



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Biologia e Biotechnologie “L. Spallanzani”

Laurea Magistrale in Biologia Sperimentale e Applicata

Studio epidemiologico ed istopatologico della patologia
colecistica

Relatore:

Paola Perucca

Correlatore:

Stefania Erra

Tesi Sperimentale
di
Alessia Pollo

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

1. Introduzione	3
1.1 Anatomia della colecisti	3
1.2 Ruolo e funzioni della colecisti	5
1.3 Istologia della parete colecistica	6
1.4 Anatomia patologica della colecisti	7
1.5 Processo neoplastico: la sequenza metaplasia-displasia-carcinoma	16
1.6 Relazione tra infiammazione cronica e carcinoma	19
1.7 Biomarcatori tumorali nello screening delle neoplasie della colecisti	21
1.8 Epidemiologia e fattori di rischio	23
2. Obiettivi	26
3. Materiali e Metodi	27
3.1 Processamento del campione in anatomia patologica	27
3.2 Casistica epidemiologica	28
3.3 Selezione della casistica per lo studio della sequenza preneoplastica	28
3.4 Impostazione dell'analisi comparativa	29
3.5 Analisi statistica e rappresentazione grafica	29
4. Risultati	31
4.1 Analisi epidemiologica	31
4.2 Elaborazione dei dati e correlazioni clinico-patologiche	40
4.3 Studio comparativo ed epidemiologico della casistica 2025 e 2026	45
5. Discussione	51
6. Conclusioni	56
Appendice	57
Bibliografia	62

1. INTRODUZIONE

1.1 Anatomia della colecisti

La colecisti, si presenta come un organo cavo piriforme di piccole dimensioni, situato nel quadrante superiore destro dell'addome, esattamente nella fossa cistica sulla superficie viscerale del lobo destro del fegato (Figura 1).

La colecisti è parte di un complesso sistema di condotti, noto come albero o tratto biliare, che si divide in due componenti:

1. Componente intraepatica: costituita da una serie di dotti situati all'interno del parenchima epatico che raccolgono la bile prodotta dagli epatociti
2. Componente extraepatica: formata dai dotti epatici destro e sinistro che convergono nel dotto epatico comune. Quest'ultimo, unendosi al dotto cistico derivante dalla colecisti, origina il coledoco, o dotto biliare comune.

Il coledoco prosegue verso il basso e converge con il dotto pancreatico principale, il dotto di Wirsung, a livello dell'ampolla di Vater; da qui, il secreto biliare e quello pancreatico si immettono nella seconda porzione del duodeno attraverso la papilla duodenale maggiore. Questo passaggio è regolato dallo Sfintere di Oddi, una struttura muscolare circolare, la cui apertura e chiusura coordinano l'immissione della bile nel lume intestinale in risposta ai pasti. In assenza di stimolo digestivo, lo sfintere rimane contratto, costringendo la bile a risalire lungo il dotto cistico per essere immagazzinata e concentrata all'interno della colecisti (1).

Dal punto di vista anatomico, la colecisti si suddivide in tre sezioni:

- Fondo: l'estremità distale arrotondata che sporge oltre il margine epatico, posta profondamente verso la punta della nona cartilagine costale;
- Corpo: la sezione centrale, diretta in senso sopra-mediale verso l'ilo epatico (*porta hepatis*);
- Collo: la porzione terminale ristretta che continua nel dotto cistico. In questa sede si riscontrano spesso varianti anatomiche come la sacca di Hartmann, una dilatazione della parete che può fungere da sito di accumulo per i calcoli.

L'origine embriologica della colecisti risale alla quarta settimana di vita embrionale, quando si sviluppa come un'estensione endodermica del lato ventrale del prosintestino. Questo diverticolo cistico appare poco dopo il dotto epatico e, entro il 35° giorno, il peduncolo che la collega ad esso si trasforma in dotto cistico. Intorno alla dodicesima settimana, ha inizio la produzione di bile e l'organo diventa funzionale, cominciando ad accumulare il secreto prodotto dal fegato (2).

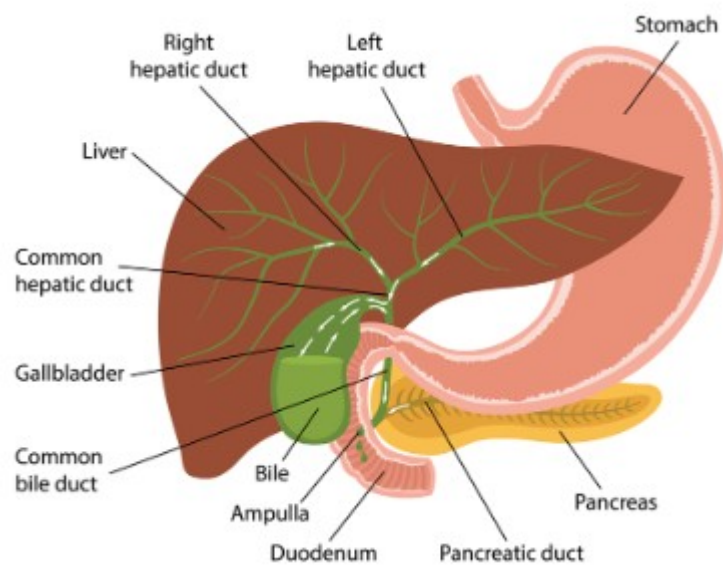


Figura 1. *Rappresentazione anatomica della colecisti e delle vie biliari*

La colecisti è irrorata sia da piccoli vasi provenienti dal parenchima epatico sia dall'arteria cistica, che di solito origina dall'arteria epatica destra. L'arteria colecistica, a livello del collo della colecisti, si divide in due rami: quello superficiale o anteriore che vascolarizza la superficie libera della colecisti e quello profondo o posteriore che irrorla la parete aderente al letto epatico.

1.2 Ruolo e funzioni della colecisti

La colecisti costituisce una parte fondamentale del sistema biliare, fungendo da sede di immagazzinamento e concentrazione della bile. Quest'ultima è un fluido alcalino, prodotto continuamente dal fegato e composto da colesterolo, bilirubina, acqua, sali biliari, fosfolipidi e ioni. La sua principale funzione è favorire la digestione e l'assorbimento dei lipidi, oltre a facilitare l'escrezione del colesterolo e fornire un'attività antimicrobica naturale. Una volta secreta, la bile viene drenata nella colecisti e conservata fino al momento del bisogno fisiologico(3).

Il ruolo primario della colecisti nell'uomo è quello di proteggere il fegato e la mucosa dello stomaco, svolgendo quattro funzioni tra loro interdipendenti: assorbimento, concentrazione, secrezione e rilascio.

L'assorbimento è quello di acqua, sodio, colesterolo, fosfolipidi, proteine idrofile ecc.

A partire dall'assorbimento idrico da parte della mucosa, che riduce il volume della bile epatica di circa il 2-6% al minuto, si realizza la funzione di concentrazione, che consiste nell'accumulo di bile proveniente dal distretto epatico.

La funzione di secrezione prevede invece la secrezione di glicoproteine, ioni H^+ , Cl^- e probabilmente immunoglobuline (Ig) e calcio.

Infine, per quanto riguarda la funzione di rilascio, il volume secreto dipende direttamente dalla quantità e qualità del cibo ingerito, registrando lo svuotamento massimo in presenza di alimenti grassi(4).

Sotto il profilo funzionale, il rilascio della bile è regolato da cellule entero-endocrine specializzate, le cellule I, situate nel duodeno e nel digiuno. Quando queste vengono stimulate dagli acidi grassi e dagli amminoacidi rilasciati dallo stomaco, viene liberata la colecistochinina (CCK), un ormone peptidico che stimola la muscolatura liscia della colecisti a contrarsi per il rilascio della bile nelle vie biliari e simultaneamente induce lo sfintere di Oddi a rilassarsi. Al di fuori di questa fase, la colecisti si rilassa e torna a riempirsi, mentre il rilascio di CCK viene inibito dalla somatostatina, un ormone che agisce come segnale per spegnere i processi digestivi (3).

1.3 Istologia della parete colecistica

La parete della colecisti presenta una struttura peculiare che la distingue da altri organi cavi dell'apparato digerente, con uno spessore complessivo che varia tra 1-2 mm. Come nella maggior parte degli organi cavi, è costituita da: mucosa, muscolare (*muscularis propria*) e sierosa/avventizia. Una caratteristica fondamentale, di grande rilevanza clinica, è la totale assenza della *muscularis mucosae* e della sottomucosa (Figura 2).

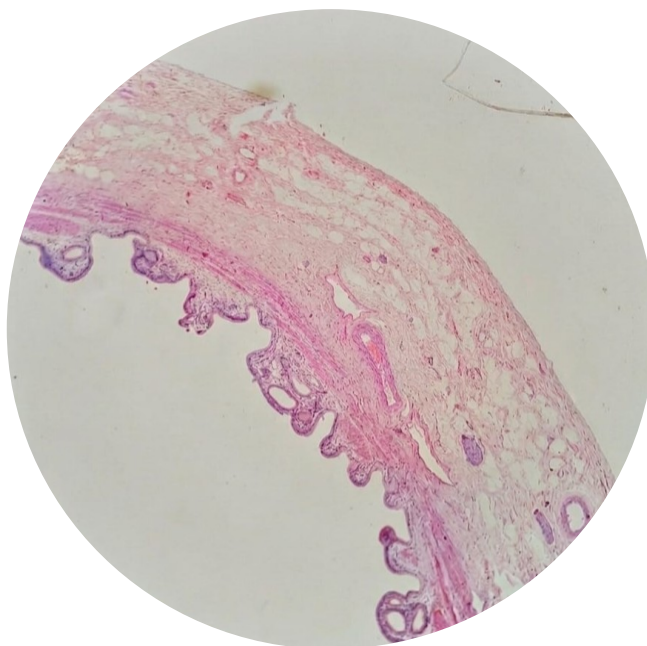


Figura 2. Sezione istologica della parete della colecisti con colorazione ematossilina-eosina

La tonaca mucosa è lo strato luminale caratterizzato da numerose pieghe ramificate che fungono da riserva di superficie e permettono alla colecisti di distendersi quando si riempie di bile.

L'epitelio è colonnare, composto da un singolo strato di cellule cilindriche semplici e contornato da microvilli apicali, i quali hanno il ruolo di aumentare la superficie di assorbimento della mucosa facilitando l'assimilazione di acqua e di elettroliti per concentrare la bile. Queste cellule presentano un citoplasma eosinofilo con vacuoli apicali variabili, nuclei uniformi orientati alla base e nucleoli poco evidenti. Al di sotto dell'epitelio si trova la lamina propria, costituita da tessuto connettivo lasso ricco di vasi sanguigni, fibre elastiche, aggregati linfatici e cellule immunitarie come linfociti e plasmacellule, fondamentali per impedire eventuali infezioni o infiammazioni.

Dal punto di vista patologico, in alcune sezioni si possono osservare i Seni di Rokitansky-Aschoff, ovvero delle invaginazioni della mucosa che possono penetrare profondamente fino alla tonaca muscolare.

Procedendo verso l'esterno si trova la tonaca muscolare, costituita da un unico strato di muscolatura liscia e si presenta come un insieme di fasci lassi di fibre muscolari che non formano strati distinti ben definiti ma sono orientate in modo pluri-direzionato. Tra le fibre muscolari lisce si possono trovare collagene, nervi, vasi linfatici e tessuto adiposo.

Infine, la tonaca sierosa o tonaca avventizia costituisce la parte esterna peritonealizzata della parete. Il versante epatico è la porzione di colecisti alloggiata nella fossa cistica, sulla faccia anteriore del fegato, rivestito dalla tonaca avventizia composta da tessuto connettivo denso che si fonde con la capsula di Glisson del fegato ancorando l'organo al parenchima epatico. Il versante peritoneale corrisponde alla porzione della colecisti rivolta verso la cavità addominale, in questo punto il rivestimento è una tonaca sierosa costituita da peritoneo viscerale, ossia mesotelio e strato sotto mesoteliale che avvolge il fondo e il corpo della colecisti rendendo la superficie liscia per permettere i movimenti fisiologici degli organi addominali con cui prende contatto (5).

1.4 Anatomia patologica della colecisti

Le patologie che interessano la colecisti costituiscono un ampio spettro clinico che spazia dalle condizioni prettamente benigne e di riscontro comune, alle lesioni preneoplastiche, fino all'insorgenza di neoplasie maligne invasive. Possiamo quindi distinguere:

➤ Colelitiasi (o calcolosi biliare)

La colelitiasi è una patologia benigna ampiamente diffusa nella popolazione generale, caratterizzata dalla formazione di calcoli biliari all'interno della colecisti e dalla loro potenziale migrazione nelle vie biliari.

Sebbene questa condizione risulti spesso asintomatica, circa il 10-25% dei soggetti colpiti sviluppa una sintomatologia specifica, mentre l'1-2% può andare incontro a complicanze maggiori (6).

Tra le complicanze può verificarsi l'incuneazione di un calcolo nel dotto cistico causando la cosiddetta colica biliare, caratterizzata da dolore al quadrante superiore destro dell'addome in seguito a pasti ricchi di grassi poiché i lipidi stimolano la secrezione di colecistochinina che provoca contrazioni dolorose contro il calcolo (3).

In condizioni fisiologiche, la colecisti ha il compito di immagazzinare la bile prodotta dal fegato e rilasciarla nel duodeno in risposta all'ingestione di pasti; tuttavia, alterazioni funzionali della colecisti possono causare uno svuotamento incompleto della bile favorendo la precipitazione del colesterolo e la successiva formazione di cristalli.

La formazione dei calcoli biliari è un processo biologico che deriva da uno squilibrio nella composizione chimica della bile e, il precursore di questo processo, è il cosiddetto fango biliare, un aggregato costituito da bilirubina di calcio, microcristalli di colesterolo e mucina. Questo fenomeno è influenzato in modo significativo da fattori ereditari, poiché specifiche variazioni genetiche possono alterare la sintesi e il metabolismo del colesterolo o degli acidi biliari. Anche il ruolo del fegato è determinante, poiché, un'ipersecrezione di colesterolo conduce ad una condizione di sovrasaturazione biliare che facilita la formazione di depositi. A ciò, si aggiunge l'impatto della ridotta motilità della colecisti che ne compromette l'efficienza contrattile, e il contributo delle dinamiche intestinali, quali il rallentamento del transito o l'eccessivo riassorbimento di colesterolo che incrementano ulteriormente la concentrazione della bile(7).

La classificazione dei calcoli biliari si basa sulla loro composizione chimica e si distinguono principalmente tre tipologie: i calcoli di colesterolo, pigmentati e misti.

Rappresentano circa l'80% di tutti i calcoli (3), sono composti per oltre il 50% da colesterolo e derivano direttamente dalla sovrasaturazione biliare, spesso correlata a diete iperlipidiche. I calcoli pigmentati, di colorazione più scura, presentano una componente di colesterolo inferiore al 20% e sono costituiti prevalentemente da bilirubina. Essi originano dalla sovrasaturazione della bilirubina non coniugata e si suddividono ulteriormente in calcoli neri, tipicamente associati a cirrosi, emolisi cronica o malassorbimento, e calcoli marroni, la cui formazione è secondaria a stasi biliare, ovvero una condizione in cui la bile non fluisce, o a processi infettivi e parassitari. Infine, la tipologia più diffusa è rappresentata dai calcoli misti che presentano una quota di colesterolo variabile tra il 20% e il 50%(8).

➤ **Colecistite**

La colecistite è un processo infiammatorio a carico della colecisti. Nella maggior parte dei casi l'eziologia è legata alla presenza di calcoli biliari nel dotto cistico e prende così il nome di colecistite litiasica; tuttavia, può scaturire da altri fattori flogistici, come infezioni o stasi biliare, configurandosi nella forma alitiasica. Inoltre, in base al decorso clinico, viene classificata in acuta o cronica.

La colecistite acuta è un'inflammatione della parete colecistica, che nel 95% dei casi riconosce una causa calcolotica. L'esordio è tipicamente caratterizzato da un accumulo di lipidi e da un progressivo ispessimento della parete dell'organo. A livello istologico, si osserva un'infiltrazione di neutrofili nell'epitelio e nella lamina propria con una conseguente dilatazione delle strutture vascolari.

Il meccanismo fisiopatologico primario è l'ostruzione meccanica del dotto cistico da parte di un calcolo che determina un aumento della pressione intraluminale e la distensione dell'organo, scatenando una flogosi della parete che, se non trattata, può evolvere in ischemia della mucosa.

Dal punto di vista diagnostico, il sospetto clinico di colecistite acuta trova conferma nella ricerca del segno di Murphy; questo consiste nell'arresto improvviso dell'inspirazione profonda, provocato dal dolore, quando il medico esercita una pressione costante nel quadrante superiore destro in corrispondenza della colecisti infiammata. Tale segno clinico semeiotico insieme ad altri fattori come febbre e leucocitosi sono fondamentali per differenziare la colecistite acuta dalla semplice colica biliare o da altre patologie addominali(9).

La colecistite cronica è una condizione causata da un'inflammatione continua che provoca disfunzioni meccaniche prolungate dello svuotamento. L'organo subisce ripetuti episodi di infiammazione acuta e può rimpicciolirsi, con pareti che risultano meno flessibili e più fibrotiche, presentando alterazioni morfologiche della mucosa come pieghe prominenti.

A livello istologico, si nota la predominanza di linfociti nella lamina propria e la presenza di importanti invaginazioni della tonaca muscolare, noti come seni di Rokitansky-Aschoff.

Nei casi di infiammazione prolungata si può osservare la “colecisti a porcellana”, in cui la parete si calcifica a causa del deposito cronico di calcio, spesso derivante dal fango biliare, acquisendo un aspetto porcellanato e traslucido (Figura 3).



Figura 3. *Esame macroscopico di un campione di colecisti a porcellana*

A differenza dell'esordio improvviso e violento della forma acuta, il paziente con colecistite cronica riferisce solitamente un dolore sordo e persistente nel quadrante superiore destro, spesso irradiato alla regione scapolare, che può protrarsi per settimane o mesi(10).

Infine, la colecistite alitiasica, definita “priva di calcoli”, rappresenta una condizione molto grave poiché la bile non fuoriesce correttamente, ristagnando ed esercitando un’azione irritante sui tessuti. Spesso associata a condizioni critiche, può determinare perforazione, gangrena o ascesso. In tali casi la colecisti appare edematosa e ispessita e, in casi severi, può contenere materiale purulento dando origine a un empiema(11).

➤ Colecistosi iperplastiche

Oltre ai processi infiammatori, la colecisti può essere sede di alterazioni degenerative e proliferative che, pur non essendo neoplastiche, ne alterano la morfologia e la funzione.

Si tratta principalmente di colesterolosi e adenomiomatosi.

L'adenomiomatosi (ADM) della colecisti, nota anche come adenomioma, è una condizione benigna, spesso incidentale, caratterizzata da ipertrofia della mucosa e della tonaca muscolare, il cui elemento istopatologico distintivo è rappresentato dai seni di Rokitansky-Aschoff. Clinicamente si distinguono tre varianti di adenomiomatosi: la forma segmentaria, la più frequente e localizzata tra il corpo e il fondo, la forma fundica e la forma diffusa, che coinvolge l'intera parete della colecisti. Sebbene l'adenomiomatosi sia una lesione benigna, il percorso diagnostico richiede estrema cautela per escludere la concomitante presenza di un adenocarcinoma, in particolare nella variante segmentaria dove la stasi biliare a livello fundico appare più marcata. Di conseguenza, la colecistectomia è indicata non solo nei pazienti sintomatici, ma anche nei casi in cui le metodiche di imaging non consentano di escludere con assoluta certezza una neoplasia maligna(12).

La colesterolosi è un'alterazione caratterizzata dall'accumulo subepiteliale di esteri del colesterolo, sia in forma libera sia all'interno dei macrofagi, i quali assumono il tipico aspetto di cellule schiumose o *foam cells*.



Figura 4. *Colesterolosi della mucosa colecistica (numero di protocollo 2347/26)*

Macroscopicamente, tali depositi lipidici si presentano giallastri e di dimensioni variabili spiccando sulla mucosa iperemica; questa peculiare conformazione rimanda all'aspetto dei semi sulla superficie di una fragola, da cui deriva la denominazione di "colecisti a fragola". La genesi della colesterolosi riconosce principalmente la concomitanza di due fattori: uno stato infiammatorio, generalmente di bassa intensità, ed elevati livelli di colesterolo biliare. Questa condizione può manifestarsi attraverso due varianti distinte: la forma diffusa, definita da una distribuzione omogenea e uniforme dei depositi lipidici lungo la superficie mucosa e, la forma focale, caratterizzata da un accumulo massivo di lipidi all'interno di una piega della mucosa, tale da generare una struttura spesso pedunculata che sporge nel lume dell'organo(13) (Figura 4).

Proprio la variante focale della colesterolosi rappresenta la causa più frequente di formazione dei polipi benigni della colecisti, introducendo una transizione morfologica che richiede l'analisi differenziale delle lesioni polipoidi la cui natura può spaziare da una genesi puramente metabolica fino a forme neoplastiche.

➤ **Polipi della colecisti**

I polipi della colecisti sono proiezioni della mucosa parietale che si estendono verso il lume dell'organo presentando una morfologia che può essere di tipo sessile o pedunculata. Sotto il profilo anatomico-patologico, queste formazioni vengono distinte in due categorie principali rappresentate dagli pseudopolipi e dai polipi veri e propri.

Gli pseudopolipi costituiscono la netta maggioranza delle lesioni rilevate in ambito clinico e sono privi di potenziale evolutivo maligno; dal punto di vista eziologico, essi corrispondono generalmente alla presenza di colesterolosi focale o di noduli iperplastici nel contesto di un'adenomiosi.

Al contrario, i polipi veri sono definiti come lesioni neoplastiche reali della parete colecistica, le quali possono presentare un comportamento biologico benigno o maligno.

Tra le forme benigne spicca l'adenoma, che riveste una notevole importanza clinica in quanto considerato una lesione precancerosa di trasformazione maligna nel tempo. Le forme maligne conclamate comprendono il carcinoma della colecisti.

La prevalenza dei polipi della colecisti all'interno della popolazione adulta presenta una variabilità stimata tra lo 0,3% e il 12,3%, evidenziando una maggiore incidenza nel sesso maschile e un'età mediana alla diagnosi compresa tra i 40 e i 58 anni.

Relativamente ai fattori di rischio, rientrano le alterazioni di natura metabolica, tra cui l'incremento dell'indice di massa corporea (BMI), che mostra una correlazione statisticamente significativa con una più elevata prevalenza di polipi di colesterolo.

Sebbene queste formazioni si presentano, nella maggior parte dei casi, in modo completamente asintomatico, in contesti specifici possono manifestarsi clinicamente attraverso l'insorgenza di dolore intermittente localizzato nel quadrante superiore destro, talvolta associato a nausea e vomito. Tuttavia, la rilevanza clinica principale risiede nell'ambito della prevenzione oncologica: sebbene il carcinoma della colecisti sia una neoplasia relativamente rara, la sua prognosi si rivela spesso fatale con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%. Di conseguenza, la capacità di discriminare precocemente le lesioni pseudopolipoidi benigne dalle formazioni con potenziale maligno, quali adenomi o carcinomi in fase iniziale, costituisce l'obiettivo primario del monitoraggio clinico(14).

➤ **Carcinoma della colecisti**

Il carcinoma della colecisti rappresenta la neoplasia più comune delle vie biliari e la quinta tra i tumori del tratto digerente. È caratterizzato da un'elevata aggressività biologica e presenta un'incidenza di circa 3 casi su 100.000 persone, con picchi significativi in base all'area geografica e al sesso.

Solo nel 30% dei pazienti la neoplasia viene diagnosticata in fase preoperatoria, invece, nel restante 70% dei casi, il tumore viene evidenziato dal patologo come riscontro incidentale a seguito di una colecistectomia eseguita per patologie ritenute benigne. La sopravvivenza complessiva a 5 anni è inferiore al 5%, poiché la maggior parte dei pazienti giunge alla diagnosi in fase avanzata. Tuttavia, se intercettato negli stadi iniziale e trattato correttamente, il tasso di sopravvivenza può salire fino al 75%. Il rischio aumenta con l'invecchiamento, mostrando due picchi di incidenza: il primo tra i 50-60 anni e il secondo tra i 70-80 anni(15).

La variante istologica più diffusa è l'adenocarcinoma (80-97% dei casi), deriva dalle cellule ghiandolari della mucosa e può originare dal fondo, dal corpo o dal collo della colecisti con la tendenza a infiltrare precocemente gli strati profondi della parete (Figura 5).



Figura 5. *Reperto macroscopico di un adenocarcinoma della colecisti (n. di protocollo 2456/25)*

Altre forme più rare includono la neoplasia intracolecistica papillare, la neoplasia intracolecistica murale in adenomiomi e la neoplasia intraepiteliale.

La neoplasia intracolecistica papillare (ICPN) è definita come una neoplasia epiteliale non invasiva, macroscopicamente visibile, che origina dalla mucosa e prosegue nel lume della colecisti. Rappresenta il corrispettivo della neoplasia papillare intraduttale dei dotti biliari e del pancreas, con i quali condivide un comportamento biologico simile. Si riscontra in circa lo 0,4% delle colecistectomie, con una prevalenza nelle donne sopra i 60 anni. L'ICPN ha una prognosi significativamente migliore rispetto all'adenocarcinoma comune, infatti, il tasso di sopravvivenza di 5 anni è del 78% per le forme non invasive e del 60% per quelle con carcinoma associato.

Tuttavia, è necessaria una sorveglianza a lungo termine, poichè i pazienti rimangono a rischio di sviluppare altri tumori delle vie biliari anche dopo la rimozione della colecisti(16).

Le neoplasie intracolecistiche murali insorgenti in noduli adenomiosi (AM-ICN) rappresentano un'entità clinico-patologica distinta e meno comune rispetto alle neoplasie papillari intracolecistiche (ICPN).

La loro caratteristica peculiare risiede nella localizzazione: a differenza delle ICPN che si sviluppano sulla mucosa superficiale proiettandosi nel lume, le AM-ICN originano in profondità nello spessore della parete, specificamente all'interno di un nodulo adenomioso.

Tale crescita avviene a partire dall'epitelio che riveste i seni di Rokitansky-Aschoff, trasformando una condizione solitamente benigna e malformativa in un sito di insorgenza per proliferazioni papillari multifocali, spesso di tipo mucinoso. L'aspetto più rilevante delle AM-ICN riguarda la loro minore aggressività, in quanto, la trasformazione in carcinoma invasivo, è riportata solo nel 16% dei casi, una percentuale decisamente inferiore rispetto al 50% riscontrato nelle neoplasie papillari classiche. In ambito clinico, l'esistenza di queste entità sottolinea l'importanza di non sottovalutare gli adenomi, i quali, sebbene rari, possono fungere da precursori per lo sviluppo di neoplasie murali(17).

Infine, la neoplasia intraepiteliale biliare (BilIN) è definita come una lesione non invasiva confinata all'epitelio di rivestimento della mucosa, di tipo piatto o micropapillare, che interessa l'epitelio dei dotti biliari.

Nel 2010 l'OMS ha classificato le lesioni BilIN in un sistema a tre livelli: basso grado (I), grado intermedio (II) e alto grado (III); tuttavia, questo sistema è stato sostituito con uno a due livelli, in cui BilIN-1 e BilIN-2, sono classificati come di basso grado, mentre BilIN-3 come di alto grado o carcinoma *in situ*(18).

Questa lesione neoplastica rappresenta la via principale di progressione verso il colangiocarcinoma invasivo, un tumore raro e molto aggressivo che origina dalle vie biliari, attraverso la sequenza metaplasia-displasia-carcinoma; sebbene l'incidenza della malattia non sia ben definita, uno studio ha dimostrato che il 29,5% dei pazienti con colangiocarcinoma presentava BilIN(19).

Il BilIN si differenzia dall'ICPN in quanto è caratterizzato da una neoplasia preinvasiva microscopica mente identificabile, mentre l'ICPN è una neoplasia macroscopicamente visibile che forma una massa (18).

1.5 Processo neoplastico: la sequenza metaplasia-displasia-carcinoma

Dal punto di vista morfologico, la sequenza metaplasia-displasia-carcinoma è considerata la via oncogenetica più plausibile per lo sviluppo del carcinoma della colecisti. Si tratta di un processo lento e silente, che richiede mediamente un periodo di sviluppo di circa 15 anni.

La principale difficoltà nello studio di queste lesioni preneoplastiche risiede nell'impossibilità di eseguire un follow-up clinico diretto, poiché l'unica modalità per effettuare una diagnosi certa è l'esame istologico condotto al momento della colecistectomia. Tuttavia, l'importanza biologica di tali lesioni è confermata dall'evidenza che metaplasia e displasia sono presenti nella mucosa adiacente al carcinoma con percentuali estremamente elevate, rispettivamente del 66% e dell'81,3%(20).

La metaplasia è un processo adattativo in cui un tipo di cellula matura e differenziata viene sostituita da un altro tipo di cellula matura normalmente non presente in quel tessuto. Nella colecisti, l'epitelio cilindrico semplice può trasformarsi in epitelio di tipo antrale e intestinale in risposta all'aggressività e all'irritazione cronica causata dai calcoli.

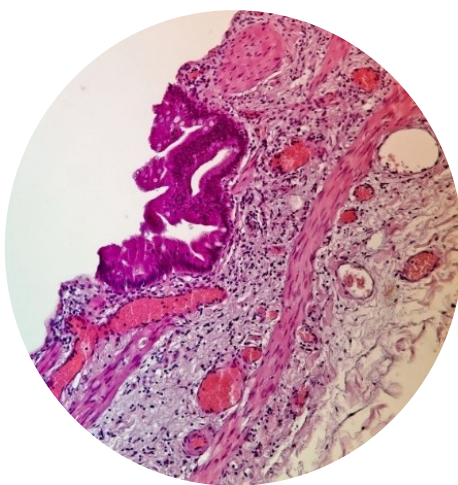


Figura 6. Mucosa colecistica colorata con ematossilina-eosina con diagnosi di colecistite cronica litiasica (n. di protocollo 893/26). Si osserva un iniziale processo preneoplastico caratterizzato da un'area in cui si verifica metaplasia intestinale (evidenziata dalla presenza di goblet cells).

La metaplasia antrale consiste nella comparsa di ghiandole mucose simili a quelle dell'antro gastrico ed è spesso la prima risposta all'inflammazione cronica.

La metaplasia intestinale, invece, è la forma più avanzata, strettamente associata al rischio di progressione, e sottolinea la presenza delle cellule caliciformi, le cosiddette *goblet cells*, che sono il segno distintivo di questa trasformazione (Figura 6).

Sebbene sia un'alterazione del normale profilo istologico, le cellule al microscopio mantengono un aspetto ben differenziato con nuclei regolari rispettando l'architettura del tessuto, per questo viene identificata come una fase distinta della differenziazione epiteliale che precede la displasia, la quale, a sua volta, è il precursore dell'adenocarcinoma della cistifellea.

La displasia è clinicamente silente e, solitamente, viene scoperta in maniera accidentale in seguito a colecistectomie eseguite per altre ragioni, o viene identificata in zone adiacenti a carcinoma invasivi. È classificata in base al grado di atipia citologica riscontrata nell'epitelio.

La displasia di basso grado (*Low-grade Dysplasia*, LGD) è, tutt'oggi, sinonimo di neoplasia biliare intraepiteliale di basso grado (Figura 7).

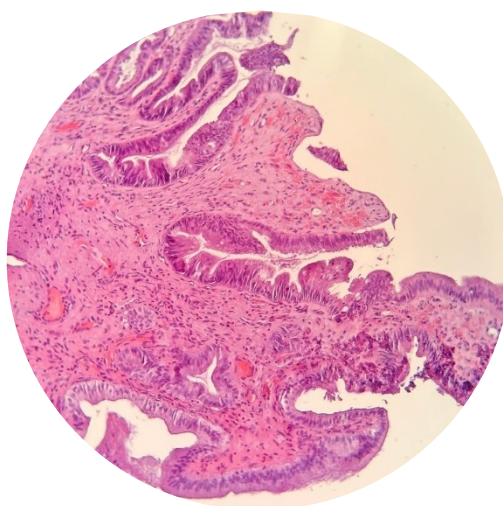


Figura 7. *Mucosa colecistica con displasia lieve o neoplasia intraepiteliale biliare di basso grado (n. di protocollo 2059/26).*

La displasia di alto grado (*High-grade Dysplasia*, HGD) è caratterizzata da alterazioni citologiche e architetturiche marcate che rappresentano lo stadio immediatamente precedente all'adenocarcinoma invasivo. Rappresenta il sinonimo di neoplasia biliare intraepiteliale di alto grado. Data la stretta associazione clinica tra la HGD e il carcinoma invasivo, il protocollo diagnostico istopatologico prevede il campionamento totale della colecisti per escludere con certezza componenti invasivi (Figura 8).

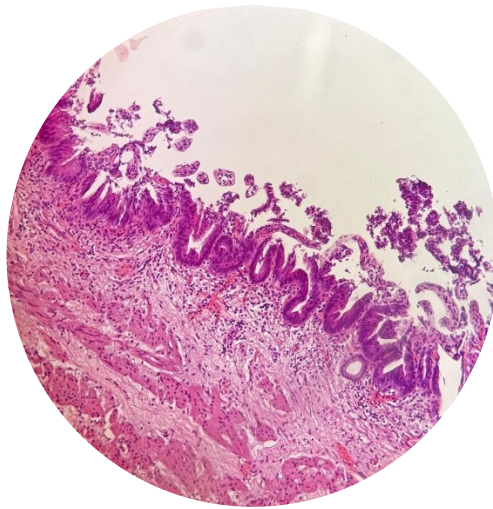


Figura 8. *Mucosa colecistica con displasia grave o neoplasia intraepiteliale biliare di alto grado (n. di protocollo 2791/26).*

Nella pratica diagnostica, è fondamentale distinguere la displasia primaria dalla cosiddetta “cancerizzazione” o “colonizzazione della mucosa”. Questo fenomeno si verifica quando un carcinoma invasivo sottostante coinvolge secondariamente l’epitelio di superficie.

La distinzione può risultare complessa, ma ci sono alcuni criteri morfologici che orientano verso la cancerizzazione, come la continuità diretta con la massa tumorale invasiva e, in particolare, la presenza di un passaggio brusco e immediato tra l’epitelio normale e quello neoplastico, a differenza della progressione più graduale che spesso caratterizza la sequenza metaplasia-displasia(21).

1.6 Relazione tra infiammazione cronica e carcinoma

Il carcinoma della colecisti è noto per la sua natura asintomatica negli stadi iniziali, rapida progressione e decorso clinico sfavorevole.

Si tratta di una neoplasia estremamente aggressiva, caratterizzata da un'elevata chemioresistenza e da una complessa eterogeneità molecolare.

L'infiammazione cronica è la condizione patologica che collega il danno tissutale e l'insorgenza del carcinoma. Sebbene l'obiettivo fisiologico della risposta infiammatoria sia il contenimento e l'eradicazione dell'infezione al fine di stimolare la proliferazione e la rigenerazione tissutale, la persistenza a lungo termine dello stimolo lesivo altera questo equilibrio causando morte cellulare. Di conseguenza, il processo progredisce verso una flogosi cronica e non risolutiva che favorisce l'espansione e la progressione tumorale.

Il principale agente eziologico che guida questo stato infiammatorio cronico è rappresentato dai calcoli biliari, la cui patogenesi è associata ad una componente biochimica e genetica.

Grazie ad alcuni studi di associazione genome-wide (GWAS) è stato identificato il polimorfismo ABCG8-DH19 come primo fattore di rischio genetico. Tale variante genetica determina un aumento di funzione della proteina che trasporta il colesterolo ABCG5/G8, contribuendo all'incremento dell'ipersecrezione di steroli e colesterolo nella bile (bile litogenica). La conseguente ipersaturazione della bile causa la precipitazione e la formazione dei calcoli biliari(22).

Questo polimorfismo è associato ad un aumentato rischio di carcinoma della colecisti non solo perché precede l'insorgenza della calcolosi biliare, ma anche per la sua capacità di trasportare a livello del tratto biliare altri substrati chimici ad azione cancerogena.

Tuttavia, è stato dimostrato che la progressione neoplastica non è solamente guidata dall'insulto meccanismo dei calcoli, ma è accompagnata da altri stimoli di natura infettiva e l'azione di patologie immunitarie e infiammatorie primitive delle vie biliari.

Questo insieme di insulti meccanici, chimici e biologici mantiene uno stato infiammatorio cronico che porta ad un rilascio di citochine, ad un accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e alla sovraespressione della cicloossigenasi-2 (COX-2) nella parete colecistica (Figura 9).

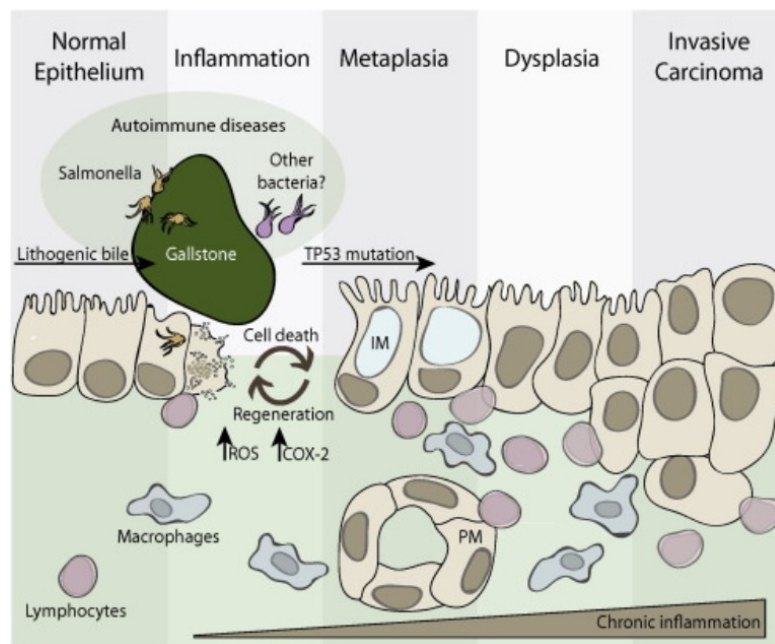


Figura 9. Rappresentazione della progressione biologica e istologica del carcinoma della colecisti mediata dall'infiammazione cronica. Il danno persistente causato dai calcoli biliari, dalla bile litogena, da infezioni e da malattie autoimmuni induce continui cicli di distruzione e di rigenerazione epiteliale innescati da ROS e COX-2. Questo microambiente infiammatorio promuove mutazioni di TP53, guidando la progressione tumorale sequenziale(22).

PM= metaplasia pilorica; IM= metaplasia intestinale.

A livello istologico, la carcinogenesi mediata dai calcoli biliari segue per la maggior parte la via sequenziale metaplasia-displasia-carcinoma.

La metaplasia epiteliale, già descritta precedentemente, rappresenta il sito di origine del carcinoma della colecisti e si tratta non solo di un cambiamento morfologico, ma anche di un processo biologico correlato all'espressione di fattori di trascrizione come CDX2, che si associa a un denso infiltrato di linfociti T, B e macrofagi e ad un aumento dello spessore medio della parete colecistica superiore a 3mm(22).

A livello molecolare, l'aumento del turnover cellulare e lo stress ossidativo, mediato dall'attivazione di macrofagi e linfociti, promuovono le alterazioni precoci del gene oncosoppressore TP53 determinandone l'inattivazione tramite delezioni o mutazioni.

Normalmente, *TP53* si attiva in presenza di danni al DNA o stress ossidativo per bloccare il ciclo cellulare o indurre la morte cellulare, rappresentando un ostacolo fondamentale per la formazione neoplastica. In un tessuto esposto per anni a infiammazione, le cellule in grado di disattivare *TP53* superano questa barriera e portano all'iniziazione della cancerogenesi(22).

Alcune evidenze scientifiche dimostrano che le alterazioni del gene *TP53* si riscontrano già nell'epitelio colecistico non neoplastico, mostrando una frequenza progressiva lungo l'intera sequenza preneoplastica, dalla metaplasia al carcinoma invasivo.

Pertanto, l'esposizione nel tempo della parete della colecisti ad insulti infiammatori contribuisce alla carcinogenesi attraverso l'inattivazione di *TP53*, alla compromissione dell'attività genomica operata dalla proteina p53 wild-type e alla creazione di un microambiente in cui si può verificare l'invasione tumorale.

1.7 Biomarcatori molecolari e immunoistochimici nello screening delle neoplasie della colecisti

Il carcinoma della colecisti, nonostante sia una delle neoplasie più comune delle vie biliari, continua ad essere diagnosticato tardivamente per la mancanza di screening efficaci e per risultati terapeutici subottimali.

Gli approcci diagnostici utilizzati attualmente sono le tecniche di imaging come l'ultrasuoni, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica ed i marcatori tumorali CEA (antigene carcinoembrionario) e CA 19.9 (antigene carboidratico).

Questi ultimi sono stati proposti come coadiuvanti per la diagnosi, la stadiazione e il monitoraggio della progressione della malattia; tuttavia, i loro livelli aumentano solo quando il carcinoma si trova in uno stadio avanzato o è infiltrante, quindi, la loro bassa specificità e sensibilità nella diagnosi iniziale ne preclude l'utilizzo come strumenti di screening per identificare la sequenza preneoplastica.

Inoltre, un'altra problematica legata all'utilizzo di questi biomarcatori tumorali è che hanno mostrato limiti anche nella distinzione tra casi maligni e condizioni benigne, come la colecistite cronica(23).

Recentemente, grazie all'evoluzione della diagnostica molecolare e al sequenziamento di nuova generazione (NGS) è stato possibile identificare diversi marcatori emergenti per una diagnosi precoce del carcinoma della colecisti. Tra questi rientrano i microRNA, ovvero piccoli RNA che regolano l'espressione genica, il DNA tumorale circolante (ctDNA), le alterazioni epigenetiche, come la metilazione del DNA e marcatori proteici come HER2 e CYFRA 21-1. Questi nuovi biomarker hanno lo scopo di identificare mutazioni geniche precoci che guidano la transizione neoplastica da metaplasia a displasia.

Nonostante il potenziale dei nuovi approcci moderni, la loro applicazione clinica è ostacolata dai costi elevati, difficoltà di standardizzazione dei metodi analitici e una carenza di studi epidemiologici standardizzati(23).

A livello tissutale, la diagnostica anatomo-patologica impiega già da tempo marcatori immunoistochimici come p53 e Ki-67 per la caratterizzazione della progressione patologica.

Il gene oncosoppressore p53 agisce come inibitore della proliferazione cellulare, e, mutazioni puntiformi di questo gene, sono l'alterazione più comune che guida verso l'insorgenza neoplastica. A livello istologico, quando p53 è normale, al microscopio non si osserva la sua presenza, ma quando *TP53* è mutato, la proteina p53 si accumula nel nucleo manifestandosi con un'intensa colorazione marrone.

Grazie a diversi studi presenti in letteratura è emerso che la sovraespressione di p53 mostra un'incidenza progressivamente crescente passando dalla displasia al carcinoma *in situ* fino al carcinoma invasivo(24).

Parallelamente, la determinazione dell'indice di proliferazione Ki-67 permette di quantificare la perdita del controllo del ciclo cellulare. Dal punto di vista morfologico, questo marcatore evidenzia in marrone i nuclei delle cellule in fase di replicazione mostrando valori più elevati nei tessuti maligni rispetto che nelle lesioni benigne come colecistite cronica o iperplasia.

Tuttavia, il loro valore rimane oggetto di discussione poiché, sebbene siano marcatori fondamentali nella caratterizzazione istologica, alcuni studi evidenziano che né l'infiltrazione della parete né la differenziazione cellulare sono influenzate dalla sovraespressione di p53 e di Ki-67. Inoltre, non si sono rivelati come dei fattori prognostici significativi per la sopravvivenza globale(24).

Di conseguenza, l'analisi istopatologica e lo studio epidemiologico della casistica in studio rimangono ad oggi gli elementi fondamentali per comprendere e identificare precocemente le alterazioni preneoplastiche della parete colecistica.

1.8 Epidemiologia e fattori di rischio

La calcolosi biliare rappresenta oggi una delle patologie gastrointestinali più diffuse a livello mondiale, costituendo una delle principali cause di ospedalizzazione nei paesi sviluppati con un impatto socioeconomico rilevante.

A partire dall'anno 1950, nei paesi sviluppati, il numero di interventi chirurgici per la colelitiasi è aumentato notevolmente e con l'introduzione della colecistectomia laparoscopica nel 1989 c'è stato un incremento del 28% nel numero di colecistectomie eseguite.

L'approccio chirurgico laparoscopico rappresenta quello meno invasivo e più accettabile dal punto di vista estetico, offrendo allo stesso tempo un rischio inferiore rispetto alla procedura convenzionale o "a cielo aperto" dell'epoca. Questo, probabilmente, ha portato ad effettuare più interventi chirurgici in pazienti asintomatici o con sintomi minimi(25).

Secondo i dati più recenti del *Global Burden of Disease (GBD)* 2021, la prevalenza globale della calcolosi è intorno al 6,1% con un'incidenza di circa 0,47 casi per 100 persone all'anno(26).

La distribuzione della patologia non è uniforme, ma influenzata da una complessa interazione tra fattori di rischio non modificabili, come l'etnia, il genere e l'età, e fattori di rischio legati allo stile di vita o a condizioni cliniche preesistenti.

L'epidemiologia mostra una netta prevalenza nel genere femminile rispetto a quello maschile, con tassi di prevalenza del 7,6% contro il 5,4%; tale disparità è riconducibile all'assetto ormonale che influenza negativamente la secrezione biliare epatica e la funzione colecistica. In particolare, gli estrogeni aumentano la secrezione di colesterolo nella bile e il progesterone ne rallenta lo svuotamento.

Inoltre, la frequenza della malattia mostra una correlazione lineare con l'avanzare dell'età, raggiungendo i valori massimi nei soggetti oltre i 70 anni a causa dei cambiamenti metabolici e della ridotta contrattilità della colecisti che rendono la formazione di calcoli un evento estremamente comune(26).

Un dato fondamentale emerso dalla ricerca epidemiologica è il ruolo determinante dell'indice di massa corporea (BMI). Un elevato BMI è considerato il principale fattore di rischio modificabile poiché l'obesità accelera la sintesi epatica di colesterolo e ne aumenta la secrezione biliare, incrementando la probabilità di calcolosi.

Altri fattori rilevanti includono la dieta ipercalorica e povera di fibre, lo stile di vita sedentario e la rapida perdita di peso, che può innescare la formazione di fango biliare.

A livello globale, la distribuzione della colelitiasi non è omogenea, in quanto il Sud America registra la prevalenza più elevata, in particolare il Messico, il Nord America presenta tassi intermedi-alti, Africa ed Europa mostrano valori intorno alla media ed infine l'Asia si conferma l'area a minor carico epidemiologico con i tassi più bassi in India. La prevalenza della patologia in determinate aree geografiche è correlata all'aspetto economico: i paesi a basso reddito mostrano una prevalenza più elevata rispetto ai paesi ad alto reddito(25).

In conclusione, l'enorme pool di pazienti affetti da calcolosi costituisce la coorte clinica fondamentale entro la quale si manifestano le complicanze infiammatorie e le trasformazioni neoplastiche. Dato l'altissimo volume di colecistectomie eseguite annualmente a causa dell'importante incidenza di patologie colecistiche, l'analisi epidemiologica della calcolosi è il presupposto necessario per comprendere la patologia preneoplastica e neoplastica della colecisti.

Il carcinoma della colecisti, a livello globale, presenta un'incidenza mediamente bassa, meno di due casi per 100.000 persone all'anno, ma è caratterizzato da un'ampia variabilità geografica ed etnica. Le aree a più alta incidenza con prevalenza nel genere femminile sono il Nord e Sud America, Asia Centrale e Meridionale, Europa Orientale e aree urbane emergenti come la Cina. Invece, le aree con incidenza intermedia sono Giappone e Israele e quelle con il minor tasso di frequenza sono i Paesi Occidentali Sviluppati, infatti negli Stati Uniti e nella maggior parte dell'Europa occidentale il tumore è considerato raro(25).

I fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma della colecisti includono non solo la pregressa calcolosi ma anche la predisposizione genetica, lo stile di vita e le infezioni.

La conoscenza di tali fattori fornisce informazioni sulla sua patogenesi e permette di mettere in atto strategie di prevenzione e terapeutiche.

La maggior parte dei soggetti con carcinoma della colecisti presenta colelitiasi. Infatti, l'aumento delle dimensioni dei calcoli (>3 cm), del numero, del volume e del peso sono tutti fattori correlabili al rischio di insorgenza e un'ulteriore conferma di ciò è data dal fatto che l'incidenza aumenta quando diminuisce il tasso di colecistectomia.

Anche l'infiammazione cronica prolungata con deposito di calcio può portare ad un aumento del rischio di carcinoma, così come le infezioni batteriche croniche che causano irritazione e infiammazione della mucosa.

Dal punto di vista genetico, la patologia colecistica risulta più comune nelle donne poiché il progesterone riduce la contrattilità della colecisti provocando una stasi biliare; il conseguente accumulo fa sì che le tossine mutagene rimangano all'interno dell'organo più a lungo permettendo ai cancerogeni ambientali di causare la trasformazione maligna.

Infine, lo sviluppo del carcinoma può derivare dalla presenza di polipi e le caratteristiche che possono predire la malignità sono: dimensioni elevate (>10 mm), masse polipoidi solitarie o sessili, associazione con i calcoli, età del paziente superiore a 50 anni e, soprattutto, la rapida crescita del polipo(25).

A partire da queste considerazioni, la comprensione approfondita dei vari fattori di rischio risulta fondamentale nella pratica clinica, poiché, data la natura asintomatica e l'aggressività biologica del carcinoma della colecisti, la valutazione e l'identificazione di questi elementi permette di prevenire il rischio e attuare precocemente terapie di prevenzione.

2. OBIETTIVI

Il presente lavoro è stato eseguito presso il Laboratorio di Anatomia Patologica della Clinica Santa Rita di Vercelli, selezionando i vari casi istopatologici relativi alla patologia colecistica.

Sono stati esaminati i reperti la cui diagnosi è stata effettuata nel periodo compreso tra gennaio 2026 e giugno 2026, con lo scopo di valutare l'epidemiologia delle patologie colecistiche su una casistica complessiva di 162 casi. Nello specifico, lo studio si propone di analizzare l'andamento clinico-epidemiologico della sequenza preneoplastica infiammazione-litiasi-carcinoma. A tal fine, l'analisi si focalizza sulla differenza generazionale che intercorre tra i pazienti affetti da forme infiammatorie alitiasiche, colecistiti croniche litiasiche e neoplasie della colecisti, fornendo così un'associazione epidemiologica indiretta con la progressione multistep metaplasia-displasia-carcinoma descritta in letteratura.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Processamento del campione in anatomia patologica

L'anatomia patologica è una branca della medicina specializzata che studia le alterazioni macroscopiche e microscopiche di cellule e tessuti.

Dal punto di vista metodologico, il trattamento dei campioni biologici in un laboratorio di Anatomia Patologica segue un protocollo standardizzato con l'obiettivo di preservare l'integrità delle strutture tissutali.

Dopo l'escissione chirurgica, la colecisti viene fissata in formalina tamponata al 10% con lo scopo di bloccare i processi degenerativi dei tessuti, mantenendo inalterate le caratteristiche originarie.

Successivamente, l'anatomopatologo ha il compito di effettuare un'analisi macroscopica del campione per poter valutare: dimensione della colecisti, spessore e consistenza della parete, aspetto della sierosa e della mucosa ed infine il contenuto luminale, ovvero le caratteristiche della bile, la presenza, il numero e le dimensioni dei calcoli biliari.

A partire dall'analisi macroscopica si effettua il campionamento e quindi vengono selezionati i prelievi tissutali più significativi che vengono inseriti in biocassette e sottoposti ad un ciclo di processamento automatizzato.

Tale ciclo prevede diversi passaggi, quali la disidratazione in soluzioni a concentrazione crescente di etanolo (70%, 95% e 100% assoluto), la chiarificazione in xilolo per eliminare l'agente disidratante e l'inclusione in paraffina fusa a 60°C.

Il blocchetto di paraffina viene tagliato al microtomo per ottenere delle sezioni istologiche con spessore di 4-5 micron che vengono poste in un bagnetto termostatico e prelevate con un vetrino portaoggetti per permetterne la distensione e la successiva colorazione di routine con Ematossilina-Eosina, dopo essere state reidratate.

Infine, si procede con un'analisi morfologica dei tessuti osservati al microscopio ottico ai vari ingrandimenti (da 5x fino a 40x) definendo le informazioni utili per la diagnosi clinica e la successiva gestione terapeutica del paziente.

3.2 Casistica epidemiologica

Durante la frequenza presso il Laboratorio di Anatomia Patologica della Clinica Santa Rita di Vercelli è stato condotto uno studio epidemiologico di 162 reperti istopatologici relativi alle colecisti rimosse tramite la procedura chirurgica di colecistectomia.

Ciascun caso, identificato tramite il numero di protocollo d'archivio, è stato classificato in base al genere, all'età e alla diagnosi riscontrata.

Per quanto riguarda quest'ultima, i campioni includevano un ampio spettro di patologie colecistiche, tra cui:

- 47 casi di adenomiosi
- 29 casi di colecistite cronica
- 43 casi di colecistite cronica litiasica
- 8 casi di colecistite cronica litiasica/alitiasica ulcerativa
- 3 casi di colecistite cronica litiasica/alitiasica follicolare
- 3 casi di colecistite acuta ulcerativa
- 18 casi di colesterolosi
- 2 casi di displasia
- 4 casi di neoplasie
- 5 casi di alterazioni morfologiche tissutali non significative patologicamente

3.3 Selezione della casistica per lo studio della sequenza preneoplastica

Al fine di valutare la progressione della patologia colecistica in rapporto all'avanzare dell'età, dalla casistica iniziale sono stati isolati i casi riconducibili a tre categorie diagnostiche fondamentali per lo studio della transizione patologica biliare: la colecistite cronica alitiasica utilizzata come gruppo di controllo dell'infiammazione; la colecistite cronica litiasica rappresentativa dello stimolo meccanico cronico del calcolo e il carcinoma della colecisti, ovvero lo stadio finale della trasformazione neoplastica.

Questo approccio epidemiologico permette di definire indirettamente la sequenza metaplasia-displasia-carcinoma dovuta alle alterazioni morfologiche a cui va incontro la mucosa colecistica quando è sottoposta all'insulto meccanico causato dalla presenza di calcoli biliari. Infatti, la sequenza metaplasia-displasia-carcinoma è un processo quasi sempre guidato dall'irritazione cronica causata dai calcoli.

3.4 Impostazione dell'analisi comparativa

Per inquadrare i risultati biologici nel panorama epidemiologico dell'anno 2026, lo studio è stato esteso includendo un'analisi comparativa con l'anno precedente.

Sono stati selezionati i reperti istopatologici di colecisti pervenuti sempre presso il Laboratorio di Anatomia Patologica della Clinica Santa Rita di Vercelli e registrati nello stesso periodo, gennaio-giugno, dell'anno 2025.

La casistica del 2025 è stata sottoposta allo stesso protocollo di classificazione utilizzato per la casistica corrente; quindi, i dati prelevati dall'archivio sono stati suddivisi in base alle tre categorie diagnostiche di riferimento, alle stesse classi anagrafiche e per genere dei pazienti.

Questo confronto ha permesso di verificare se la distribuzione delle patologie tra maschi e femmine e tra le diverse fasce di età rimanga costante nel tempo, escludendo eventuali anomalie epidemiologiche.

Inoltre, è stato possibile fare un confronto dell'avanzamento della patologia in relazione all'età tra l'anno 2025 e l'anno 2026 per valutare se la situazione si ripresenta allo stesso modo nel tempo.

3.5 Analisi statistica e rappresentazione grafica

I dati raccolti sono stati successivamente sottoposti a elaborazione statistica descrittiva per analizzare la distribuzione delle patologie in base alle variabili anagrafiche.

Per l'elaborazione dei parametri, il calcolo delle percentuali di prevalenza e la generazione dei grafici è stato utilizzato il software statistico R, integrato nell'ambiente di sviluppo Rstudio.

Questo programma statistico ha permesso di facilitare l'interpretazione visiva dei risultati ottenuti e di dimostrare gli andamenti generali nella casistica in esame.

In particolare, i dati sono stati rappresentati graficamente tramite grafici a torta, diagrammi a barre e boxplot.

I grafici a torta mostrano come si suddivide in percentuale la casistica totale tra le varie categorie quali maschi e femmine, le diverse patologie e le fasce d'età.

I grafici a barre permettono di mettere a confronto la frequenza o la percentuale di categorie diverse tramite l'altezza delle barre.

Infine, i boxplot o grafico a scatola e baffi sono utilizzati per lo studio della variabilità dell'età all'interno delle tre macrocategorie di patologie e per evidenziare eventuali valori anomali o outliers.

Al fine di determinare la significatività statistica dell'associazione tra colecistite cronica litiasica e carcinoma della colecisti è stato eseguito il Test Esatto di Fisher che permette di calcolare l'esatta probabilità della distribuzione osservata. Per tutte le analisi descrittive il livello di significatività statistica di riferimento è fissato a 0.05, quindi, l'associazione tra le variabili risulta statisticamente significativa solo in presenza di un p-value inferiore a 0.05.

4. RISULTATI

4.1 Analisi epidemiologica

La tabella sottostante mostra i casi di pazienti sottoposti a colecistectomia, differenziandoli in base al numero identificativo di protocollo, al genere (M: maschi; F: femmine), all'età e alla diagnosi istopatologica.

Numero di protocollo	Genere	Età	Diagnosi
6/26	F	77	Adenomiosi
46/26	F	55	Adenomiosi
47/26	F	66	Adenomiosi
48/26	F	65	Colecistite cronica
60/26	F	56	Colecistite cronica litiasica
86/26	F	38	Adenomiosi
87/26	F	74	Adenomiosi
97/26	M	53	Colecistite cronica litiasica
98/26	F	74	Colecistite cronica
149/26	F	29	Colesterolosi
173/26	M	44	Adenomioma
184/26	M	41	Aspetti di iperplasia papillare dell'epitelio ghiandolare
212/26	F	33	Colecistite cronica litiasica
327/26	F	68	Adenomiosi
347/26	M	53	Colecistite cronica
355/26	F	76	Colecistite cronica
356/26	M	36	Colecistite cronica litiasica
357/26	M	72	Colecistite cronica litiasica
419/26	F	37	Colecistite cronica litiasica
420/26	F	76	Colecistite acuta ulcerativa
449/26	M	63	Colecistite cronica follicolare
454/26	M	76	Colecistite acuta ulcerativa

455/26	F	69	Colecistite cronica litiasica
481/26	F	42	Colesterolosi
502/26	M	42	Colecistite cronica litiasica
503/26	M	72	Colecistite cronica litiasica
518/26	F	50	Colecistite cronica
537/26	F	23	Colecistite cronica litiasica ulcerativa
560/26	F	81	Adenomiosi
580/26	F	44	Colesterolosi
592/26	F	52	Adenomiosi
604/26	F	37	Colecistite cronica litiasica
605/26	M	57	Colecistite cronica litiasica
657/26	M	38	Adenomiosi
658/26	M	34	Adenomiosi
659/26	F	57	Colecistite cronica litiasica
660/26	F	64	Carcinoma papillare
682/26	M	51	Colecistite cronica litiasica
684/26	F	54	Adenomiosi
704/26	M	39	Colecistite cronica
705/26	M	61	Adenocarcinoma
722/26	F	54	Colesterolosi
760/26	F	65	Adenomiosi
761/26	F	80	Colecistite cronica litiasica
762/26	F	76	Colecistite cronica
763/26	M	64	Adenomiosi
802/26	M	31	Colecistite cronica litiasica
830/26	M	46	Colecistite cronica
838/26	M	57	Adenomiosi
839/26	M	70	Colecistite cronica
840/26	M	57	Colecistite cronica litiasica ulcerativa
892/26	M	74	Adenomiosi
893/26	M	51	Colecistite cronica litiasica
894/26	M	36	Colesterolosi
895/26	F	67	Adenomiosi

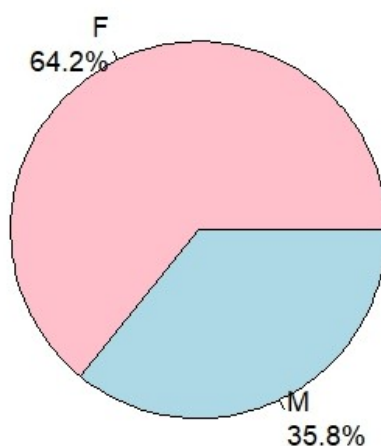
924/26	M	46	Colecistite cronica
925/26	F	73	Colecistite cronica
933/26	M	59	Colecistite cronica
970/26	M	54	Colesterolosi
971/26	F	74	Colecistite cronica litiasica
981/26	F	75	Adenomiosi
1019/26	F	57	Colecistite cronica litiasica
1020/26	M	72	Colecistite cronica litiasica
1074/26	M	67	Adenomiosi
1085/26	F	67	Colecistite cronica litiasica
1147/26	F	28	Colecistite cronica litiasica
1169/26	F	63	Adenomiosi
1174/26	F	71	Colecistite cronica follicolare
1182/26	F	38	Colecistite cronica litiasica
1183/26	F	58	Colesterolosi
1206/26	F	50	Colecistite cronica
1207/26	F	62	Iperplasia pseudopapillare dell'epitelio ghiandolare
1214/26	F	64	Colesterolosi
1231/26	M	64	Adenomiosi
1269/26	F	50	Neoplasia intracolecistica tubulo-papillare mucinosa
1270/26	F	54	Adenomiosi
1299/26	F	49	Colecistite cronica
1300/26	F	47	Colecistite cronica litiasica
1309/26	F	74	Adenomiosi
1310/26	F	46	Colecistite cronica
1341/26	F	62	Adenomiosi
1342/26	F	68	Colecistite cronica litiasica
1406/26	M	67	Colecistite cronica litiasica
1407/26	M	79	Colecistite cronica litiasica ulcerativa
1454/26	M	47	Colesterolosi
1489/26	F	63	Colecistite cronica litiasica
1490/26	F	29	Colecistite cronica litiasica ulcerativa
1515/26	M	26	Flogosi cronica aspecifica e iperplasia ghiandolare

1516/26	F	40	Colecistite cronica
1517/26	M	78	Colecistite cronica litiasica follicolare
1552/26	F	61	Colecistite cronica
1553/26	M	67	Adenomiosi
1559/26	F	36	Colecistite cronica litiasica
1560/26	F	74	Adenomiosi
1584/26	F	57	Colecistite cronica
1591/26	F	56	Colesterolosi
1614/26	F	48	Adenomiosi
1638/26	F	27	Iperplasia ghiandolare della tonaca mucosa
1650/26	M	65	Adenomiosi
1667/26	M	38	Colecistite cronica litiasica
1668/26	M	66	Colecistite cronica litiasica
1692/26	F	52	Colecistite cronica
1693/26	F	55	Adenomiosi
1702/26	F	83	Adenomiosi
1797/26	F	75	Colecistite cronica
1820/26	F	33	Adenomiosi
1828/26	F	75	Adenomiosi
1850/26	M	51	Colecistite cronica
1901/26	F	68	Adenomiosi
1967/26	F	52	Colecistite cronica litiasica
1968/26	F	27	Colecistite cronica litiasica ulcerativa
1997/26	M	63	Colecistite cronica
2020/26	M	77	Adenomioma
2031/26	M	53	Colecistite cronica ulcerativa
2032/26	F	78	Colecistite cronica litiasica
2059/26	F	70	Displasia lieve o neoplasia intraepiteliale biliare di basso grado
2064/26	F	49	Colecistite cronica
2119/26	F	37	Colesterolosi
2120/26	M	48	Colecistite cronica litiasica
2121/26	M	35	Colesterolosi

2159/26	F	59	Colecistite cronica
2160/26	F	67	Adenomiosi
2174/26	F	71	Colecistite cronica litiasica
2266/26	M	37	Colecistite cronica
2267/26	F	59	Colecistite cronica litiasica
2268/26	F	42	Colecistite cronica
2285/26	M	64	Colesterolosi
2286/26	M	73	Colecistite cronica
2297/26	M	78	Adenomiosi
2325/26	M	59	Adenomiosi
2347/26	F	51	Colesterolosi
2370/26	F	43	Adenomiosi
2456/26	F	77	Adenocarcinoma
2457/26	M	67	Colecistite cronica litiasica
2468/26	F	46	Flogosi cronica, foci di adenomiosi e microfocolai di displasia epiteliale di basso grado
2502/26	F	61	Adenomiosi
2525/26	F	54	Colecistite cronica litiasica
2569/26	F	64	Colesterolosi
2586/26	F	28	Colesterolosi
2608/26	F	53	Adenomioma
2609/26	F	19	Colecistite cronica
2610/26	F	70	Adenomiosi
2649/26	F	33	Colesterolosi
2673/26	F	44	Colecistite cronica litiasica
2674/26	M	56	Colecistite cronica litiasica
2697/26	F	76	Colecistite acuta ulcerativa
2748/26	F	37	Colecistite cronica ulcerativa
2749/26	M	51	Colecistite cronica litiasica
2750/26	F	56	Colesterolosi
2791/26	F	54	Displasia grave o neoplasia intraepiteliale biliare di alto grado
2792/26	F	55	Colecistite cronica litiasica

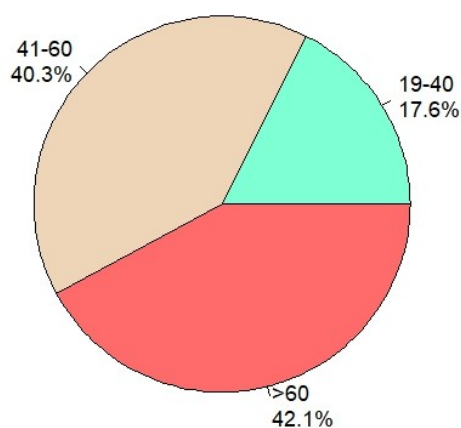
2793/25	M	60	Adenomioma
2800/25	M	67	Adenomiosi
2824/26	F	42	Colecistite cronica litiasica
2826/26	F	73	Adenomiosi
2860/26	F	52	Adenomiosi
2883/26	F	57	Adenomiosi
2885/26	M	49	Colecistite cronica litiasica
2886/26	F	64	Adenomioma
2903/26	F	64	Colecistite cronica litiasica
2906/26	F	45	Colecistite cronica ulcerativa
2908/26	M	58	Colecistite cronica

➤ **Distribuzione per genere**



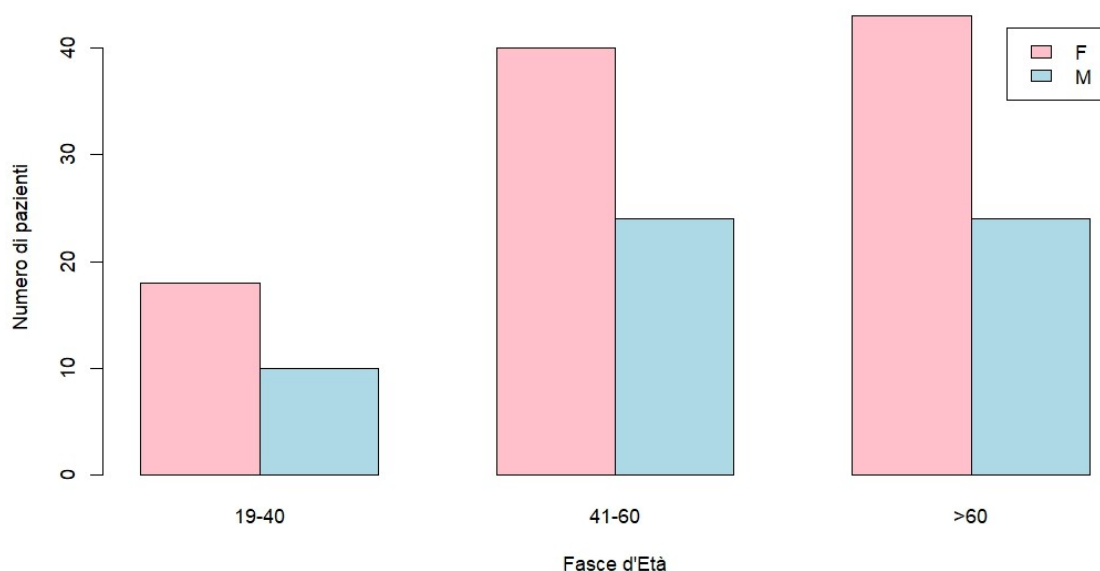
Il grafico a torta mostra una netta prevalenza del genere femminile all'interno della coorte analizzata. In particolare, attraverso la raccolta dei dati, viene evidenziata una percentuale del 64.2% per il genere femminile e del 35.8% del genere maschile.

➤ **Distribuzione per età**



La distribuzione per età dei pazienti in esame evidenzia una prevalenza nella fascia di età superiore ai 60 anni (42.1%), seguita dalla fascia 41-60 anni (40.3%) e infine dalla fascia più giovane tra i 19 e 40 anni (17.6%).

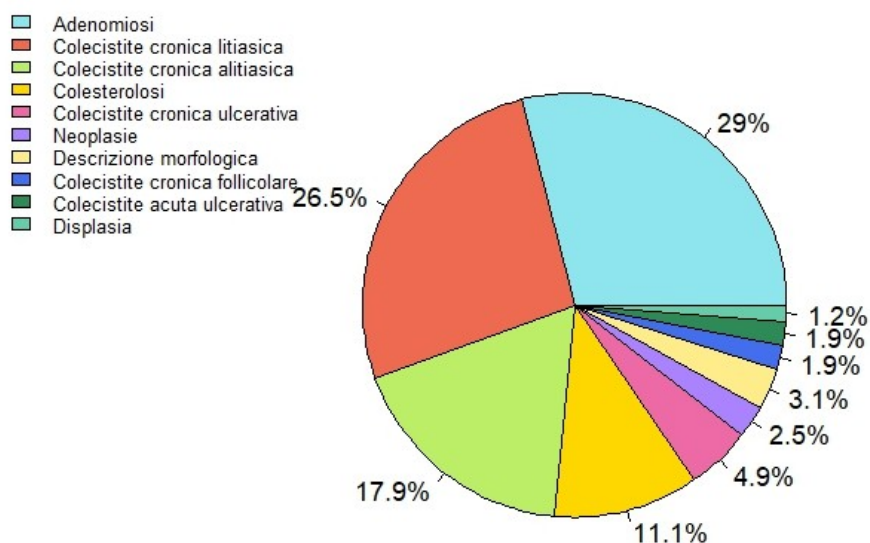
➤ **Distribuzione delle fasce di età in relazione al genere**



Il grafico a barre permette di dimostrare visivamente la distribuzione della casistica totale suddivisa sia per fasce anagrafiche che per genere biologico.

Dall'analisi dell'istogramma il genere femminile risulta prevalentemente rappresentato in tutte e tre le fasce di età considerate (19-40, 41-60 e over 60), mostrando un incremento progressivo del numero totale dei pazienti con l'aumentare dell'età, con un picco nella popolazione con età superiore ai 60 anni.

➤ Distribuzione per diagnosi



Il grafico illustra la classificazione in percentuale della casistica totale dei campioni istopatologici estratti dall'archivio per lo studio epidemiologico.

Le tre diagnosi prevalenti sono l'adenomiosi, la colecistite cronica litiasica e la colecistite cronica alitiasica, rappresentando quasi i tre quarti della quota totale.

La colesterolosi risulta significativa nel campionamento totale con una percentuale del 11.1%, seguita dalle restanti categorie diagnostiche, tra cui spiccano le neoplasie e le diverse varianti morfologiche in percentuali minori.

4.2 Elaborazione dei dati e correlazioni clinico-patologiche

Nella seguente tabella sono stati raccolti ed elaborati i dati anagrafici e le diagnosi anatomo-patologiche di ciascun caso estratto dall'archivio ufficiale dei referti.

Al fine di standardizzare la raccolta dei dati, la presenza di ciascuna patologia è indicata dal valore numerico 1, mentre per attestarne l'assenza si utilizza il valore 0.

Numero di protocollo	Età	Colecistite cronica alitiasica	Colecistite cronica litiasica	Carcinoma
48/26	65	1	0	0
60/26	56	0	1	0
97/26	53	0	1	0
98/26	74	1	0	0
212/26	33	0	1	0
347/26	53	1	0	0
355/26	76	1	0	0
356/26	36	0	1	0
357/26	72	0	1	0
419/26	37	0	1	0
455/26	69	0	1	0
502/26	42	0	1	0
503/26	72	0	1	0
518/26	50	1	0	0
604/26	37	0	1	0
605/26	57	0	1	0
659/26	57	0	1	0
660/26	64	0	0	1
682/26	51	0	1	0
704/26	39	1	0	0
705/26	61	0	0	1
761/26	80	0	1	0
762/26	76	1	0	0

802/26	31	0	1	0
830/26	46	1	0	0
839/26	70	1	0	0
893/26	51	0	1	0
924/26	46	1	0	0
925/26	73	1	0	0
933/26	59	1	0	0
971/26	74	0	1	0
1019/26	57	0	1	0
1020/26	72	0	1	0
1085/26	67	0	1	0
1147/26	28	0	1	0
1182/26	38	0	1	0
1206/26	50	1	0	0
1269/26	50	0	0	1
1299/26	49	1	0	0
1300/26	47	0	1	0
1310/26	46	1	0	0
1342/26	68	0	1	0
1406/26	67	0	1	0
1489/26	63	0	1	0
1516/26	40	1	0	0
1552/26	61	1	0	0
1559/26	36	0	1	0
1584/26	57	1	0	0
1667/26	38	0	1	0
1668/26	66	0	1	0
1692/26	52	1	0	0
1797/26	75	1	0	0
1850/26	51	1	0	0
1967/26	52	0	1	0
1997/26	63	1	0	0
2032/26	78	0	1	0

2064/26	49	1	0	0
2120/26	48	0	1	0
2159/26	59	1	0	0
2174/26	71	0	1	0
2266/26	37	1	0	0
2267/26	59	0	1	0
2268/26	42	1	0	0
2286/26	73	1	0	0
2456/26	77	0	0	1
2457/26	67	0	1	0
2525/26	54	0	1	0
2609/26	19	1	0	0
2673//26	44	0	1	0
2674/26	56	0	1	0
2749/26	51	0	1	0
2792/26	55	0	1	0
2824/26	42	0	1	0
2885/26	49	0	1	0
2903/26	64	0	1	0
2908/26	58	1	0	0

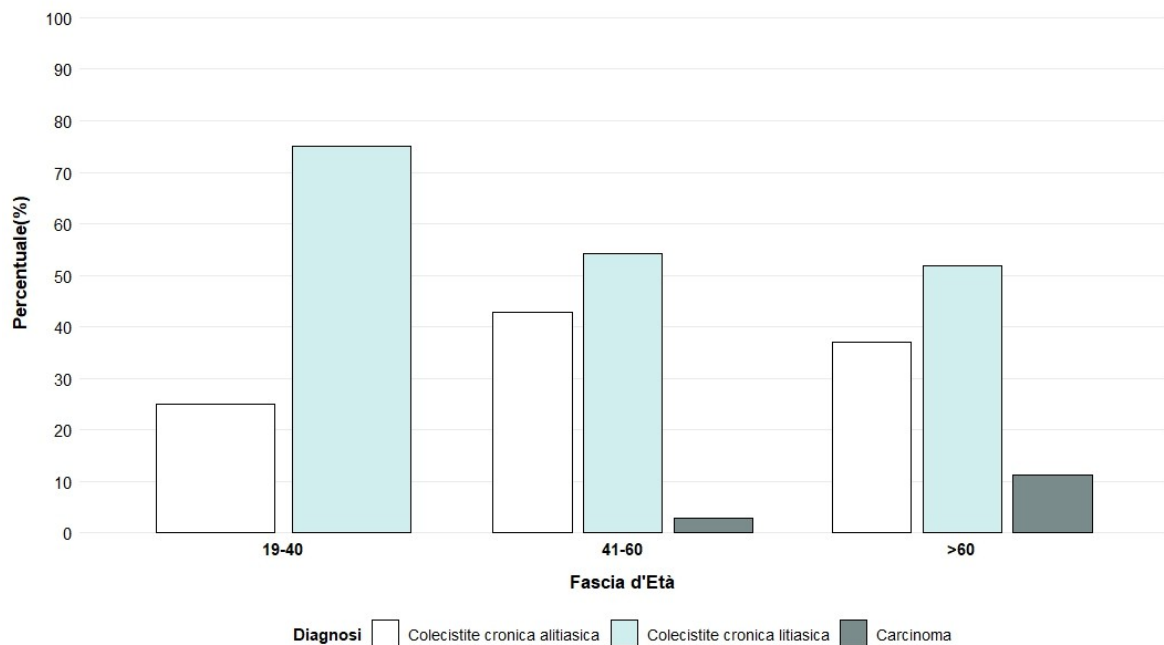
I pazienti sono stati suddivisi in tre diverse fasce d'età: 19-40 anni; 41-60 anni e > 60 anni. Questa classificazione ha permesso di calcolare la frequenza delle patologie colecistiche all'interno di ciascun gruppo.

Nello specifico, tra i pazienti più giovani, nel 25% dei casi è stata diagnostica una colecistite cronica alitiasica, nel 75% una colecistite cronica litiasica, mentre non sono stati registrati casi di carcinoma della colecisti.

Nella fascia di età compresa tra i 41 e 60 anni, il 43% dei casi è risultato affetto da colecistite cronica alitiasica, il 54% da colecistite cronica litiasica e il 3% da carcinoma.

Infine, tra i soggetti over 60, il 37% ha avuto una diagnosi di colecistite cronica alitiasica, il 52% di colecistite cronica litiasica, ed è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di neoplasia fino all'11%.

Per una valutazione visiva delle informazioni emerse dai dati è stato elaborato un grafico a barre che rappresenta la distribuzione in percentuale dei pazienti in relazione alle tre categorie patologiche selezionate per lo studio della sequenza preneoplastica.



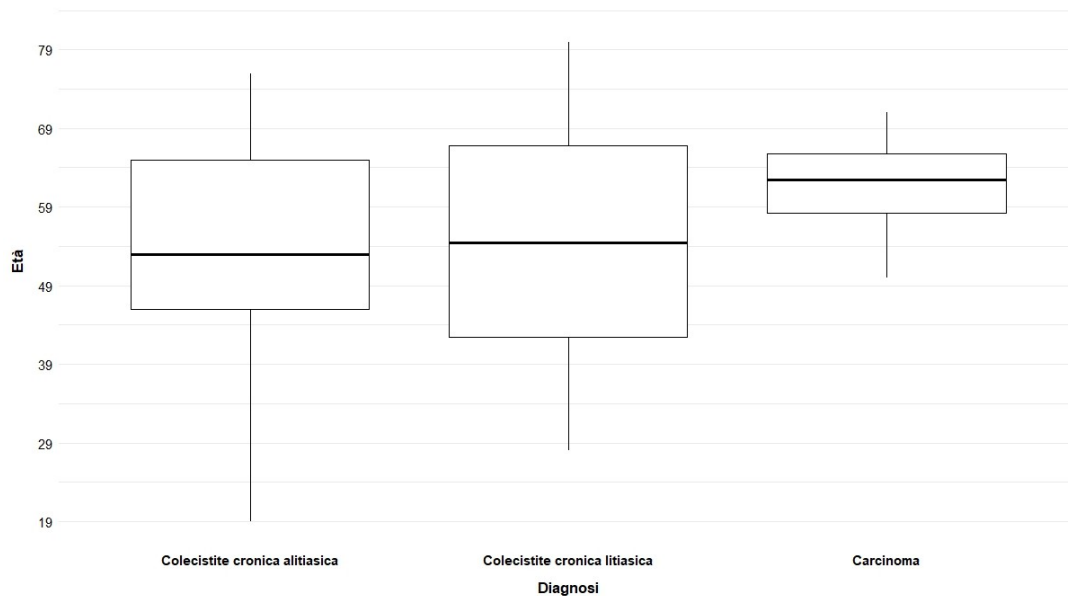
L'osservazione dell'istogramma evidenzia un andamento patologico strettamente correlato al fattore anagrafico.

La componente neoplastica mostra una progressione lineare in funzione dell'invecchiamento: assente tra i 19 e 40 anni, emerge nella fascia tra i 41 e 60 anni intorno al 3% per poi raggiungere il picco di espressione clinica nei pazienti con età superiore ai 60 anni.

Al contrario, la patologia litiasica delinea un incremento precoce nella fascia anagrafica minore per poi stabilizzarsi negli anni successivi ai 40 intorno ad una percentuale del 52-54%.

La componente alitiasica viene principalmente utilizzata come gruppo di controllo basale in quanto non presenta un andamento lineare, ma varia tra le tre coorti anagrafiche confermando che l'infiammazione cronica, in assenza di calcolosi, non è sufficiente nel processo di progressione verso la trasformazione maligna.

Nello specifico, per lo studio della variabilità anagrafica all'interno delle tre categorie diagnostiche si può utilizzare un boxplot, ovvero una tipologia di grafico statistico costruito con il programma R.



L'analisi evidenzia una distribuzione anagrafica differenziata tra i gruppi: la colecistite cronica alitiasica presenta un'età mediana di 53 anni, valore che sale a 55 anni nei pazienti con colecistite cronica litiasica. In linea con l'andamento sequenziale della patologia, il gruppo di pazienti affetti da carcinoma mostra uno spostamento significativo verso l'età avanzata con una mediana pari a 63 anni.

Nella distribuzione dei dati non sono rappresentati punti isolati definiti outliers poiché non sono presenti valori anomali, di conseguenza, in questo specifico caso gli estremi superiore e inferiore dei grafici descrivono l'effettivo range di età minima e massima della popolazione in esame.

Per quanto riguarda la colecistite cronica alitiasica il paziente più giovane ha circa 19 anni, il più anziano circa 76; la colecistite cronica litiasica ha allo stesso modo una variabilità ampia poiché il paziente più giovane ha 28 anni e il più anziano 80; infine il carcinoma colpisce l'età più avanzata ed è il gruppo più omogeneo, il più giovane ha 50 anni e il più anziano circa 71.

4.3 Studio comparativo ed epidemiologico della casistica 2025 e 2026

Successivamente è stato possibile eseguire un confronto tra questi dati e quelli raccolti nello stesso periodo dell'anno 2025 per poter valutare le variazioni epidemiologiche di anno in anno.

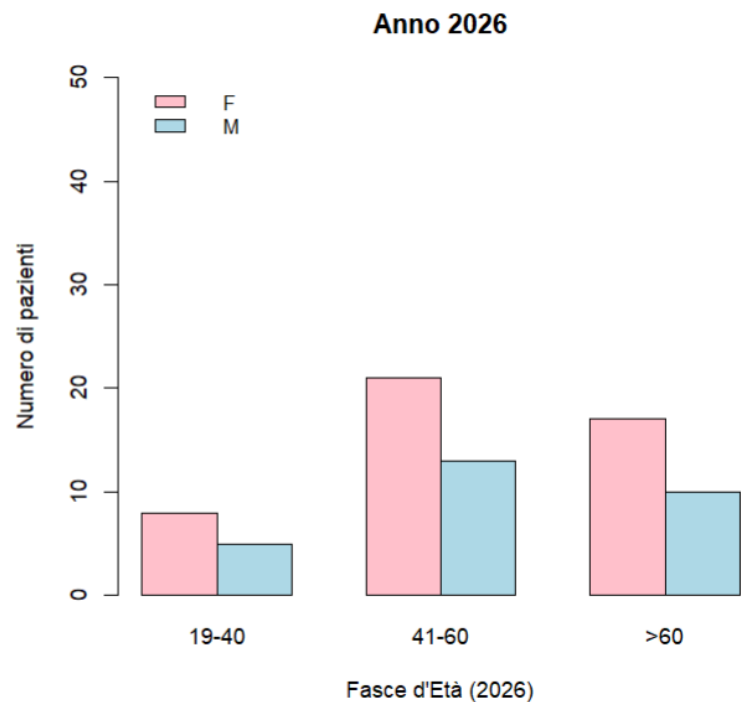
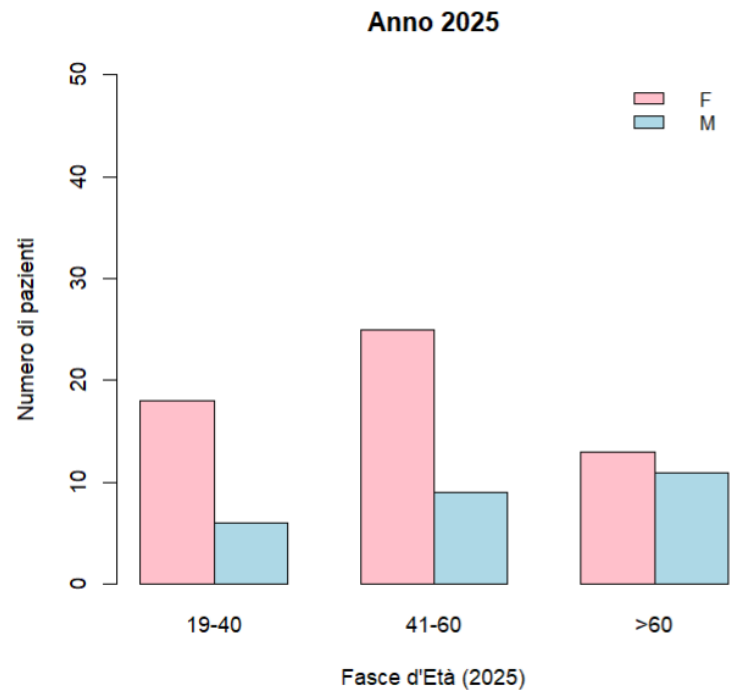
Allo stesso modo sono stati selezionati i casi di colecistite cronica alitiasica, di colecistite cronica litiasica e di carcinoma tenendo conto dell'età e del genere.

Numero di protocollo	Età (2025)	Genere	Colecistite cronica alitiasica	Colecistite cronica litiasica	Carcinoma
5/25	42	F	0	1	0
50/25	71	M	0	1	0
82/25	32	F	0	1	0
227/25	34	F	0	1	0
309/25	58	F	0	1	0
382/25	51	F	0	1	0
400/25	71	F	0	1	0
401/25	52	F	0	1	0
521/25	19	M	0	1	0
595/25	44	F	0	1	0
640/25	54	M	0	1	0
641/25	39	F	0	1	0
663/25	29	F	0	1	0
715/25	53	F	1	0	0
716/25	57	M	0	1	0
968/25	30	F	0	1	0
969/25	47	F	0	1	0
980/25	37	M	0	1	0
981/25	51	F	0	1	0
1035/25	58	M	0	1	0
1093/25	59	F	1	0	0
1128/25	38	F	0	1	0

1129/25	59	M	1	0	0
1133/25	33	F	0	1	0
1190/25	46	M	0	1	0
1191/25	31	M	0	1	0
1216/25	49	F	0	1	0
1243/25	65	M	0	1	0
1252/25	85	F	0	1	0
1289/25	40	F	0	1	0
1290/25	43	F	0	1	0
1291/25	54	F	0	1	0
1371/25	52	F	0	1	0
1393/25	54	F	0	1	0
1474/25	68	M	0	1	0
1563/25	31	F	0	1	0
1589/25	66	M	0	1	0
1592/25	48	F	0	1	0
1593/25	72	M	0	1	0
1653/25	39	F	0	1	0
1705/25	45	F	0	1	0
1762/25	57	F	0	1	0
1763/25	69	M	1	0	0
1791/25	32	F	0	1	0
1813/25	48	F	0	1	0
1847/25	43	F	0	1	0
1848/25	37	F	0	1	0
1888/25	71	F	1	0	0
1889/25	47	M	1	0	0
1916/25	76	F	0	1	0
1980/25	26	M	0	1	0
1999/25	69	F	1	0	0
2028/25	68	F	0	1	0
2029/25	48	F	0	1	0
2031/25	55	M	1	0	0

2133/25	79	F	0	1	0
2134/25	30	F	1	0	0
2141/25	71	F	0	1	0
2187/25	66	M	0	1	0
2188/25	54	F	0	1	0
2190/25	69	F	0	1	0
2219/25	55	M	0	1	0
2235/25	71	F	1	0	0
2251/25	38	F	1	0	0
2278/25	66	M	0	1	0
2279/25	31	F	0	1	0
2366/25	31	F	0	1	0
2431/25	39	F	0	1	0
2499/25	56	F	0	1	0
2500/25	61	M	0	1	0
2505/25	50	M	0	1	0
2578/25	65	F	1	0	0
2593/25	68	M	0	1	0
2611/25	26	F	0	1	0
2674/25	36	M	1	0	0
2676/25	66	F	0	1	0
2843/25	55	F	1	0	0
2865/25	39	M	0	1	0
3005/25	53	F	0	1	0
3022/25	46	F	0	1	0
3233/25	61	M	0	1	0
3332/25	67	F	0	1	0

Attraverso la raccolta dei dati d'archivio relativi al periodo intercorso tra gennaio-giugno dell'anno 2025, è stato possibile effettuare un confronto con l'analogo periodo dell'anno 2026. L'analisi ha interessato il numero di pazienti che si sono sottoposti a colecistectomia con diagnosi di colecistite cronica, colecistite cronica litiasica o carcinoma, suddivisi in base al genere e alla fascia di età.

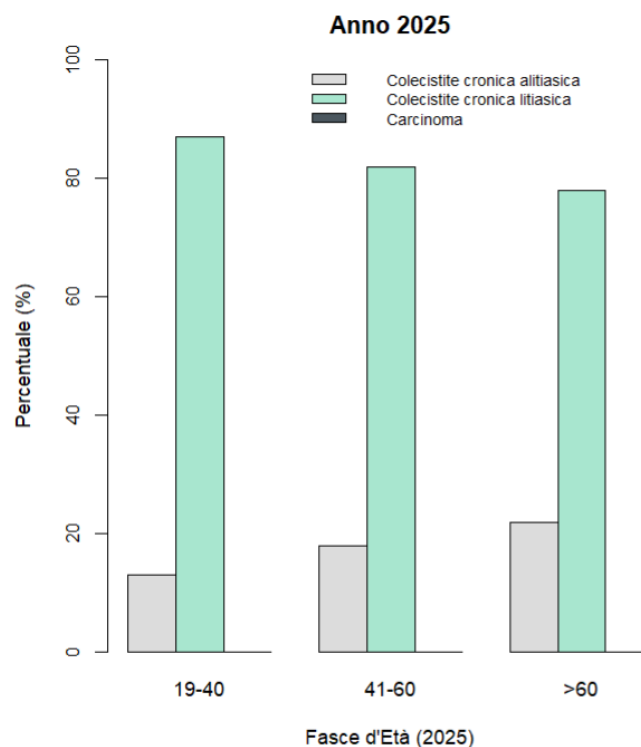


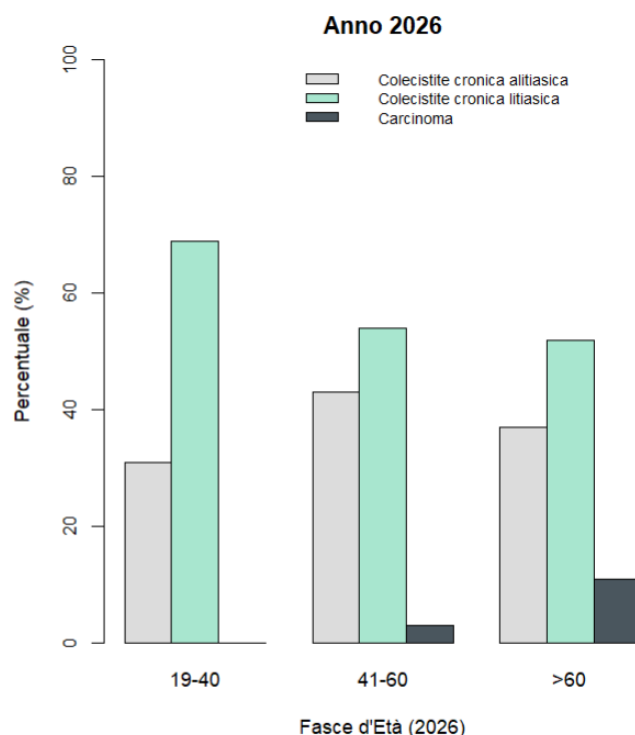
Dall'analisi di confronto dei grafici emerge come, in entrambi gli anni considerati (2025 e 2026) e in tutte le fasce di età, il numero di pazienti di genere femminile è superiore a quello di genere maschile.

Nel 2025, il picco di pazienti si registra nella fascia di età 41-60 anni, seguita dalla fascia 19-40 ed infine dai soggetti over 60 anni.

Nel 2026 si osserva una diminuzione generale del numero di casi, tuttavia la fascia di età 41-60 anni si conferma come quella prevalente. Rispetto all'anno precedente, si evidenzia un calo drastico nella fascia giovane e un incremento dei pazienti di genere femminile con età superiore ai 60 anni.

Successivamente sono stati elaborati i grafici sottostanti, dove si osserva la distribuzione percentuale dei casi stratificati in base all'età e alla diagnosi di colecistite cronica alitiasica, colecistite cronica litiasica e carcinoma.





A partire da questi istogrammi si evidenzia una netta e costante prevalenza della colecistite cronica litiasica in tutti i gruppi considerati, nonostante le differenze significative nelle percentuali tra l'anno 2025 e l'anno 2026.

Nella fascia di età 19-40 anni, la forma alitiasica subisce un incremento dall'anno 2025 (circa il 13%) all'anno 2026 (circa il 31%), mentre quella litiasica, sebbene rappresenti la diagnosi prevalente, mostra una diminuzione passando da una percentuale di circa l'88% nell'anno 2025 al 69% nell'anno 2026. Infine, in questo gruppo non si registrano casi di carcinoma in nessuno dei due anni.

Anche nella fascia 41-60 anni l'andamento è lo stesso con un incremento della forma alitiasica dal 18% al 43% e una riduzione della percentuale della colecistite litiasica dall'82% al 54% nel 2026. Inoltre, in quest'ultimo anno compare una quota minima di diagnosi di carcinoma, pari al 3%.

Tra i soggetti con età superiore a 60 anni, si registra che l'incidenza della forma alitiasica aumenta dal 22% al 37%, mentre quella litiasica diminuisce dal 78% al 52%; infine, solamente nel 2026 si evidenzia la presenza di casi carcinoma, con una quota pari all'11%.

5. DISCUSSIONE

L'analisi epidemiologica svolta sui reperti istopatologici, acquisiti presso il Laboratorio di Anatomia Patologica della Clinica Santa Rita di Vercelli, ha permesso di valutare come le patologie della colecisti rappresentino una problematica frequente e significativa.

L'elevata frequenza di infiammazione cronica, sia in presenza di calcoli biliari sia nelle forme alitiasiche, sottolinea come la patologia colecistica sia tuttora uno dei principali motivi di ricorso alla terapia chirurgica d'elezione o di urgenza.

A tale proposito, i dati del presente lavoro mostrano che la componente infiammatoria alitiasica presenta un andamento non lineare tra i diversi gruppi anagrafici. Questa evidenza clinica conferma l'ipotesi che l'infiammazione cronica, in assenza del continuo insulto meccanico indotto dai calcoli o dalla bile, non sia sufficiente a sostenere il processo di progressione verso la trasformazione maligna.

All'interno della casistica di gennaio-giugno 2026, l'osservazione al microscopio dei campioni ha rivelato un quadro morfologico vario, non solo caratterizzato dalle forme più semplici di colecistite cronica, ma anche da varianti più complesse e specifiche come l'adenomiosi e la colesterolosi.

In particolare, in accordo con la letteratura, il presente lavoro conferma la stretta associazione tra colelitiasi e carcinoma della colecisti poiché l'irritazione cronica dovuta ai calcoli biliari può portare allo sviluppo sequenziale di metaplasia-displasia-carcinoma.

Con i dati raccolti fino ad ora si può dimostrare che all'aumentare dell'età il rischio di sviluppare il carcinoma della colecisti aumenta confermando che serve tempo affinché la sequenza multistep si completi.

Proprio l'analisi delle caratteristiche demografiche legate alla presenza di calcoli biliari ha fatto emergere dei dati interessanti e rilevanti a livello biologico dal presente lavoro.

La progressione temporale si riflette nell'analisi della variabilità anagrafica effettuata tramite boxplot. Lo spostamento progressivo delle età mediane, che è stato registrato, conferma sperimentalmente e supporta l'ipotesi biologica della progressione multistep proposta da Roa *et al.* in letteratura.

L'invecchiamento è quindi il fattore determinante come misura del tempo di esposizione della mucosa colecistica agli insulti infiammatori cronici necessari per accumulare lesioni preneoplastiche.

L'indagine ha evidenziato un significativo gap temporale tra l'esordio clinico della patologia calcolotica in giovane età e la successiva insorgenza di neoplasia. Analizzando i dati, l'età media dei pazienti giovani, sottoposti a colecistectomia per litiasi, si attesta a circa 35 anni dimostrando che lo sviluppo di calcoli biliari è un evento precoce. Al contrario, l'insorgenza del carcinoma della colecisti mostra un'età media alla diagnosi più elevata, pari a 65 anni. Sottraendo questi valori medi dei rispettivi gruppi generazionali emerge una differenza cronologica netta di circa 30 anni.

Questo ampio spazio temporale, a livello biologico, rappresenta un'evidenza epidemiologica indiretta fondamentale, in quanto permette di quantificare il periodo durante il quale l'insulto meccanico e la conseguente flogosi cronica esercitano un'azione di stimolo persistente sulla mucosa colecistica che guida nel tempo l'accumulo progressivo di alterazioni molecolari e morfologiche tipiche della sequenza preneoplastica, portando alla trasformazione maligna solamente in età avanzata.

Isolando dalla casistica totale solamente i soggetti esposti all'insulto cronico dei calcoli, si osserva che l'8.7% dei pazienti con colelitiasi ha sviluppato nel tempo neoplasia.

È importante però specificare che i soggetti analizzati nelle diverse fasce anagrafiche costituiscono popolazioni distinte poiché si tratta di uno studio di natura trasversale, di conseguenza la coorte in cui è stato riscontrato il carcinoma non coincide fisicamente con la popolazione affetta da colecistite litiasica.

Tuttavia, la forte corrispondenza tra i dati dello studio e le evidenze emerse in letteratura permette di confermare che l'elevata frequenza di calcolosi in età giovanile rappresenti proprio il punto di partenza biologico per la progressione morfologica verso l'insorgenza neoplastica.

L'ipotesi della stretta correlazione tra lo stimolo meccanico-infiammatorio della litiasi e la successiva trasformazione neoplastica è stata anche confermata attraverso l'analisi statistica condotta in ambiente R. L'applicazione del Test Esatto di Fisher alla tabella di contingenza, costruita incrociando le due variabili, è utile a valutare l'indipendenza tra la diagnosi di colelitiasi e carcinoma e ha fornito un p-value pari a 0.033. Dato che questo valore si posiziona al di sotto della soglia di significatività convenzionale fissata a 0.05, è stato possibile respingere l'ipotesi nulla confermando una correlazione significativa tra colecistite cronica litiasica e carcinoma.

Un ulteriore riscontro fondamentale è rappresentato dalla elevata prevalenza delle patologie colecistiche nel genere femminile rispetto che in quello maschile in tutte le fasce di età esaminate.

Questa distribuzione concorda con i dati presenti in letteratura epidemiologica, secondo cui i soggetti di genere femminile mostrano una maggiore suscettibilità nel riscontrare patologie sia infiammatorie che neoplastiche della colecisti.

Nello specifico, come emerge dallo studio, per quanto riguarda le neoplasie 3 casi su 4 hanno interessato la popolazione femminile.

La spiccata prevalenza di genere trova una solida spiegazione biochimica e fisiopatologica nei meccanismi ormone-dipendenti già descritti in letteratura; nello specifico, durante gli anni fertili gli ormoni sessuali influenzano negativamente la secrezione biliare epatica e la funzione della colecisti con la conseguente formazione dei calcoli.

Gli estrogeni aumentano la secrezione di colesterolo e riducono la secrezione di sali biliari, mentre i progestinici agiscono riducendo la secrezione di sali biliari e compromettendo lo svuotamento della colecisti portando a stasi biliare.

Un altro fattore correlato alla prevalenza nel genere femminile è la gravidanza poiché è il momento in cui gli ormoni sessuali femminili sono più elevati e questo può comportare la formazione del fango biliare, con risoluzione frequente nel periodo post-partum.

Per una validazione metodologica che escluda eventuali anomalie epidemiologiche legate ad un singolo periodo, è stato necessario effettuare un confronto con i casi in archivio relativi al periodo gennaio-giugno 2025.

In primo luogo, si evidenzia la costante prevalenza del genere femminile in tutte le fasce di età sia nell'anno 2025 che nell'anno 2026, confermando sia ciò che è riportato in letteratura sia l'indipendenza del dato demografico da possibili oscillazioni campionarie annuali.

Successivamente l'analisi comparativa tra i due anni ha permesso di valutare la distribuzione delle diagnosi di colecistite cronica alitiasica, colecistite cronica litiasica e carcinoma nelle diverse fasce anagrafiche.

Sebbene l'andamento generale risulti simile nei due periodi, nel 2026 si osserva un incremento delle forme alitiasiche a fronte di una diminuzione di quelle litiasiche, la cui quota era invece nettamente superiore nell'anno 2025.

Inoltre, nell'anno 2026 è possibile dimostrare un incremento della diagnosi di carcinoma all'aumentare dell'età, a partire dalla fascia più giovane fino ai pazienti con età superiore ai 60 anni. Al contrario, non è stato possibile effettuare un confronto diretto con il 2025 a causa dell'assenza di casi di carcinoma nel primo semestre dell'anno.

Nonostante ciò, la distribuzione anagrafica osservata nel 2026 permette di confermare il processo neoplastico sequenziale descritto precedentemente.

La prevenzione delle patologie colecistiche rappresenta un punto fondamentale e significativo della sanità pubblica, nonostante tale ambito rimanga ancora molto sottovalutato dalla maggior parte della popolazione globale. Mettere in atto misure di prevenzione permette di ridurre la probabilità di insorgenza della malattia e di limitare l'infiammazione della mucosa colecistica per lungo tempo.

Secondo le linee guida dell'EASL (European Association for the study of the liver) uno dei motivi principali che causa la cronicizzazione di queste patologie è legato allo stile di vita che influisce sui fattori della sindrome metabolica. Infatti, l'obesità e l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) aumentano il rischio di sviluppare i calcoli e di conseguenza di doversi sottoporre all'intervento chirurgico di colecistectomia, in particolare per quanto riguarda le donne. Oltre all'obesità, anche la resistenza all'insulina e il diabete mellito di tipo 2 modificano l'equilibrio e possono causare il fenomeno di stasi biliare determinando le condizioni ideali per la formazione dei calcoli di colesterolo.

Quando l'organismo si trova in una condizione di obesità si attivano una serie di alterazioni che aumentano la quantità di colesterolo all'interno della bile bloccando il normale svuotamento(27).

Un'altra causa è rappresentata dalla mancanza di attività fisica quotidiana e la sedentarietà che accelerano l'invecchiamento corporeo e favoriscono la comparsa delle malattie metaboliche e cardiovascolari; quindi muoversi regolarmente riduce il rischio di sviluppare i calcoli dal 30 al 70%.

Anche una dieta ricca di fibre e di calcio ha un ruolo terapeutico centrale ed inoltre mangiare ad intervalli regolari favorisce lo svuotamento costante della colecisti ed evita il ristagno della bile. Al contrario, le diete occidentali troppo ricche di calorie e un consumo eccessivo di carne aumentano il rischio di sviluppare malattie(27).

A questo proposito, promuovere uno stile di vita attivo e una dieta corretta diventa una strategia essenziale per prevenire indirettamente l'insorgenza di neoplasie legata all'insulto infiammatorio cronico della colecisti. Riducendo la formazione dei calcoli e bloccando la stasi biliare, si impedisce lo sviluppo della sequenza preneoplastica e la successiva progressione tumorale.

6. CONCLUSIONI

La colecisti rappresenta un organo non essenziale per la vita, ma nonostante questo, l'adenocarcinoma della colecisti è una neoplasia mortale e spesso incurabile.

I tumori colecistici spesso vengono diagnosticati solo in stadi avanzati, quando non è più possibile incidere terapeutamente per prolungare l'aspettativa di vita in maniera significativa.

La colecistectomia rappresenta la pratica chirurgica innovativa per eccellenza e, molto spesso, risulta preventiva nell'individuazione delle patologie. Infatti, la diagnosi precoce e la valutazione della malattia sono fondamentali per ottimizzare la gestione e migliorare la sopravvivenza a lungo termine.

Sebbene si ritenga che la colecistectomia contribuisca alla diminuzione dell'incidenza del carcinoma della colecisti, sarebbe necessario studiare nuove strategie sanitarie e preventive per ridurre la presenza di calcoli biliari e attenuare l'infiammazione cronica.

In quest'ottica, la prevenzione primaria, attraverso un corretto stile di vita ed alimentare, e l'eventuale utilizzo di presidi farmacologici nei soggetti "a rischio", potrebbero incidere positivamente nella diminuzione della patologia litiasica, oltre che sul decremento del numero di interventi chirurgici di colecistectomia, con una notevole diminuzione dei costi della sfera sanitaria.

APPENDICE

Protocollo numero 660/26

Carcinoma papillare superficialmente invasivo ad istotipo biliare, ben differenziato in contesto di neoplasia intracolecistica papillare diffusa.

Stadiazione TNM/AJCC 2018: G1 pT1a

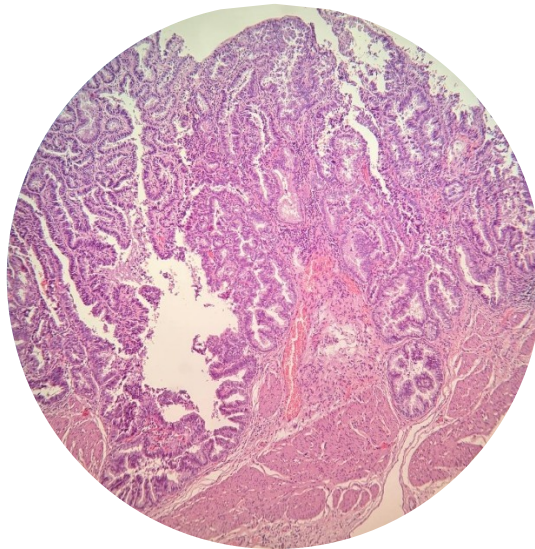


Figura 10. *Colorazione con ematossilina ed eosina del carcinoma papillare 660/26*

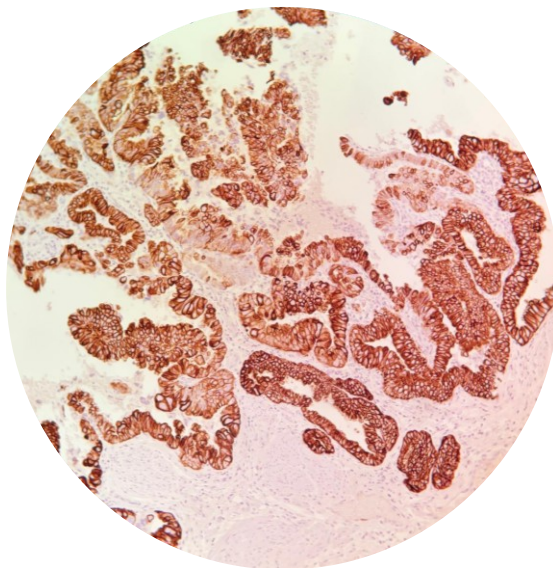


Figura 11. *Carcinoma papillare 660/26 positivo alla colorazione immunoistochimica CK7*

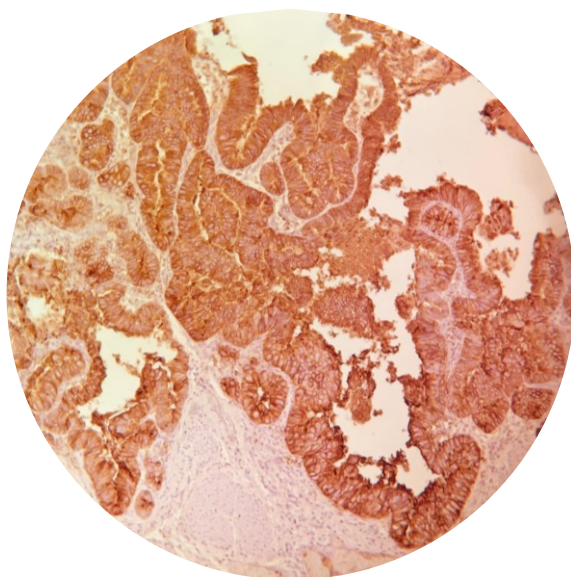


Figura 12. *Carcinoma papillare 660/26 positivo alla colorazione immunoistochimica CEA*

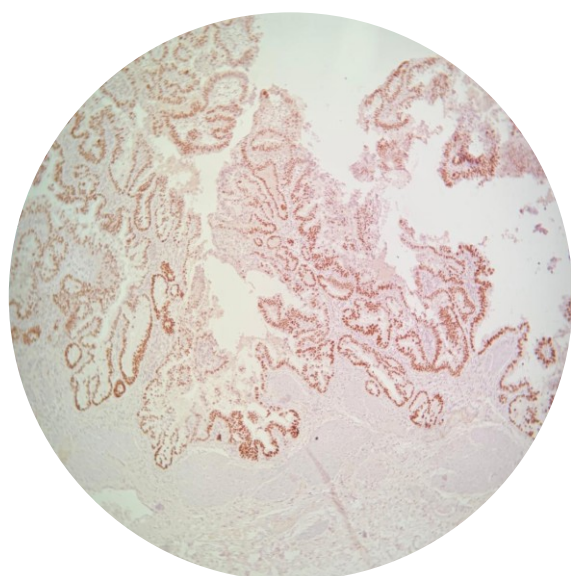


Figura 13. *Carcinoma papillare 660/26 positivo alla colorazione immunoistochimica con p53 che risulta sovraespresso*

Protocollo numero 705/26

Adenocarcinoma scarsamente differenziato infiltrante in tessuto connettivo-muscolare.

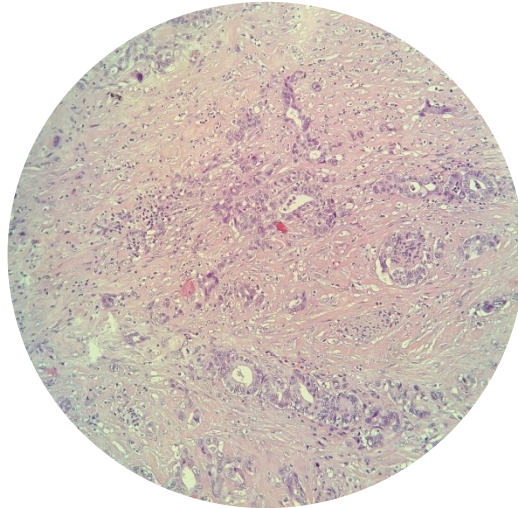


Figura 14. *Colorazione con ematossilina ed eosina dell'adenocarcinoma 705/26*

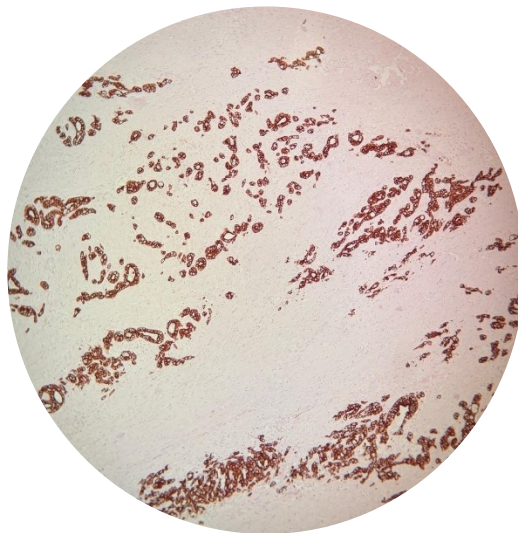


Figura 15. *Adenocarcinoma 705/26 positivo alla colorazione immunoistochimica CK7*

Protocollo numero 1269/26

Neoplasia intracolecistica tubulo-papillare mucinosa sec WHO 2019.



Figura 16. *Colorazione con ematossilina ed eosina della neoplasia intracolecistica 1269/26*

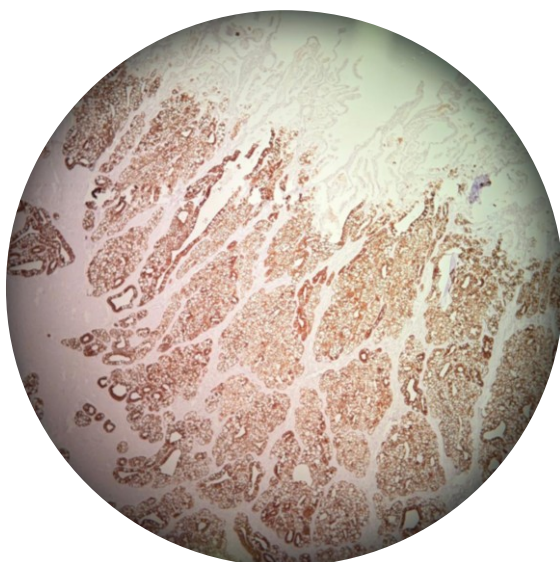


Figura 17. *Neoplasia intracolecistica 1269/26 positiva alla colorazione immunoistochimica CK7*

Protocollo numero 2456/26

Adenocarcinoma papillare invasivo della parete fundica della colecisti.

Stadiazione TNM/AJCC 2018: G2 pT1b pN0

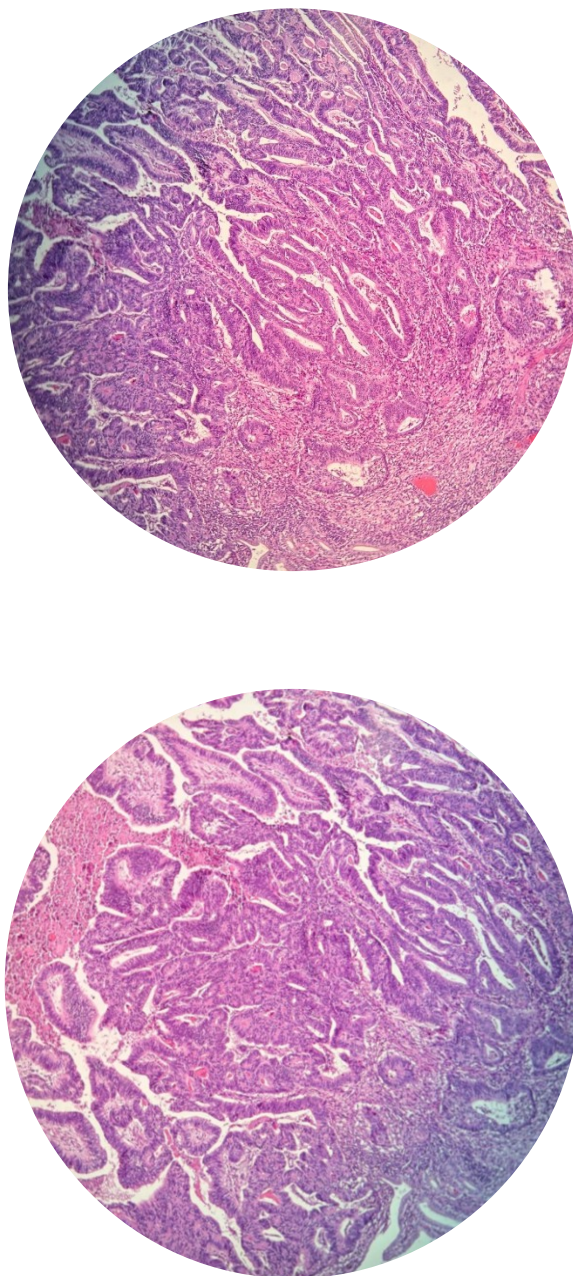


Figure 18 e 19. *Colorazione con ematossilina ed eosina dell'adenocarcinoma papillare invasivo*
2456/26

BIBLIOGRAFIA

1. Mahadevan V. Anatomy of the gallbladder and bile ducts. Surgery (Oxford). 2020;38(8):432–6. doi:10.1016/j.mpsur.2014.10.003
2. Gerogiannis I, Ali R, Sidhom M, Bointas G, Tsoutsou E. Anatomy of the Gallbladder. In: Gallbladder-Anatomy, Pathogenesis, and Treatment. IntechOpen; 2025. doi:10.5772/intechopen.1011083
3. Jones MW, Kashyap S, Deppen JG. Physiology, Gallbladder. StatPearls. 2026. PubMed PMID: 29494095.
4. Turumin JL, Shanturov VA, Turumina HE. The role of the gallbladder in humans. Revista de Gastroenterología de México. 2013;78(3):177–87. doi:10.1016/j.rgmx.2013.02.003
5. Pathology Outlines. Gallbladder anatomy [Internet]. Disponible su: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/gallbladderanatomy.html>
6. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. World Journal of Gastroenterology. 2021;27(28).
7. Sun H, Warren J, Yip J, Ji Y, Hao S, Han W, et al. Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. Biomolecules. 2022;12:550. doi:10.3390/biom12040550
8. Murphy MC, Gibney B, Gillespie C, Hynes J, Bolster F. Gallstones top to toe: what the radiologist needs to know. Insights Imaging. 2020;11(1):13. doi:10.1186/s13244-019-0825-4
9. Jones MW, Santos G, Patel PJ, O'Rourke MC. Acute Cholecystitis. StatPearls. 2025. PubMed PMID: 29083809.

10. Jones MW, Gnanapandithan K, Panneerselvam D, Ferguson T. Chronic Cholecystitis. StatPearls. 2023. PubMed PMID: 29261986.
11. Jones MW, Santos G, Patel PJ, O'Rourke MC, Carroll C. Colecistite acuta (infermieristica). StatPearls [Internet]. 2025. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568804/>
12. Golse N, Lewin M, Rode A, Sebagh M, Mabrut JY. Gallbladder adenomyomatosis: Diagnosis and management. *Journal of Visceral Surgery*. 2017;154(5):345–53. doi:10.1016/j.jviscsurg.2017.06.004
13. Cimmino CV. Cholesterolosis. *Radiology*. 1960;74(3):432–5. doi:10.1148/74.3.432
14. Riddell ZC, Corallo C, Albazaz R, Foley KG. Gallbladder polyps and adenomyomatosis. *Br J Radiol*. 2023;96(1142):20220115. doi:10.1259/bjr.20220115 PubMed PMID: 35731858; PubMed Central PMCID: PMC9975534.
15. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12211–7. doi:10.3748/wjg.v21.i43.12211 PubMed PMID: 26604631; PubMed Central PMCID: PMC4649107.
16. Watanabe Y, Mochidome N, Nakayama H, Gotoh Y, Setoguchi T, Sunami S, et al. Intracholecystic papillary neoplasm associated with invasive carcinoma of the remnant gallbladder after subtotal cholecystectomy: a case report. *Surg Case Rep*. 2022;8:31. doi:10.1186/s40792-022-01388-8 PubMed PMID: 35187597; PubMed Central PMCID: PMC8859015.
17. Rowan DJ, Pehlivanoglu B, Memis B, Bagci P, Erbarut I, Dursun N, et al. Mural Intracholecystic Neoplasms Arising in Adenomyomatous Nodules of the Gallbladder: An Analysis of 19 Examples of a Clinicopathologically Distinct Entity. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2020;44(12):1649. doi:10.1097/PAS.0000000000001603

18. Fukumura Y, Rong L, Maimaitiali Y, Fujisawa T, Isayama H, Nakahodo J, et al. Precursor Lesions of Gallbladder Carcinoma: Disease Concept, Pathology, and Genetics. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):341. doi:10.3390/diagnostics12020341 PubMed PMID: 35204432; PubMed Central PMCID: PMC8871096.

19. Chen WJ, Wolff E, Varma CR, Shoela R. Biliary Intraepithelial Neoplasia With Gallbladder Adenoma and Cirrhosis: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(8):e27780. doi:10.7759/cureus.27780 PubMed PMID: 36106242; PubMed Central PMCID: PMC9449331.

20. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2006;93(8):615–23. doi:10.1002/jso.20527

21. WebPathology. Gallbladder Dysplasia vs Cancerization of Mucosa [Internet]. [citato 22 maggio 2026]. Disponibile su: <https://www.webpathology.com/images/gastrointestinal/gallbladder/dysplasia/43390>

22. Espinoza JA, Bizama C, García P, Ferreccio C, Javle M, Miquel JF, et al. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2016;1865(2):245–54. doi:10.1016/j.bbcan.2016.03.004

23. Ojha A. Exploring Diagnostic Markers of Gallbladder Cancer: Advancements, Challenges and Limitations. *Clinics of Oncology [Internet]*. 2025;8(16):1–5. Disponibile su: <https://clinicsofoncology.org/wp-content/uploads/2025/05/COO-V8-1570.pdf>

24. Grau LAH, Badia JM, Salvador CA, Monsó TS, Canaleta JF, Nogués JMG, et al. Gallbladder carcinoma: the role of p53 protein overexpression and Ki-67 antigen expression as prognostic markers. *HPB*. 2004;6(3):174–80. doi:10.1080/13651820410025110

25. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172–87. doi:10.5009/gnl.2012.6.2.172 PubMed PMID: 22570746; PubMed Central PMCID: PMC3343155.
26. Wang X, Yu W, Jiang G, Li H, Li S, Xie L, et al. Global Epidemiology of Gallstones in the 21st Century: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22(8):1586–95. doi:10.1016/j.cgh.2024.01.051 PubMed PMID: 38382725.
27. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology*. 2016;65(1):146–81. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.005 PubMed PMID: 27085810.