

IL TRAPIANTO DI FEGATO IN ITALIA

Sante Venettoni (a), Massimo Rossi (b), Lucia Rizzato (a), Francesco Gabbrielli (a),
Alessandro Nanni Costa (a)

(a) *Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Divisione di Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo Dipartimento "Paride Stefanini", Università di Roma "La Sapienza", Roma*

Cenni storici

Il trapianto d'organi rappresenta una delle più importanti conquiste cliniche del secondo millennio sia per i positivi risvolti clinici nella cura di numerose malattie ad evoluzione sfavorevole e non altrettanto efficacemente trattabili, sia per le implicazioni organizzative che tutt'oggi presenta. La storia scientifica dei trapianti inizia nel 1902, quando Alexis Carrel, chirurgo francese trasferitosi a Chicago, riuscì per primo a trovare una tecnica capace di suturare tra loro i vasi sanguigni, passo fondamentale per poter pensare di trasferire un organo da un corpo all'altro: senza soluzioni di continuità tra segmenti vascolari è impensabile l'impianto di un organo.

Il primo trapianto vero e proprio venne effettuato a Boston, Stati Uniti, nel 1954 dal chirurgo Murray che eseguì un trapianto di rene da donatore vivente consanguineo e geneticamente identico al ricevente. Il primo trapianto di fegato coronato da successo venne invece effettuato da T.E. Starzl, il 23 luglio 1967 su un piccolo paziente di 1 anno e mezzo affetto da una neoplasia epatica (1). Da tale anno anche in Inghilterra, a Cambridge, Sir Roy Calne, cominciò ad eseguire trapianti di fegato (2), e così Pichlmayr dal 1972 ad Hannover e Bismuth a Parigi dal 1974. In Italia il primo trapianto di fegato venne eseguito qualche anno più tardi e precisamente nel 1982 a Roma da Cortesini.

Da allora fu avviata l'attività in molte altre città italiane, che contano oggi 19 centri autorizzati per una attività complessiva di oltre 800 trapianti all'anno. Mentre, nel mondo, risultano operativi circa 250 centri presso i quali sono stati eseguiti circa 120.000 trapianti.

L'affermazione definitiva del trapianto di fegato si è avuta, comunque, solo negli anni '80 con l'introduzione della ciclosporina nella pratica clinica; un fungo (*Tolypocladium inflatum*), scoperto casualmente nel 1969 da alcuni ricercatori della Sandoz, che si rileverà determinate nei trapianti d'organo per la sua capacità di inibire la reazione immunitaria. L'altro passaggio fondamentale è rappresentato dalla *Consensus Conference* di Washington nel 1983 dove viene riconosciuta definitivamente la validità clinica del trapianto di fegato come terapia.

Stato dell'arte

Il trapianto di fegato è una procedura chirurgica particolarmente impegnativa e complessa che consiste nella rimozione di un fegato irreversibilmente ammalato e la sua sostituzione con un organo sano. L'abbreviazione più comune è OLT (*Orthotopic Liver Transplantation*) e, ancora oggi, viene considerato l'atto estremo della chirurgia trapiantologica sia da un punto di vista tecnico, per l'elevata complessità della prestazione, sia da un punto di vista organizzativo, per la necessità di disporre di numerose competenze specialistiche data la natura multifattoriale delle patologie che con esso vengono trattate (3).

Oggi l'indicazione al trapianto di fegato è posta praticamente per tutte le forme di insufficienza epatica acuta o cronica a prescindere dalla causa etiopatogenetica. Le indicazioni più frequenti, in molti centri, sono le malattie colestatiche croniche (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante, atresia delle vie biliari nei bambini), le cirrosi post-epatitiche (B, C, epatiti autoimmuni), la cirrosi alcolica, le malattie metaboliche, le cirrosi criptogenetiche, l'insufficienza epatica fulminante, il carcinoma epatocellulare. Gli errori congeniti del metabolismo e le cirrosi colestatiche rappresentano la categoria ideale dei pazienti nei quali si raggiungono i migliori risultati. L'introduzione delle differenti strategie di immunoprofilassi nelle cirrosi HBV positive ha sensibilmente modificato in positivo il trend dei risultati in questa categoria di pazienti, con sopravvivenze comparabili a quelle dei pazienti trapiantati per patologie non virali. L'indicazione più frequente al trapianto di fegato nell'adulto è attualmente rappresentata dalla cirrosi HCV positiva (4, 5).

Nonostante la reinfezione dopo trapianto sia praticamente universale la sopravvivenza almeno a breve e medio termine è sovrapponibile a quella del trapianto effettuato per altre indicazioni (60% a 7 anni). Sono tuttavia necessari studi con follow-up più lunghi (10-15 anni) per poter dimostrare in maniera più completa la storia naturale della reinfezione nel paziente trapiantato e come le terapie antivirali possono modificarla. Anche riguardo alle patologie neoplastiche del fegato il trapianto trova una precisa indicazione. I risultati delle esperienze più recenti hanno chiaramente dimostrato che in particolari categorie di pazienti affetti da neoplasia epatica si possono ottenere con il trapianto sopravvivenze paragonabili alla popolazione non neoplastica. In particolare; l'indicazione di elezione al trapianto di fegato per tumore è oggi rappresentata dall'epatocarcinoma che si manifesta come lesione singola inferiore ai 5 cm o in presenza di non più di 3 noduli nessuno superiore a 3 cm. Risultati ancora non completamente accettabili ed esperienze limitate, rendono il colangiocarcinoma e i tumori metastatici non endocrini, indicazioni da riservare a studi clinici controllati. Sono quindi estremamente esigue attualmente le controindicazioni al trapianto di fegato. In particolare non esiste un limite assoluto nell'età del ricevente anche se molti centri tendono a non superare orientativamente i 65 anni. Una controindicazione assoluta può essere rappresentata da gravi ipossie o da grave ipertensione polmonare del ricevente. Mentre significativi disturbi psichiatrici o neurologici devono essere oggetto di attenta valutazione polispecialistica pretrapianto. Da un punto di vista strettamente tecnico la trombosi portale anche completa non rappresenta più una controindicazione assoluta al trapianto mentre molto più limitante è la trombosi completa dell'intero distretto splenico.

La situazione in Italia

È ormai assodato che il trapianto di fegato è una metodica terapeutica efficace i cui vantaggi (ripristino funzionale e qualità di vita) prevalgono indubbiamente sulle complicanze (rigetto, infezioni e sulle loro conseguenze).

In Italia la qualità dei risultati è eccellente tanto che da una recente pubblicazione del Centro Nazionale Trapianti (anno 2003), sugli esiti degli interventi in Italia e pubblicata sul sito del Ministero della Salute, emerge con molta chiarezza l'ottima performance dei centri di trapianto italiani che riportano una sopravvivenza dell'organo e del paziente ad un anno dall'intervento rispettivamente del 72% e dell'82%; a fronte di una media europea del 72% per l'organo e del 79% per il paziente (Tabella 1).

Tabella 1. Qualità dei risultati in Italia in raffronto al registro europeo (sopravvivenza ad 1 anno)

Paese	Paziente	Organo
Italia (2000-2001)	82%	76%
ELTR* (1968-2000)	79%	72%
UNOS**(1998-1999)	87%	80%
CTS***(1994-2000)	83%	76%

*ELTR (European Liver Transplant Registry). Periodo di riferimento 1968-2000

** UNOS (United Network for Organ Sharing). Periodo di riferimento 1998-1999

***CTS (Collaborative Transplant Study). Periodo di riferimento 1994-2000

Nel nostro Paese tuttavia, i livelli di attività, tra le diverse regioni, sono fortemente disomogenei, sia in termini di donazioni, sia in termini di trapianti. Ci sono alcune aree geografiche che da diversi anni hanno raggiunto e superato in termini di attività la media europea (Nord 23,8 donatori Per Milione di Popolazione – PMP) e altre che sono oggettivamente in difficoltà (Sud 9,1 donatori PMP) (Tabella 2). Ciò non contribuisce certamente a garantire quella parità di accesso alle cure di cui i pazienti hanno bisogno e che dovrebbe invece essere assicurato in ugual misura, su tutto il territorio nazionale, a tutti i cittadini che ne fanno domanda. Questo è il vero punto critico di questa disciplina.

Tabella 2. Livelli di donazione in Italia per aree geografiche

Area	Donatori effettivi PMP*		Donatori utilizzati PMP*	
	Anno 2002	Proiezione Anno 2003**	Anno 2002	Proiezione Anno 2003**
Nord	24,9%	23,8%	23,0%	21,3%
Centro	18,0%	18,8%	16,4%	16,2%
Sud	9,6%	9,1%	9,2%	8,8%
Italia	18,1%	17,5%	16,8%	15,8%

*Per Milione di Popolazione

**dati al 30.06.2003

Nonostante ciò, nel corso dell'ultimo decennio l'incremento complessivo del numero di donazioni e della qualità dei trapianti in Italia, pone il nostro Paese sugli standard delle principali nazioni europee. Dal 1992 ad oggi il numero dei donatori è aumentato del 270,9%, determinando un incremento complessivo del numero dei trapianti pari al 247,6% (Tabella 3).

Tabella 3. Incremento donatori e trapianti in Italia

Area	Donatori effettivi PMP*		Donatori utilizzati PMP*	
	Anno 2002	Proiezione Anno 2003**	Anno 2002	Proiezione Anno 2003**
Nord	631	603	583	540
Centro	193	202	176	173
Sud	195	184	186	177
Italia	1019	988	945	891
Incremento donatori dal 1992			287,2%	270,9%
Incremento trapianti dal 1992			247,6%	

*Per Milione di Popolazione **dati al 30.06.2003

Tuttavia, a fronte di questo grande impegno clinico-organizzativo, il numero di donatori disponibili non è ancora sufficiente a coprire il numero di nuovi pazienti che ogni anno viene inserito nelle liste di attesa (Figura 1).

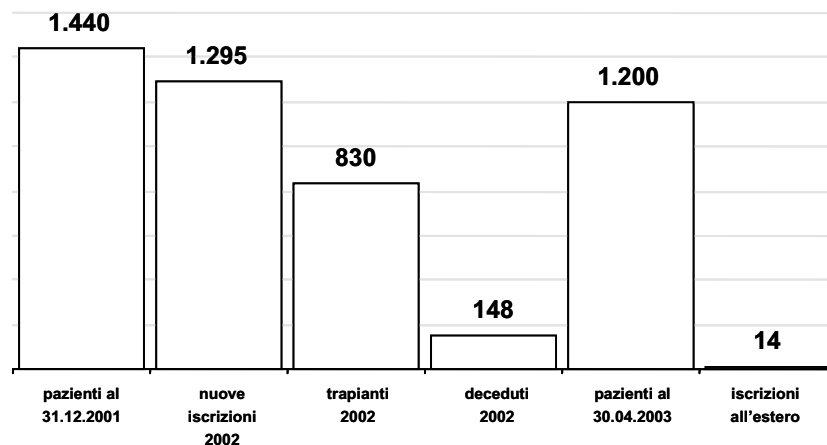


Figura 1. Soddisfacimento della domanda di trapianto

Questo significa che una certa quota di pazienti non riuscirà ad accedere al trapianto di fegato con un organo prelevato da un donatore cadavere. Negli ultimi anni molti gruppi chirurgici hanno cercato di arginare il problema ricorrendo a tecniche chirurgiche innovative quali la divisione di un organo in due unità funzionalmente autonome (*split liver*) da trapiantare in due riceventi diversi; in altri casi sono ricorsi al trapianto da donatore vivente, anche “geneticamente non correlato” al ricevente, con risultati sovrapponibili a quelli che si hanno con il trapianto da donatore cadavere.

Split liver

La possibilità di dividere il fegato nasce dal concetto che quest’organo, è stato considerato, come i reni e i polmoni, un organo pari e quindi da utilizzare per due riceventi ogni volta che sia possibile⁶. La procedura di divisione può essere effettuata in sede di prelievo sul donatore a cuore battente (*in situ*) o a prelievo ultimato durante la chirurgia di banco in condizioni di ipotermia (*ex situ*) (7, 8). Nella maggior parte dei casi il II e III segmento sono usati per un ricevente pediatrico mentre il resto dell’organo è assegnato ad un ricevente adulto (9). Questa tecnica ha permesso un significativo beneficio per i bambini in lista con una netta riduzione dei tempi di attesa, mantenendo al tempo stesso dei risultati ottimali comparabili con quelli del trapianto effettuato con fegato intero. Tuttavia la maggior parte dei pazienti in lista di attesa sono adulti ed è tra gli adulti che si riscontra la maggiore incidenza di mortalità in lista di attesa. È questo il motivo dell’estensione del principio dello *split liver* al fine di ottenere due emifegati trapiantabili in due riceventi adulti, ma la quota di parenchima da resecare per essere sufficiente a mantenere in vita un soggetto adulto deve essere maggiore di quella utilizzabile per un bambino. L’intervento di resezione nel donatore deve quindi essere ampliato. Emond (*Trasplantation* 1993) aveva individuato nel 50% della massa epatica ideale, la quota minima di

parenchima da trapiantare. A tale scopo sono stati messi a punto dei metodi matematici per stabilire, sulla base delle indagini radiologiche mirate (TAC, RMN), il rapporto tra quota di fegato prelevabile in un particolare donatore, e quota di fegato necessaria per quel particolare tipo di ricevente (*Graft Recipient Weight Ratio*, GRWR). È evidente che l'utilizzo di un donatore ottimale diventa un punto imprescindibile per la prognosi dei riceventi. Ma anche gli stessi riceventi dovrebbero essere in una fase intermedia di gravità della loro malattia. Appare quindi chiaro che oltre alle difficoltà tecniche insite di questo approccio chirurgico, gioca un ruolo determinante il rispetto di tutti i parametri per arrivare ad un buon match donatore-ricevente.

Trapianto di fegato da donatore vivente

Il primo trapianto di fegato da donatore vivente al mondo è stato eseguito da Raia nel 1988. Da allora sono stati eseguiti circa 1200 trapianti da donatore vivente adulto a ricevente pediatrico (10). I risultati di questa esperienza in termini di sopravvivenza dell'organo trapiantato e del paziente sono sovrapponibili e in alcune casistiche migliori di quelli raggiunti con il trapianto di fegato da donatore cadavere (sopravvivenza ad un anno del paziente trapiantato dall'82% all'88%). Fondamentale è stato il contributo dei chirurghi nipponici e in particolare di Tanaka, che a Kioto, ha perfezionato le tecniche di microchirurgia necessarie per ridurre l'incidenza di trombosi arteriose, maturando una notevole esperienza soprattutto nei pazienti pediatrici (11-14).

In Italia tale programma è stato avviato per la prima volta a Padova nel 1997 e, al mese di luglio 2003, risultano effettuati 80 trapianti presso 9 diversi centri. Di questi: 60 sono funzionanti (75%); 13 sono deceduti (16,2%); 8 sono stati ritrapiantati da donatore cadavere (10%) e in 2 casi (2,5%) si è verificato il decesso dopo il ritrapianto da donatore cadavere. Complessivamente la sopravvivenza dell'organo ad 1 anno dal trapianto è del 69% mentre quella del paziente è del 79%. Tuttavia, valutando gli esiti dei trapianti per singolo anno (2001 vs 2002) si nota un netto miglioramento dei risultati. Si passa da una sopravvivenza dell'organo del 58% ad un anno dal trapianto nel 2001, ad una sopravvivenza del 74% nel 2002. Ancora più alto è il livello delle performance relative alla sopravvivenza del paziente (71% nel 2001, 84% nel 2002) (Figura 2-3).

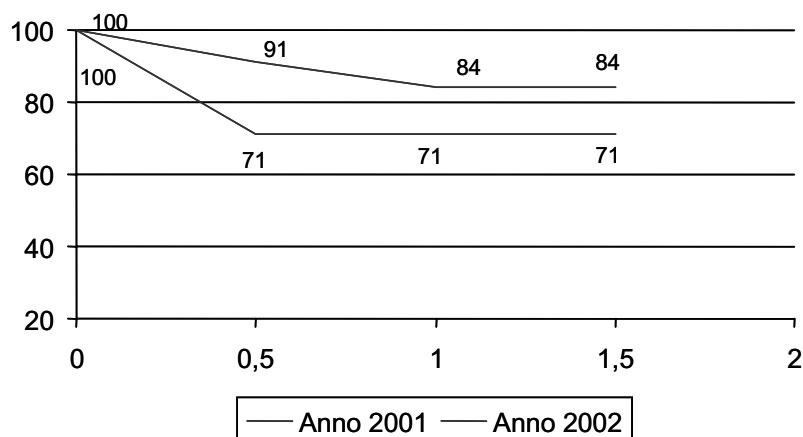


Figura 2. Trapianto fegato da donatore vivente: sopravvivenza del paziente 2001 vs 2002

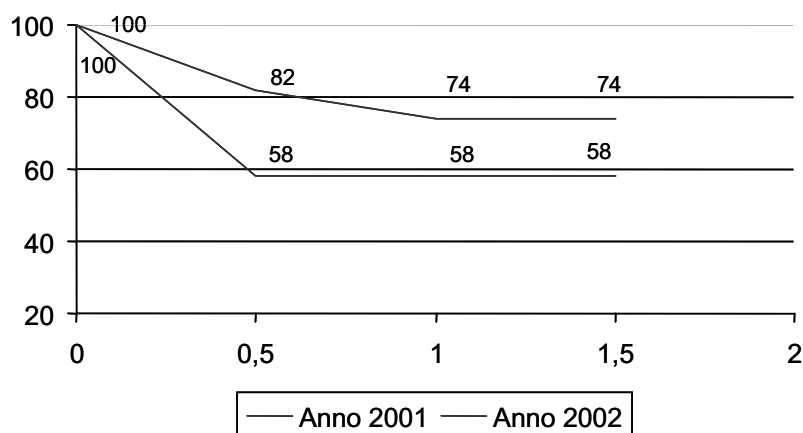


Figura 3. Trapianto fegato da donatore vivente: sopravvivenza del graft 2001 vs 2002

Ad oggi non si sono verificati decessi sui donatori né complicanze maggiori per le quali sia stato necessario un reintervento a cielo aperto. Tutti i centri che hanno iniziato l'attività di trapianto da donatore vivente hanno confermato nel breve e lungo termine una completa riabilitazione del donatore con dimissione dello stesso entro la quindicesima giornata post-operatoria.

È evidente che il trapianto di fegato da donatore vivente, anche geneticamente non correlato, offre diversi vantaggi di cui si giovano sia il singolo paziente che riceve l'emifegato, sia la comunità dei malati in attesa di trapianto (15). Tra essi vanno sicuramente evidenziati i seguenti:

- la realizzazione dell'intervento con caratteristiche di elezione permette flessibilità nella programmazione dell'intervento stesso;
- il graft proviene sempre da un donatore ottimale;
- la possibilità di studiare bene sia il donatore che il ricevente permette di scegliere il *timing* migliore per il buon esito del trapianto;
- i donatori viventi aumentano potenzialmente la disponibilità globale dei fegati da donatore cadavere.

Indubbiamente, sia lo *split liver* che il trapianto di fegato da vivente, rappresentano soluzioni tecniche d'avanguardia che hanno aumentato le possibilità di cura per i pazienti e che potranno ulteriormente contribuire ad un maggiore soddisfacimento della domanda, ma non hanno modificato né potranno mai farlo la problematica dell'insufficiente numero di organi trapiantabili. Infatti, il continuo ampliamento dell'indicazione al trapianto di fegato per un numero crescente di condizioni patologiche è tale che, nonostante un'auspicabile piena utilizzazione di tutti i donatori cadaveri, non permette di assicurare tale terapia a tutti i pazienti che ne hanno bisogno.

Quindi, l'obiettivo da raggiungere non riguarda più il confronto con il numero di donatori a livello europeo (raggiunto nel 1999), ma il massimo soddisfacimento del bisogno dei pazienti, sia in termini di numero di trapianti che di qualità delle prestazioni e, pur considerando che i livelli attuali di donazioni, hanno consentito di stabilizzare la numerosità delle liste di attesa, appare necessario un ulteriore incremento dei donatori almeno del 30-40% per poter rispondere efficacemente al bisogno.

Conclusioni

Il quadro appena delineato permette di individuare alcuni obiettivi a breve e medio termine.

Primo fra tutti, la necessità di monitorare l'attività dei centri di prelievo, attraverso la visione dei progetti presentati ai rispettivi coordinatori regionali e la verifica annuale dei risultati raggiunti.

In secondo luogo introdurre strumenti adeguati e permanenti per la valutazione di efficienza e di efficacia del sistema trapianti italiano. Questi strumenti devono prevedere, accanto ad una valutazione dei costi, un'attenzione particolare per la qualità dei risultati. Anche se occorre sottolineare che la valutazione di qualità dei centri, in questa disciplina, è articolata e non di facile interpretazione in quanto la complessità di fattori che la influenzano e la molteplicità delle variabili, pongono qualche problema di ordine metodologico.

In terzo luogo ridurre il divario fra le varie Regioni in termini di attività di *procurement*. Alcune realtà regionali del nostro Paese indicano che il numero delle 30 donazioni per milione di abitanti è raggiungibile ma dobbiamo portarvi tutto il Paese e consolidare il dato. Ciò è possibile attraverso l'attuazione di strategie organizzative mirate ad accrescere l'efficienza regionale e locale del sistema sanitario. Da questo punto di vista occorre:

- utilizzare il *know-how* delle regioni con maggior reperimento di organi in quelle con minore disponibilità, evitando, salvo casi di urgenza o di particolari condizioni precedentemente concordate, il trasferimento "obbligatorio" di organi da una regione all'altra;
- ottimizzare l'utilizzazione di tutti gli organi potenzialmente disponibili in modo omogeneo in tutto il territorio nazionale;
- mantenere l'elevata qualità dei trapianti effettuati;
- favorire l'applicazione di tecniche trapiantologiche avanzate in centri che abbiano una preparazione adeguata e incentivare la preparazione di operatori italiani all'utilizzo di tali metodiche;
- misurare l'efficienza, in termini di produttività, di ogni singola Azienda non solo in base al numero di trapianti effettuati, ma anche all'entità dei donatori individuati e utilizzati;
- individuare la donazione di organi e tessuti come obiettivo prioritario per ogni Azienda Sanitaria Locale;
- introdurre strumenti permanenti per valutare i livelli di qualità dei centri di trapianto e dei centri di coordinamento;
- attuare la Carta dei Servizi per i pazienti contenente tutte le informazioni riguardo i centri di trapianto nei quali potersi iscrivere, le attività di prelievo in regione e fuori, i risultati e i rischi connessi all'intervento.

Gli interventi sopra individuati, se applicati con rigore, garantiscono un buon livello di efficienza non solo nello svolgimento di tutto il processo che conduce al trapianto, ma anche sugli esiti degli interventi che rappresentano un punto imprescindibile per una scelta consapevole del paziente e per una completa comprensione del sistema trapianti in Italia. L'obiettivo finale è molto chiaro ed è rappresentato dal miglioramento dell'efficienza e dell'efficacia globale di tutte le strutture sanitarie che partecipano all'erogazione di prestazioni assistenziali di grande rilevanza sociale quali quelle dei trapianti d'organo e tessuti, dove la domanda di salute continua a crescere in maniera costante e per la quale è indispensabile adeguare la quantità delle prestazioni.

Bibliografia

1. Starzl TE (with the assistance of C.W. Putnam). Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: *WB Saunders Company* 1969;131-5.
2. Calne RY, Williams R. Liver Transplantation in man. I. Observations on technique and organizations in five cases. *Br Med J* 1968;4:535-40.
3. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surgery* 2000;24:759-82.
4. Steinmuller T, Neuhaus P, *et al.* Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2003;35(6):1529-35.
5. Ghobrial RM, Busuttil RW, *et al.* A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001;234:384-93.
6. Humar A, Khwaja K, Sielaff TD, Lake J, Payne W. Technique of split-liver transplantation for two adult recipients. *Liver transplantation* 2002;8(8):725-9.
7. Busuttil RW, Goss JA. Split Liver transplantation. *Ann Surg* 1996;229:313-21.
8. Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV, Casavilla A., Sindhi R, Bueno J, *et al.* Split liver transplantation: a comparison of ex-vivo and in situ techniques. *J Pediatr Surg* 2000;35:283-9.
9. Renz JF, Busuttil RW, *et al.* Changing faces of liver transplantation: partial-liver grafts for adults. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:31-44.
10. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver transpl* 2000;6:3-20.
11. Goldstein MJ, *et al.* Analysis of failure in living donor liver transplantation: differential outcomes in children and adults. *World J Surg* 2003;27:356-34.
12. Broelsch CE, *et al.* Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 1991;214:428-39.
13. Kawasaki S, Makuuchi M, *et al.* Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* 1998;227:269-74.
14. Tanaka K, *et al.* Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993;217:82-91.
15. Shiffman MI, *et al.* Living donor liver transplantation: summary of a conference at the National Institutes of health. *Liver Transplant* 2002;8(2):174-88.