto la RM tradizionale con la RM con DWI ed è stata utilizzata la curva ROC			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Stenosi delle VB maligne e benigne			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Si	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Si	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso): Nessuno</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

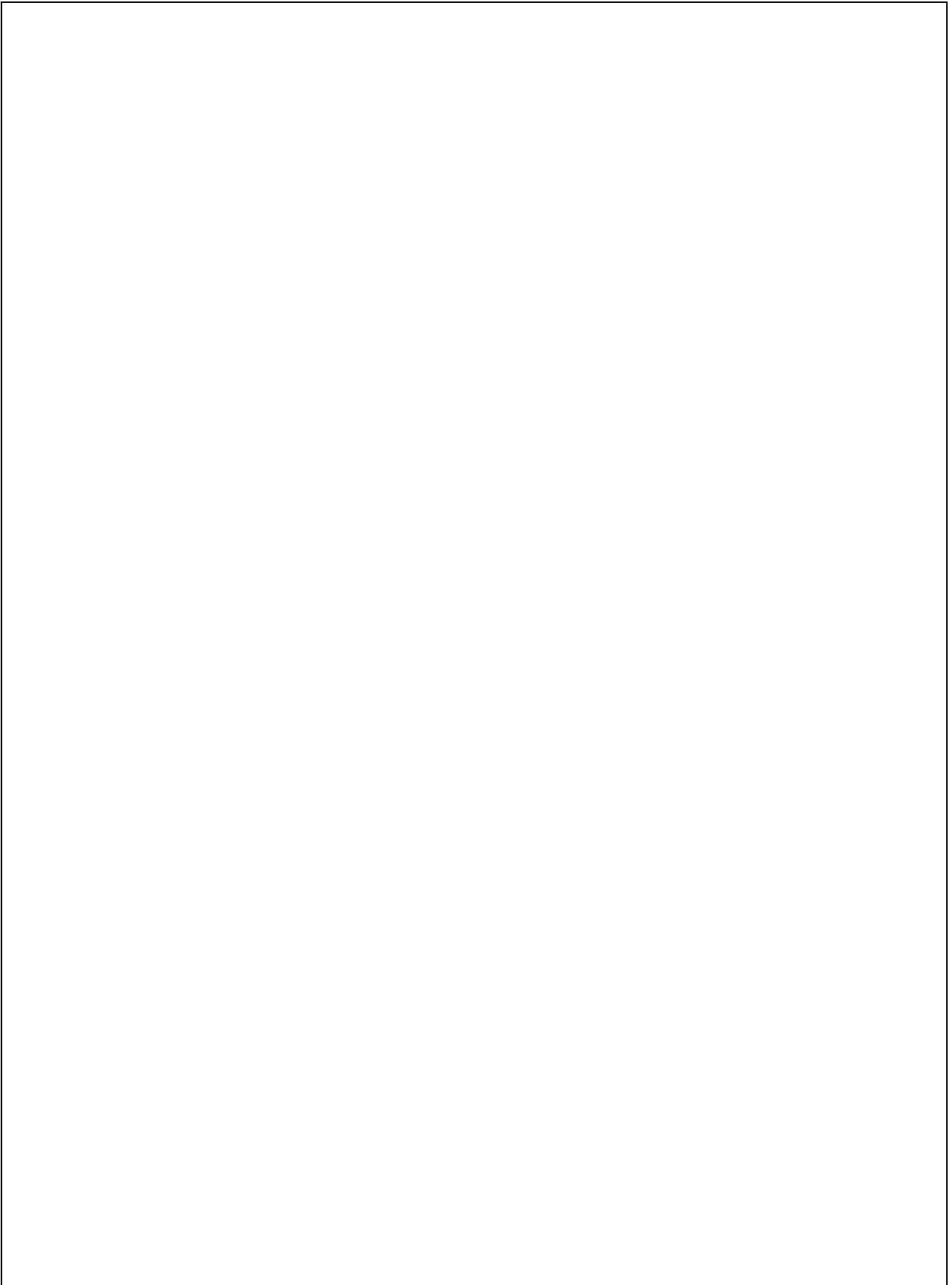
Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP

X.-R. Yu et al Clinical Radiology 69 (2014) 567e573 DOI 10.1016/j.crad.2014.01.001

Pazienti*	28 pazienti con colangiocarcinoma infiltrante e 23 pazienti con stenosi benigna della VBP
Test in studio	Valutazione retrospettiva dei criteri per la discriminazione tra colangiocarcinoma infiltrante e stenosi benigna della VBP attraverso la RM con mdc dinamico tridimensionale (3D-DCE) combinato con la CPRM
Standard di riferimento	Referti istologi delle biopsie eseguite e cartelle chirurgiche
Condizione target	Pazienti con stenosi benigna o maligna della VBP sottoposti a RM con mdc dinamico tridimensionale (3D-DCE) combinato con la CPRM

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Studio retrospettivo			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
Sono stati inclusi pazienti con stenosi della VBP sottoposti a RM con DWI			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Due radiologi hanno analizzato le immagini della RM soffermandosi sulla asimmetria, sullo spessore di parete, la lunghezza e l'enhancement della VBP. I dati ottenuti sono stati analizzati mediante analisi univariata e analisi di regressione logistica gtraduale multivariata</p>			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Asimettria, sullo spessore di parete, la lunghezza e l'enhancement della VBP.</p>			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso): Nessuno</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

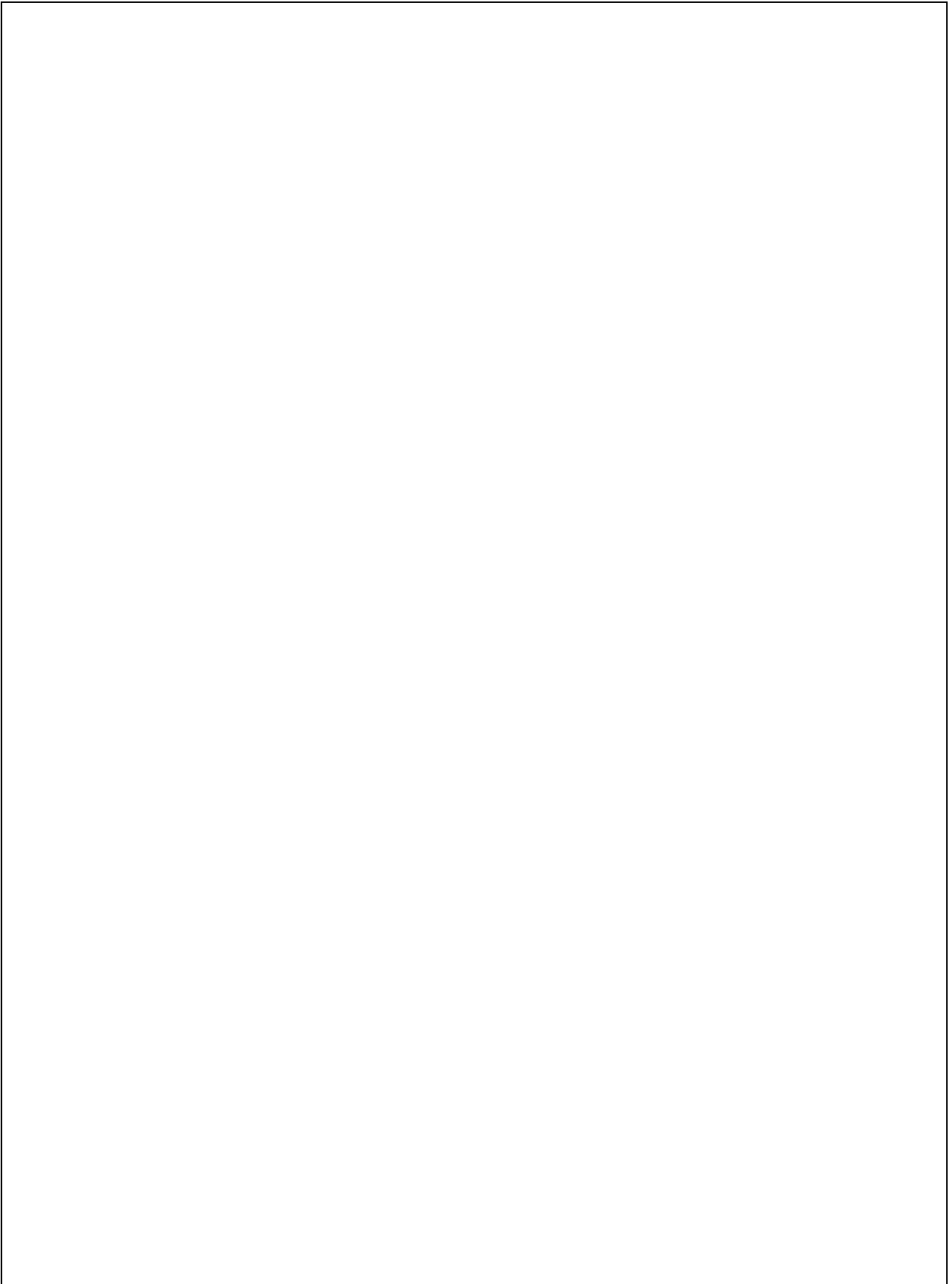
Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, Intraductal Ultrasonography, and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Bile Duct Strictures: A Prospective Comparison of Imaging Diagnostics with Histopathological Correlation

Dirk Domagk et al Am J Gastroenterol 2004;99:1684–1689) doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30347.x

Pazienti*	33 pazienti con ittero secondario a stenosi della VB
Test in studio	Comparare la CPRE, con la ultrasonografia intraduttale e la CPRM, nella diagnosi di stenosi della VB
Standard di riferimento	Correlazioni chirurgiche e istopatologiche
Condizione target	Ittero secondario a stenosi della VB

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Pazienti con ittero secondario a stenosi della VB, documentata alla CPRE, alla CPRM o alla ultrasonografia intraduttale			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting Le correlazioni chirurgiche ed istopatologiche utilizzate come gold standard, erano disponibili in tutti i casi poiché tutti i pazienti inclusi erano stati sottoposti a laparotomia			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: St5udio prospettico			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione:			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso): Nessuno</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Checklist degli item da includere nel reporting di revisione sistematica o meta-analisi			
Sezione/Argomento	N° item	Item della checklist	Riportato a pagina n°
Titolo			
Titolo	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe	228
Abstract			
Abstract strutturato	2	Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica	228
Introduzione			
Razionale	3	Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note	228-35
Obiettivi	4	Explicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio	Na
Metodi			
Protocollo e registrazione	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione	Na
Criteri di eleggibilità	6	Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow-up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni	Na
Fonti di informazione	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata	228-35
Ricerca	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità	Na
Selezione degli studi	9	Explicitare il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi)	Na
Processo di raccolta dati	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori	Na
Caratteristica dei dati	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata.	Na
Rischio di bias nei singoli studi	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati	Na
Misure di sintesi	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. risk ratio, differenza tra medie).	Na
Sintesi dei risultati	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I ²) per ciascuna meta-analisi	Na
Rischio di bias tra gli studi	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi)	Na
Analisi aggiuntive	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite	Na
Risultati			
Selezione degli studi	17	Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step.	Na
Caratteristiche degli studi	18	Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow-up) e fornire la citazione bibliografica	Na
Rischio di bias negli studi	19	Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12).	Na
Risultati dei singoli studi	20	Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot	228-35
Sintesi dei risultati	21	Riportare i risultati di ogni meta-analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza	Na
Rischio di bias tra gli studi	22	Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15)	Na
Analisi aggiuntive	23	Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni) (item 16)	Na
Discussione			
Sintesi delle evidenze	24	Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es. professionisti sanitari, pazienti e policy-makers)	Na
Limiti	25	Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias)	Na
Conclusioni	26	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura	235-36
Finanziamento			

Fonti di finanziamento	27	Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica	236
------------------------	----	---	-----

Kitiyakara, T. & Chapman, R. W. Chemoprevention and screening in primary sclerosing cholangitis. *Postgrad Med J* **84**, 228–237 (2008).

EUS-guided FNA of regional lymph nodes in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma.

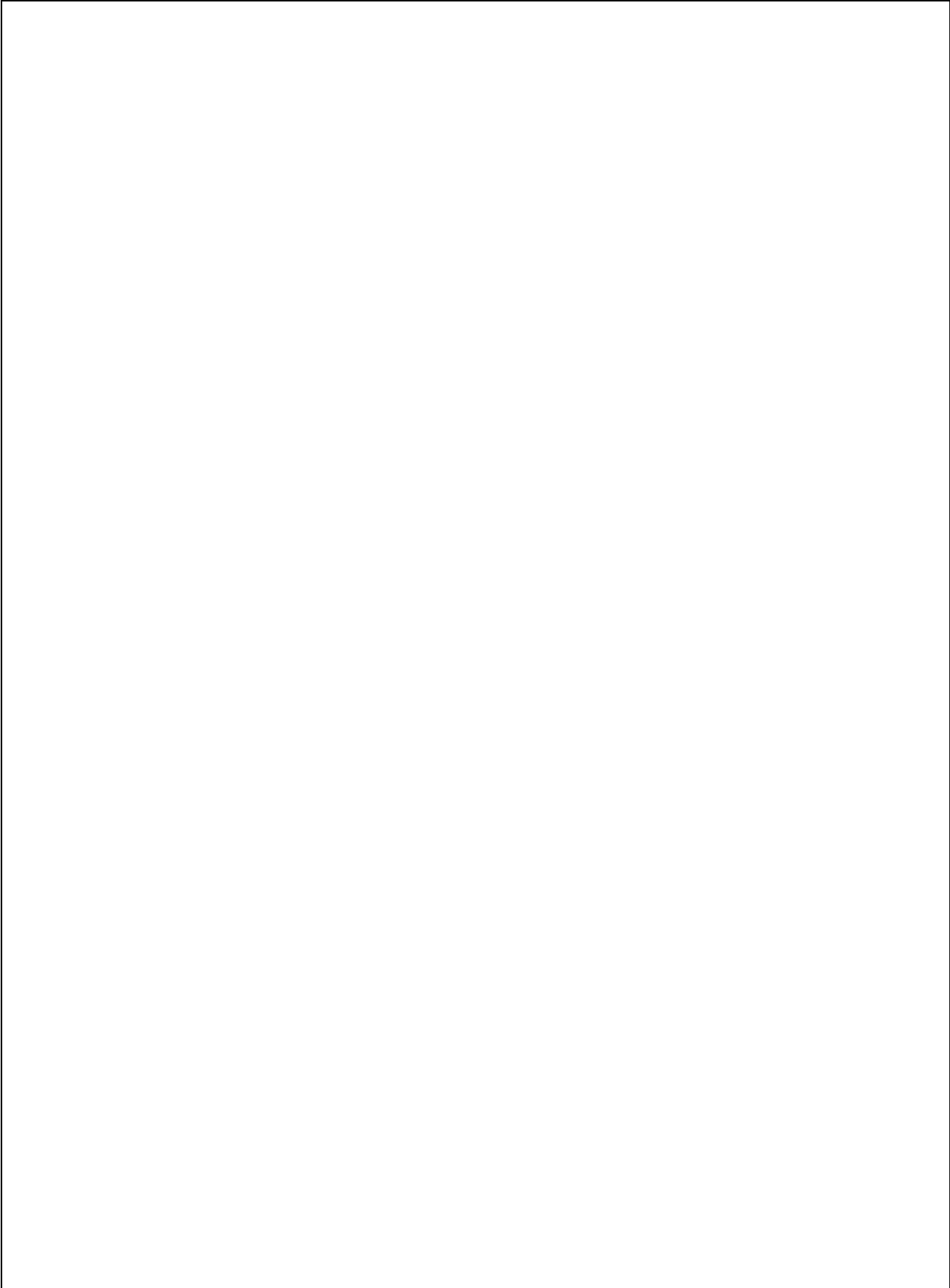
Gleeson FC, Rajan E, Levy MJ, et al.
Gastrointest Endosc. 2008;67:438-43.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	47 pazienti con CCA ilare non resecabile prima del trapianto di fegato
Test in studio	EUS-FNA nell'identificazione dei linfonodi regionali maligni
Standard di riferimento	Immagini TC/RM e lapatomia esplorativa
Condizione target	Presenza di linfonodi regionali maligni

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti:			
Studio retrospettivo			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
47 pazienti con CCA ilare non resecabile prima del trapianto di fegato; confrontando dati chirurgici, clinici, radiologici, citologici e ecoendoscopici			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: EUS-FNA nell'identificazione dei linfonodi regionali maligni nei pz con CCA ilare non resecabile			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione:			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Safety, diagnostic accuracy and therapeutic efficacy of digital single-operator cholangioscopy.

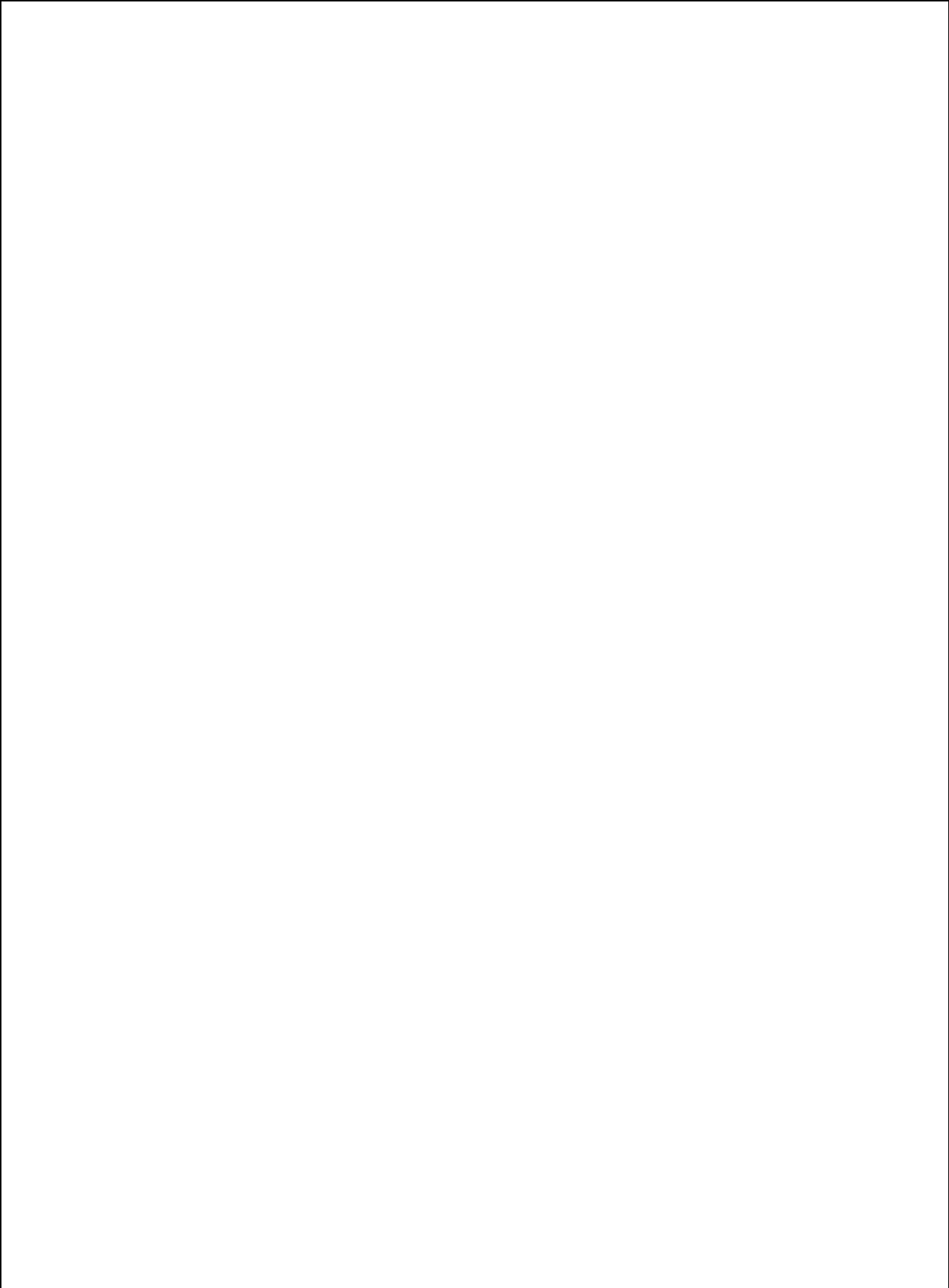
Lenze F, Bokemeyer A, Gross D et al. United European Gastroenterol J. 2018;6:902-09.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	67 pazienti affetti da stenosi biliare indeterminata o litiasi biliare
Test in studio	Colangioscopia digitale a singolo operatore
Standard di riferimento	Imaging e CPRE con brushing/biopsia
Condizione target	Diagnosi e terapia delle affezioni delle vie biliari

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere i metodi di selezione dei pazienti:</p> <p>Studio retrospettivo su 67 pazienti</p>			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
<p>Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting</p> <p>67 paziente con litiasi biliare o stenosi indeterminate sottoposte a Brushing/citologia o esami radiologici</p>			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione:</p> <p>Colangioscopia digitale a singolo operatore valutata per la diagnosi o la terapia delle affezioni delle vie biliari</p>			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: CPRE CON BRUSHING E/O BIOPSIA E/O IMAGING per la diagnosi			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

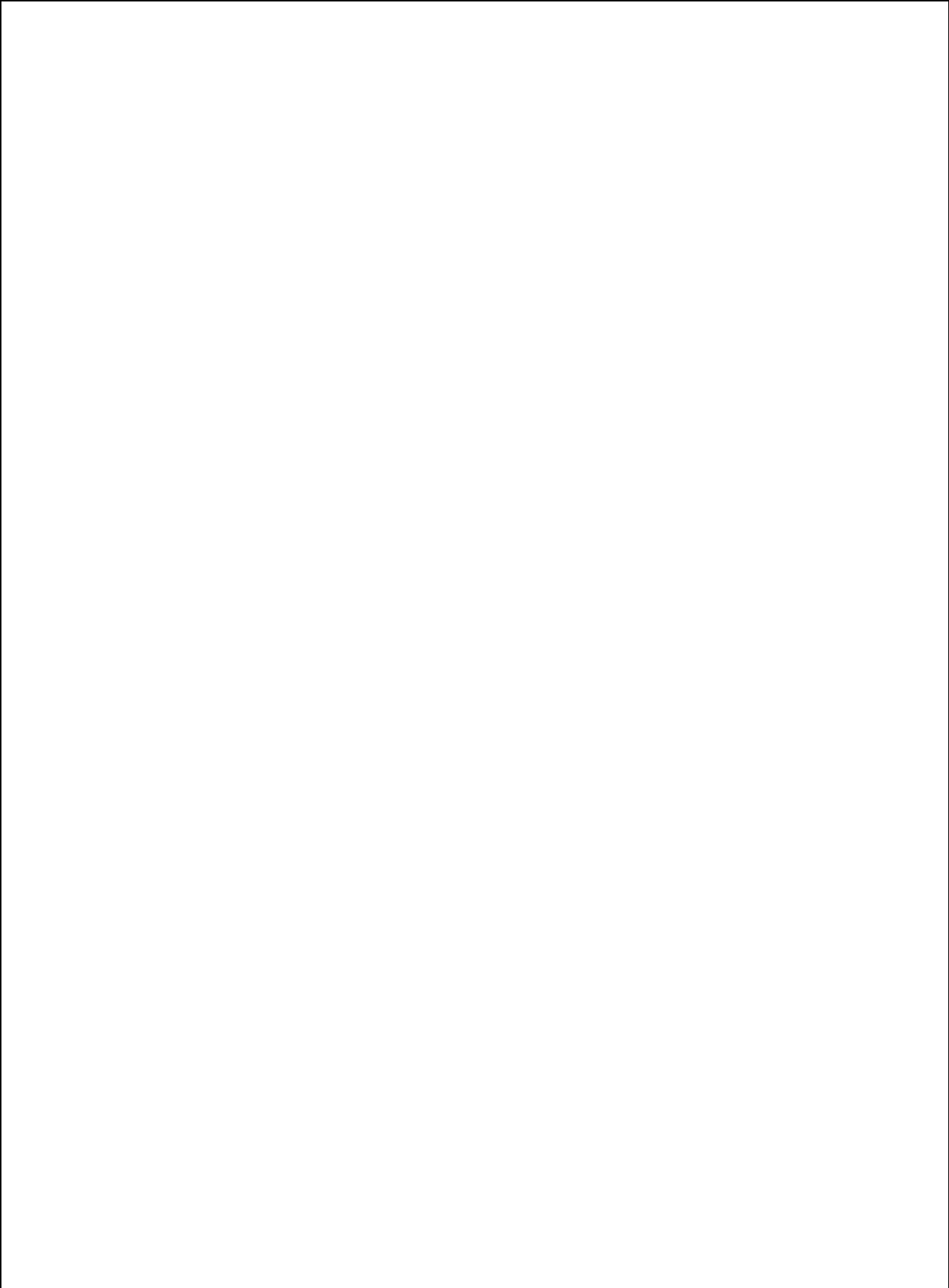
Optimizing the detection of biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis before liver transplantation.
Majeed A, Castedal M, Arnelo U et al.
Scand J Gastroenterol. 2018;53:56-63.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	225 pazienti con CSP sottoposti a trapianto di fegato
Test in studio	Citologia ripetuta mediante brushing
Standard di riferimento	Singolo brush
Condizione target	Identificazione di CCA e displasia di alto grado

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere i metodi di selezione dei pazienti:</p> <p>Studio osservazionale: Analisi Condotta mediante test di Mann-Whitney, test esatto di Fisher o Chi-square</p>			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
<p>Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting</p> <p>Pazienti affetti da CSP sottoposti a trapianto di fegato sottoposti a CPRE e brushing pre operatorio</p>			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: brushing ripetuti in corso di CPRE in pz con CSP e displasia di alto grado/sospetto CCA			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione:</p> <p>Singolo brushing.</p>			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

How SpyGlass™ May Impact Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Practice and Patient Management.

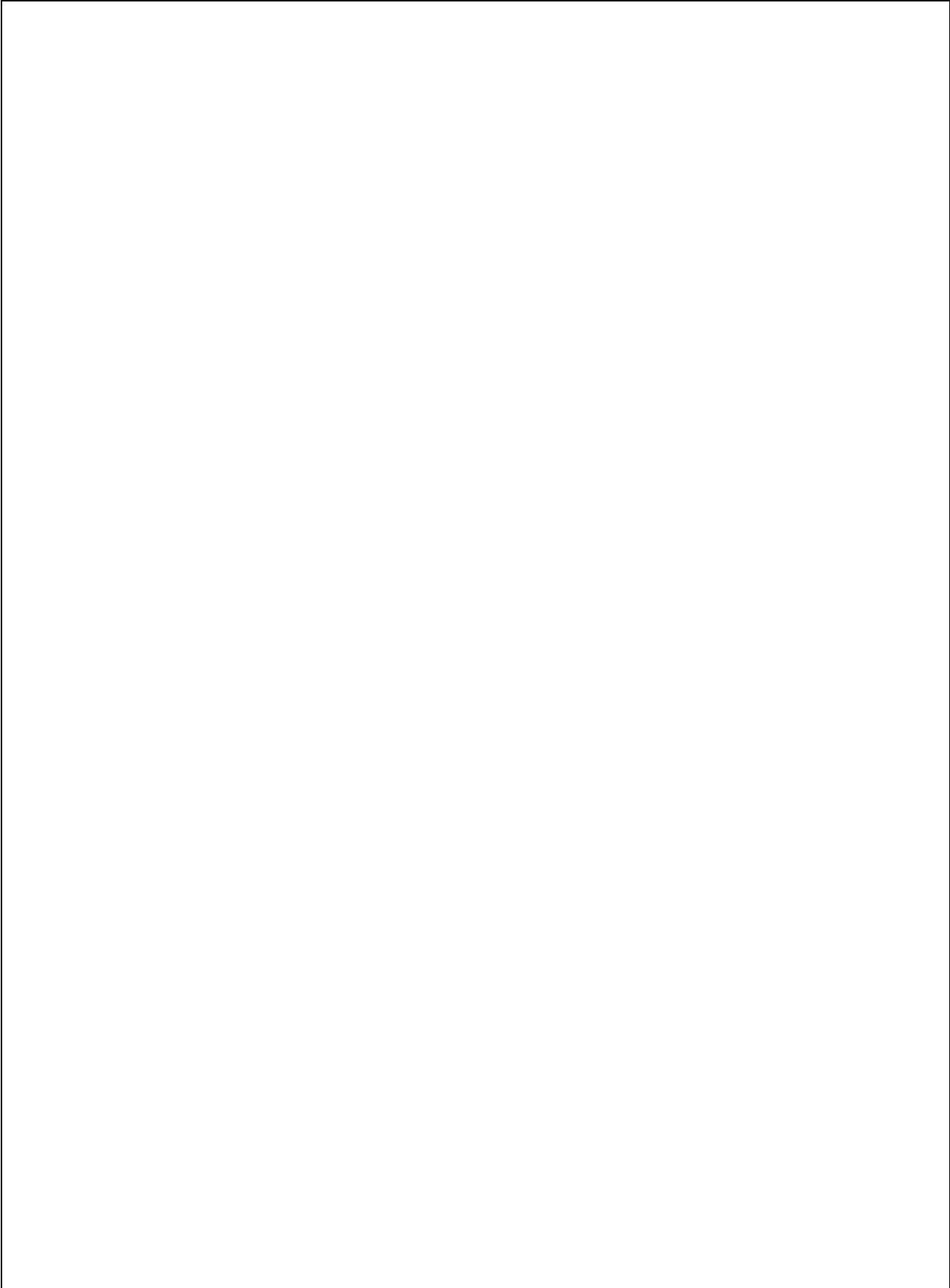
Pereira P, Vilas-Boas F, Peixoto A, et al.
GE Port J Gastroenterol. 2018;25:132-37.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	13 pazienti con stenosi pancreaticobiliari indeterminate
Test in studio	CPRE con Sistema di Visualizzazione diretta mediante SPYGLASS
Standard di riferimento	Campionamento biptico in corso di CPRE e valutazione eco endoscopica
Condizione target	Definire con certezza le lesioni indeerminate

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti:			
Studio osservazionale			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
13 pazienti con stenosi pancreaticobiliari indeterminate sottoposti a CPRE/EUS			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: CPRE con Sistema di Visualizzazione diretta mediante SPYGLASS			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Campionamento bioptico in corso di CPRE e valutazione eco endoscopica			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Cholangioscopy with narrow-band imaging in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ERCP.

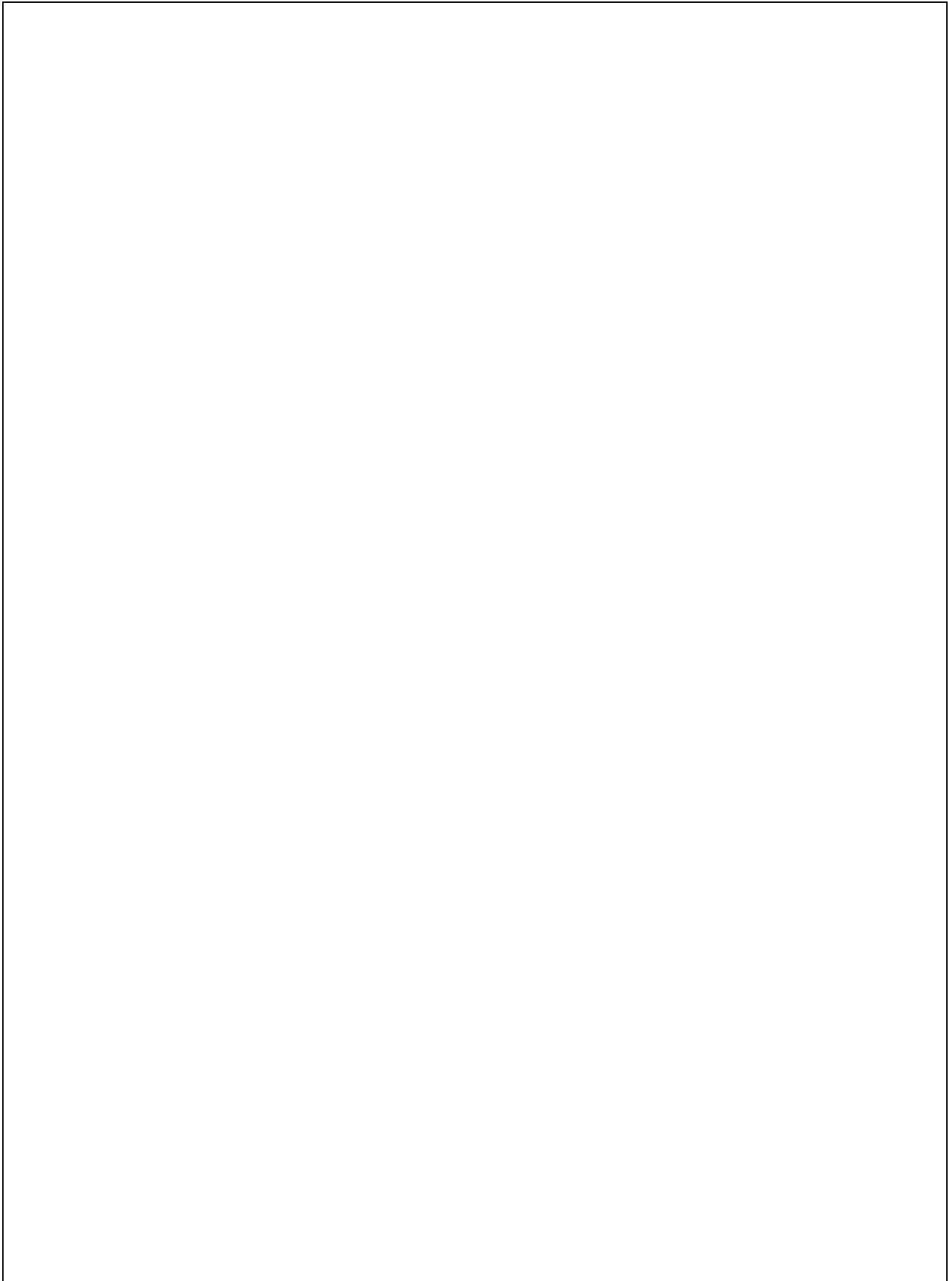
Azeem N, Gostout CJ, Knipschild M, et al.
Gastrointest Endosc. 2014;79:773-79.e2.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	50 pazienti affetti da CSP sottoposti a CPRE per displasia
Test in studio	Narrow-band Imaging in corso di CCA
Standard di riferimento	Fluoroscopia tradizionale in corso di CCA
Condizione target	Diagnosi di CCA nei displasia sospette nei pz con CSP

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Studio prospettico			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting 50 pazienti affetti da CSP sottoposti a CPRE per displasia			

Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
---	---------------	-----------------	--------------------

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Video-NBI durante CPRE: Studio osservazionale prospettico			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Videofluoroscopia tradizionale in corso di CPRE			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

EUS-guided FNA for biliary disease as first-line modality to obtain histological evidence.

Onda S, Ogura T, Kurisu Y et al.

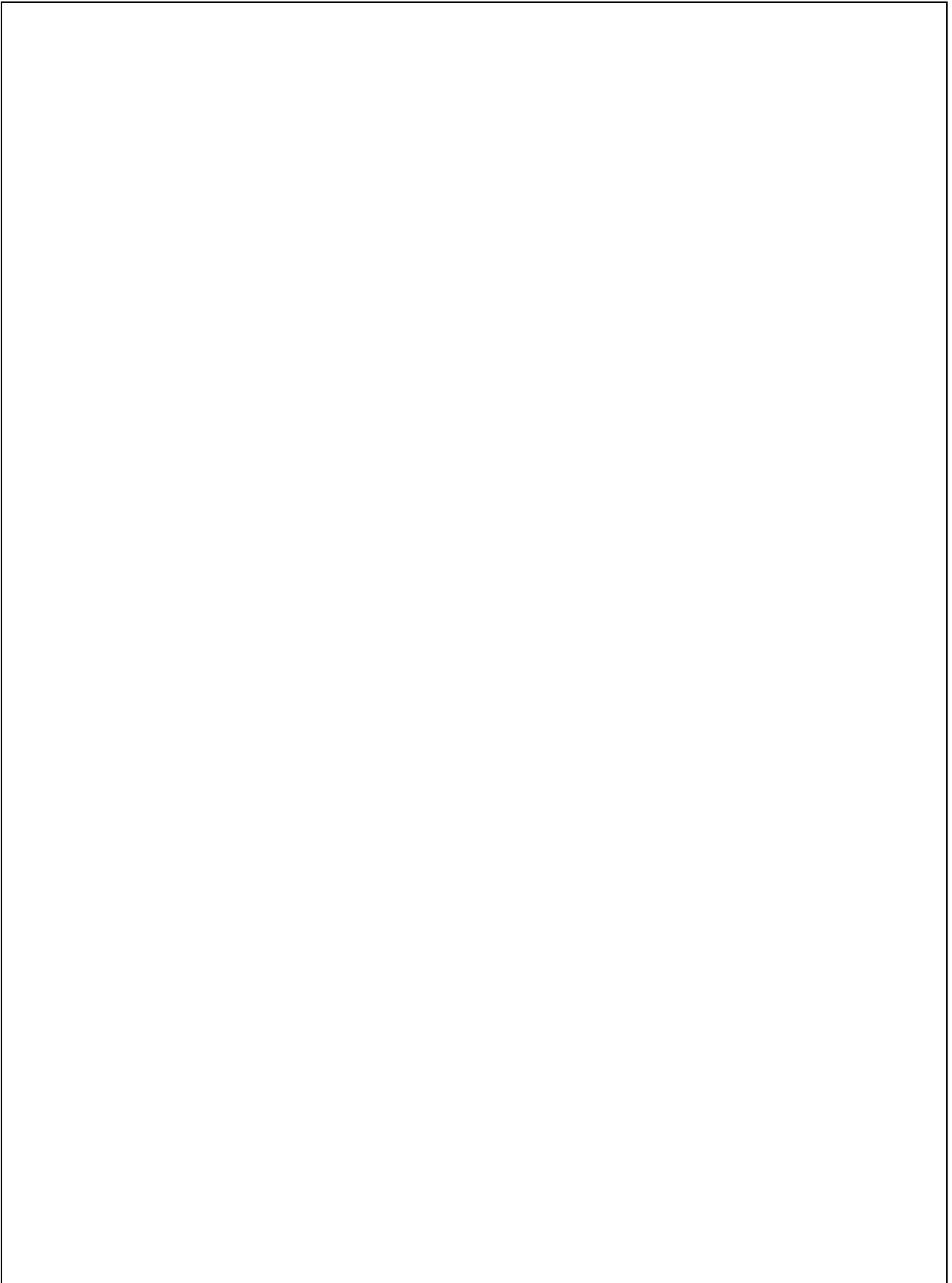
Therap Adv Gastroenterol. 2016;9:302-12.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	47 pazienti con sospetto CCA
Test in studio	FNA EUS-Guidato per la diagnosi di CCA nei pazienti con malattia biliare senza stent biliare
Standard di riferimento	CPRE
Condizione target	Diagnosi di CCA nei pazienti con malattia sospetta

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Studio osservazionale su paziente con sospetto radiologico di CCA			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			

Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
---	---------------	-----------------	--------------------

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: analisi multivariata			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione:			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Same-session endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: A multicenter experience.

Jo JH, Cho CM, Jun JH, et al.

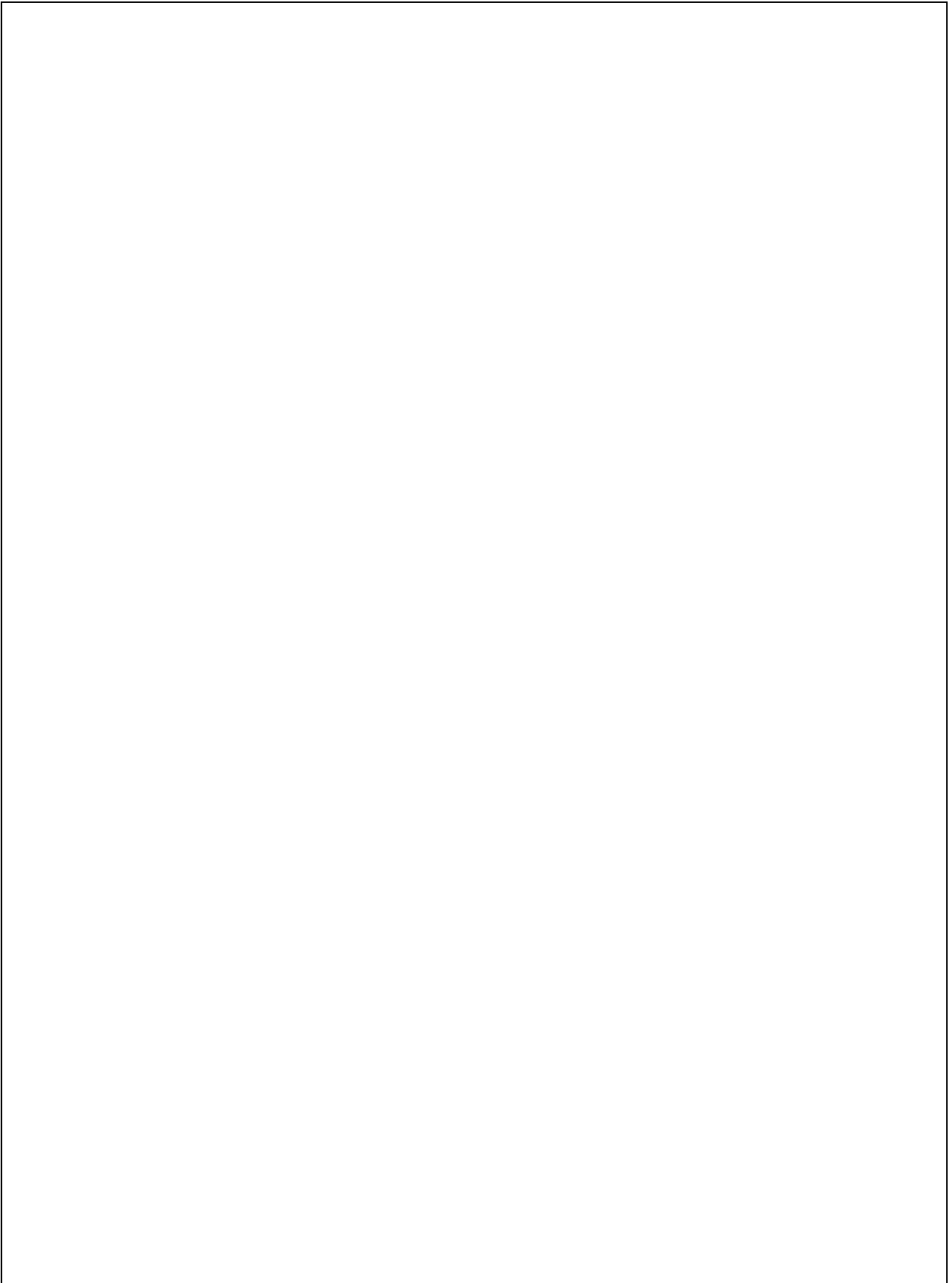
J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34:799-805.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	236 pazienti con ostruzione biliare di sospetta natura maligna
Test in studio	EUS-FNA
Standard di riferimento	CPRE
Condizione target	Diagnosi di malignità nei casi sospetti

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Studio multicentrico retrospettivo			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
Pazienti con sospetta ostruzione di natura maligna delle vie biliari sottoposti a EUS-FNA e CPRE nella stessa sessione			

Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
---	---------------	-----------------	--------------------

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: EUS-FNA vs campionamento bioptico in corso di CPRE			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione:</p> <p>Studio retrospettivo multicentrico: dati analizzati mediante χ^2, test esatto di Fisher e test di student</p>			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

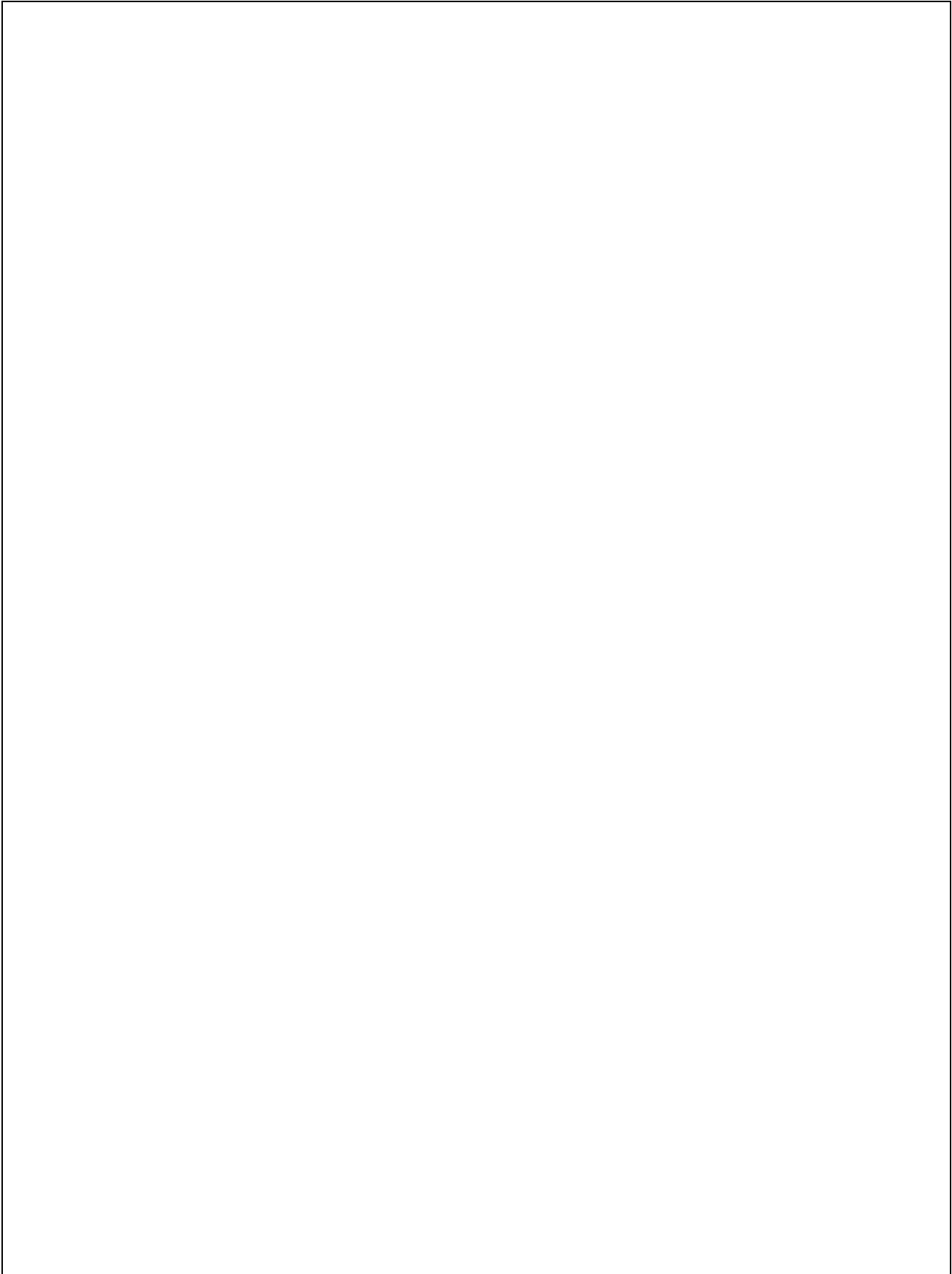
Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, et al. Endoscopy. 2013;45:883-9.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	150 pazienti con CCA di cui 61 sottoposti a FNA pre-operatorio
Test in studio	Studio Retrospettivo a singolo centro per valutare l'impatto pre-operatorio di EUS/FNA sugli outcomes a lungo termine
Standard di riferimento	EUS senza FNA pre-operatorio
Condizione target	Assenza di variazioni in termini di outcomes o sopravvivenza libera da CCA

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Studio retrospettivo			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
150 pazienti con CCA consecutivi di cui 61 sottoposti a FNA pre-operatorio			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione:</p> <p>Sono stati osservati gli effetti dell'esecuzione dell'EUS-FNA preoperatorio sulla sopravvivenza globale e sulla sopravvivenza libera di malattia in pazienti con CCA rispetto all'esecuzione della sola EUS.</p> <p>TEST effettuato : analisi multivariata</p>			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Sopravvivenza mediana e progressione libera da trapianto			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso): Nessuno</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration.

Lee YN, Moon JH, Choi HJ et al.

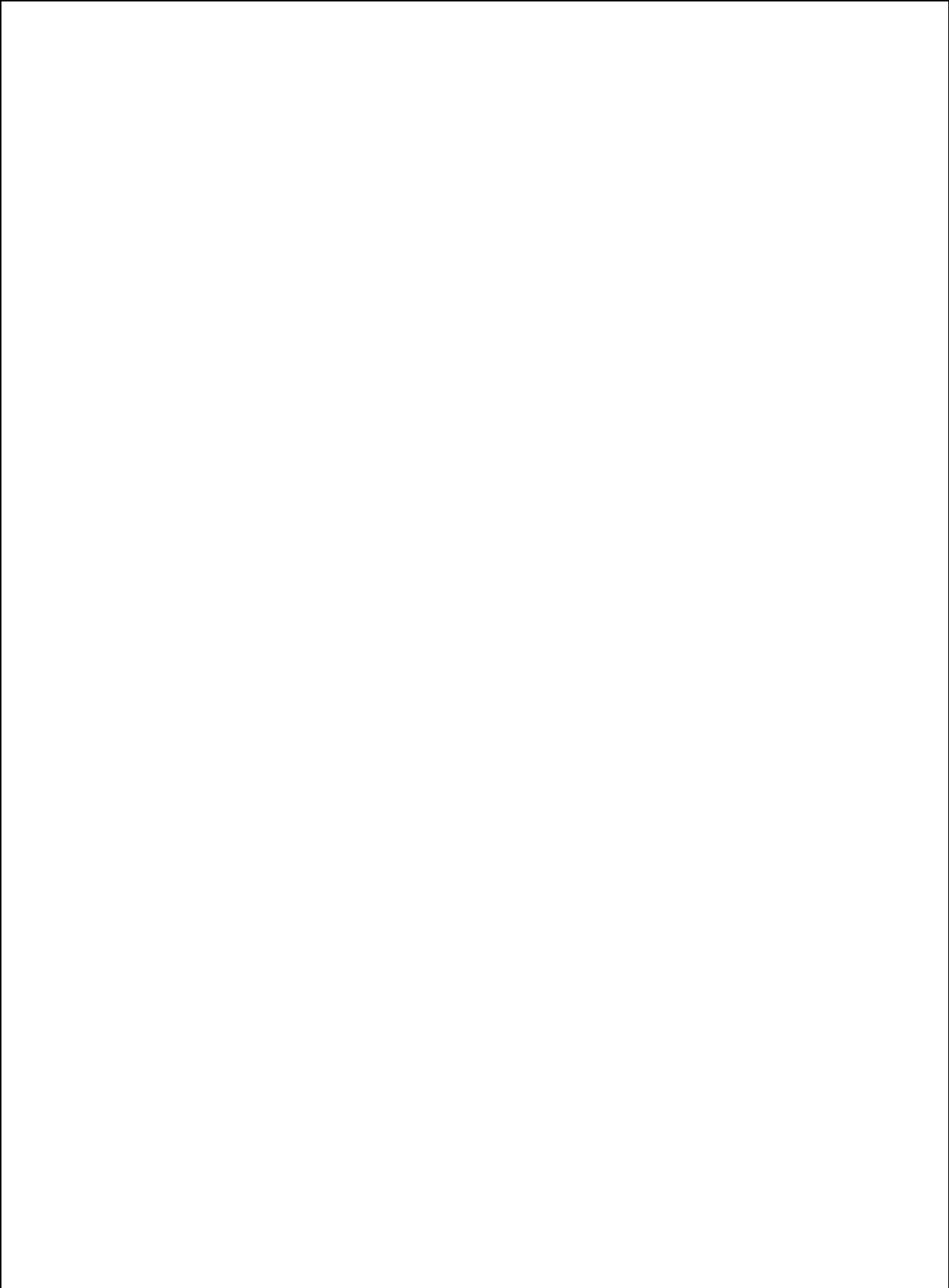
Endoscopy. 2019 01;51:50-59.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	35 Pazienti con diagnosi di NET pancreatico mediante EUS-FNA
Test in studio	Valutazione di Ki-67 nei campioni citologici di EUS-FNA
Standard di riferimento	Citologia semplice
Condizione target	NET pancreatico maligno

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti:			
Studio retrospettivo			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
35 pazienti con diagnosi di NET pancreatico con revisione dei campioni citopatologici e di attività proliferativa (Ki-67)			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Studio retrospettivo			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Citologia di base			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

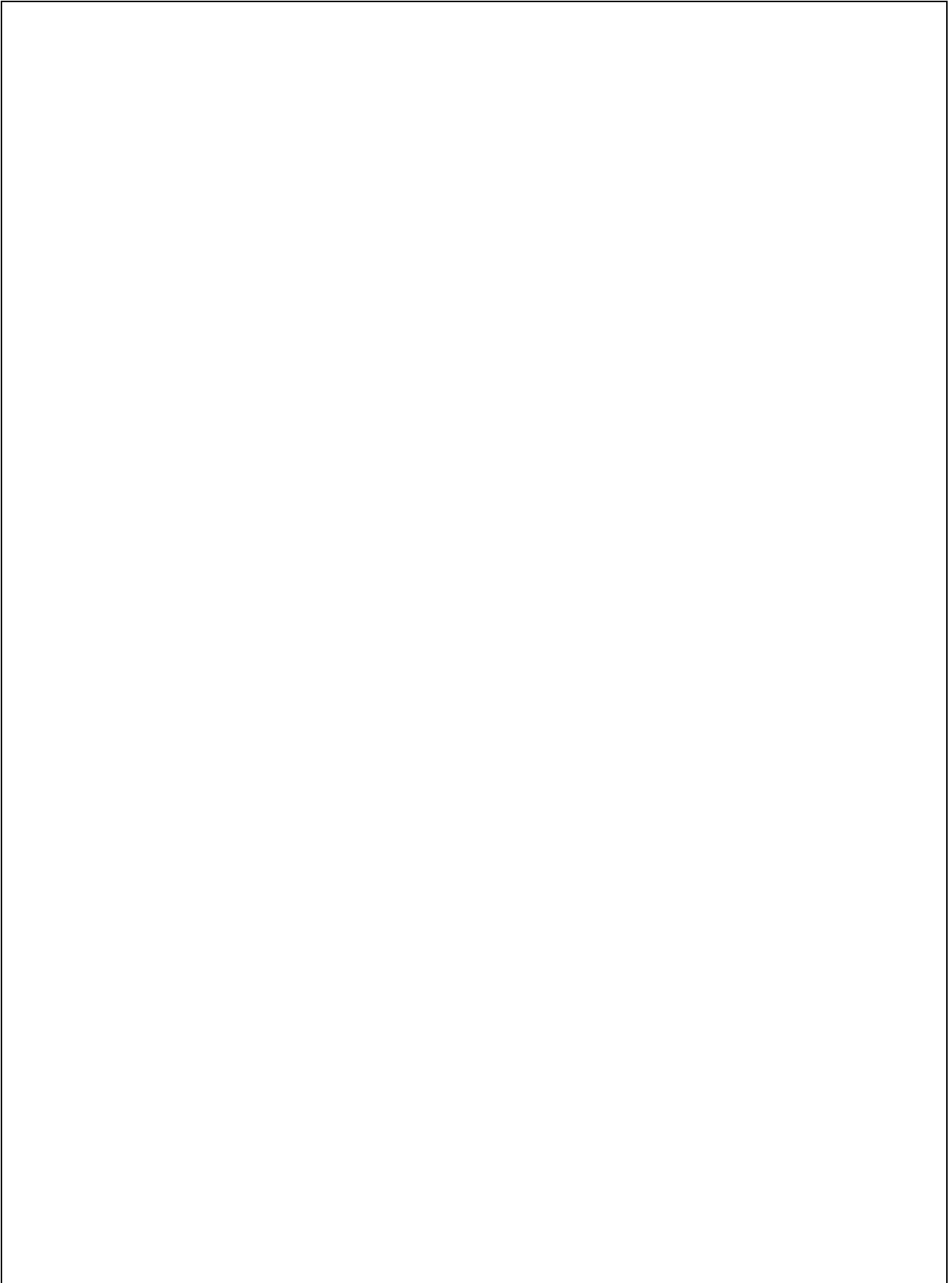
EUS-FNA versus ERCP for tissue diagnosis of suspect malignant biliary strictures: a prospective comparative study.
De Moura DTH, de Moura EGH, Matuguma SE et al..
Endosc Int Open. 2018;6:E769-E77.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	50 Pazienti con stenosi biliari indeterminate sottoposti a CPRE e EUS
Test in studio	EUS-FNA
Standard di riferimento	CPRE
Condizione target	Diagnosi di lesione maligna

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere i metodi di selezione dei pazienti:</p> <p>Studio prospettico</p>			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
<p>Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting</p> <p>pazienti con stenosi biliari indeterminate sottoposti a CPRE e EUS nella stessa giornata</p>			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Studio prospettivo: analisi intention-to-treat			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: CPRE			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology of Porta Hepatis Lesions: A Retrospective Study.

Jones K, Biederman L, Draganova-Tacheva R, et al.

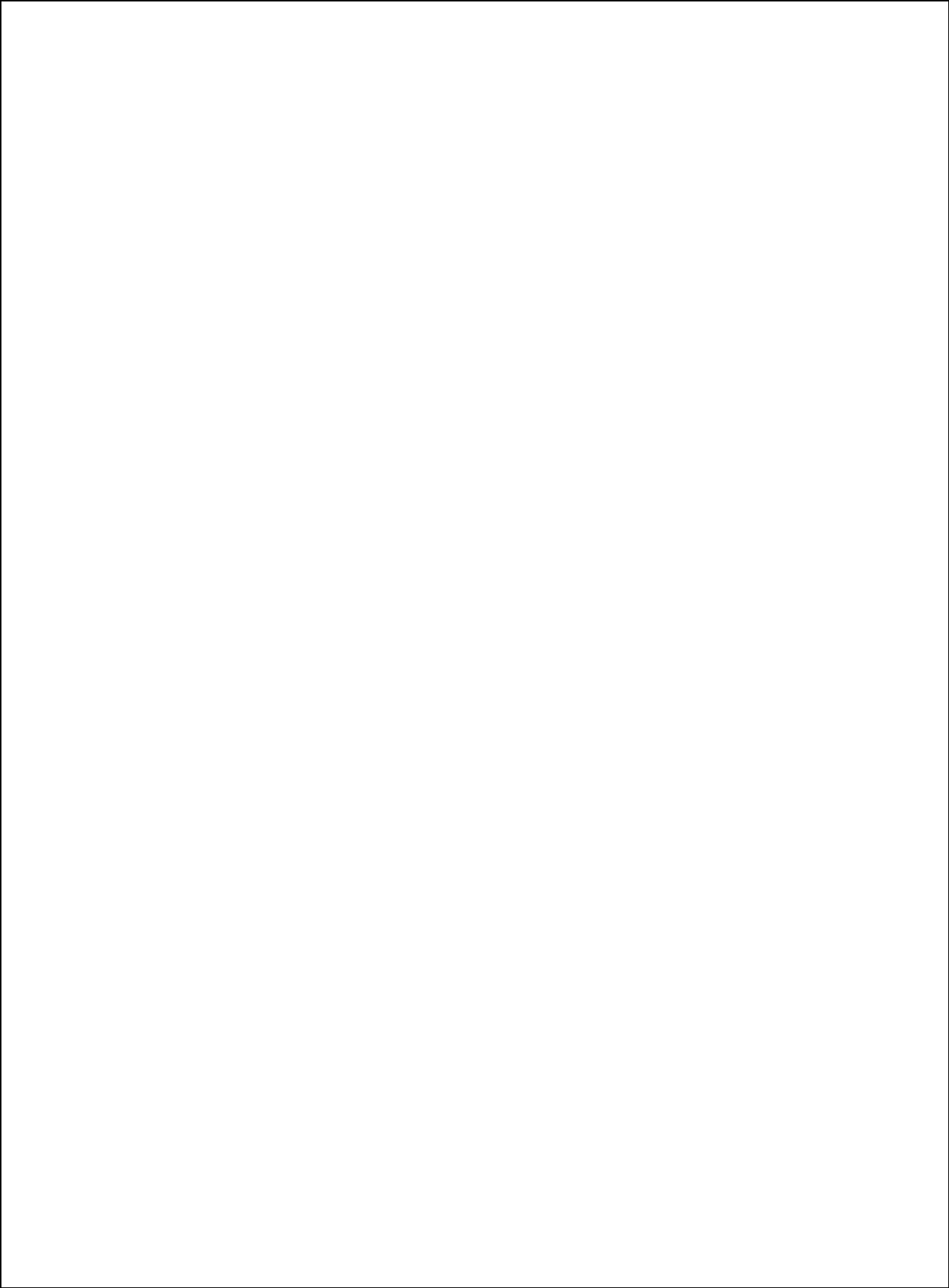
Acta Cytol. 2016;60: 154-60.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	72 campioni di lesioni portali epatiche
Test in studio	EUS-FNA
Standard di riferimento	Non disponibile
Condizione target	Definire con certezza la natura delle suddette lesioni

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere i metodi di selezione dei pazienti:</p> <p>Studio retrospettivo di 62 campioni consecutivi di lesioni epatiche portalì ottenute mediante EUS-FNA</p>			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
<p>Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting</p> <p>62 campioni consecutivi di lesioni epatiche portalì ottenute mediante EUS-FNA</p>			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione EUS-FNA : studio retrospettivo			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Nessuno			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

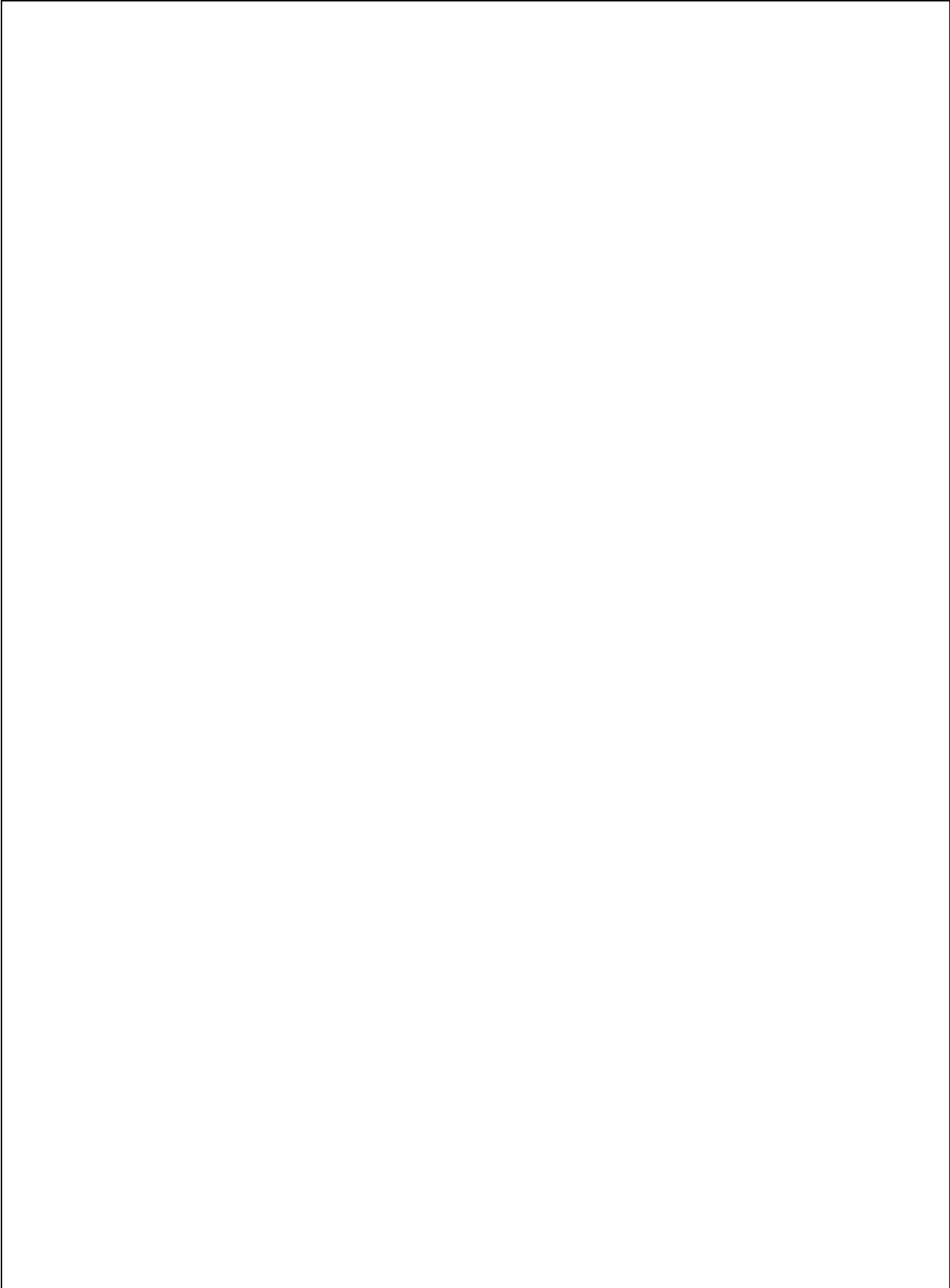
Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, et al. HPB (Oxford). 2011;13:356-60.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	191 pazienti candidati a chemioterapia prima di trapianto di fegato per CCA di cui 16 sottoposti a FNA transperitoneale
Test in studio	Effetti di FNA sulla diffusione metastatica da CCA. Analisi comparativa (test esatto di Fisher)
Standard di riferimento	Riscontro chirurgico di diffusione metastatica
Condizione target	Assenza di diffusione metastatica dopo esecuzione di biopsia

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Studio osservazionale			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting Pazienti affetti da CCA candidati a chemioterapia per CCA, prima di trapianto di fegato			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Studio osservazionale			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: Presenza di diffusione metastatica riscontrato durante esecuzione del trapianto epatico</p>			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso): nessuno</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture.

Lee YN, Moon JH, Choi HJ et al.

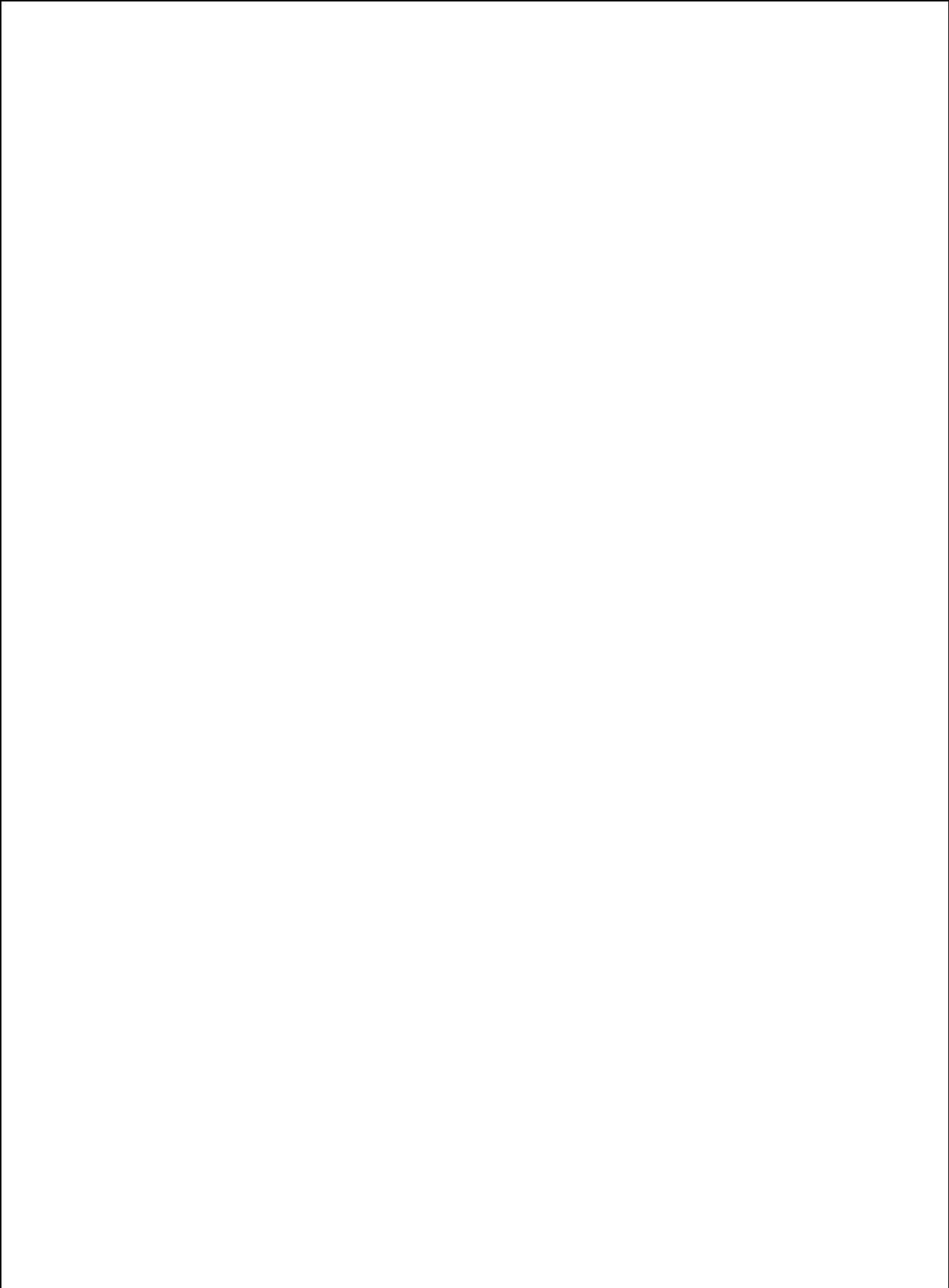
Cancer Med. 2017 03;6:582-90.

FASE 1. QUESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Pazienti*	178 pazienti con lesioni biliari sospette
Test in studio	Biopsia transpapillare CPRE guidata vs Biopsia EUS-guidata
Standard di riferimento	CPRE
Condizione target	Diagnosi di malignità delle lesioni sospette

*Setting, uso previsto del test in studio, presentazione clinica, eventuali test precedenti

FASE 2. DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LO STUDIO PRIMARIO



FASE 3. RISCHIO DI BIAS E CONSIDERAZIONI SULL'APPLICABILITÀ

QUADAS-2 è strutturato in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio viene valutato il rischio di bias e per i primi 3 anche l'applicabilità. Sono inclusi quesiti guida per orientare il giudizio sul rischio di bias.

DOMINIO 1. SELEZIONE DEI PAZIENTI			
A. Rischio di bias			
Descrivere i metodi di selezione dei pazienti: Studio prospettico			
È stato arruolato un campione consecutivo o casuale di pazienti?	Sì	No	Non chiaro
È stato evitato un disegno di studio caso-controllo?	Sì	No	Non chiaro
Lo studio ha evitato esclusioni di pazienti inappropriate?	Sì	No	Non chiaro
La selezione dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Descrivere i pazienti inclusi: test precedenti, presentazione clinica, uso previsto del test in studio e setting			
Sono stati inclusi pazienti con lesioni biliari sospette affetti con associati ittero e/o colangite			
Pazienti inclusi e setting di arruolamento potrebbero non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 2. TEST IN STUDIO (se i test in studio erano più di uno completare per ciascun test)			
A. Rischio di bias			
Descrivere il test in studio e le modalità di somministrazione e interpretazione: Comparazione dei dati effettuati mediante test esatto di Fisher o χ^2 e t-test			
I risultati del test in studio sono stati interpretati senza conoscere i risultati dello standard di riferimento?	Sì	No	Non chiaro
Il valore soglia eventualmente utilizzato è stato predefinito?	Sì	No	Non chiaro
L'esecuzione o l'interpretazione del test in studio potrebbe essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
Il test in studio, la sua esecuzione o interpretazione potrebbero differire dal quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 3. STANDARD DI RIFERIMENTO			
A. Rischio di bias			
Descrivere lo standard di riferimento e le modalità di somministrazione e interpretazione: CPRE con biopsia			
Lo standard di riferimento è adeguato per classificare correttamente la condizione target?	Sì	No	Non chiaro
I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza conoscere i risultati del test in studio?	Sì	No	Non chiaro
Lo standard di riferimento, la sua conduzione o interpretazione potrebbero essere fonte di bias?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro
B. Problemi di applicabilità			
La condizione target definita dallo standard di riferimento potrebbe non corrispondere al quesito della RS?	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

DOMINIO 4. FLUSSO E TIMING			
A. Rischio di bias			
<p>Descrivere tutti i pazienti che non ricevono il test in studio o lo standard di riferimento o che sono stati esclusi dalla tabella 2 x 2 (si veda il diagramma di flusso):</p>			
<p>Descrivere l'intervallo tra il test in studio e lo standard di riferimento, oltre a qualunque intervento somministrato:</p>			
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>L'intervallo temporale tra l'esecuzione del test in studio e dello standard di riferimento è adeguato? Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso standard di riferimento?</p>	Sì	No	Non chiaro
<p>Il flusso dei pazienti potrebbe essere fonte di bias?</p>	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio non chiaro

Checklist degli item da includere nel reporting di revisione sistematica o meta-analisi			
Sezione/Argomento	N° item	Item della checklist	Riportato a pagina n°
Titolo			
Titolo	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe	1
Abstract			
Abstract strutturato	2	Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica	3
Introduzione			
Razionale	3	Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note	3
Obiettivi	4	Esplicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio	na
Metodi			
Protocollo e registrazione	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione	na
Criteri di eleggibilità	6	Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow-up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni	na
Fonti di informazione	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata	na
Ricerca	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità	na
Selezione degli studi	9	Esplicitare il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi)	na
Processo di raccolta dati	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori	na
Caratteristica dei dati	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata.	na
Rischio di bias nei singoli studi	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati	na
Misure di sintesi	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. risk ratio, differenza tra medie).	3-12
Sintesi dei risultati	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I ²) per ciascuna meta-analisi	na
Rischio di bias tra gli studi	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi)	na
Analisi aggiuntive	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite	na
Risultati			
Selezione degli studi	17	Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step.	na
Caratteristiche degli studi	18	Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow-up) e fornire la citazione bibliografica	na
Rischio di bias negli studi	19	Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12).	na
Risultati dei singoli studi	20	Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot	3-12
Sintesi dei risultati	21	Riportare i risultati di ogni meta-analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza	na
Rischio di bias tra gli studi	22	Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15)	na
Analisi aggiuntive	23	Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni) (item 16)	na
Discussione			
Sintesi delle evidenze	24	Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es. professionisti sanitari, pazienti e policy-makers)	na
Limiti	25	Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias)	na
Conclusioni	26	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura	12
Finanziamento			

Fonti di finanziamento	27	Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica	na
------------------------	----	---	----

Horsley-Silva, J. L., Rodriguez, E. A., Franco, D. L. & Lindor, K. D. An update on cancer risk and surveillance in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int.* 37, 1103–1109 (2017).

Checklist degli item da includere nel reporting di revisione sistematica o meta-analisi			
Sezione/Argomento	N° item	Item della checklist	Riportato a pagina n°
Titolo			
Titolo	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe	1
Abstract			
Abstract strutturato	2	Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica	1
Introduzione			
Razionale	3	Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note	1-2
Obiettivi	4	Esplicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio	na
Metodi			
Protocollo e registrazione	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione	na
Criteri di eleggibilità	6	Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow-up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni	na
Fonti di informazione	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata	na
Ricerca	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità	na
Selezione degli studi	9	Esplicitare il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi)	na
Processo di raccolta dati	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori	na
Caratteristica dei dati	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata.	na
Rischio di bias nei singoli studi	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati	na
Misure di sintesi	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. risk ratio, differenza tra medie).	2-4
Sintesi dei risultati	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I ²) per ciascuna meta-analisi	na
Rischio di bias tra gli studi	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi)	na
Analisi aggiuntive	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite	na
Risultati			
Selezione degli studi	17	Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step.	na
Caratteristiche degli studi	18	Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow-up) e fornire la citazione bibliografica	4-5
Rischio di bias negli studi	19	Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12).	na
Risultati dei singoli studi	20	Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot	na
Sintesi dei risultati	21	Riportare i risultati di ogni meta-analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza	na
Rischio di bias tra gli studi	22	Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15)	na
Analisi aggiuntive	23	Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni) (item 16)	na
Discussione			
Sintesi delle evidenze	24	Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es.	1-5

		professionisti sanitari, pazienti e policy-makers)	
Limiti	25	Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias)	5
Conclusioni	26	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura	1-5
Finanziamento			
Fonti di finanziamento	27	Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica	5

Khaderi, S. A. & Sussman, N. L. Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). *Curr Gastroenterol Rep* 17, 17 (2015).

DIMENSIONE 1						
OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE						
1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
<p>Commenti</p>						
2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
<p>Commenti</p>						
3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
<p>Commenti</p>						

DIMENSIONE 2

COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE (*stakeholders*)

4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti

1 Disaccordo totale	2	3	4 ✗	5	6	7 Accordo totale
------------------------	---	---	--------	---	---	---------------------

Commenti

5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)

1 Disaccordo totale	2	3	4 ✗	5	6	7 Accordo totale
------------------------	---	---	--------	---	---	---------------------

Commenti

6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6 ✗	7 Accordo totale
------------------------	---	---	---	---	--------	---------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO

7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO (continua)

10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO (continua)

13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 4

CHIAREZZA ESPOSITIVA

15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	X	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 5

APPLICABILITÀ

18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	---------------------	----------------------------

Commenti

Appendice 5 - SCHEMA DI GRADING

Per la valutazione delle prove/evidenze relative all'efficacia clinica, in accordo con altre agenzie di salute pubblica produttrici di linee guida, è stata adottata la metodologia di *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* descritta e illustrata all'indirizzo <https://www.gradeworkinggroup.org>.

Diversamente da altri sistemi, GRADE non stabilisce un nesso lineare fra la qualità delle evidenze e la forza della raccomandazione, ma include nella formulazione della raccomandazione anche la valutazione del **rapporto fra benefici e danni dell'intervento e dei valori e delle preferenze dei pazienti e/o delle donne.**

GRADE categorizza la qualità delle evidenze in quattro livelli (Tabella A), sulla base della valutazione del disegno dello studio:

- negli **studi sperimentali** la qualità delle evidenze è elevata, ma può essere diminuita valutando – per ciascuno degli esiti considerati – aspetti relativi alla validità interna ed esterna dello studio;
- negli **studi osservazionali** la qualità delle evidenze è molto bassa, ma può essere aumentata valutando – per ciascuno degli esiti considerati – aspetti relativi alla dimensione dell'effetto.

GRADE formula raccomandazioni **forti** o **deboli** a favore o contro l'intervento preso in esame (Tabella B).

- La forza di una **raccomandazione a favore** esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti desiderabili di un intervento siano superiori agli effetti avversi.
- La forza di una **raccomandazione contro** esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti avversi di un intervento siano superiori agli effetti desiderabili.

Tabella A**Tabella B**

Qualità delle evidenze	Forza della Raccomandazione
evidenze di qualità elevata	Raccomandazione forte a favore
evidenze di qualità moderata	Raccomandazione debole a favore
evidenze di qualità bassa	Raccomandazione debole contro
evidenze di qualità molto bassa	Raccomandazione forte contro

Qualità dell'evidenza

ELEVATA è improbabile che altre ricerche cambino la confidenza nella stima dell'effetto;

MODERATA è probabile che nuove ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra confidenza della stima dell'effetto e potrebbero cambiare quanto stimato;

BASSA/MOLTO BASSA è probabile che nuove ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra confidenza della stima dell'effetto e che cambino quanto stimato. La stima dell'effetto è incerta.

Raccomandazione

FORTE fattori che influenzano la forza della raccomandazione inclusa la qualità dell'evidenza, gli esiti importanti per il paziente e i costi;

DEBOLE variabilità nelle preferenze e nel valore, o maggiore incertezza. La raccomandazione viene fatta con minor certezza, costi più elevati o consumo di risorse.

Appendice 6. Tabelle di sintesi delle evidenze

Domanda 1: La classificazione topografica del CCA in intraepatico, peri-ilare o distale (ICD-11) rispetto alla classificazione in CCA intraepatico o extraepatico (ICD-10) per la diagnosi corretta di CCA

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti affetti da CCA

Outcome: diagnosi definitiva

Bibliografia:

Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int* 2019;39 Suppl 1:19-31, doi: 10.1111/liv.14095. Epub 2019 Mar 24. Review
 Cardinale V. Classifications and misclassification in cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39:260-62, doi: 10.1111/liv.13998
 Walter D, Ferstl P, Waidmann O, et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39:316-23, doi: 10.1111/liv.13954
 Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z, et al. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification. *Dig Dis Sci* 2014; 59:3103-10, doi: 10.1007/s10620-014-3276-2. Epub 2014 Sep 10.
 Khan SA, Emadossady S, Ladeb NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012; 56:848-54, doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.015. Epub 2011 Dec 13.
 Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006; 21; 98:873-5.
 Wood R, Brewster DH, Fraser LA, et al. Do increases in mortality from intrahepatic cholangiocarcinoma reflect a genuine increase in risk? Insights from cancer registry data in Scotland. *Eur J Cancer* 2003; 39:2087-92
 Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37:806-13
 Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the 'cholangiocarcinoma' committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 60-5

Sensibilità	0.69 a 0.77
Specificità	0.92 a 1.00

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con CCA intraepatico, perilare e distale)	9 studi 599 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	non importante	0 a 0	⊕⊕⊕⊕ ALTA -
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati con intraepatico, perilare e distale)								0 a 0	
Veri negativi (pazienti senza CCA intraepatico, perilare, distale)	9 studi pazienti 326	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	non importante	90 a 1000	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi CCA intraepatico perilare e distale)								0 a 910	

Domanda 2: Dovrebbe l'utilizzo di un pannello di marcatori immunostochimici essere utilizzato per diagnosticare il CCA intraepatico dall'adenoma metastatico in casi sospetti?

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti affetti da CCA

Outcome: diagnosi definitiva

Bibliografia

Lau SK, Prakash S, Geller SA, et al. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. *HUM PATHOL* 2002; 33:1175-81.

Park JH, Kim JH. Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver. *Clin Mol Hepatol*. 2019; 25:12-20. doi: 10.3350/cmh.2018.0067. Epub 2018 Oct 5

Bhargava R, Dabbs DJ. Immunohistology of metastatic carcinoma of unknown primary site. In: Dabbs DJ, ed. *Diagnostic immunohistochemistry* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014:204-44

Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, et al. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:870-76

Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13:962-72

Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, et al. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:303-10

Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17:1392-99

Atlas of Liver Pathology: A Pattern-Based Approach First Edition, Wolters Kluwer Health; First edition (February 1, 2019).

Malouf G, Falissard B, Azoulay D, et al. Is histological diagnosis of primary liver carcinomas with fibrous stroma reproducible among experts? *J Clin Pathol* 2009; 62:519-24 doi: 10.1136/jcp.2008.062620. Epub 2009 Jan 20

Cong WM, Bu H, Chen J, et al. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer: 2015 update. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9279-87

Yan BC, Gong C, Song J, et al. Arginase-1: a new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1147-54

Wennerberg AE, Nalesnik MA, Coleman WB. Hepatocyte paraffin 1: a monoclonal antibody that reacts with hepatocytes and can be used for differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Pathol* 1993; 143:1050-54

Lugli A, Tornillo L, Mirlacher M, et al. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3940 tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 721-27

Morrison C, Marsh W Jr, Frankel WL. A comparison of CD10 to pCEA, MOC-31, and hepatocyte for the distinction of malignant tumors in the liver. *Mod Pathol* 2002; 15:1279-87

Chu PG, Ishizawa S, Wu E, et al. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10, and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26:978-88

Fan Z, van de Rijn M, Montgomery K, et al. Hep par 1 antibody stain for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: 676 tumors tested using tissue microarrays and conventional tissue sections. *Mod Pathol* 2003; 16:137-44

Nguyen T, Phillips D, Jain D, et al. Comparison of 5 immunohistochemical markers of hepatocellular differentiation for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:1028-34

Timek DT, Shi J, Liu H, et al. Arginase-1, HepPar-1, and gypican-3 are the most effective panel of markers in distinguishing hepatocellular carcinoma from metastatic tumor on fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:203-10

Kakar S, Muir T, Murphy LM, et al. Immunoreactivity of Hep par 1 in hepatic and extrahepatic tumors and its correlation with albumin in situ hybridization in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:361-66

Sensibilità	0.78-0.83
Specificità	0.9 -1.00

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	Ne degli studi (Ne di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con il CCA intraepatico dall'adenoma metastatico)	19 studi 140 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	serio	non importante	serio	0 a 0	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da il CCA intraepatico dall'adenoma metastatico)								0 a 0	

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri negativi (pazienti senza il CCA intraepatico dall'adenoma metastatico)	19 studi 0 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	serio	non importante	serio	90 a 1000	⊕⊕○○ BASSA -
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi il CCA intraepatico dall'adenoma metastatico)								0 a 910	

Domanda 3: Dovrebbe l'istologia convenzionale essere utilizzato per diagnosticare CCA intraepatico dal HCC in casi sospetti?

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti affetti da CCA

Outcome: diagnosi definitiva, sensibilità e specificità dell'istologia convenzionale

Bibliografia:

Lau SK, Prakash S, Geller SA, et al. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. *HUM PATHOL* 2002; 33:1175-81.
 Malouf G, Falissard B, Azoulay D, et al. Is histological diagnosis of primary liver carcinomas with fibrous stroma reproducible among experts? *J Clin Pathol* 2009; 62:519-24 doi: 10.1136/jcp.2008.062620. Epub 2009 Jan 20
 Yan BC, Gong C, Song J, et al. Arginase-1: a new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1147-54
 Wennerberg AE, Nalesnik MA, Coleman WB. Hepatocyte paraffin 1: a monoclonal antibody that reacts with hepatocytes and can be used for differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Pathol* 1993; 143:1050-54
 Lugli A, Tornillo L, Mirlacher M, et al. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3940 tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 721-27
 Morrison C, Marsh W Jr, Frankel WL. A comparison of CD10 to pCEA, MOC-31, and hepatocyte for the distinction of malignant tumors in the liver. *Mod Pathol* 2002; 15:1279-87
 Chu PG, Ishizawa S, Wu E, et al. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10, and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26:978-88
 Fan Z, van de Rijn M, Montgomery K, et al. Hep par 1 antibody stain for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: 676 tumors tested using tissue microarrays and conventional tissue sections. *Mod Pathol* 2003; 16:137-44
 Nguyen T, Phillips D, Jain D, et al. Comparison of 5 immunohistochemical markers of hepatocellular differentiation for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:1028-34
 Timek DT, Shi J, Liu H, et al. Arginase-1, HepPar-1, and glypican-3 are the most effective panel of markers in distinguishing hepatocellular carcinoma from

Sensibilità	0.72 a 0.77
Specificità	0.96 a 1.00

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested probabilità pre-test di 0%	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione		
Veri positivi (pazienti con CCA intraepatico dal HCC)	10 studi 67 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	non importante	0 a 0	⊕⊕○○ BASSA -
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da CCA intraepatico dal HCC)								0 a 0	
Veri negativi (pazienti senza CCA intraepatico dal HCC)	0 studi pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	non importante	90 a 1000	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi)								0 a 910	

Esito	Nº degli studi (Nº di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested probabilità pre-test di 0%	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione		
CCA intraepatico dal HCC)									

Domanda 4: La profilazione genomica o l'analisi completa delle mutazioni genetiche note rispetto alla non esecuzione per gestione clinica dei pz con CCA

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti affetti da CCA

Outcome: prognosi, allocazione per trattamento a bersaglio molecolare

Bibliografia:

Wang T, Drill E, Vakiani E, et al. Distinct histomorphological features are associated with IDH1 mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2019; 91:19-25

Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 4154-61

Nakamura H, Aray Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47:1003-10

Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43:1552-58 doi:10.1016/j.humpath.2011.12.007

Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012; 17:72-9 doi:10.1634/theoncologist.2011-0386

Goeppert B, Folseraas T, Roessler S, et al. Genomic characterization of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis reveals novel therapeutic opportunities. *Hepatology* 2020; 10. doi: 10.1002/hep.31110

Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2014;45:1630-8.

Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013;144:829-40.

Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *CancerMetastasis Rev*. 2015; 34(1):157-64.

Sensibilità	0.7-0.76
Specificità	0.82-0.85

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con CCA)	9 studi 40	osservazionali	non importante	Serio	non importante	non importante	serio	0 (0 a 0)	-⊕⊕○○ BASSA -
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da CCA)	60 pazienti						0 (0 a 0)		
Veri negativi (pazienti senza CCA)	9 studi pazienti	osservazionali	non importante	Serio	non importante	non importante	serio	0 (0 a 0)	-
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi CCA)							1000 (1000 a 1000)		

Domanda 5: È l'esecuzione periodica di ecografia addominale, TC o RMN + CPRM combinata con il dosaggio del CA19-9 sierico, una strategia efficace per la diagnosi di CCA in pazienti con CSP e malattia clinicamente stabile?

Setting: diagnostico (imaging)

Popolazione: pazienti affetti da CSP stabile

Outcome: diagnosi precoce

Bibliografia

Vinnitskaya EV, Abdulkhakov SR, Abdurakhmanov DT, et al. Important problems in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (based on the Russian consensus on diagnosis and treatment autoimmune hepatitis. Moscow, 2018). Ter Arkh. 2019 17;91:9-15.

Ehken H, Schramm C. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma: pathogenesis and modes of diagnostics. Dig Dis. 2013;31:118-25.

Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn Det al, M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J. Hepatol. 2017; 67: 1298–1323.

Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis as a Premalignant Biliary Tract Disease: Surveillance and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:2152-65.

Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis 2018. Hepatology. 2018 Jun;67(6):2338-2351.

Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2011; 54:1842-1852.

Kitayakara T & Chapman RW. Chemoprevention and screening in primary sclerosing cholangitis. Postgrad Med J 2008; 84, 228–237.

Khaderi SA, Sussman NL Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). 2015 Apr;17(4):17.

Horsley-Silva JL, Rodriguez EA, Franco DL et al. An update on cancer risk and surveillance in primary sclerosing cholangitis. Liver Int 2017; 37: 1103–1109.

Bonato G, Cristoferi L, Strazzabosco M et al. Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis - A Continuing Threat. Digestive Diseases 2015; 33: 140–148.

Fung BM, Lindor, KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. World J Gastroenterol 2019; 25:659–671.

Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2008; 48:1106–1117. [PubMed: 18785620]

Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, Pereira SP. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: A 25-year single-centre experience. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24:1051–1058

Sensibilità	0.68-0.78
Specificità	0.65-0.73

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con il CCA)	11 studi pazienti 98	Osservazionali	serio	non importante	non importante	non importante	serio	0 (0 a 0)	-⊕⊕○○ BASSA -
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da il CCA)	129						0 (0 a 0)		
Veri negativi (pazienti senza il CCA)	11 studi pazienti	Osservazionali	serio	non importante	non importante	non importante	serio	0 (0 a 0)	-

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre- test di 0%	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi il CCA)								1000 (1000 a 1000)	

Domanda 6: È l'esecuzione di ecografia addominale periodica, di TC o della RMN/CPRM, combinata con il dosaggio sierico del Ca19-9 una strategia efficace per la diagnosi precoce del CCA in pazienti adulti con malattia epatica fibropolicistica?

Setting: diagnostico (imaging)

Popolazione: pazienti adulti con malattia epatica fibropolicistica

Outcome: diagnosi precoce

Bibliografia

Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54:580-7.

Mabrut JY, Partensky C, Jaeck D, et al. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study. Ann. Surg. 2007. Ann Surg. 2007;246:236-45.

Sensibilità	0.56-0.67
Specificità	0.63-0.72

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con CCA)	2 studi pazienti 223	Osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	molto serio	0 (0 a 0)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da CCA)	154							0 (0 a 0)	
Veri negativi (pazienti senza CCA)	2 studi pazienti	osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	molto serio	0 (0 a 0)	-
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi CCA)								1000 (1000 a 1000)	

Domanda 7: Colectomia profilattica con escissione del dotto biliare rispetto alla non esecuzione per prevenire CCA nei pz con PBM

Setting: prevenzione di CCA

Popolazione: pazienti con malgiunzione bilio-pancreatica (PBM)

Outcome: profilassi primaria

Bibliografia:

Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, et al. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394:159–69.

Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, et al. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20:472–80.

Takeshita N, Ota T, Yamamoto M. Forty-year experience with flow diversion surgery for patients with congenital choledochal cysts with pancreaticobiliary maljunction at a single institution. *Ann Surg.* 2011; 254:1050–53.

Tsuchida A, Itoi T, Endo M, et al. Pathological features and surgical outcome of pancreaticobiliary maljunction without dilatation of the extrahepatic bile duct. *Oncol Rep.* 2004; 11:269–76.

Ohuchida J, Chijiwa K, Hiyoshi M, et al. Long-term results of treatment for pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation. *Arch Surg.* 2006; 141:1066–70.

Ando H, Ito T, Nagaya M, et al. Pancreaticobiliary maljunction without choledochal cysts in infants and children: clinical features and surgical therapy. *J Pediatr Surg.* 1995; 30:1658–62.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza delle evidenze	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	colectomia profilattica con escissione del dotto biliare	alla non esecuzione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
profilassi primaria mediante chirurgia												
6	studi osservazionali	serio	serio	non importante	serio		332/404 (82.2%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

Domanda 8: La resezione epatica rispetto alla non esecuzione per prevenire iCCA nei pazienti con epatoliti

Setting: prevenzione di CCA

Popolazione: pazienti con epatoliti

Outcome: profilassi primaria

Bibliografia:

Kim HJ, Kim JS, Joo MK, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. World J Gastroenterol. 2015;21:13418-31.

Cheon YK, Cho YD, Moon JH, et al. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. Surgery 2009; 146:843-853

Kim HJ, Kim JS, Suh SJ, et al. Cholangiocarcinoma Risk as Long-term Outcome After Hepatic Resection in the Hepatolithiasis Patients. World J Surg 2015; 39: 1537-1542

Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, et al. Hepatolithiasis: analysis of Japanese nationwide surveys over a period of 40 years. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; 21: 617-622

Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Hepatic resection for primary hepatolithiasis: a single-center Western experience. J Am Coll Surg 2012; 215: 622-626

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza delle evidenze	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la resezione epatica	alla non esecuzione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
profilassi primaria mediante chirurgia												
5	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		23/266 (8.6%)	-	-	-	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Domanda 9: Dovrebbero le indagini radiologiche essere utilizzate per diagnosticare accuratamente l'ICCA in casi sospetti?

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti con sospetto di CCA

Outcome: diagnosi mediante metodiche non invasive

Hamaoka M, Kozaka K, Matsui O, et al. Early detection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jpn J Radiol.* 2019;37:669-684

Galassi, M, Iavarone M, Rossi S et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int* 2013; 33:771-779

Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018; 289: 816-830

Vilana, R, Forner A, Bianchi L et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010; 51:2020-2029

Wildner D, Bernatik D, Greis C et al. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients - early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med* 2015; 36:132-139

Terzi E, Iavarone M, Pompili M et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol* 2018; 68:485-492

CEUS-LI-RADS, A. C. o. R. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/CEUS-LIRADS-2017-Core.pdf?la=en>, 2017).

Fujita N, Asayama Y, Nishie A, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT - Correlation with clinicopathological findings. *Eur Radiol.* 2017;27:498-506

Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern--correlation with clinicopathologic findings. *Radiology.* 2011;260:148-57.

Choi JY, Kim MJ, Lee JM, et al. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1448-57.

Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, et al. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013 ;58:1188-93 CT

Kim SJ, Lee JM, Han JK, et al. Peripheral mass-forming cholangiocarcinoma in cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Dec;189(6):1428-34.

Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009;50:791-8.

Choi SY, Kim YK, Min JH, et al. Added value of ancillary imaging features for differentiating scirrhous hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma on gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* 2018;28:2549-2560

Chong DQ, Zhu AX. The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets. *Oncotarget.* 2016; 19;7:46750-46767

Chong YS, Kim YK, Lee MW, et al. Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Clin Radiol.* 2012 Aug;67(8):766-73.

Kim YJ, Yun M, Lee WJ, et al. Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1467-72

Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71:115-129.

Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging.* 2004 Sep-Oct;29(5):548-57

Sensibilità	0.91 (95% CI: 0.90 a 0.93)
Specificità	0.51 (95% CI: 0.46 a 0.56)

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con accuratamente l'iCCA)	18 studi 2566 pazienti		non importante	serio	non importante	non importante	serio	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BASSA -
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da accuratamente l'iCCA)								0 (0 a 0)	
Veri negativi (pazienti senza accuratamente l'iCCA)	18 studi 1 pazienti		non importante	serio	non importante	non importante	serio	513 (464 a 564)	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi accuratamente l'iCCA)								487 (436 a 536)	

Domanda 10: Dovrebbe la RM con mdc + CPRM essere utilizzato per diagnosticare diagnosi di malignità e estensione di malattia in soggetti con evidenza di ostruzione biliare?

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti con evidenza di ostruzione biliare

Outcome: diagnosi

Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *AbdomImaging*. 2004 Sep-Oct;29(5):548-57

Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology*. 2004 Oct;233(1):234-40.

Sugita R. Magnetic resonance evaluations of biliary malignancy and condition at high-risk for biliary malignancy: Current status. *World J Hepatol*. 2013 Dec 27;5(12):654-65.

Domagk D, Wessling J, Reimer P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol*. 2004 Sep;99(9):1684-9.

Gorycki T, Studniarek M. Bile Duct Strictures Caused by Solid Masses: MR in Differential Diagnosis and as a Prognostic Tool to Plan the Endoscopic Treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:729279.

Kim JY, Lee JM, Han JK, et al. Contrast-enhanced MRI combined with MR cholangiopancreatography for the evaluation of patients with biliary strictures: differentiation of malignant from benign bile duct strictures. *J MagnReson Imaging*. 2007;26:304-12.

Park HJ, Kim SH, Jang KM, et al. The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures. *Eur Radiol*. 2014;24:947-58.

Yu XR, Huang WY, Zhang BY, et al. Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP. *Clin Radiol*. 2014;69:567-73.

Lee WJ, Lim HK, Jang KM et al. Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnoses. *Radiographics*. 2001;21 Spec No:S97-S116.

Sensibilità	0.81 a 1.00
Specificità	0.70 a 1.00

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	Ne degli studi (Ne di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con diagnosi di malignità e estensione di malattia)	9 studi 277 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	molto serio	non importante	serio	0 a 0	⊕⊕○○ BASSA -
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da diagnosi di malignità e estensione di malattia)								0 a 0	
Veri negativi (pazienti senza diagnosi di malignità e estensione di malattia)	9 studi 23 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	molto serio	non importante	serio	700 a 1000	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi diagnosi di malignità e estensione di malattia)								0 a 300	

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
estensione di malattia)									

Domanda 11: Dovrebbe EUS FNAB essere utilizzato per diagnosticare CCA in pazienti che hanno già investigato l'ostruzione peri-ilare con la RM con mdc+CPRM?

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti con ostruzione peri-ilare alla RM con mdc+CPRM

Outcome: diagnosi

El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy*. 2013;45:883-9. Retrospectivo 61 CCA

Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, et al. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)*. 2011;13:356-60. 6 CCA/10 no CCA

Onda S, Ogura T, Kurisu Y et al. EUS-guided FNA for biliary disease as first-line modality to obtain histological evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:302-12. 37 CCA 47 no CCA

De Moura DTH, de Moura EGH, Matuguma SE et al. EUS-FNA versus ERCP for tissue diagnosis of suspect malignant biliary strictures: a prospective comparative study. *Endosc Int Open*. 2018;6:E769-E77. 47 CCA 3 no CCA

Gleeson FC, Rajan E, Levy MJ, et al. EUS-guided FNA of regional lymph nodes in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:438-43. 47 CCA

Lee YN, Moon JH, Choi HJ et al. Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture. *Cancer Med*. 2017 03;6:582-90. 26 CCA 7 no CCA

Moura DTH, de Moura EGH, Matuguma SE, Dos Santos ME, Moura ETH, Baracat FI, Artifon E, Cheng S, Bernardo WM, Chacon D, Tanigawa R, Jukemura J. EUS-FNA versus ERCP for tissue diagnosis of suspect malignant biliary strictures: a prospective comparative study. *Endosc Int Open*. 2018 Jun;6(6):E769-E777. doi: 10.1055/s-0043-123186. Epub 2018 Jun 5. PubMed PMID: 29876515; PubMed Central PMCID: PMC5988546. 47 CCA, 3 no CCA

Lee YN, Moon JH, Choi HJ et al. Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy*. 2019 01;51:50-59. 27 CCA


Jo JH, Cho CM, Jun JH, et al. Same-session endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: A multicenter experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 34:799-805. 133 CCA 130 no CCA

Jones K, Biederman L, Draganova-Tacheva R, et al. Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology of Porta Hepatis Lesions: A Retrospective Study. *Acta Cytol*. 2016;60: 154-60. 8 CCA 5 no CCA

Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:249-73.

Sensibilità	0.80 (95% CI: 0.70 a 1.00)
Specificità	0.79 (95% CI: 0.71 a 0.94)

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.01%	
Veri positivi (pazienti con CCA)	11 studi 438 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio	non importante	serio	non importante	0 (0 a 0)	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da CCA)								0 (0 a 0)	
Veri negativi (pazienti senza CCA)	11 studi 205 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio	non importante	serio	non importante	790 (710 a 940)	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi CCA)								210 (60 a 290)	

Domanda 12: Dovrebbe CPRE con brushing essere utilizzato per diagnosticare il colangiocarcinoma in pazienti nei quali l'EUS con FNA A/B non è diagnostica?

Setting: diagnostico (CCA)

Popolazione: pazienti con EUS con FNA A/B non diagnostica

Outcome: diagnosi

Bibliografia:

Behary J, Keegan M, Craig PI. The interobserver agreement of optical features used to differentiate benign from neoplastic biliary lesions assessed at balloon-assisted cholangioscopy. *J GastroenterolHepatol.* 2019;34:595-602.

Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Kim HK, Lee HW, Lee TH, Choi MH, Cha SW, Cho YD, Park SH. Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy.* 2019 Jan;51(1):50-59. doi: 10.1055/a-0645-1395. Epub 2018 Sep 5. PubMed PMID: 30184609

Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *GastrointestEndosc.* 2005;62:374-82.

Tischendorf JJ, Krüger M, Trautwein C, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2006;38:665–9.

Itoi T, Osanai M, Igarashi Y et al. Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. *ClinGastroenterolHepatol.* 2010;8:934-8.

Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, et al. Peroral cholangioscopy (POC) using a disposable steerable single operator catheter for biliary stone therapy and assessment of indeterminate strictures - a multi-center experience using SPYGLASS. *GastrointestEndosc* 2009;69:AB264–5.

Kurland J, Ozden N, Lee S-H, et al. Assessment of SPYGLASS direct visualization system for cholangioscopy and pancreatoscopy in 102 consecutive patients. *GastrointestEndosc* 2009;69:AB273.

Kalaitzakis E, Webster GJ, Oppong KW, et al. Diagnostic and therapeutic utility of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary lesions and bile duct stones. *Eur J GastroenterolHepatol.* 2012;24:656-64.

Azeem N, Gostout CJ, Knipschild M, et al. Cholangioscopy with narrow-band imaging in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ERCP. *GastrointestEndosc.* 2014;79:773-79.e2.

Varadarajulu S, Bang JY, Hasan MK, et al. Improving the diagnostic yield of single-operator cholangioscopy-guided biopsy of indeterminate biliary strictures: ROSE to the rescue? (with video). *GastrointestEndosc.* 2016;84:681-7.

Kalaitzakis E, Sturgess R, Kaltsidis H, et al. Diagnostic utility of single-user peroral cholangioscopy in sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:1237-44.

De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007;245:755-62.

Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, Navaneethan U. Cost utility of ERCP-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *GastrointestEndosc.* 2017;85(4):773-781.

Eccles J, Thiesen A, Sandha G. Single-operator cholangioscopy for diagnosis of cholangioadenoma (bile duct adenoma) and its potential impact on surgical management. *Endosc Int Open.* 2018;6:E1312-E16.

Pereira P, Vilas-Boas F, Peixoto A, et al. How SpyGlass™ May Impact Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Practice and Patient Management. *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25:132-37.

Ogawa T, Ito K, Koshita S et al. Usefulness of cholangioscopic-guided mapping biopsy using SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. *Endosc Int Open*. 2018;6:E199-E204.


Urban O, Evinová E, Fojtík P et al. Digital cholangioscopy: the diagnostic yield and impact on management of patients with biliary stricture. *Scand J Gastroenterol*. 2018 2018;53:1364-67.

Majeed A, Castedal M, Amelo U et al. Optimizing the detection of biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis before liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:56-63.

Lenze F, Bokemeyer A, Gross D et al. Safety, diagnostic accuracy and therapeutic efficacy of digital single-operator cholangioscopy. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:902-09.

Sensibilità	0.83 (95% CI: 0.59 a 1.00)
Specificità	0.88 (95% CI: 0.72 a 1.00)

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con Colangiocarcinoma)	19 studi 478 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio	non importante	serio	non importante	0 (0 a 0)	 BASSA - -
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da Colangiocarcinoma)								0 (0 a 0)	
Veri negativi (pazienti senza Colangiocarcinoma)	19 studi 213 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio	non importante	serio	non importante	880 (720 a 1000)	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi Colangiocarcinoma)								120 (0 a 280)	

Domanda 13: È l'ottava edizione di AJCC il sistema di stadiazione più accurato per predire la sopravvivenza e per la valutazione pre-chirurgica dei pazienti con iCCA e pCCA?

Setting: diagnosi e stadiazione

Popolazione: pazienti con CCA

Outcome: sopravvivenza

Bibliografia:

Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-99.

Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology.* 2016 10;64:1178-88. 81 CCA

Li Y, Tang C, Zhao B, et al. Redefining the T1 category of the 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for intrahepatic cholangiocarcinoma: A SEER database analysis. *Oncol Lett.* 2020;19:527-32. 407 pz con iCCA (199 stadio 1A e 208 stadio 1B)

Raouf M, Dumitra S, Ituarte PHG et al. Development and Validation of a Prognostic Score for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surg.* 2017 05;152:e170117.

Hahn F, Müller L, Mähringer-Kunz A et al. Risk prediction in intrahepatic cholangiocarcinoma: Direct comparison of the MEGNA score and the 8th edition of the UICC/AJCC Cancer staging system. *PLoS One.* 2020;15:e0228501.

Chaiteerakij R, Hamsen WS, Marrero CR et al. A new clinically based staging system for perihilar cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1881-90.

Laoveeravat P, Jaruvongvanich V, Wongjarupong N et al. Outcome and validation of a new clinically based staging system for predicting survival of perihilar cholangiocarcinoma patients. *JGH Open.* 2017;1:56-61.

Kang SH, Hwang S, Lee YJ et al. Prognostic comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:240-48.

Kim Y, Moris DP, Zhang XF et al. Evaluation of the 8th edition American Joint Commission on Cancer (AJCC) staging system for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Surg Oncol.* 2017;116:643-50.

Spolverato G, Bagante F, Weiss M et al. Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2017;115:696-703.

Meng ZW, Pan W, Hong HJ. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma and the eighth edition of AJCC/UICC TNM staging system. *Oncotarget.* 2017 Sep 15;8(60):101165-101174.

Cheng Z, Lei Z, Shen F et al. Coming of a precision era of the staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer Lett.* 2019; 460: 10-17.

Makoto U, Chigusa M, Masafumi I, et al. A Review of Changes to and Clinical Implications of the Eighth TNM Classification of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49 (12), 1073-1082

Lee JW, Lee JH, Park Y, Lee W et al. Prognostic Predictability of American Joint Committee on Cancer 8th Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma: Limited Improvement Compared with the 7th Staging System. *Cancer Res Treat.* 2020, doi: 10.4143/crt.2020.023. [Epub ahead of print]

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Al non utilizzo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)			
						l'ottava edizione di AJCC il sistema di stadiazione più accurato per predire la sopravvivenza e per la valutazione pre-chirurgica dei pazienti con iCCA e pCCA						

implementazione dell'accuratezza nella stadiazione della neoplasia (sopravvivenza e stadiazione prechirurgica)

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ottava edizione di AJCC il sistema di stadiazione più accurato per predire la sopravvivenza e per la valutazione pre-chirurgica dei pazienti con iCCA e pCCA	Al non utilizzo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		1527	-	-	-	⊕○○○ BASSA	IMPORTANTE

Domanda 14: È la PET/TC più accurata della TC convenzionale o della RM, nell'identificazione delle metastasi linfonodali?

Setting: diagnostico

Popolazione: pazienti con CCA metastatico

Outcome: identificazione di metastasi linfonodale, stadiazione

Bibliografia:

Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*. 2008; 206:57-65. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002

Kim EE. Targeted molecular imaging. *J Radiol*. 2003; 4:201-10

Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2006; 45:43-50. doi: 10.1016/j.jhep.2006.03.009.

Lee Y, Yoo IR, Boo SH, et al. The Role of F-18 FDG PET/CT in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 51:69-78. doi: 10.1007/s13139-016-0440-y

Jiang L, Tan H, Panje CM, et al. Role of 18F-FDG PET/CT Imaging in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2016;41:1-7

Park TG, Yu YD, Park BJ, et al. Implication of lymph node metastasis detected on 18F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2014; 39:1-7

Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:95-111, doi:10.1038/nrclinonc.2017.157

Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:115-129.

Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:90-97

Kim JY, Kim MH, Lee TY, Hwang CY, Kim JS, Yun SC, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1145-1151.

Kitajima K, Murakami K, Kanegae K, Tamaki N, Kaneta T, Fukuda H, et al. Clinical impact of whole body FDG-PET for recurrent biliary cancer: a multicenter study. *Ann Nucl Med* 2009;23:709-715 50 PZ, 8/10 LINF (80%)

Jadvar H, Henderson RW, Conti PS. [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography: computed tomography in recurrent and metastatic cholangiocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:223-228.

Kobayashi S, Nagano H, Hoshino H, Wada H, Marubashi S, Eguchi H, et al. Diagnostic value of FDG-PET for lymph node metastasis and outcome of surgery for biliary cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:223-229.

Ramos-Font C, Gomez RM, Rodriguez-Fernandez A, Sanchez SR, Llamas Elvira JM. Positron tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the preoperative evaluation of gall bladder lesions suspicious of malignancy. Diagnostic utility and clinical impact. *Rev Esp Med Nucl* 2011;30:267-275.

Ramos-Font C, Gomez-Rio M, Rodriguez-Fernandez A, Jimenez-Heffernan A, Sanchez SR, et al. Ability of FDG-PET/CT in the detection of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2014;109:218-224

Cheng MF, Wang HP, Tien YW, Liu KL, Yen RF, Tzen KY, et al. Usefulness of PET/CT for the differentiation and characterization of periampullary lesions. *Clin Nucl Med* 2013;38:703-708. L

Gu XJ, Wang BF, Liu R. Application of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012;92:1409-1412.

Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kato C, Nambu T, Nobuta A, et al. Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1047-1054.

Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Seo S, Nakamoto Y, Narita M, et al. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with extrahepatic bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:39-46

Li J, Kuehl H, Grabellus F, Muller SP, Radunz S, Antoch G, et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by dual-modality PET/CT. *J Surg Oncol* 2008;98:438-443

Ma KW, Cheung TT, She WH, Chok KSH, Chan ACY, Dai WC, et al. Diagnostic and prognostic role of 18-FDG PET/CT in the management of resectable biliary tract cancer. *World J Surg* 2018;42:823-834

Ruys AT, Bennink RJ, van Westreenen HL, Engelbrecht MR, Busch OR, Gouma DJ, et al. FDG-positron emission tomography/computed tomography and standardized uptake value in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011;13:256-262.

Seo S, Hatano E, Higashi T, Nakajima A, Nakamoto Y, Tada M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node metastasis, P-glycoprotein expression, and recurrence after resection in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2008;143:769-777.

Sensibilità	0.79-0.92
Specificità	0.65-0.87

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	Ne degli studi (Ne di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione		
Veri positivi (pazienti con metastasi linfonodali da CCA)	22 studi pazienti 860	osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	serio	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERATA
Falsi negativi							0 (0 a 0)		

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
(pazienti erroneamente classificati come non affetti da metastasi linfonodali da CCA)	79								
Veri negativi (pazienti senza metastasi linfonodali da CCA)	11 studi pazienti	osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	serio	0 (0 a 0)	-
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi metastasi linfonodali da CCA)								1000 (1000 a 1000)	

Domanda 15: Dovrebbe lo staging laparoscopico preoperatorio essere utilizzato per diagnosticare metastasi a distanza in CCA?

Setting: diagnostico (CCA metastatico)

Popolazione: pazienti affetti da colangiocarcinoma

Outcome: identificazione pazienti non resecabili chirurgicamente

Bibliografia:

Weber SM, Libero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015; 17:669-80, doi:10.1111/hpb.12441

Goere D, Waghlikar GD, Pessaux P, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc*. 2006; 20:721–25

D'Angelica M, Fong Y, Weber S, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:183–9

RuysAT, Busch OR, Gouma DJ, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:2647-53

Bird N, Elmasry M, Jones R et al. Role of Staging Laparoscopy in the Stratification of Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2017; 104:418-25

Coelen RJ, Anthony T Ruys , Marc G H Besselink, et al. Diagnostic accuracy of staging laparoscopy for detecting metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2016; 30:4163-73

Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg*. 2002; 235:392–9

Tilleman EH, De Castro SM, Busch OR, et al. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6:426–30

Barrow AD, Garcea G, Berry DP, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma in 100 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398:983–88

Connor S, Barron E, Wigmore SJ, et al. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J GastrointestSurg*. 2005; 9:476–80

Russolillo N, D'Eletto M, Langella S, et al. Role of laparoscopic ultrasound during diagnostic laparoscopy for proximal biliary cancers: a single series of 100 patients. *SurgEndosc*. 2016; 30:1212-8

Ratti F, Cipriani F, Ferla F, et al. Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *World J Surg*. 2013; 37:1388–96

Rodgers MS, Windsor JA, Koea JB, et al. Laparoscopic staging of upper gastrointestinal malignancy. *ANZ J Surg*. 2003; 73:806–10

Silva MA, Tekin K, Aytakin F, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: a 10-year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:533–39

Sensibilità	0.44 (95% CI: 0.25 a 0.62)
Specificità	-- (95% CI: -- a --)

Prevalenza	1%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%	
Veri positivi (pazienti con metastasi a distanza)	14 studi 882 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio	non importante	non importante	serio	non importante	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da metastasi a distanza)								0 (0 a 0)	
Veri negativi (pazienti senza metastasi a distanza)	14 studi 760 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	non importante	serio	non importante	0 (0 a 0)	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi metastasi a distanza)								1000 (1000 a 1000)	

Domanda 16: La resezione R0 rispetto alle resezioni R1/R2 per ottenere una prognosi migliore

Setting: terapeutico (chirurgia resettiva per CCA)

Popolazione: pazienti affetti da CCA

Outcome: sopravvivenza

Bibliografia:

Ma KW, Cheung TT, She WH, et al. The Effect of Wide Resection Margin in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Single-Center Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4133
 Gomez D, Patel PB, Lacasia-Purroy C, et al. Impact of specialized multi-disciplinary approach and an integrated pathway on outcomes in hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40:77-84, 42
 Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of Surgical Margins on Outcome in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Study by the AFC-IHCC-2009 Study Group. *Ann Surg*. 2011; 254:824-29,
 Scheuermann U, Kathes JM, Heise M, et al. Comparison of Resection and Transarterial Chemoembolisation in the Treatment of Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma--A Single-Center Experience. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39, 593-600 95
 Spolverato G, Maqsood H, Vitale A, et al. Readmission After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Multi-Institutional Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:1334-41
 Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:2787-94 59
 Sahara K, Tsilimigras DI, Mehta R, et al. A novel online prognostic tool to predict long-term survival after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: The "metro-ticket" paradigm. *J SurgOncol*. 2019;120: 223-30
 Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2016;27: v28-v37
 Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar Cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015; 17:691-9

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la resezione R0	alle resezioni R1/R2	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza												
11	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		589/814	43/344	non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Domanda 17: Linfadenectomia regionale rispetto a altro per migliorare l'outcome sopravvivenza

Setting: terapeutico (efficacia del trattamento di linfadenectomia regionale)

Popolazione: pazienti affetti da CCA

Outcome: sopravvivenza

Bibliografia:

Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System. J Gastrointest Surg. 2018; 22:52-9 L

De Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment. J Clin Oncol 2011; 29:3140-5

Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Oncologic Impact of Lymph Node Dissection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Propensity Score-Matched Study. J Gastrointest Surg. 2019; 23:538-44

Bagante F, Gani F, Spolverato G, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognosis of Patients Who Did Not Undergo Lymphadenectomy. J Am Coll Surg. 2015; 221:1031-40

Wu L, Tsilimigras DI, Paredes AZ, et al. Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the USA: Facility Type is Associated with Margin Status, Use of Lymphadenectomy and Overall Survival. World J Surg. 2019; 43:1777-87

Sahara K, Tsilimigras DI, Merath K, et al. Therapeutic Index Associated with Lymphadenectomy Among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Which Patients Benefit the Most from Nodal Evaluation? Ann Surg Oncol. 2019; 26:2959-68

Mao K, Liu J, Sun J, et al. Patterns and Prognostic Value of Lymph Node Dissection for Resected Perihilar Cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2016; 31:417-26

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza delle evidenze	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	linfadenectomia regionale	altro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza												
7	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		793/1699 (46.7%)		HR 1.90 (1.40 a 3.16)	2 meno per 1.000 (da 3 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Domanda 18: L'embolizzazione della vena porta rispetto a non eseguire l'embolizzazione della vena porta in pazienti da sottoporre a resezione epatica con volume epatico residuo insufficiente (FLRV/BW <0,5%)

Setting: terapeutico (efficacia della terapia embolizzante)

Popolazione: pazienti con pCCA e iCCA, senza ittero o cirrosi

Outcome: mortalità postoperatoria

Bibliografia:

Anaya DA, Blazer DG, Abdalla EK. Strategies for resection using portal vein embolization: hepatocellular carcinoma and hilar cholangiocarcinoma. *Semin InterventRadiol.* 2008; 25:110-22

Orcutt ST, Kobayashi K, Sultenfuss M, et al. Portal vein embolization as an oncological strategy prior to major hepatic resection: anatomic, surgical, and technical considerations. *Front Surg.* 2016; 3:14

Olthof, P.B., Aldrighetti, L., Alkhanov, R. et al. Portal Vein Embolization is Associated with Reduced Liver Failure and Mortality in High-Risk Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* (2020).

Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, et al. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: perioperative outcome and survival. *Surgery.* 2009; 145:399-405 RIGUARDA HCC E NON CCA (54 pz totali di cui 21 con PVE 33 no-PVE -> OVERALL SURVIVAL A 1-3-5 AA: 94/82/72 vs 93/63/54 %

Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18:45-51 358 pazienti di cui 240 sottoposti a resezione curativa, a 90 gg vivi 231 morti 9(retro)

Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: Prospective clinical trial. *Ann Surg.* 2003; 237:208-17

Takayama T, Makuuchi M. Preoperative portal vein embolization: is it useful? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11(1):17-20.

Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107:521-527

Hong YK, Choi SB, Lee KH, et al. The efficacy of portal vein embolization prior to right extended hemihepatectomy for hilar cholangiocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(3):237-44.

Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238(1):84-92. 41/51

Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247:49-57

Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 2002;137:675-680.

Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness—study in 26 patients. *Radiology.* 2003;227:251-260.

Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Surgery.* 1995;117:677-681

Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, et al. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:215-225.

Imamura H, Shimada R, Kubota M, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology.* 1999;29:1099-1105.

Ladurner R, Brandacher G, Riedl-Huter C, et al. Percutaneous portal vein embolisation in preparation for extended hepatic resection of primary nonresectable liver tumours. *Dig Liver Dis.* 2003;35:716-721.

Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology.* 1995;21:434-439.

Imamura H, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43:32-41

- Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238(1):84-92.
- Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nagino M. Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations. *Dig Surg* 2012;29(1):23-9.
- Lee SG, Song GW, Hwang S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17(4):476-89.
- Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Kosuge T. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. *Ann Surg* 2006;244(2):240-7. .

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'embolizzazione della vena porta	non embolizzazione della vena porta	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

efficacia del trattamento, sopravvivenza

1	Revisione sistematica (3 studi osservazionali, 1 studio comparativo)	non importante	non importante	non importante	non importante		1088/1088 (100.0%)	0/1088 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--	----------------	----------------	----------------	----------------	--	--------------------	---------------	---------------	--	---------------	------------

efficacia del trattamento, sopravvivenza

17	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		1010/2579 (39.2%)	1569/2579 (60.8%)	non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	-------------------	-------------------	---------------	--	---------------	------------

CI: Confidence interval

Domanda 19: ALPPS rispetto a no ALPPS in pazienti con CCA

Setting: terapeutico (efficacia di ALPPS)

Popolazione: pazienti con pCCA e iCCA e volume epatico residuo insufficiente (GRWR <0,5), ma senza ittero o cirrosi

Outcome: mortalità postoperatoria

Bibliografia:

Li J, Moustafa M, Linecker M, Michael Linecker. ALPPS for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Did Aggressive Surgery Lead to the Oncological Benefit? An International Multi-center Study. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27:1372-84

Olthof PB, Coelen RJS, Wiggers JK, et al. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. *HPB (Oxford).* 2017; 19:381-87

Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012; 255:405-14

Serenari M, Zanello M, Schadde E, et al. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012-2014. *HPB (Oxford).* 2016; 18:419-27

López-López V, Robles-Campos R, Brusadin R, et al. Tourniquet-ALPPS Is a Promising Treatment for Very Large Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2018;9: 28267-80

Sakamoto Y, Matsumura M, Yamashita S, et al. Partial TIPE ALPPS for Perihilar Cancer. *AnnSurg.* 2018;267:e18-e20

Balci D, Kirmker EO, Üstüner E, et al. Stage I-laparoscopy partial ALPPS procedure for perihilar cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2020; 121:1022-26

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ALPPS	non esecuzione ALPPS	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

efficacia e sicurezza del trattamento, sopravvivenza

7	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		197/549 (35.9%)	352/549 (64.1%)	non stimabile	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	-----------------	-----------------	---------------	---------------	------------	------------

20 Domanda: Il drenaggio biliare preoperatorio rispetto al rischio di eventi avversi in pazienti itterici con colestasi ostruttiva dovuta a CCA che sono candidati alla chirurgia (epatectomia maggiore)

Setting: terapeutico (efficacia del drenaggio biliare preoperatorio)

Popolazione: pazienti itterici con colestasi ostruttiva dovuta a CCA che sono candidati alla chirurgia (epatectomia maggiore)

Outcome: morbilità e mortalità postoperatoria

Bibliografia:

Qiu Y-D, Bai J-L, Xu F-G et al. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2011; 17:391–6
 Sun C, Yan G, Li Z et al. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice. Medicine 2014;93:e189
 Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. Br J Surg. 2013; 100:1589-96
 Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg 2002; 236:17–27
 Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. World J Surg Oncol 2016; 14:182
 Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European Study of Preoperative Biliary Drainage for Hilar Cholangiocarcinoma. Br J Surg. 2013;100: 274-83
 Miura F, Sano K, Wada K et al. Prognostic impact of type of preoperative biliary drainage in patients with distal cholangiocarcinoma. Am J Surg .2017;214: 256–61
 Kurniawan J, Hasan I, Gani RA, et al. Mortality-related factors in patients with malignant obstructive jaundice. Acta Med Indones. 2016; 484:282–8
 Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, et al. Comparison of adverse events for endoscopic vs Percutaneous Biliary drainage in the treatment of malignant Biliary tract obstruction in an inpatient National Cohort. JAMA Oncol. 2016; 2:112–7
 Zhao XQ, Dong JH, Jiang K. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. Dig Endosc. 2015; 27:137–45
 Dambrauskas Z, Paskauskas S, Lizdenis P, et al. Percutaneous transhepatic biliary stenting: the first experience and results of the Hospital of Kaunas University of medicine. Medicina (Kaunas). 2008; 44:969–76
 Van Delden OM, Lameris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. Eur Radiol. 2008; 18:448–56

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certeza delle evidenze	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Il drenaggio biliare preoperatorio	al rischio di eventi avversi	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Sopravvivenza												
12	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Sono stati considerati i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto		0/0	RR 1.746 (0.520 a 6.470)	2 meno per 1.000 (da 6 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Domanda 21: è da preferire il drenaggio biliare endoscopico rispetto al drenaggio biliare percutaneo in pazienti con ostruzione biliare dovuta al CCA da sottoporre a resezione chirurgica curativa

Setting: terapeutico (confronto di efficacia nel drenaggio biliare preoperatorio)

Popolazione: pazienti con ostruzione biliare dovuta al CCA da sottoporre a resezione chirurgica curativa

Outcome: morbilità e mortalità postoperatoria, sopravvivenza

Bibliografia:

- Komaya K, Ebata T, Fukami Y, et al. Percutaneous biliary drainage is oncologically inferior to endoscopic drainage: a propensity score matching analysis in resectable distal cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2016; 51:608–19
- Nakai Y, Yamamoto R, Matsuyama M, et al. Multicenter Study of Endoscopic Preoperative Biliary Drainage for Malignant Hilar Biliary Obstruction: E-POD Hilar Study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33:1146-53
- Liu JG, Wu J, Wang J, et al. Endoscopic Biliary Drainage Versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Patients with Resectable Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018; 28:1053-60
- Cai YF, Su SY, Cui WZ, et al. Selection of preoperative biliary drainage procedure for resectable hilar cholangiocarcinoma. *Chin J Gen Surg* 2011; 8:844–47
- Jo JH, Chung MJ, Han DH, et al. Best options for preoperative biliary drainage in patients with klatskin tumors. *Surg Endosc* 2017;31:422–29
- Wang L, Lin N, Xin F, et al. A Systematic Review of the Comparison of the Incidence of Seeding Metastasis Between Endoscopic Biliary Drainage and Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage for Resectable Malignant Biliary Obstruction. *World J Surg Oncol*. 2019; 17:116
- Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Brit J Surg*. 2013;100:1589–96
- Umeda J, Itoi T. Current status of preoperative biliary drainage. *J Gastroenterol*. 2015;50:940–54
- Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:261–80
- Tempero MA, Malafa MP, Alhawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1028
- Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachuk-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:593–607
- Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2016 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Pancreas*. 2017;46:595–604
- Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17:691–9
- Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2011;46:242–8
- Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, et al. Does preoperative biliary drainage compromise the long-term survival of patients with pancreatic head carcinoma? *J Surg Oncol*. 2015;111:270–6
- Hameed A, Pang T, Chiou J, et al. Percutaneous vs. Endoscopic Pre-Operative Biliary Drainage in Hilar Cholangiocarcinoma - A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB (Oxford)*. 2016; 18:400-10.
- Arakura N, Takayama M, Ozaki Y, et al. Efficacy of preoperative endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepato-Biliary-Pan*. 2009;16:473-77
- Yi B, Xu AM, Lai EC, et al. Preoperative portal vein embolization for hilar cholangiocarcinoma – a comparative study. *Hepato-Gastroenterol*. 2010;57:1341-46
- Figueras J, Llado L, Valls C, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2010;6:786-94
- Grandadam S, Compagnon P, Arnaud A, et al. Role of preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma type III. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3155-61
- Hirano S, Tanaka E, Tsuchikawa T, et al. Oncological benefit of preoperative endoscopic biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Hepato-Biliary-Pan* 2014;21:533-40
- Kawashima H, Itoh A, Ohno E, et al. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg* 2013;257:121-27
- Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010;14:119-25
- Li SQ, Chen D, Liang LJ, et al. The impact of pre-operative biliary drainage on surgical morbidity in hilar cholangiocarcinoma patients. *Zhonghua wai ke za zhi [Chin J Surg]* 2009; 47:1134-37
- Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999;230: 808-19
- Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepato-Biliary-Pan* 2000; 7:155–62
- Su CH, Tsay SH, Wu CC, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223:384-94
- Walter T, Ho CS, Horgan AM, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors? *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:113-21
- Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2013;19:8731-39
- Yu FX, Ji SQ, Su LF, et al. Effectiveness and safety of preoperative percutaneous transhepatic cholangiodrainage with bile re-infusion in patients with hilar cholangiocarcinoma: a retrospective controlled study. *Am J Med Sci* 2013;346:353-57
- Wang L, Lin N, Xin F, et al. Comparison of Long-Term Efficacy Between Endoscopic and Percutaneous Biliary Drainage for Resectable Extrahepatic Cholangiocarcinoma With Biliary Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2019;25:81-8
- Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 2017;161:394-404
- Miura F, Sano K, Wada K, et al. Prognostic impact of type of preoperative biliary drainage in patients with distal cholangiocarcinoma. *AM J Surg* 2017;214:256-61
- McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg*. 1984; 71:371–5
- Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg*. 1994; 81:1195–8
- Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1999; 134:261–6
- Bories E, Pesenti C, Caillol F, et al. Transgastric endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: results of a pilot study. *Endoscopy*. 2007; 39:287-91
- Chaudhary RJ, Higuchi R, Nagino M, et al. Survey of preoperative management protocol for perihilar cholangiocarcinoma at 10 Japanese high-volume centers with a combined experience of 2,778 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019; 26:490-502
- Zhang XF, Beal EW, Merath K, et al. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J Surg Oncol*. 2018;117(6):1267-77
- Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ, et al. Percutaneous Preoperative Biliary Drainage for Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: No Association with Survival and No Increase in Seeding Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3: S1156-63
- Kim KM, Park JW, Lee JK, et al. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver*. 2015; 23:9:791-9
- Wiggers JK, Coelen RJ, Rauws EA, et al. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma (DRAINAGE trial): design and rationale of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2015; 14:15

Autore/i:

Domanda: Il drenaggio biliare endoscopico rispetto a al drenaggio biliare percutaneo in in pazienti con ostruzione biliare dovuta al CCA da sottoporre a resezione chirurgica curativa

Setting: terapeutico (confronto di efficacia nel drenaggio biliare preoperatorio)

Bibliografia:

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certeza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il drenaggio biliare endoscopico	al drenaggio biliare percutaneo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

miglioramento della performance della chirurgia

26	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Sono stati considerati i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto	3244/5945 (54.6%)	2701/5945 (45.4%)	RR 2.68 (0.35 a 5.01)	763 più per 1.000 (da 295 meno a 1.000 più)	⊕⊕CC MODERATA	IMPORTANTE
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	-------------------	-------------------	---------------------------------	---	------------------	------------

miglioramento della performance della chirurgia

16	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante		2254/4056 (55.6%)	1802/4056 (44.4%)	OR 0.57 (0.30 a 1.09)	131 meno per 1.000 (da 251 meno a 21 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	-------------------	-------------------	---------------------------------	---	--------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Domanda 22: La resezione epatica combinata alla resezione della vena porta rispetto a a non resezione vena porta in una diagnosi di pCCA e riscontro preoperatorio di invasione unilaterale della vena porta

Setting: terapeutico (efficacia della resezione della vena porta)

Popolazione: pazienti affetti da CCA con invasione unilaterale della vena porta

Outcome: sopravvivenza

Bibliografia:

Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. J Hepato-Biliary-Pancreat Surg. 2000; 7:155-62

Igami T, Nishio H, Ebata T, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17:449-54.

Hemming AW, Mekeel K, Khanna A, Baquerizo A, Kim RD. Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg 2011;212:604-13.

Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10- year single-institution experience. J Gastrointest Surg 2012;16:1672-9.

Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, et al. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2014 Jan;16(1):56-61.

Wu XS, Dong P, Gu J, et al. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies. J Gastrointest Surg. 2013 Jun;17:1107-15.

Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2014; 40:489-495

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	La resezione epatica combinata alla resezione della vena porta	a non resezione vena porta	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza												
7	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		52/189 (27.5%)	99/351 (28.2%)	OR 2.47 (0.10 a 4.84)	210 più per 1.000 (da 244 meno a 373 più)	⊕⊕CC BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Domanda 23: La CHT adiuvante con Capecitabina rispetto a non trattamento in in pazienti con iCCA o pCCA sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1)

Setting: terapeutico (efficacia CHT adiuvante con capecitabina)

Popolazione: pazienti con iCCA o pCCA sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1)

Outcome: sopravvivenza

Bibliografia:

Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:663-73

Shroff RT, Kennedy EB, Banchini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37:1015-27

Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg.* 2018; 105:192-202

Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:658-67

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza delle evidenze	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	La CHT adiuvante con Capecitabina	non trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza												
3	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante		333/644 (51.7%)	335/644 (52.0%)	HR 0.97 (0.63 a 1.66)	11 meno per 1.000 (da 150 meno a 184 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

Domanda 24: La Radioterapia adiuvante rispetto alla sola Chirurgia in pazienti affetti da pCCA con margini di resezione chirurgica microscopicamente positivi

Setting: terapeutico (efficacia della RT adiuvante)

Popolazione: pazienti affetti da pCCA con margini di resezione chirurgica microscopicamente positivi

Outcome: sopravvivenza

Bibliografia:

Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:663-73

Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg.* 2018; 105:192-202

Shroff RT, Kennedy EB, Banchini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37:1015-27

Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:658-67

Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I, et al. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38: 111-9

Hammad AY, Berger Nick G, Eastwood D, et al. Is Radiotherapy warranted following intrahepatic cholangiocarcinoma resection? The impact of surgical margins and lymph node status on survival. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:912-92

Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1934-1940

Jia AY, Wu JX, Zhao YT, et al. Intensity-modulated radiotherapy following null-margin resection is associated with improved survival in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6:126-33

Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: a phase II Intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33:2617-22

Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34:460-68

Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26:657-64

Tao R, Krishnan S, Bhosale Pr, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol.* 2016; 34:219-26

Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74:1191-8

Pollom EL, Alagappan M, Park LS et al. Does radiotherapy still have a role in unresected biliary tract cancer? *Cancer Med.* 2017; 6:129-41

Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, et al. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:929-35

Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81:654-9

Kaldas FM, Veruttipong D, Agopian VG, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2016; 1: 237-43

Mahadevan A, Dagoglu N, Mancias J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *J Cancer* 2015; 6:1099-104

Welling TH, Feng M, Wan S, et al. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy, capecitabine, and liver transplantation for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2014; 20:81-8

Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol.* 2011; 99:120-3

Shen ZT, Zhou H, Li AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8:93541-50

Ibarra RA, Rojas D, Snyder L, et al. Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta Oncol.* 2012; 51: 575-83

Jung DH, Kim MS, Cho CK, et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol.* J 2014; 32:163-9

Barney BM, Olivier KR, Miller RC, et al. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol.* 2012; 7:67-73

Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2010; 94:47-52

Shimizu S, Okumura T, Oshiro Y, et al. Clinical outcomes of previously untreated patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following proton beam therapy. *Radiat Oncol.* 2019; 27; 14:241. doi: 10.1186/s13014-019-1451-5

Darwish Murad S, Kim W, Harnois D, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012; 143:88-98

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certeza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la Radioterapia adiuvante	alla sola Chirurgia	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Sopravvivenza

22	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Sono stati considerati i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto	9529/16559	7030/16559	Tasso di rapporti (rate ratio) 0.84 (0.70 a 1.04)	-- per 1000 paziente(i) per years (da -- a --)	⊕⊕CC MODERATA	CRITICO
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	------------	------------	---	--	---------------	---------

Sopravvivenza

4	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante		103/524 (19.7%)	0/524 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	-----------------	--------------	---------------	--	-----------	---------

Domanda 25: Trapianto di fegato per il pCCA o il iCCA
Setting: terapeutico (indicazione ed efficacia del trapianto di fegato)
Popolazione: pazienti con CCA candidati a OLT
Outcome: sopravvivenza
Bibliografia:

Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000; 69:1633-7

Robles R, Figueras J, Turrión VS, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2004; 239:265-71

Hassoun Z, Gores JG, Rosen CB. Preliminary Experience With Liver Transplantation in Selected Patients With Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma. *Oncol Clin N AM*. 2002; 11: 909-21

Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant*. 2002; 2:774-9

Murad SD, Kim WR, Therneau T, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2012; 56:972-81

Duignan S, Maguire D, Ravichand CS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma: a single-centre national experience. *HPB (Oxford)*. 2014; 16:9198

Lehrke HD, Heimbach JK, Wu TT, et al. Prognostic Significance of the Histologic Response of Perihilar Cholangiocarcinoma to Preoperative Neoadjuvant Chemoradiation in Liver Explants. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40:510-18

Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One*. 2016;11:e0156127

Zaborowski A, Heneghan M, Fiore B, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Liver Transplantation for Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma: The Irish Experience of the Mayo Protocol. *Transplantation* 2020;13

Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg*. 2018; 267:797-805

Seehofer D, Armin Thelen, Ulf P Neumann, et al. Extended bile duct resection and [corrected] liver and transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma: long-term results. *Liver Transpl*. 2009; 15:1499-507

Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;242: 451-8; discussion 458-61

Sio TT, Martenson Jr JA, Haddock MG, et al. Outcome of Transplant-fallout Patients With Unresectable Cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39:271-5

Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al.; iCCA International Consortium. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016;64:1178-88

Sapisochin G, De Lope CR, Gastaca M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann Surg*. 2014; 259:944-52

Lunsford KE, Javle M, Heyne K, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2018; 3:337-48

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trapianto di fegato		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza												
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		37190		non stimabile		⊕CCC BASSA	IMPORTANTE
2	Trial clinici	non importante	non importante	non importante	non importante		12/55		non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Domanda 26: RFA, TARE, TACE, DEB-TACE, MWA ed elettroporazione reversibile rispetto a alla non esecuzione delle suddette procedure in i pazienti con iCCA avanzato localizzato principalmente nel fegato

Setting: terapeutici (efficacia di terapie locoregionali)

Popolazione: pazienti con iCCA avanzato localizzato principalmente nel fegato

Outcome: sopravvivenza

Bibliografia:

Scheuermann U, Kathis JM, Heise M, et al. Comparison of Resection and Transarterial Chemoembolisation in the Treatment of Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma--A Single-Center Experience. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39, 593-600

Tao R, Krishnan S, Bhosale Pr, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol.* 2016; 34:219-26

Wu L, Tsilimigras DI, Farooq A, et al. Potential Survival Benefit of Radiofrequency Ablation for Small Solitary Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Nonsurgically Managed Patients: A Population-Based Analysis *J Surg Oncol.* 2019; 120:1358-64

Yousaf A, Kim JU, Eliahoo J, et al. Ablative Therapy for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9:740-8

Slakey DP. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma. *AmSurg* 2002; 68:395-7

Yu MA, Liang P, Yu XL, et al. Sonography-guided percutaneous microwave ablation of intrahepatic primary cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol* 2011; 80:548-52

Wright AS, Sampson LA, Warner TF, et al. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology* 2005; 236:132-9

Yu J, Liang P, Yu X, et al. A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: results in ex vivo and in vivo porcine livers. *Eur J Radiol* 2011; 79:124-30

Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol* 2011; 80:e221-5

Butros SR, Shenoy-Bhangle A, Mueller PR, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: feasibility, local tumor control, and long-term outcome. *Clin Imaging* 2014; 38:490-4

Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3596-602

Kamphues C, Seehofer D, Eisele RM, et al. Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: single-center experience using repeated hepatectomy and radiofrequency ablation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:509-15

Xu HX, Wang Y, Lu MD, et al. Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Radiol* 2012; 85:1078-84

Takahashi EA, Kinsman KA, Schmit GD, et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: Safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression. *AbdomRadiol (NY)* 2018; 43:3487-92

Zhang K, Yu J, Yu X, et al. Clinical and survival outcomes of percutaneous microwave ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2018; 34:292-7

Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer* 2011; 117:1498-505

Shen WF, Zhong W, Liu Q, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative surgery: retrospective control study. *World J Surg* 2011; 35:2083-91

Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:437-43

Aliberti C, Benea G, Tilli M, et al. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *CardiovascInterventRadiol* 2008; 31:883-8

Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer* 2008; 113:2119-28

Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *J VascIntervRadiol* 2013; 24:1227-34

Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc InterventRadiol* 2012; 35:105-16

Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:484-91

Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc InterventRadiol* 2013; 36:440-8

Edeline J, Du FL, Rayar M, et al. Glass Microspheres 90Y Selective Internal Radiation Therapy and Chemotherapy as First-Line Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2015; 40:851-5

Mosconi C, Gramenzi A, Ascanio S, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable/recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: a survival, efficacy and safety study. *Br J Cancer* 2016; 115:297-302

Cucchetti A, Cappelli A, Mosconi C, et al. Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *LiverInt* 2017; 37:1056-64

Gangi A, Shah J, Hatfield N, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Transarterial Yttrium-90 Glass Microsphere Radioembolization: Results of a Single Institution Retrospective Study. *J VascIntervRadiol* 2018; 29:1101-8

Amini N, Ejaz A, Spolverato G, et al. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J SurgOncol* 2014; 110:163-70

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	RFA, TARE, TACE, DEB-TACE, MWA ed elettroporazione reversibile	alla non esecuzione delle suddette procedure	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
sopravvivenza per ABLAZIONE												
14	studi osservazionali	serio	serio	non importante	non importante		638/1069 (59.7%)	431/1069 (40.3%)	HR 0.46 (0.33 a 0.66)	192 meno per 1.000 (da 247 meno a 114 meno)	⊕CCC MOLTO BASSA	CRITICO

sopravvivenza per TACE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	RFA, TARE, TACE, DEB-TACE, MWA ed elettroporazione reversibile	alla non esecuzione delle suddette procedure	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
5	studi osservazionali	serio	serio	non importante	non importante		171/274 (62.4%)	103/274 (37.6%)	HR 1.94 (1.13 a 3.33)	223 più per 1.000 (da 37 più a 416 più)	⊖CCC MOLTO BASSA -	CRITICO
sopravvivenza per YTTRIUM												
10	studi osservazionali	serio	serio	non importante	non importante		1063/1735 (61.3%)	672/1735 (38.7%)	non stimabile		- ⊖CCC MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

DOMANDA 27

Dovrebbe la combinazione di cisplatino-gemcitabina-durvalumab vs la doppietta cisplatino-gemcitabina essere utilizzato per pazienti con CCA avanzato non resecabile e buon performance status (PS ECOG 0-1) (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)

POPULATION:	pazienti con CCA (colangiocarcinoma) avanzato non resecabile e buon performance status (PS ECOG 0-1) (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)
INTERVENTION:	la combinazione di cisplatino-gemcitabina-durvalumab
COMPARISON:	la doppietta cisplatino-gemcitabina
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression Free Survival;
SETTING:	Malattia Localmente Avanzata/IV stadio
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Dati affidabili supportano l'uso della chemioterapia di prima linea con cisplatino/gemcitabina (CisGem) in pazienti con malattia avanzata. La superiorità di CisGem sulla sola gemcitabina è stata dimostrata dagli studi randomizzati multicentrici di fase III ABC-02(1) e BT22(2). Tuttavia i trattamenti chemioterapici, anche di combinazione, hanno dei tassi di risposta relativamente modesti con un beneficio marginale in termini di sopravvivenza. Gli inibitori di EGFR o VEGFR non migliorano l'efficacia della chemioterapia (3, 4, 5) Recentemente è stato preso in considerazione l'approccio immunoterapico come potenziale nuovo trattamento.	

Desirable Effects

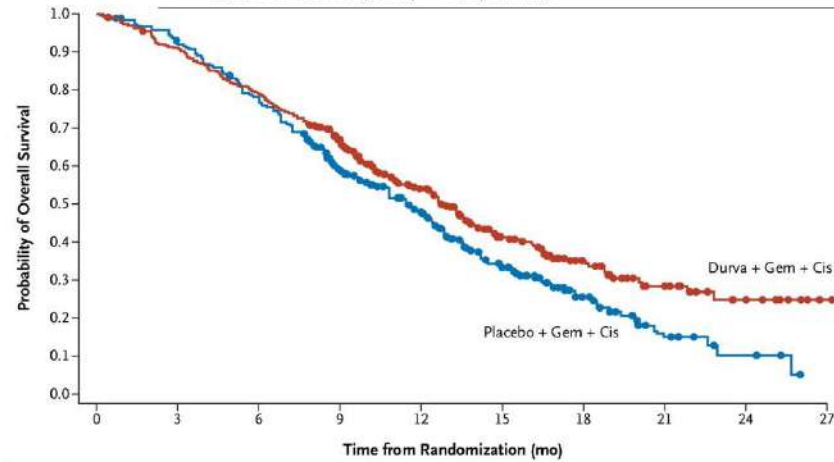
How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Le principali evidenze derivano dallo studio di fase III TOPAZ-1(6, 7). TOPAZ-1 è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, di durvalumab in combinazione con chemioterapia (gemcitabina più cisplatino) rispetto a placebo in combinazione con chemioterapia, come trattamento di prima linea di 685 pazienti adulti con tumore delle vie biliari localmente avanzato o metastatico non resecabile, inclusi il colangiocarcinoma intraepatico ed extra epatico, e il tumore della cistifellea. All'analisi ad interim, l'associazione di durvalumab alla chemioterapia ha ridotto il rischio di morte del 20% rispetto	

	<p>alla sola chemioterapia (rapporto di rischio [HR] 0,80; intervallo di confidenza [CI] 95% 0,66-0,97; p=0,021). L'aggiornamento dei dati dello studio TOPAZ-1 dopo ulteriori 6,5 mesi di follow-up ha mostrato una riduzione del 24% del rischio di morte rispetto alla chemioterapia da sola (HR 0,76; CI 95% 0,64-0,91), con una stima di pazienti ancora in vita a due anni dall'inizio del trattamento più che raddoppiata con durvalumab più chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia (23,6% rispetto a 11,5%). La sopravvivenza globale (OS) mediana aggiornata era di 12,9 mesi rispetto a 11,3 con la chemioterapia. Lo studio ha mostrato inoltre un aumento significativo della PFS (HR 0,75; 95% CI, 0.63-0.89) e dei tassi di risposta obiettiva del 26.7% con durvalumab e del 18.7% con placebo</p>	
--	--	--

A

	Median Overall Survival, mo (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	Stratified Log-rank P Value
Durva + Gem + Cis (n=341)	12.8 (11.1–14.0)	0.80 (0.66–0.97)	0.021
Placebo + Gem + Cis (n=344)	11.5 (10.1–12.5)		

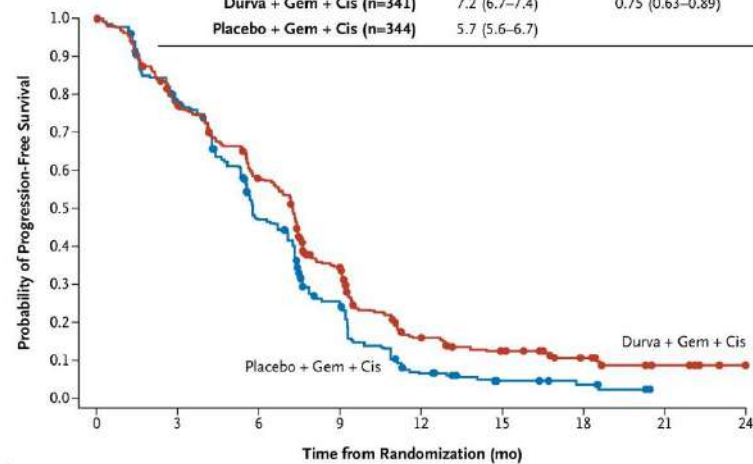


No. at Risk

Durva + Gem + Cis	341	331	324	309	294	278	268	252	238	208	174	151	135	118	93	79	74	57	49	39	29	24	15	12	9	8	4	1
Placebo + Gem + Cis	344	337	329	317	299	283	261	242	220	183	159	143	125	97	78	65	52	40	29	21	15	10	8	4	4	3	0	0

B

	Median Progression-free Survival, mo (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	Stratified Log-rank P Value
Durva + Gem + Cis (n=341)	7.2 (6.7–7.4)	0.75 (0.63–0.89)	0.001
Placebo + Gem + Cis (n=344)	5.7 (5.6–6.7)		



No. at Risk

Durva + Gem + Cis	341	326	296	258	245	221	189	174	106	100	62	54	38	31	27	25	23	16	15	7	7	5	4	1	0
Placebo + Gem + Cis	344	327	280	255	237	197	149	137	80	71	39	31	17	14	11	7	7	5	4	2	2	0	0	0	0

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>La combinazione di durvalumab più chemioterapia è stata generalmente ben tollerata, senza nuovi segnali di sicurezza, e non ha causato l'aumento del tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (AEs) rispetto alla sola chemioterapia. Gli eventi avversi di Grado 3 o 4 legati alla terapia si sono verificati nel 75,7% dei pazienti trattati con durvalumab più chemioterapia, e nel 77,8% di quelli trattati con la sola chemioterapia.</p> <table border="1" data-bbox="566 459 1565 863"> <caption>Table 3. Summary of Safety Data in the Safety Analysis Set.</caption> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=338)</th> <th>Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=342)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Adverse events — no. (%)</td> </tr> <tr> <td>Any grade</td> <td>336 (99.4)</td> <td>338 (98.8)</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>160 (47.3)</td> <td>149 (43.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or 4</td> <td>256 (75.7)</td> <td>266 (77.8)</td> </tr> <tr> <td>Leading to discontinuation of any study treatment</td> <td>44 (13.0)</td> <td>52 (15.2)</td> </tr> <tr> <td>Leading to death</td> <td>12 (3.6)</td> <td>14 (4.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Treatment-related adverse events — no. (%)</td> </tr> <tr> <td>Any grade</td> <td>314 (92.9)</td> <td>308 (90.1)</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>53 (15.7)</td> <td>59 (17.3)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or 4</td> <td>212 (62.7)</td> <td>222 (64.9)</td> </tr> <tr> <td>Leading to discontinuation of any study treatment</td> <td>30 (8.9)</td> <td>39 (11.4)</td> </tr> <tr> <td>Leading to death*</td> <td>2 (0.6)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Treatment-related adverse events leading to death were ischemic stroke and hepatic failure in the durvalumab treatment group and polymyositis in the placebo treatment group.</p>	Parameter	Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=338)	Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=342)	Adverse events — no. (%)			Any grade	336 (99.4)	338 (98.8)	Serious	160 (47.3)	149 (43.6)	Grade 3 or 4	256 (75.7)	266 (77.8)	Leading to discontinuation of any study treatment	44 (13.0)	52 (15.2)	Leading to death	12 (3.6)	14 (4.1)	Treatment-related adverse events — no. (%)			Any grade	314 (92.9)	308 (90.1)	Serious	53 (15.7)	59 (17.3)	Grade 3 or 4	212 (62.7)	222 (64.9)	Leading to discontinuation of any study treatment	30 (8.9)	39 (11.4)	Leading to death*	2 (0.6)	1 (0.3)	
Parameter	Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=338)	Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=342)																																							
Adverse events — no. (%)																																									
Any grade	336 (99.4)	338 (98.8)																																							
Serious	160 (47.3)	149 (43.6)																																							
Grade 3 or 4	256 (75.7)	266 (77.8)																																							
Leading to discontinuation of any study treatment	44 (13.0)	52 (15.2)																																							
Leading to death	12 (3.6)	14 (4.1)																																							
Treatment-related adverse events — no. (%)																																									
Any grade	314 (92.9)	308 (90.1)																																							
Serious	53 (15.7)	59 (17.3)																																							
Grade 3 or 4	212 (62.7)	222 (64.9)																																							
Leading to discontinuation of any study treatment	30 (8.9)	39 (11.4)																																							
Leading to death*	2 (0.6)	1 (0.3)																																							

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies 	<p>La certezza nelle prove è stata considerata complessivamente ALTA per assenza di bias e imprecisione.</p>	
--	--	--

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		

Balance of effects
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?"

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 		

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 		
---	--	--

Equity
What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes 		

<ul style="list-style-type: none"> ● Yes ○ Varies ○ Don't know 		
---	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

I pazienti con iCCA non operabile e buon PS dovrebbero ricevere trattamento di prima linea secondo Gemcitabina e Cisplatino con l'aggiunta del Durvalumab

Justification

Questa raccomandazione si basa sul fatto che la combinazione di durvalumab con la chemioterapia ha dimostrato un beneficio significativo e clinicamente rilevante sulla sopravvivenza globale dei pazienti con BTC non reseccabile o metastatico, senza aumentare significativamente la tossicità o compromettere la qualità della vita.

Subgroup considerations

Nessuna

Implementation considerations

Nessuna

Monitoring and evaluation

Nessuna

Research priorities

Nessuna

REFERENCES SUMMARY

1. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J, Investigators, ABC-02, Trial. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*; 2010.
2. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M, Nimura Y. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*.; 2010.
3. Valle JW, Vogel A, Denlinger CS, He AR, Bai LY, Orlova R, Van Cutsem E, Adeva J, Chen LT, Obermannova R, Ettrich TJ, Chen JS, Wasan H, Girvan AC, Zhang W, Liu J, Tang C, Ebert PJ, Aggarwal A, McNeely SC, Moser BA, Oliveira JM, Carlesi R, Walgren RA, Oh DY. Addition of ramucirumab or merestinib to standard first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*.; 2021.
4. Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, Duggan M, Cunningham D, Anthony DA, Corrie P, Madhusudan S, Maraveyas A, Ross PJ, Waters JS, Steward WP, Rees C, Beare S, Dive C, Bridgewater JA. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 2015.
5. Vogel A, Kasper S, Bitzer M, Block A, Sinn M, Schulze-Bergkamen H, Moehler M, Pfarr N, Endris V, Goepfert B, Merx K, Schnoy E, Siveke JT, Michl P, Waldschmidt D, Kuhlmann J, Geissler M, Kahl C, Evenkamp R, Schmidt T, Kuhlmann A, Weichert W, Kubicka S. PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in KRAS wild-type patients with biliary cancer—a randomised biomarker-driven clinical phase II AIO study. *Eur J Cancer*.; 2018.
6. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, Kim JW, Suksombooncharoen T, Lee MA, Kitano M, Burris H, Bouattour M, Tanasanvimon S, McNamara MG, Zaucha R, Avallone A, Tan B, Cundom J, Lee C-K, Takahashi H, Ikeda M, Chen J-S, Wang J, Makowsky M, Rokutanda N, He P, Kurland JF, Cohen G, Valle JW, Investigators, TOPAZ-1. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*; 2022.
7. Oh DY, Lee KH, Lee DW, Yoon J, Kim TY, Bang JH, Nam AR, Oh KS, Kim JM, Lee Y, Guthrie V, McCoon P, Li W, Wu S, Zhang Q, Rebelatto MC, Kim JW. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 2022.

DOMANDA 28

Dovrebbe un regime chemioterapico di seconda linea basato su fluoripirimidine vs la migliore terapia di supporto essere utilizzato per il paziente con CCA avanzato non resecabile e un buon performance status (PS ECOG 0-1) che progredisce dopo chemioterapia di prima linea con gemcitabina e derivati del platino (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)

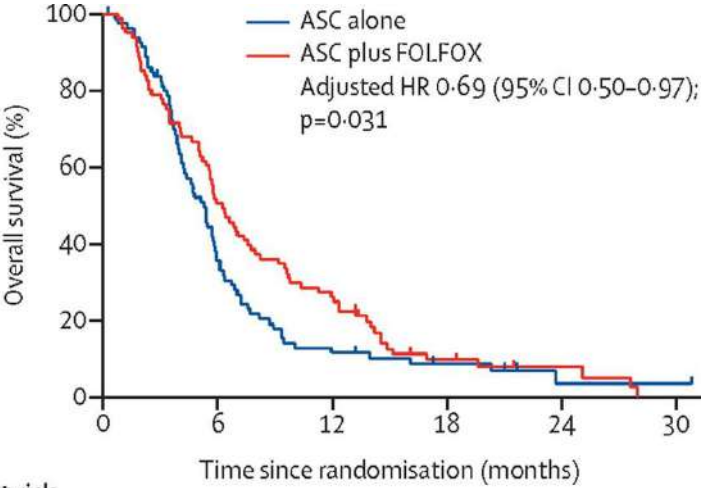
POPULATION:	il paziente con CCA avanzato non resecabile e un buon performance status (PS ECOG 0-1) che progredisce dopo chemioterapia di prima linea con gemcitabina e derivati del platino (laddove l'outcome di sopravvivenza è considerato critico)
INTERVENTION:	un regime chemioterapico di seconda linea basato su fluoripirimidine
COMPARISON:	la migliore terapia di supporto
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival;
SETTING:	Malattia Localmente Avanzata/IV stadio
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

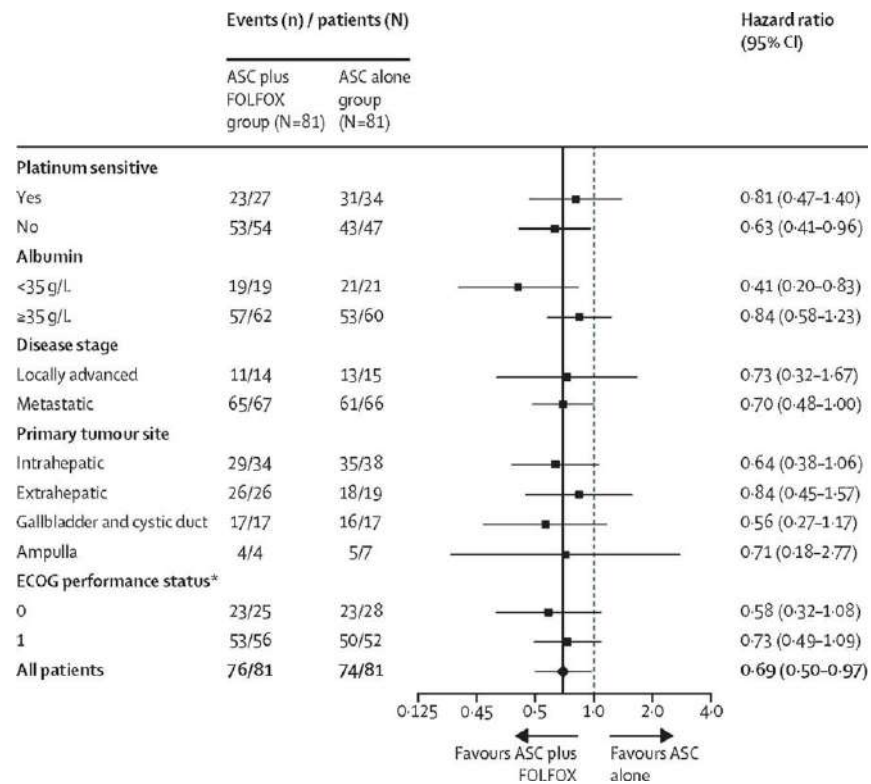
VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nei pazienti che progrediscono dopo la chemioterapia di prima linea, i benefici del trattamento di seconda linea sono rimasti indefiniti per anni. Nel 2014 è stata pubblicata una revisione sistematica che includeva studi di fase II, studi retrospettivi e casi clinici comprendenti tumori del tratto biliare, in qualsiasi sito di localizzazione(1). I dati hanno mostrato una sopravvivenza globale mediana di 6,6 mesi, con una sopravvivenza libera da progressione di 2,8 mesi. La mancanza di studi randomizzati e la grande quantità di studi retrospettivi hanno portato ad una bassa qualità delle evidenze a supporto dell'uso della chemioterapia di seconda linea nel CCA, con elevate criticità nell'identificazione di fattori prognostici per la stratificazione dei pazienti. Tuttavia, in un'analisi multivariata condotta su una serie retrospettiva di 300 pazienti, il PS ECOG è risultato il fattore prognostico più importante associato alla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico di seconda linea, rappresentando quindi un importante criterio di selezione (2). Un altro studio retrospettivo multicentrico europeo su quattro coorti indipendenti (800 pazienti in totale) ha confermato il ruolo prognostico di fattori come il PS ECOG, l'efficacia della terapia di prima linea e la chirurgia sul tumore primitivo, identificando la carcinosi peritoneale come ulteriore fattore prognostico negativo nei pazienti trattati con chemioterapia di seconda linea (3).	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Recentemente, lo studio randomizzato multicentrico di fase III ABC-06 ha confrontato la chemioterapia con il regime mFOLFOX rispetto al controllo attivo dei sintomi (ASC) in pazienti con tumore avanzato (iCCA, pCCA e tumore della colecisti inclusi) con un PS ECOG di 0-1, pretrattati con Cisplatino e Gemcitabina di prima linea(4). La sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, è stato raggiunto poiché la sopravvivenza mediana è stata di 6,2 mesi nel braccio mFOLFOX rispetto a 5,3 mesi nel braccio ASC. I tassi di sopravvivenza a 6 e 12 mesi sono stati del 50,6% e 25,9% rispettivamente con mFOLFOX e 35,5% e 11,4% rispettivamente con ASC, con un guadagno di circa il 15%(4).</p>  <table border="1" data-bbox="629 1069 1500 1204"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number at risk (number censored*)</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASC alone</td> <td>81 (0)</td> <td>28 (2)</td> <td>9 (2)</td> <td>5 (4)</td> <td>1 (6)</td> <td>1 (6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ASC plus FOLFOX</td> <td>81 (0)</td> <td>41 (0)</td> <td>21 (0)</td> <td>6 (3)</td> <td>3 (5)</td> <td>0 (5)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Number at risk (number censored*)		0	6	12	18	24	30	ASC alone	81 (0)	28 (2)	9 (2)	5 (4)	1 (6)	1 (6)		ASC plus FOLFOX	81 (0)	41 (0)	21 (0)	6 (3)	3 (5)	0 (5)		
Number at risk (number censored*)		0	6	12	18	24	30																			
ASC alone	81 (0)	28 (2)	9 (2)	5 (4)	1 (6)	1 (6)																				
ASC plus FOLFOX	81 (0)	41 (0)	21 (0)	6 (3)	3 (5)	0 (5)																				



Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

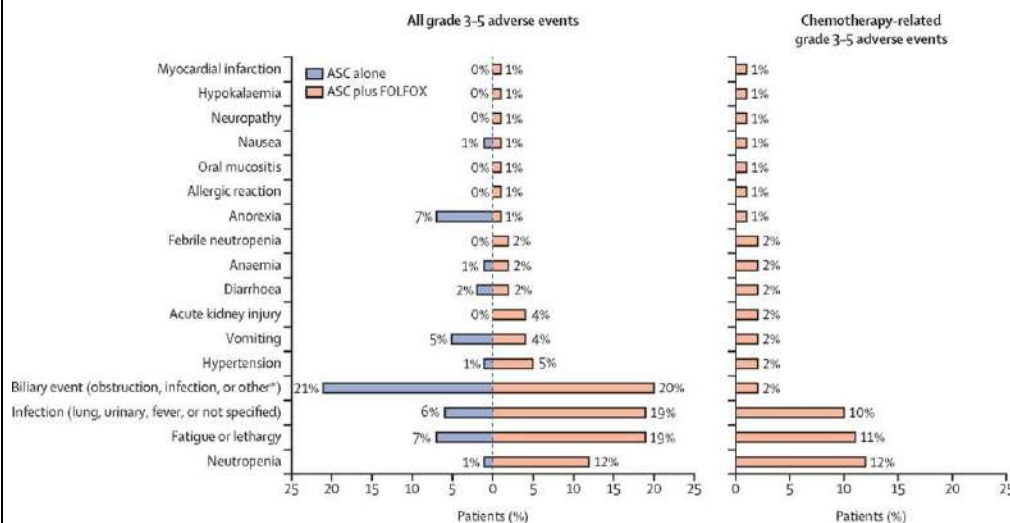
GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

Gli eventi avversi di grado 3-5 sono stati riportati nel 52% dei pazienti trattati con la sola ASC e nel 69% dei pazienti nel gruppo ASC + FOLFOX, inclusi tre decessi correlati al trattamento chemioterapico (causati da infezione, danno renale acuto e neutropenia febbrile). Gli eventi avversi di grado 3-5 correlati a FOLFOX più frequentemente riportati sono stati la neutropenia (12% pazienti), affaticamento o letargia (11% pazienti) e infezione (10% pazienti) (4).



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 		
--	--	--

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		

Balance of effects
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?"

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies 		

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 		
---	--	--

Equity
What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes 		

<ul style="list-style-type: none"> ● Yes ○ Varies ○ Don't know 		
---	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con CCA avanzato non resecabile, senza fusioni/riarrangiamenti di FGFR2, che progredisce dopo chemioterapia di prima linea con gemcitabina e derivati del platino e un buon performance status (PS ECOG di 0-1), si suggerisce di considerare una seconda linea di chemioterapia a base di fluoropirimidina.

Justification

Alla luce delle recenti evidenze, dello studio ABC-06 si ritiene che una chemioterapia di seconda linea basata sulla fluoropirimidina dovrebbe essere presa in considerazione in quanto non si ravvedono potenziali danni.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1. Lamarca A, Hubner RA,David Ryder W,Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*; 2014.
2. Fornaro L, Cereda S,Aprile G,Di Girolamo S,Santini D,Silvestris N,Lonardi S,Leone F,Milella M,Vivaldi C,Belli C,Bergamo F,Lutrino SE,Filippi R,Russano M,Vaccaro V,Brunetti AE,Rotella V,Falcone A,Barbera MA,Corbelli J,Fasola G,Aglietta M,Zagonel V,Reni M,Vasile E,Brandi G. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer.*; 2014.
3. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieau B, Vivaldi C, Smolenschi C, Brandi G, Tougeron D, Filippi R, Vienot A, Silvestris N, Pointet AL, Lonardi S, Rousseau B, Scartozzi M, Dahan L, Aprile G, Boussaha T, Malka D, Crusz SM, Le Sourd S, Meurisse A, Lièvre A, Vernerey D; AGEO (Association des Gastro-Entérologues Oncologues); GICO (Italian Group of Cholangiocarcinoma) Investigators; Gustave Roussy Institute Cohort; Barts Cancer Institute Cohort. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer.*; 2019
4. Lamarca A, Palmer DH,Wasan HS,Ross PJ,Ma YT,Arora A,Falk S,Gillmore R,Wadsley J,Patel K,Anthony A,Maraveyas A,Iveson T,Waters JS,Hobbs C,Barber S,Ryder WD,Ramage J,Davies LM,Bridgewater JA,Valle JW, Group, Advanced,Biliary,Cancer,Working. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.*; 2021.

DOMANDA 29

Dovrebbe un trattamento con inibitori anti-FGFR2 vs la chemioterapia standard essere utilizzato per i pazienti con icca e con alterazioni del gene FGFR2 (riarrangiamento o fusione) dopo progressione alla prima linea di chemioterapia

POPULATION:	i pazienti con icca e con alterazioni del gene FGFR2 (riarrangiamento o fusione) dopo progressione alla prima linea di chemioterapia
INTERVENTION:	un trattamento con inibitori anti-FGFR2
COMPARISON:	la chemioterapia standard
MAIN OUTCOMES:	Tassi di Risposta Obiettiva;
SETTING:	Malattia Localmente Avanzata/IV stadio
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Le alterazioni di FGFR2 sono presenti in circa il 15% delle neoplasie delle vie biliari intraepatiche (1) (2). Considerando l'efficacia limitata della seconda linea chemioterapica, diversi studi hanno valutato gli inibitori di FGFR2 come un'opzione di trattamento negli CCA avanzati con FGFR2 alterato (fusioni o riarrangiamenti) dopo progressione a chemioterapia standard.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial	Recenti studi di fase II hanno valutato l'efficacia degli inibitori di FGFR2 (pemigatinib, infigratinib, futibatinib and	

<ul style="list-style-type: none">○ Small● Moderate○ Large○ Varies○ Don't know	derazantinib) in pazienti affetti da iCCA avanzati in progressione dopo prima linea (3) (4) (5). In questi 3 trials, l'endpoint primario, l'ORR, era rispettivamente: con pemigatinib di circa il 35,5% (3), infigratinib del 23,1% (4) ed infine con futibatinib del 41,7% (5).	
--	--	--

	FGFR2 fusions or rearrangements (n=107)	Other FGF/FGFR alterations (n=20)	No FGF/FGFR alterations (n=18)
Proportion of patients with an objective response	35.5% (26.5 to 45.4)	0	0
Best overall response*			
Complete response	3 (2.8%)	0	0
Partial response	35 (32.7%)	0	0
Stable disease	50 (46.7%)	8 (40.0%)	4 (22.2%)
Progressive disease	16 (14.9%)	7 (35.0%)	11 (61.1%)
Not evaluable	3 (2.8%)	5 (25.0%)	3 (16.7%)
Duration of response			
Patients with events	21/38 (55%)	0	0
Patients censored	17/38 (45%)	0	0
Median duration of response, months	7.5 (5.7 to 14.5)
Kaplan-Meier estimated probability of retaining a response			
At 6 months	68% (49 to 82)
At 12 months	37% (19 to 56)
Proportion of patients with disease control	82% (74 to 89)	40% (19 to 64)	22% (6 to 48)
Progression-free survival			
Patients with events	71 (66%)	17 (85%)	16 (89%)
Patients censored	36 (34%)	3 (15%)	2 (11%)
Median, months	6.9 (6.2 to 9.6)	2.1 (1.2 to 4.9)	1.7 (1.3 to 1.8)
Kaplan-Meier estimates of progression-free survival			
At 6 months	62% (52 to 70)	25% (8 to 47)	6% (<1 to 25)
At 12 months	29% (19 to 40)	0	0
Overall survival†			
Patients with events	40 (37%)	16 (80%)	14 (78%)
Patients censored	67 (63%)	4 (20%)	4 (22%)
Median overall survival, months	21.1 (14.8 to not estimable)	6.7 (2.1 to 10.6)	4.0 (2.3 to 6.5)
Kaplan-Meier estimates of overall survival			
At 6 months	89% (81 to 93)	51% (26 to 71)	31% (11 to 54)
At 12 months	68% (56 to 76)	23% (7 to 43)	13% (2 to 33)

Data are % (95% CI), n (%), or months (95% CI). FGFR=fibroblast growth factor receptor. *Assessed and response confirmed by independent reviewer (95% CIs not available for individual response values). †Overall survival data were not mature at data cutoff.

Table 2: Primary and secondary efficacy outcomes

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

In generale i profili di tossicità associati agli inibitori di FGFR sono apparsi gestibili; il più comune evento avverso riscontrato è stato l'iperfosfatemia (55-76%).

Di seguito gli eventi avversi riscontrati nei tre studi considerati

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Hyperphosphataemia†	81 (55%)	0	0
Alopecia	67 (46%)	0	0
Dysgeusia	55 (38%)	0	0
Diarrhoea	49 (34%)	4 (3%)	0
Fatigue	45 (31%)	2 (1%)	0
Stomatitis	39 (27%)	8 (5%)	0
Dry mouth	42 (29%)	0	0
Nausea	34 (23%)	2 (1%)	0
Decreased appetite	34 (23%)	1 (1%)	0
Dry eye	30 (21%)	1 (1%)	0
Dry skin	22 (15%)	1 (1%)	0
Arthralgia	16 (11%)	6 (4%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia	16 (11%)	6 (4%)	0
Constipation	20 (14%)	0	0
Hypophosphataemia*	8 (5%)	10 (7%)	0
Pain in extremity	15 (10%)	0	0
Vomiting	13 (9%)	1 (1%)	0
Weight decreased	13 (9%)	1 (1%)	0
Myalgia	10 (7%)	1 (1%)	0
Nail discoloration	10 (7%)	1 (1%)	0
Abdominal pain	8 (5%)	1 (1%)	0
Anaemia	8 (5%)	1 (1%)	0
Onychoclasia	8 (5%)	1 (1%)	0
Paronychia	8 (5%)	1 (1%)	0
Hyponatraemia	4 (3%)	3 (2%)	1 (1%)
Urinary tract infection	7 (5%)	1 (1%)	0
Hypercalcaemia	5 (3%)	1 (1%)	0

(Table 3 continues in next column)

Abou-Alfa GK, et al, *Lancet Oncol* 2020

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
(Continued from previous column)			
Skin exfoliation	5 (3%)	1 (1%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	2 (1%)	2 (1%)	0
Acute kidney injury	3 (2%)	1 (1%)	0
Erythema	3 (2%)	1 (1%)	0
Nail disorder	3 (2%)	1 (1%)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (1%)	2 (1%)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (1%)	1 (1%)	0
Dysphagia	2 (1%)	1 (1%)	0
Keratitis	2 (1%)	1 (1%)	0
Rash pruritic	1 (1%)	1 (1%)	0
Hyperbilirubinaemia	0	1 (1%)	0
Hypokalaemia	0	1 (1%)	0
Proteinuria	0	1 (1%)	0
Skin toxicity	0	1 (1%)	0
Thrombosis	0	1 (1%)	0

Data include one patient who did not have FGFR/FGFR status centrally confirmed and was not assigned to any cohort. FGFR=fibroblast growth factor receptor.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. Shown are treatment-related adverse events occurring in ≥10% of patients in the total study population of 146 patients (no grade 5 adverse events were reported in this study). Rows are ordered relative to the descending frequency of any grade treatment-related adverse events. *The following MedDRA preferred terms related to hypophosphataemia were combined: blood phosphorus decreased; and hypophosphataemia.
†The following MedDRA preferred terms related to hyperphosphataemia were combined: blood phosphorus increased, and hyperphosphataemia.

Table 3: Treatment-related adverse events*

	Treatment-emergent adverse events					Treatment-related adverse events of any grade
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any grade	
Any adverse event	8 (7%)	29 (27%)	61 (56%)	9 (8%)	107 (99%)	104 (96%)
Hyperphosphataemia	37 (34%)	35 (32%)	11 (10%)	0	83 (77%)	80 (74%)
Stomatitis	29 (27%)	14 (13%)	16 (15%)	0	59 (55%)	55 (51%)
Fatigue	21 (19%)	18 (17%)	4 (4%)	0	43 (40%)	31 (29%)
Alopecia	34 (31%)	7 (6%)	0	0	41 (38%)	35 (32%)
Dry eye	25 (23%)	11 (10%)	1 (1%)	0	37 (34%)	34 (31%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	11 (10%)	18 (17%)	7 (6%)	0	36 (33%)	35 (32%)
Arthralgia	22 (20%)	12 (11%)	0	0	34 (31%)	31 (29%)
Dysgeusia	27 (25%)	7 (6%)	0	0	34 (31%)	28 (26%)
Constipation	22 (20%)	9 (8%)	1 (1%)	0	32 (30%)	10 (9%)
Dry mouth	24 (22%)	3 (3%)	0	0	27 (25%)	23 (21%)
Hypercalcaemia	13 (12%)	8 (7%)	5 (5%)	1 (1%)	27 (25%)	17 (16%)
Blood creatinine concentration increased	19 (18%)	7 (6%)	0	0	26 (24%)	17 (16%)
Diarrhoea	17 (16%)	6 (6%)	3 (3%)	0	26 (24%)	19 (18%)
Dry skin	23 (21%)	2 (2%)	0	0	25 (23%)	22 (20%)
Decreased appetite	16 (15%)	7 (6%)	1 (1%)	0	24 (22%)	16 (15%)
Hypophosphataemia	6 (6%)	4 (4%)	13 (12%)	1 (1%)	24 (22%)	10 (9%)
Blurred vision	13 (12%)	10 (9%)	0	0	23 (21%)	20 (19%)
AST concentration increased	18 (17%)	3 (3%)	2 (2%)	0	23 (21%)	10 (9%)
Vomiting	16 (15%)	6 (6%)	1 (1%)	0	23 (21%)	14 (13%)
Anaemia	8 (7%)	8 (7%)	4 (4%)	0	20 (19%)	6 (6%)
Nausea	11 (10%)	8 (7%)	1 (1%)	0	20 (19%)	11 (10%)
Epistaxis	18 (17%)	1 (1%)	0	0	19 (18%)	10 (9%)
Nail discolouration	17 (16%)	2 (2%)	0	0	19 (18%)	19 (18%)
Abdominal pain	9 (8%)	5 (5%)	4 (4%)	0	18 (17%)	8 (7%)
Dyspepsia	15 (14%)	3 (3%)	0	0	18 (17%)	7 (6%)
Headache	13 (12%)	4 (4%)	1 (1%)	0	18 (17%)	10 (9%)
Pain in extremity	12 (11%)	4 (4%)	2 (2%)	0	18 (17%)	10 (9%)
Onychomadesis	8 (7%)	9 (8%)	0	0	17 (16%)	17 (16%)
ALT concentration increased	10 (9%)	4 (4%)	2 (2%)	0	16 (15%)	9 (8%)
Blood alkaline phosphatase concentration increased	7 (6%)	5 (5%)	4 (4%)	0	16 (15%)	5 (5%)
Nail disorder	9 (8%)	7 (6%)	0	0	16 (15%)	15 (14%)
Pyrexia	12 (11%)	3 (3%)	1 (1%)	0	16 (15%)	1 (1%)
Weight decreased	7 (6%)	7 (6%)	2 (2%)	0	16 (15%)	6 (6%)
Back pain	9 (8%)	5 (5%)	1 (1%)	0	15 (14%)	1 (1%)
Upper abdominal pain	7 (6%)	6 (6%)	1 (1%)	0	14 (13%)	2 (2%)
Hyponatraemia	0	0	14 (13%)	0	14 (13%)	5 (5%)
Insomnia	11 (10%)	3 (3%)	0	0	14 (13%)	1 (1%)
Myalgia	11 (10%)	3 (3%)	0	0	14 (13%)	10 (9%)
Peripheral oedema	13 (12%)	1 (1%)	0	0	14 (13%)	5 (5%)
Onychalgia	7 (6%)	5 (5%)	2 (2%)	0	14 (13%)	13 (12%)
Cough	12 (11%)	1 (1%)	0	0	13 (12%)	2 (2%)
Lacrimation increased	13 (12%)	0	0	0	13 (12%)	11 (10%)
Onycholysis	6 (6%)	7 (6%)	0	0	13 (12%)	13 (12%)
Blepharitis	9 (8%)	3 (3%)	0	0	12 (11%)	10 (9%)
Lipase concentration increased	2 (2%)	3 (3%)	5 (5%)	2 (2%)	12 (11%)	8 (7%)
Trichiasis	10 (9%)	2 (2%)	0	0	12 (11%)	11 (10%)

Data are n (%). ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase.

Table 3: Treatment-emergent and treatment-related adverse events in the full analysis set (n=108)

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>I limiti di questi studi risiedono nell'assenza di dati di comparazione tra inibitori di FGFR e chemioterapia in CCA avanzati con mutazione di FGFR2 (fusioni o riarrangiamenti). Inoltre un'ulteriore complicazione nello sviluppo di tali studi risiede nella bassa incidenza di CCA e nella rarità delle fusioni o riarrangiamenti di FGFR2 (5-10% negli iCCA) (6) (7) (8). In sintesi, il trattamento con inibitori di FGFR in pazienti con CCA avanzato FGFR2 positivi ha mostrato il raggiungimento di mPFS, OS e tassi di ORR migliori in relazione ai precedenti studi clinici basati su regimi chemioterapici di seconda linea nei pazienti CCA avanzati non selezionati per genotipo.</p> <p>Sulla base di queste evidenze, considerando l'efficacia limitata della seconda linea chemioterapica, diverse linee guida internazionali hanno incluso gli inibitori di FGFR come un'opzione di trattamento negli CCA avanzati con FGFR2 alterato (fusioni o riarrangiamenti) dopo progressione a chemioterapia standard (9) (10) (11).</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
--	--	--

Resources required How large are the resource requirements (costs)? ¹¹		
---	--	--

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
---	--	--

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 		
--	--	--

Cost effectiveness
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 		

Equity
What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con ICCTA e fusioni/riarrangiamenti di FGFR2 dopo progressione alla prima linea di trattamento chemioterapico, una terapia a base di inibitori FGFR2 dovrebbe essere presa in considerazione rispetto ad un trattamento chemioterapico

Justification

Considerando l'efficacia limitata della seconda linea chemioterapica e le evidenze disponibili in letteratura, il trattamento con inibitori di FGFR2 sono un'opzione da prendere in considerazione.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, Murphy SJ, McWilliams RR, Hart SN, Halling KC, Roberts LR, Gores GJ, Couch FJ, Zhang L, Borad MJ, Kipp BR. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.*; 2014.
2. Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, Lee HJ, Sheehan CE, Otto GA, Palmer G, Yelensky R, Lipson D, Morosini D, Hawryluk M, Catenacci DV, Miller VA, Churi C, Ali S, Stephens PJ. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist.*; 2014.
3. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Féliz L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.*; 2020.
4. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, Waldschmidt DT, Goyal L, Borbath I, El-Khoueiry A, Borad MJ, Yong WP, Philip PA, Bitzer M, Tanasanvimon S, Li A, Pande A, Soifer HS, Shepherd SP, Moran S, Zhu AX, Bekaii-Saab TS, Abou-Alfa GK. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*; 2021.
5. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, Abrams TA, Furuse J, Kelley RK, Cassier PA, Klumpen HJ, Chang HM, Chen LT, Tabernero J, Oh DY, Mahipal A, Moehler M, Mitchell EP, Komatsu Y, Masuda K, Ahn D, Epstein RS, Halim AB, Fu Y, Salimi T, Wacheck V, He Y, Liu M, Benhadji KA, Bridgewater JA, Investigators, FOENIX-CCA2, Study. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med.*; 2023.
6. Valle JW, Vogel A, Denlinger CS, He AR, Bai LY, Orlova R, Van Cutsem E, Adeva J, Chen LT, Obermannova R, Ettrich TJ, Chen JS, Wasan H, Girvan AC, Zhang W, Liu J, Tang C, Ebert PJ, Aggarwal A, McNeely SC, Moser BA, Oliveira JM, Carlesi R, Walgren RA, Oh DY. Addition of ramucirumab or merestinib to standard first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.*; 2021.
7. Israel MA, Danziger N, McGregor KA, Murugesan K, Gjoerup O, Sokol ES, Tukachinsky H, Kurzrock R, Kato S, Sicklick JK, Nimeiri HS, Oxnard GR, Ross JS. Comparative Genomic Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Biopsy Type, Ancestry, and Testing Patterns. *Oncologist.*; 2021.
8. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, Owens S, Newton RC, Zhen H, Féliz L, Zecchetto C, Melisi D, Burn TC. Clinicogenomic Analysis of FGFR2-Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer Discov.*; 2021.
9. Wang T, Drill E, Vakiani E, Pak LM, Boerner T, Askan G, Schwartzman JM, Simpson AL, Jarnagin WR, Sigel CS. Distinct histomorphological features are associated with IDH1 mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.*; 2019.
10. Verdaguer H, Saurí T, Acosta DA, Guardiola M, Sierra A, Hernando J, Nuciforo P, Miquel JM, Molero C, Peiró S, Serra-Camprubí Q, Villacampa G, Aguilar S, Vivancos A, Tabernero J, Dienstmann R, Macarulla T. ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets Driving Targeted Treatment in Patients with Cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res.*; 2022.
11. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, Bachini M, Borad M, Brown D, Burgoyne A, Chahal P, Chang DT, Cloyd J, Covey AM, Glazer ES, Goyal L, Hawkins WG, Iyer R, Jacob R, Kelley RK, Kim R, Levine M, Palta M, Park JO, Raman S, Reddy S, Sahai V, Scheffter T, Singh G, Stein S, Vauthey JN, Venook AP, Yopp A, McMillian NR, Hochstetler C, Darlow SD. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.*; 2021.

Tabella 1. Fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida e indicatori di monitoraggio.

<p>FATTORI FACILITANTI PER L'APPLICAZIONE della LG</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alla stesura delle linee guida hanno partecipato tutte le principali associazioni scientifiche del settore e una associazione di pazienti che, attraverso, la diffusione ai soci tramite i siti societari e l'illustrazione delle LG a convegni societari favoriranno la diffusione tra gli stakeholders 2. Le LG sono state sviluppate tenendo conto prioritariamente dell'applicazione clinico-pratica 3. Mentre nella fase di diagnosi, le raccomandazioni possono essere applicate su larga scala, nella fase decisionale di gestione e trattamento é fondamentale il coinvolgimento di un team multidisciplinare con specifiche competenze. Questo facilita sicuramente l'applicazione delle linee guida perché trattandosi di tumore raro, il colangiocarcinoma, dopo la diagnosi, è gestito principalmente da centri di riferimento.
<p>OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE delle LG</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. I costi di gestione e trattamento potrebbero rappresentare delle barriere per l'applicazione delle raccomandazioni 2. Alcune raccomandazioni concernenti stadiazione, classificazione e trattamento richiedono la disponibilità di strumenti e tecnologie non sempre disponibili anche nei grandi ospedali

<p>Indicatori di monitoraggio</p>	<p>I principali indicatori per valutare l’impatto delle raccomandazioni cliniche sono rappresentati dai a) dati annuali nazionali di mortalità e sopravvivenza del colangiocarcinoma che negli ultimi 20 anni, in assenza di linee guida sviluppate secondo adeguate metodologie, non sono migliorati; 2) numero di pazienti sottoposti a chirurgia radicale, unico trattamento efficace; 3) numero di pazienti gestiti dai centri di riferimento, ad indicare che i pazienti dopo la diagnosi vengono riferiti a centri dotati di team multidisciplinari e di strumenti e tecnologie adeguate per la cura di questo pazienti. Questi indicatori saranno disponibili con cadenza annuale.</p>
--	---

Tabella 2. Aberrazioni molecolari più frequenti in pazienti affetti da CCA

Target Molecolare	Ruolo Funzionale	Potenziati manifestazioni cliniche	iCCA	pCCA	Riferimenti bibliografici
<i>Alterazioni genetiche</i>					
TERT	Stabilità telomero	Attivazione (associate con Wntsignaling in HCC)	*		71
TP53	Ciclo cellulare	Inibizione (risposta al danno del DNA)	*		73,74,76
WNT or CTNNB1	Sviluppo e differenziazione	Attivazione (stabilità genomica)	*		68
KRAS			*		
BRAF			*		
SMAD4	Signaling del recettore di TyrosinKinasi	Attivazione (sopravvivenza e proliferazione)	*		30,69,71,74,75,76,79,80,81
FGFR2			*		
IDH1, IDH2	Mantenimento del genoma (metilazione del DNA epigenetico)	Alterato status della metilazione, sopravvivenza	*		70,71,73,75,76,85,86
SWI-SNF					

complez:	Rimodellamento della cromatina	Attivazione (prognosi infausta)	*	70,71,73,76
-	ARID 1A			
-	ARID 2			
-	PBR M1			
-	BAP1			
Mixed-linkage leukemia 3 (MLL3 or KMT2C)	Metiltransferasio Rimodellamento della cromatina	Attivazione	*	74
Regazione della morfologia del ciglio				
HDAC6	primario o funzionalità	Sovraespressione	*	92
BRAF V600E mut,	Proteinkinasi attivata da mitogeno (MAPK)	Attivazione costitutiva	*	57
BRCA2 mut,	Geni di soppressione tumorale	Fenotipi mutant predisponenti a neoplasia della mammella, ovaio ed altre	*	57

EGFR mut/ampl	Differenziazione dell'acrescita cellulare	Attivazione	*	57
NTRKs	Sopravvivenza cellulare, proliferazione e differenziazione	Attivazione del recettore della tyrosinkinasi	*	57
Amplification in HER2	Oncogenico	Attivazione	*	63

Tabella 3. Fattori di rischio * per il colangiocarcinoma intraepatico ed extraepatico

Fattore di rischio	OR (95% CI)	
	Intraepatico	Extraepatico
Cisti del coledoco	26.71 (15.80, 45.16)	34.94 (24.36, 50.12)
PSC	21.52 (7.21, 26.90)	40.80 (34.96, 47.60)
Coledocolitiasi	10.08 (5.50, 18.49)	18.58 (11.07, 31.18)
Cirrosi	15.32 (9.33, 25.15)	3.82 (2.58, 5.65)
Pancreatite cronica	6.61 (5.21, 8.40)	2.66 (1.72, 4.10)
Colelitiasi	3.38 (1.93, 5.92)	5.92 (3.09, 11.32)
HBV	4.57 (3.43, 6.09)	2.11 (1.64, 2.73)
HCV	4.28 (2.98, 6.16)	1.98 (1.33, 2.94)
Alcool	3.15 (2.24, 4.41)	1.75 (1.20, 2.55)
NAFLD	2.22 (1.52, 3.24)	1.55 (1.03, 2.33)
Colecistolitiasi	1.75 (0.97, 3.16)	2.94 (2.10, 4.11)
IBD	2.68 (1.79, 4.01)	2.37 (1.34, 4.22)
T2DM	1.73 (1.47, 2.04)	1.50 (1.31, 1.71)
Fumo di sigarette	1.25 (1.05, 1.49)	1.69 (1.28, 2.22)
Ipertensione	1.10 (0.89, 1.37)	1.21 (0.77, 1.90)
Obesità	1.14 (0.93, 1.39)	1.20 (0.84, 1.70)

Abbreviazioni: PSC, Colangite sclerosante primitiva; NAFLD, Steatoepatite non alcolica;

IBD, Malattie infiammatorie croniche intestinali; T2DM, Diabete mellito tipo 2.

Cfr riferimenti bibliografici# 1, 3, 6, 8, 64-66.

Appendice 6 – TABELLE DI SINTESI DELLE EVIDENZE