



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**RUOLO DEL CO.NUT. SCORE COME FATTORE
PROGNOSTICO PER LA SOPRAVVIVENZA ED IL
RISCHIO DI RECIDIVA NEOPLASTICA DOPO
TRAPIANTO DI FEGATO PER EPATOCARCINOMA:
STUDIO MULTICENTRICO**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Marco Vivarelli

Tesi di Laurea di:
Luca Ballelli

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Federico Mocchegiani

AA 2019/2020

INDICE

Capitolo 1: Epatocarcinoma.....1

- 1.1 Epidemiologia e fattori di rischio
- 1.2 Cirrosi ed epatocarcinoma
- 1.3 Ruolo oncogeno dei virus epatotropi
- 1.4 Prevenzione
- 1.5 Sorveglianza e diagnosi
- 1.6 Stadiazione
- 1.7 Prognosi e storia naturale
- 1.8 Opzioni terapeutiche
 - 1.8.1 Resezione epatica
 - 1.8.2 Trapianto di fegato
 - 1.8.3 Trattamenti percutanei
 - 1.8.4 Trattamenti palliativi
- 1.9 Follow-up

Capitolo 2: Trapianto ortotopico di fegato.....15

- 2.1 Introduzione
- 2.2 Indicazioni e controindicazioni al trapianto di fegato nell'adulto
 - 2.2.1 Indicazioni consolidate al trapianto di fegato nell'adulto
 - 2.2.2 Indicazioni controverse o marginali al trapianto di fegato nell'adulto
 - 2.2.3 Controindicazioni assolute e relative
- 2.3 Inserimento in lista d'attesa
 - 2.3.1 Requisiti minimi per l'immissione in lista
- 2.4 Tecnica chirurgica
 - 2.4.1 Preparazione "ex vivo" dell'innesto
 - 2.4.2 Trapianto standard: exeresi del fegato nativo con conservazione della vena cava inferiore e impianto dell'innesto con tecnica "piggyback"
 - 2.4.3 Decorso post-operatorio
- 2.5 Terapia immunosoppressiva
 - 2.5.1 Principi di immunosoppressione
- 2.6 Complicanze
 - 2.6.1 Complicanze precoci
 - 2.6.2 Complicanze tardive
- 2.7 Recidiva di epatocarcinoma dopo trapianto

2.7.1 Sorveglianza e terapia di recidiva di HCC

Capitolo 3: Scores prognostici di sopravvivenza post trapianto

e fattori predittivi di recidiva hcc.....37

3.1 Scores prognostici di sopravvivenza post trapianto

3.1.1 Score prognostici relativi a caratteristiche del donatore

3.1.2 Score prognostici relativi a caratteristiche del ricevente

3.1.3 Score relativi a caratteristiche sia del donatore che del ricevente

3.2 Fattori predittivi di recidiva HCC dopo LT

3.2.1 Fattori legati al donatore e al graft

3.2.2. Fattori legati al ricevente e alle caratteristiche del tumore pre-trapianto

Capitolo 4: Studio clinico.....45

4.1 Obiettivi dello studio

4.2 Materiali e metodi

4.3 Analisi statistica

4.4 Risultati

4.5 Discussione

4.6 Conclusioni

Bibliografia.....58

CAPITOLO 1: EPATOCARCINOMA

1.1 Epidemiologia e fattori di rischio

L'epatocarcinoma (HCC) è la quinta neoplasia maligna più comune e la seconda causa di morte per tumore a livello mondiale (700.000 morti/anno); rappresenta il 90% dei tumori primitivi del fegato e costituisce un problema sanitario molto rilevante a livello mondiale (5,4% di tutti i tumori). L'HCC ha una distribuzione non uniforme nelle varie regioni del mondo: l'incidenza della neoplasia è drammaticamente alta nel sud-est asiatico e in alcune popolazioni africane dove rappresenta il tumore più frequente in assoluto. In queste regioni si osserva la più alta incidenza: 100 casi ogni 100.000 abitanti all'anno; negli Stati Uniti l'epatocarcinoma si può considerare un tumore raro: 1 caso ogni 100.000 abitanti all'anno costituendo meno del 2% di tutti i tumori maligni. Anche in Europa si osserva un divario di incidenza a seconda delle nazioni; alta incidenza (8-10 casi ogni 100.000 abitanti/anno) in Svizzera e Polonia. L'Italia si pone tra i Paesi europei ad alta incidenza con 10 casi ogni 100.000 abitanti [1]

Eziopatogenesi

Numerosi sono i fattori di rischio implicati nella patogenesi dell'epatocarcinoma: malnutrizione, carcinogeni presenti nella dieta (aflatossine, che sembrano svolgere un ruolo sinergico con l'infezione da HBV in determinate regioni), tabacco, ormoni sessuali. Anche la razza gioca un ruolo importante: gli studi sulle popolazioni emigrate hanno confermato che l'incidenza è chiaramente legata alla razza e solo in parte all'ambiente; infatti, le popolazioni cinesi emigrate negli Stati Uniti e la progenie nata nella nuova nazione mantengono un'incidenza di tumore simile a quella del Paese di origine. Il fattore di rischio decisamente più importante è la cirrosi, in misura ancora maggiore se su base alcolica o sostenuta dall'infezione cronica da parte di HBV o HCV. Alla base della patogenesi degli epatocarcinomi correlati a queste infezioni virali ci sono cicli ripetuti di morte e rigenerazione cellulare: le frequenti mutazioni indotte durante i continui e prolungati cicli di divisione cellulare sono responsabili della trasformazione maligna dell'epatocita. In questi casi di cancro associato a infezione da virus da epatite B o C, il DNA virale risulta essere integrato nel genoma della cellula epatica ospite e nelle cellule di epatocarcinoma. Questa integrazione produce un'instabilità genomica che presiede alla trasformazione maligna. [2] Sono stati identificati ulteriori fattori di rischio, come la cirrosi biliare primitiva, l'emocromatosi e il morbo di Wilson. Un altro è il deficit di alfa-1 antitripsina, patologia su base genetica che, sebbene colpisca in particolare il polmone, è correlata ad un aumento di probabilità di sviluppo di HCC.

1.2 Cirrosi ed epatocarcinoma

La cirrosi epatica è la conseguenza del lungo decorso di tutte le patologie epatiche croniche. È una condizione premaligna caratterizzata da fibrosi tissutale e dal sovvertimento della normale architettura del tessuto in noduli anormali. La sua conseguenza più importante è l'ipertensione portale che determina la maggior parte delle complicanze cliniche della malattia. Questa è dovuta all'incremento di resistenze intraepatiche in combinazione con un aumento del flusso portale e del circolo splancnico in generale. Oltre un certo grado di ipertensione portale (generalmente il cut-off è di 10-12 mmHg) si assiste a scompenso della funzione epatica e all'instaurazione di una patologia sistemica. Infatti, il diminuire della capacità epatica di metabolizzare sostanze provenienti dal circolo portale determina l'instaurarsi di una condizione infiammatoria sistemica che accelera la progressione di malattia. Biologicamente, la cirrosi è caratterizzata da un costante stimolo di rigenerazione epatocitaria in un microambiente di infiammazione cronica e fibrosi tissutale, il che rappresenta una condizione ideale per l'insorgenza di HCC. [3]

1.3 Ruolo oncogeno dei virus epatotropi

I virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV), pur essendo membri di due famiglie virali differenti, esprimono entrambi un forte epatotropismo. I meccanismi molecolari con cui agiscono non sono stati del tutto chiariti. HBV possiede un genoma costituito da un doppio filamento di DNA, mentre HCV un singolo filamento di RNA. Entrambi riescono ad eludere l'immunità, sia innata che acquisita, e agendo in maniera sia diretta che indiretta sull'epatocita possono portare alla trasformazione neoplastica di quest'ultimo. HBV sembra agire prevalentemente a livello nucleare, integrandosi nel genoma dell'epatocita e determinando instabilità genomica direttamente o attraverso una proteina regolatrice denominata HBx. HCV sembra invece agire perlopiù a livello citoplasmatico, predisponendo alla carcinogenesi attraverso un'alterazione del metabolismo e del signalling intracellulare. Meccanismo comune dei due virus, infine, è la modulazione dell'immunità cellulare e del metabolismo che determinano la creazione di un microambiente caratterizzato da infiammazione cronica, stress ossidativo (soprattutto nell' HCV a causa della proteina core, la cui presenza fa sì che l'infiammazione dovuta ad HCV abbia caratteristiche diverse da tutte le altre epatiti) e processi di riparazione che portano a fibrosi, cirrosi e successivamente ad HCC. [4] [5]

1.4 Prevenzione

I maggiori fatti di rischio per HCC quali HBV, HCV, abuso di alcool, fumo, obesità e diabete hanno una prevalenza non uniforme a livello mondiale. Per facilitare la prevenzione si sono andate a studiare le singole regioni del mondo: è emerso che del 44% dei casi di HCC attribuibili ad HBV questi sono per la maggior parte presenti in Asia. Qui la trasmissione è prevalentemente verticale, lo stato di portatore comincia quindi nell'infanzia e il picco di incidenza degli HCC si ha più precocemente rispetto ad altre zone geografiche, tra 20 e 40 anni. [118] Nonostante ciò questo trend è in diminuzione grazie all'introduzione del vaccino per l'HBV anche in queste zone: studi che hanno analizzato il periodo 1992-2015 hanno evidenziato un netto decremento di positivi per HBsAg e di infezioni croniche (anche perché il vaccino, somministrato prima dei 5 anni di vita, copre il periodo di maggior probabilità di cronicizzazione dell'infezione). HCV è responsabile del 21% degli HCC. Riguardo i fattori di rischio relativi allo stile di vita (alcool e obesità) questi sono legati ai casi di HCC registrati prevalentemente in nord America e in Europa centro-orientale. La ricerca di questi dati è utile per lo sviluppo di linee-guida specifiche per ogni regione, in modo da andare ad agire sul fattore di rischio preponderante in una certa popolazione. [6] [7]

1.5 Sorveglianza e diagnosi

Lo screening per HCC viene effettuato secondo i criteri di selezione elencati in tabella (figura 1). Secondo le linee guida EASL del 2018 [1], l'esame più appropriato per la sorveglianza è l'ecografia, che, con una sensibilità variabile fino al 89% e una specificità del 90% ha il miglior

Table 3. Recommendations for HCC surveillance: Categories of adult patients in whom surveillance is recommended.

- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B (**evidence low; recommendation strong**)
- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation (**evidence low; recommendation strong**)
- Non-cirrhotic HBV patients at intermediate or high risk of HCC* (according to PAGE-B[†] classes for Caucasian subjects, respectively 10–17 and ≥18 score points) (**evidence low; recommendation weak**)
- Non-cirrhotic F3 patients, regardless of aetiology may be considered for surveillance based on an individual risk assessment (**evidence low; recommendation weak**)

*Patients at low HCC risk left untreated for HBV and without regular six months surveillance must be reassessed at least yearly to verify progression of HCC risk.

[†]PAGE-B (Platelet, Age, Gender, hepatitis B) score is based on decade of age (16–29 = 0, 30–39 = 2, 40–49 = 4, 50–59 = 6, 60–69 = 8, ≥70 = 10), gender (M = 6, F = 0) and platelet count (≥200,000/μl = 0, 100,000–199,999/μl = 1, <100,000/μl = 2): a total sum of ≤9 is considered at low risk of HCC (almost 0% HCC at five years) a score of 10–17 at intermediate risk (3% incidence HCC at five years) and ≥18 is at high risk (17% HCC at five years).¹¹⁴

Figura 1. Linee Guida EASL 2018

rapporto costo-beneficio. TC e RMN non sono raccomandate come esami di routine, sebbene debbano essere prese in considerazione nel caso di pazienti in lista per trapianto di fegato e in determinati contesti in cui non è permessa un'adeguata valutazione con l'ecografia come nel caso di pazienti obesi o con deformità della parete toracica. Basandosi sul tempo di raddoppiamento medio di HCC è stato stabilito un intervallo ideale tra i controlli che equivale a 6 mesi. La combinazione dell'ecografia con il dosaggio periodico dell'alfa-fetoproteina (AFP) non è raccomandato nei pazienti con infiammazione epatica attiva in quanto il 6-8% di falsi negativi recuperati non controbilancia i falsi positivi. I pazienti in fase attiva (parlando soprattutto di epatiti virali) infatti, possono avere dei temporanei rialzi di AFP in concomitanza di riacutizzazione di malattia. Ciò non vale per quei pazienti in cui si abbia un adeguato trattamento della causa eziologica, per i quali non c'è ancora una precisa indicazione riguardo il dosaggio di AFP. Tale marker rimane comunque l'unico utile allo screening per HCC rispetto ad altri che sono stati studiati (PIVKA II, AFP glicosilata...) che non possono essere raccomandati per la diagnosi di HCC ex novo. [1] Grazie ai programmi di screening una percentuale sempre maggiore di HCC viene intercettata in fase molto precoce, il che ha portato ad un aumento della sopravvivenza ma pone davanti a delle difficoltà diagnostiche maggiori, poiché si vanno a ricercare noduli inferiori ai 2cm di diametro. [8]

Più raramente, l'iter diagnostico comincia al di fuori di un programma di screening, in presenza di un quadro clinico caratterizzato per lo più da dolore in ipocondrio dx (95%), ascite (51%), calo ponderale (34%), astenia (32%), ittero (28%) anoressia/distensione gastrica postprandiale (25%), nausea e vomito (6%), che porta, generalmente, all'esecuzione di un esame ecografico.[2]

In presenza di un nodulo di diametro maggiore di 1 cm c'è indicazione a svolgere gli esami di secondo livello: TC o RMN previa infusione di mezzo di contrasto, con acquisizione di immagini in fase arteriosa 35s, fase portale/venosa 80s e fase tardiva 120s (esame trifasico del fegato). Attraverso questi è possibile fare diagnosi di HCC nel fegato cirrotico in presenza del pattern contrastografico tipico, ovvero, in accordo con la classificazione radiologica LI-RADS, una ipervascularizzazione in fase arteriosa tardiva e un wash-out in fase portale e/o ritardata, il che riflette il riarrangiamento vascolare dovuto alla carcinogenesi. Per lo studio TC è utilizzato un mezzo di contrasto iodato, per la RMN uno al gadolinio. La scelta tra le due metodiche dipende dalla disponibilità dei macchinari e dalle capacità di collaborazione del paziente (claustrofobia, resistenza in apnea) in quanto, per uno studio accurato del fegato, è necessario acquisire grossi volumi in un'unica apnea.

Le linee guida dell'AASLD (American Association for the study of the liver diseases) raccomandano di applicare la classificazione LI-RADS per stabilire la necessità di eseguire una biopsia. L'esecuzione dell'esame biptico, in quanto non scevro da rischi, viene riservato ai casi di imaging dubbio (LI-RADS 3, 4 ed M) e ai noduli sospetti nel fegato non cirrotico, seppur in presenza del pattern contrastografico tipico. [9]. Le complicanze più frequenti della biopsia sono il sanguinamento (3-4%) e il seeding (2,7%), ma è ampiamente condiviso che questi rischi, oltre ad essere poco frequenti, non siano pericolosi né in fase acuta né come riduzione della sopravvivenza, non andando ad intaccare il decorso della patologia. [1]

Nelle figure uno studio trifasico del fegato: fase arteriosa (fig.2), fase portale (fig.3) e fase (venosa) tardiva (fig.4)



Figura 2. TC con m.d.c. – fase arteriosa

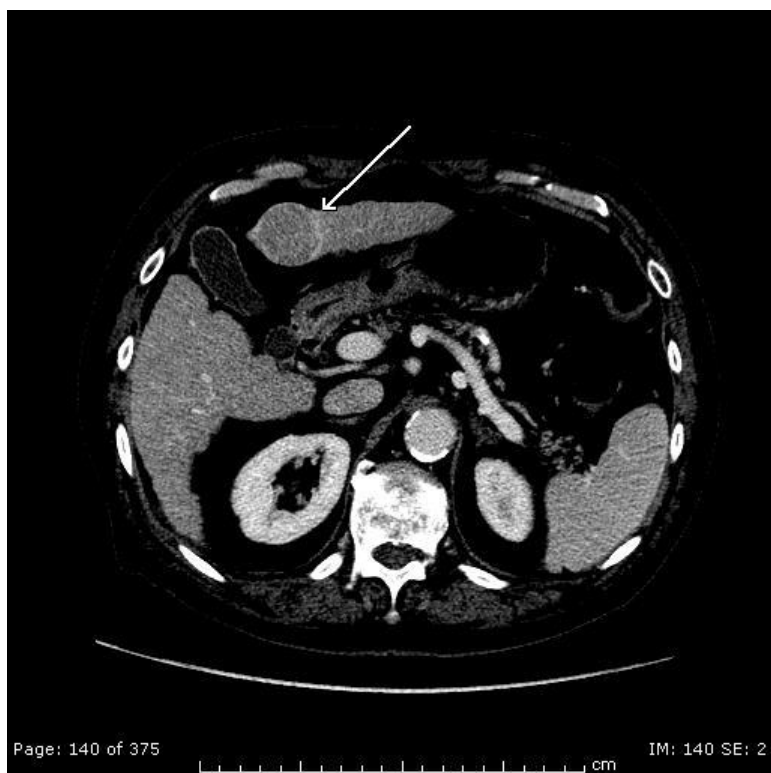


Figura 3. TC con m.d.c. – fase portale

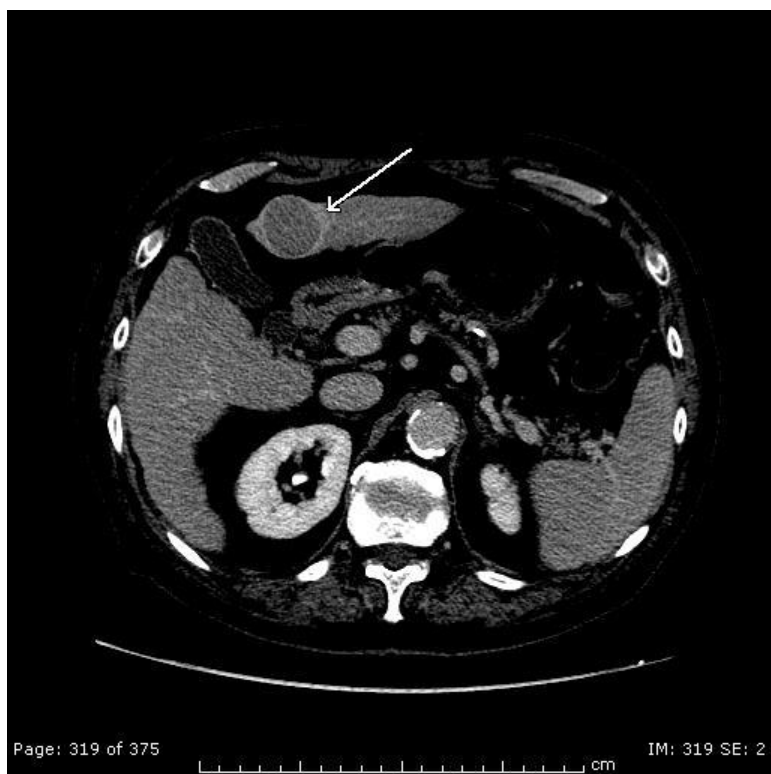


Figura 4. TC con m.d.c. – fase tardiva

1.6 Stadiazione

La stadiazione in oncologia mira a stabilire la prognosi, permettere la selezione di un adeguato trattamento e avere dei criteri descrittivi standardizzati con cui i ricercatori possano scambiarsi informazioni. Nel caso specifico dell'HCC, a differenza degli altri tumori solidi, la stadiazione è resa difficoltosa dalla coesistenza di due condizioni potenzialmente fatali: oltre all'HCC in sé la sottostante cirrosi può portare a morte. [8] Date queste premesse, la stadiazione dell'HCC deve tener conto di tre condizioni: stadio tumorale, grado di disfunzione epatica sottostante e condizioni generali del paziente. Sono state proposte varie classificazioni, in alternativa alla TNM normalmente usata in oncologia (American Joint Committee on Cancer 8th edition, AJCC). Quest'ultima infatti, è ritenuta inadatta poiché non tiene conto di tutte e tre le variabili ma solo di quella tumorale, in più per lo studio dell'invasione vascolare necessita dell'esame istopatologico possibile solo sui tumori trattati con resezione chirurgica (5-40% dei pazienti a seconda della zona geografica). [9] [1]

La classificazione di Okuda, ampiamente usata in passato, è adatta all'individuazione di pazienti in fase avanzata/terminale, ma, se comparata ai moderni metodi di stadiazione, ha un minore potere predittivo per gli stadi iniziali di patologia. [10]

Degna di menzione è anche la Cancer Liver Italian Programme (CLIP), che però tende a sovrastimare lo stadio di patologia con un minor numero di pazienti indirizzati a trattamenti curativi. [1]

Tra le tante classificazioni analizzate, solo due tengono in considerazione le tre variabili sopra citate e contemporaneamente danno indicazione riguardo il miglior trattamento per il paziente: la Hong Kong Liver Cancer (HKLC) e la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Sebbene la prima abbia dato ottimi risultati in termini di sopravvivenza [11] non c'è stata una validazione nelle popolazioni occidentali e c'è una sovrapposizione tra le sopravvivenze dei vari livelli. [1] D'altra parte, HKLC permette di identificare pazienti con HCC avanzato candidabili a terapie più aggressive [9].

Ampiamente più accettata attualmente è la BCLC (Fig. 5). Questa va ad identificare 5 stadi (0, A, B, C, D) utilizzando il Child-Pugh score (Fig. 9, capitolo 2) per la valutazione della funzionalità epatica, il ECOG Performance status (PS) per la valutazione delle condizioni generali del paziente e per stadiazione il tumore caratteristiche quali numero e diametro dei noduli, invasione portale, eventuali linfonodi positivi e eventuali metastasi. [1]

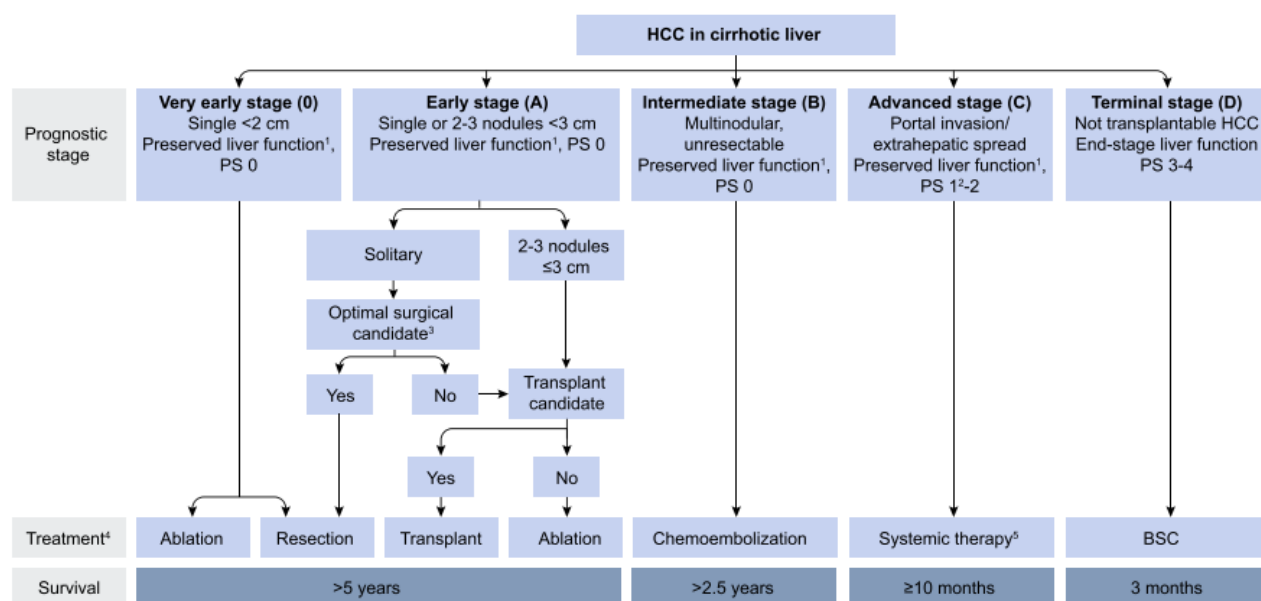


Figura 5. Criteri di Barcellona - Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Score	Semplicità	Accuratezza prognostica	Validazione prospettica	Confronto con altri score	Valutazione funz. Epatica
Okuda	+++	Bassa	Si	Si	Si
TNM	+	Bassa	Si	Si	No
CLIP	+++	Alta	Si	Si	Si
BCLC	++	Alta	No	No	Si

Figura 6. Confronto classificazioni – TNM Tumor Node Metastasis, CLIP Cancer Liver Italian Programme, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer

1.7 Prognosi e storia naturale

Valutare la prognosi è un passo fondamentale nella gestione del paziente con HCC. Anni fa la diagnosi veniva quasi sempre effettuata quando la patologia era ad uno stadio avanzato e sintomatico, rendendo impossibile attuare interventi curativi. [12] Questi pazienti, oggi presenti in misura minore, si presentano con sintomi importanti (dolore, cachessia, riduzione del PS) e/o un pattern tumorale aggressivo, che determina tassi di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni rispettivamente del 29%, 16% e 8%. Solitamente sono i pazienti candidabili a terapia palliativa sistemica. In alcune

realtà in cui lo screening non può essere effettuato si possono ritrovare pazienti in stadio terminale, sintomatici e con una funzionalità epatica compromessa, non candidabili a trapianto. Per questi pazienti, corrispondenti allo stadio D della classificazione BCLC, la sopravvivenza è inferiore a 3 mesi, e l'unica terapia indicata è quella sintomatica. [13].

La storia naturale dell'HCC in stadio precoce (early HCC) è invece pressoché sconosciuta, in quanto il paziente viene sottoposto a trattamenti precoci e solitamente efficaci. Early HCC è definito come singolo nodulo inferiore ai 5cm di diametro o un massimo di 3 noduli, ciascuno inferiore ai 3 cm di diametro. In questi pazienti, dopo appropriata terapia, la sopravvivenza a 5 anni oscilla tra il 50% e il 75%. Questa variabilità è dovuta in massima parte al grado di epatopatia di base: i fattori prognostici più importanti sono infatti il livello di bilirubina (positivo se al di sotto di 17,1 $\mu\text{mol/L}$), la presenza o meno di ipertensione portale (positivo se al di sotto di 10 mmHg) [13] e lo score di Child-Pugh [14]. Recentemente, con il miglioramento delle tecniche diagnostiche, si è arrivati alla definizione del cosiddetto "very early HCC" (BCLC 0) identificato come un nodulo inferiore ai 2cm di diametro, senza invasione vascolare e senza noduli satelliti che insorge su un fegato con funzione conservata (Child-Pugh A). Questo stadio corrisponde al carcinoma in situ e, se completamente resecato o ablato, la sopravvivenza a 5 anni è di poco inferiore al 100%. [13]

Tra lo stadio precoce e lo stadio avanzato si identifica uno intermedio (BCLC B). Questi pazienti vengono spesso definiti come non chirurgici, ma è condiviso che questo termine sia improprio per identificare tutta questa categoria, e che sarebbe appropriata una sottoclassificazione di questi pazienti. All'interno infatti, si osserva una grande variabilità di sopravvivenza, ascrivibile a condizioni cliniche molto diverse fra loro. L'analisi dei fattori prognostici di questi pazienti ne ha rivelati 3 in grado di influenzare la sopravvivenza: presenza di sintomi, presenza di invasione vascolare e diffusione extraepatica. In assenza di questi 3 la sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni arriva rispettivamente a 80%, 65% e 50%. [13]

1.8 Opzioni terapeutiche

Come menzionato precedentemente, la stadiazione BCLC non solo permette la classificazione dei pazienti in base alla prognosi, ma permette anche di selezionare il trattamento più adeguato. Nonostante sia ampiamente accettato nella comunità scientifica, il sistema non riflette tutte le possibilità che si incontrano nella pratica clinica, che sono impossibili da raccogliere in un unico strumento. La scelta definitiva dovrebbe essere presa da un team multidisciplinare, tenendo in

considerazione ogni fattore che potrebbe condizionare la prognosi. [15] La scelta avviene tra trattamenti curativi e palliativi.

Tra i trattamenti curativi si ha il trapianto di fegato, la resezione epatica e l'ablazione percutanea; il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo questi trattamenti si attesta tra il 40% e il 75%. [16]

Tra i palliativi la TACE e l'utilizzo del sorafenib.

1.8.1 Resezione epatica

La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti con HCC non cirrotici (classe BCLC 0) o cirrotici ma con funzione epatica ben conservata. In particolare, è opportuno verificare che il gradiente portale sia inferiore ai 10 mmHg e che la conta piastrinica sia superiore a $100000/\text{mm}^3$, anche se è possibile fare eccezioni a queste regole, soprattutto nei centri più avanzati. [1] I candidati devono essere ben selezionati visto l'alto tasso di complicanze post-operatorie e in virtù del rischio di scompenso della funzione epatica per via di una ridotta riserva funzionale [15]. Rappresenta, insieme al trapianto di fegato, il trattamento più radicale. Le procedure di resezione epatica includono la resezione parziale, subsegmentale, segmentale, di due segmenti, di due segmenti estesa e di tre segmenti. Per effettuare queste resezioni c'è sempre da tenere in considerazione l'uso della laparoscopia, su pazienti selezionati ed in centri di alto livello per la chirurgia epatica. [17]

HCC metastatizza frequentemente all'interno del fegato attraverso il sistema portale, quindi la resezione anatomica dell'area irrorata dal ramo portale in cui è localizzato il tumore aumenta la capacità curativa del trattamento (fermo restando che ci sia una riserva epatica sufficiente ad attuarla). Questa può essere effettuata andando a iniettare del colorante sotto guida ecografica nel ramo portale del segmento contenente il tumore e a quel punto andare a rimuovere tutta la parte marcata dal colorante. Questo approccio è molto diffuso in Asia, in cui c'è una maggior prevalenza di HCC correlati all'infezione da HBV, insorti su fegati con una buona riserva funzionale e spesso su pazienti giovani. Recenti studi sottolineano come in futuro questa tendenza potrà emergere anche nelle aree dove la causa preponderante di HCC è rappresentata dalla NASH. [18] [19]

La sopravvivenza nei pazienti trattati con resezione è generalmente del 69.5% a 3 anni, 54.2% a 5 e 29% a 10 [18], mentre il tasso di recidiva si aggira sul 50% a 2 anni e 75% a 5, di cui può essere responsabile in parte il tumore primario e in parte lo sviluppo di nuovi HCC. Multifocalità e

invasione microvascolare sono i due fattori associati in maniera più importante alla probabilità di recidiva. [16]

1.8.2 Trapianto di fegato

Il trapianto ortotopico di fegato è considerato la terapia più efficace sia per l'epatocarcinoma che per l'eventuale epatopatia sottostante, ed è associato ad un più basso tasso di recidiva rispetto alle altre opzioni terapeutiche. Nonostante gli ottimi risultati ottenuti con il trapianto, la scarsità degli organi disponibili impone l'utilizzo di rigidi criteri nella selezione dei pazienti che ne possono beneficiare, in maniera da limitare i trapianti a quei pazienti che hanno effettivamente le migliori caratteristiche per un buon outcome. L'argomento verrà ampiamente trattato nel capitolo 2, totalmente dedicato al trapianto ortotopico di fegato.

1.8.3 Trattamenti percutanei

L'ablazione percutanea del tumore è indicata per pazienti con HCC di piccole dimensioni (al di sotto di 3cm), in pazienti con funzione epatica discreta (Child-Pugh A) e senza ascite intrattabile né aumentato rischio emorragico. Nella pratica clinica per soddisfare questi criteri si controlla che il paziente abbia una conta piastrinica al di sopra di 50000/mm³, abbia un PT del 50% o più e una bilirubina diretta al di sotto dei 3 mg/dL. L'indicazione c'è fino a 3cm di diametro in quanto fino a queste grandezze riesce ad avere un tasso di sopravvivenza simile alla resezione, ma con un minor tasso di complicanze e una minore invasività. Per tumori più grandi spesso viene effettuata successivamente ad una TACE, descritta in seguito, poiché ne aumenta l'efficacia andando a diminuire la dispersione di calore. [18]

L'ablazione può essere chimica, cioè effettuata per mezzo dell'iniezione di sostanze come alcool etilico o acido acetico, oppure può essere fisica, attraverso radiofrequenze, laser, microonde o raffreddamento (crioablazione). La modalità con iniezione di alcool etilico (PEI) è una metodica efficace dal punto di vista di sopravvivenza del paziente e di tasso di recidiva solamente per noduli al di sotto di 1,5 cm. Infatti, oltre questo diametro si ha più spesso la formazione di setti intratumorali e della capsula peritumorale che sono ritenuti responsabili di recidiva, probabilmente per una distribuzione non omogenea della soluzione iniettata (alcool etilico al 95%) e per la presenza di cellule tumorali intrasettali che non vengono raggiunte dallo stesso. [20]. La PEI ad oggi è indicata solamente in quel 10-15% dei casi in cui l'ablazione a radiofrequenze non è tecnicamente eseguibile, ovvero nei casi in cui il nodulo di HCC sia subglissoniano, molto vicino ad organi a rischio di danneggiamento quali rene, colecisti, colon. [8]

Per questi motivi, il trattamento percutaneo più utilizzato oggi è l'ablazione a radiofrequenze (RFA), considerato il più efficace. Questa metodica sfrutta elettrodi (inseriti per via percutanea o laparoscopica) che emettono radiofrequenze per ottenere il riscaldamento al di sopra dei 60°C della zona target, che comprende il tumore più un margine sano di almeno 0,5 cm, inducendo la necrosi coagulativa delle cellule tumorali e peritumorali. Non si osserva coagulopatia come nella crioablazione e la perdita ematica è minima, soprattutto se l'ablazione viene eseguita in laparoscopia. In quest'ultimo caso sembra essere ancor più facile controllare eventuali sanguinamenti parenchimali, e l'efficacia è aumentata in quanto c'è una minor dissipazione di calore per via della riduzione del 40% del flusso ematico indotta dallo pneumoperitoneo a pressione positiva. [21] [16]

L'efficacia della procedura viene valutata con una TC o RMN di controllo entro i primi 2 mesi, e successivamente controlli programmati ogni 3 mesi per i primi 2 anni e ogni 6 mesi per i successivi 3, considerando che la maggior parte dei pazienti svilupperanno recidiva intraepatica di malattia entro 5 anni dal trattamento iniziale e subiranno procedure addizionali. [8]

La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dopo ablazione a radiofrequenze si attesta rispettivamente sul 95.0%, 76.7% e 40-70%, quello di recidiva è elevato in maniera simile alla resezione chirurgica (80% a 5 anni). [18] [8]

1.8.4 Trattamenti palliativi

Pazienti con HCC in stato avanzato non candidabili a terapia chirurgica o con diffusione portale o extraepatica di patologia sono avviati a trattamenti palliativi con lo scopo di prolungare la sopravvivenza. La scelta tra terapia sistemica con Sorafenib e chemioembolizzazione dipende principalmente dalla funzione epatica residua: la prima viene utilizzata quando la riserva è compromessa (Child-Pugh C), la seconda in caso di epatopatia intermedia (Child-Pugh B).

Sorafenib è un inibitore tirosin-chinasico multitarget, dimostratosi efficace nell'aumentare la sopravvivenza dei pazienti con HCC in stadio avanzato di 3 mesi in media. [16]

La chemioembolizzazione arteriosa transcatetere (TACE) consiste nell'introduzione di chemioterapico ad alte concentrazioni nel tumore, sfruttando il forte afflusso arterioso caratteristico di HCC, e nella successiva embolizzazione di tali rami arteriosi in modo da sovrapporre un danno ischemico e aumentare il tempo di contatto del chemioterapico. L'emulsione iniettata prima della embolizzazione è solitamente costituita da lipidiol e doxorubicina (o

cisplatino). Questa combinazione porta a necrosi ischemica del tumore in varie percentuali, che dipendono da molteplici fattori quali volume iniziale, assenza o meno di invasione venosa, ipervascularizzazione, livelli di AFP. L'efficacia della procedura viene valutata in base alla captazione di contrasto alla successiva TC di controllo. La TACE va distinta dalla TAE, in cui non c'è l'utilizzo del chemioterapico ma della sola embolizzazione, e dalla DEB-TACE, che sfrutta particelle che liberano chemioterapico (Drug-eluting Beads). [16] [8] Recentemente è stata approvata un'ulteriore metodica, la radioembolizzazione con Itrio-90, in cui questa sostanza è contenuta in delle microsfele immesse nell'arteria epatica con un microcatetere. Ciò permette di rilasciare radiazioni all'interno del tumore per diverse settimane, in virtù del tempo di dimezzamento dell'itrio-90.

La valutazione della risposta a tutti i trattamenti transcateretere è piuttosto difficoltosa in quanto non si assiste ad un cambiamento nelle dimensioni del tumore; piuttosto si considera come risposta positiva la perdita di enhancement in fase arteriosa precoce, motivo per il quale sono stati creati i criteri RECIST modificati (mRECIST).

I tassi di sopravvivenza a 3, 5 e 10 anni dopo TACE sono scarsi, rispettivamente 43,2%, 24,1% e 6,6%, con una sopravvivenza media di 2,5 anni. [18]

1.9 Follow-up

Idealmente, in una patologia così complessa, il follow-up dovrebbe essere coordinato da un team multidisciplinare che coinvolga chirurgo, oncologo medico, epatologo e radiologo interventista. Non è prevista la possibilità di affidare il paziente alla figura del MMG, proprio in virtù della complessità legata alla coesistenza, nella maggior parte dei casi, di una doppia patologia.

Le Linee Guida per il trattamento dell'HCC propongono che il follow-up clinico e strumentale sia intensificato nei primi due anni, quindi semestrale. In particolare, nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico o ablativo percutaneo che abbiano mostrato una risposta completa si raccomanda di eseguire una TC o RMN ogni 3 mesi nei primi due anni, ed ogni sei mesi successivamente. Nei pazienti sottoposti invece a terapie quali TACE o Sorafenib si raccomanda l'esecuzione di TC o RMN ogni due mesi per guidare le decisioni riguardo la terapia. In entrambi i casi è opportuno eseguire una valutazione clinica alla ricerca di eventuali segni di scompenso della funzione epatica. Le linee guida NCCN suggeriscono, inoltre, il dosaggio dell'AFP, se elevata alla diagnosi, ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni, ogni 6-12 mesi successivamente. Poiché nella

maggior parte dei casi l'HCC insorge in pazienti cirrotici ed essendo il fegato cirrotico un fattore di rischio per l'HCC, non si prevede l'interruzione del follow-up.

Come evidenziato da alcuni studi retrospettivi [22] [23] [24] esiste un vantaggio di sopravvivenza in quei pazienti in cui la recidiva è diagnosticata precocemente, in quanto questi sono suscettibili di trattamenti radicali. La comparsa di recidiva sembra essere correlata ad alcuni parametri (che verranno approfonditi nel capitolo 3), quali la funzionalità epatica post-resezione, le dimensioni ed il numero delle lesioni e/o la presenza di invasione vascolare e favorita da un margine chirurgico inferiore al millimetro dopo resezione. Quest'ultimo punto potrebbe porre le basi per l'introduzione di un trattamento adiuvante la cui utilità non è stata tuttavia ancora dimostrata. [25] [26] [27] [28] [29]

CAPITOLO 2: IL TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO

2.1 Introduzione

Il primo trapianto ortotopico di fegato (OLT) in Europa fu eseguito da Sir Roy Calne a Cambridge nel 1968, un anno dopo il primo in assoluto, quello di Thomas Starzl, a Denver. Da quel momento il trapianto di fegato si è evoluto velocemente, diventando la terapia standard per le insufficienze epatiche croniche di qualsiasi eziologia, contando ad oggi più di 80000 procedure effettuate. I tassi di sopravvivenza sono migliorati sensibilmente negli ultimi 25 anni, raggiungendo tassi del 71% a 10 anni. Questo grande successo è attribuibile a vari miglioramenti, in primo luogo l'introduzione di farmaci immunosoppressori (una svolta è segnata dall'introduzione della ciclosporina nel 1970) sempre più efficaci; anche il miglioramento delle soluzioni di conservazione degli organi, delle tecniche chirurgiche e della diagnosi delle complicanze hanno contribuito a tutto ciò, risultando in un aumento di domanda di organi. Per questo, una delle sfide più attuali è quella di aumentare il pool di donatori, in modo da minimizzare le morti dei pazienti in liste d'attesa. In Italia il trapianto di fegato è una procedura consolidata, con più di 20 Centri Trapianti attivi nel paese. Il numero dei trapianti eseguiti ha superato in modo stabile i 1000 trapianti per anno, con un ulteriore trend in crescita negli ultimi anni ed i risultati ottenuti sono complessivamente eccellenti. [1] [30]

2.2 Indicazioni e controindicazioni al trapianto di fegato nell'adulto

2.2.1 Indicazioni consolidate al trapianto di fegato nell'adulto

Le molteplici indicazioni al trapianto ortotopico di fegato posso essere raggruppate in 4 categorie principali:

- A. Epatopatia in fase avanzata
- B. Lesioni focali non resecabili
- C. Epatite acuta fulminante
- D. Epatopatia da cause metaboliche

A. Epatopatia in fase avanzata: l'indicazione più comune per OLT per epatopatia in fase terminale è la cirrosi. Il paziente cirrotico dovrebbe essere inviato ad un centro trapianti quando emergono le complicanze maggiori della sua patologia, cioè emorragie da varici esofagee, ascite, sindrome epatorenale ed encefalopatia. [1]

La cirrosi su base alcolica rappresenta la causa più frequente insieme all'infezione da parte dei virus epatotropi. È stato a lungo dibattuto come selezionare i pazienti con cirrosi alcolica candidabili a trapianto per via della presenza di diversi studi con risultati contrastanti. La problematica maggiore è come testimoniare l'effettiva astinenza dall'alcool che rappresenta la condizione necessaria all'inserimento in

lista. Oggi è condiviso che il periodo di astinenza pre-trapianto sia direttamente collegato a quello post-trapianto, e viene generalmente accettato se di 6 mesi o maggiore. È importante inoltre incentivare il supporto psicologico del paziente da parte dei familiari e valutare infine eventuali alterazioni organiche extraepatiche: la sua condizione può infatti determinare la coesistenza di quadri come cardiomiopatia, pancreatite cronica, malnutrizione e danno cerebrale che possono determinare un aumentato rischio operatorio e di qualità/aspettativa di vita post-trapianto. In particolare, è appurato un aumento di incidenza di tumori dell'alto tratto gastrointestinale, ma non abbastanza elevato da determinare una controindicazione al trapianto. I pazienti con cirrosi alcolica che vengono trapiantati presentano un tasso di recidiva del "potus" mediamente basso (circa 30%), di cui severa in percentuale minima. [31] [32]

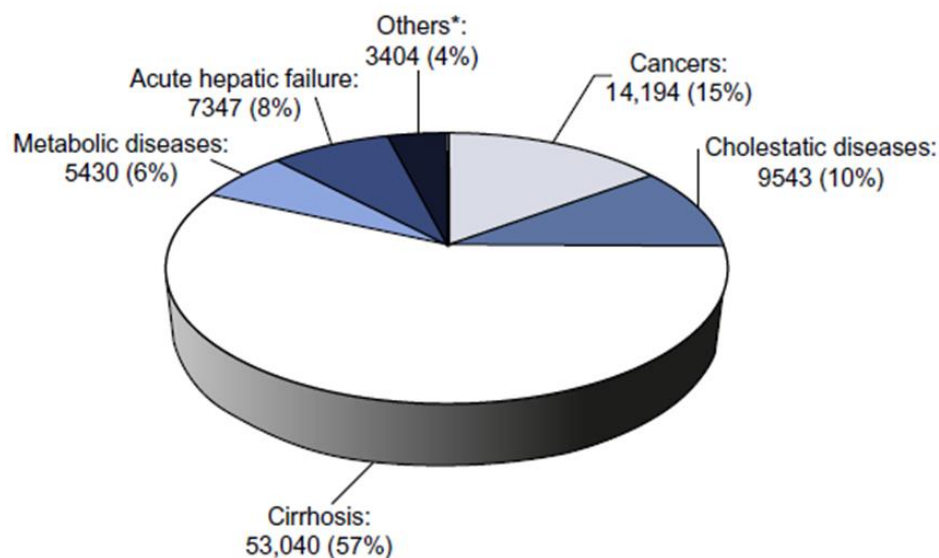


Figura 7. Indicazioni al Trapianto di Fegato [1]

I virus epatotropi **HBV** e **HCV** rappresentano insieme l'indicazione più frequente al trapianto di fegato, nonostante che negli ultimi 15 anni, con l'introduzione dei nuovi antivirali (NAs), il numero di pazienti HBV positivi che necessitano di trapianto sia drasticamente diminuito. I NAs attualmente approvati per il trattamento dell'HBV sono 5, 3 nucleosidici (lamivudina, telbivudina, entecavir) e due nucleotidici (adefovir e tenofovir). I pazienti cirrotici HBV positivi dovrebbero cominciare la terapia antivirale il prima possibile per più motivi:

- La terapia può comportare un miglioramento della funzione epatica che nei casi migliori può anche determinare la fuoriuscita dalla lista d'attesa per il trapianto.
- La probabilità di recupero della funzione epatica è tanto maggiore quanto meno questa è compromessa (secondo score di Child-Pugh).
- Poiché HBV si replica anche in sedi extraepatiche, dopo il trapianto è possibile la recidiva di malattia. Per ovviare a questo problema, l'obiettivo principale è quello di ottenere una riduzione della viremia, essendo questa in rapporto diretto con la probabilità di recidiva post-trapianto. In

particolare, il cut-off che sembra discriminare meglio questa probabilità è di 100000 copie/mL (alla PCR), al di sopra del quale la recidiva stimata è del 50% dei casi, mentre al di sotto sia attesta sul 4%.

Dopo il trapianto viene eseguita una profilassi antivirale, che può essere effettuata con una combinazione di HBIG e NAs o, come avviene più frequentemente oggi, con NAs in monoterapia. In caso di recidiva (indicata da una ricomparsa nel siero di HBsAg e/o di HBV DNA) si dovrà optare per un trattamento antivirale terapeutico piuttosto che profilattico, generalmente utilizzando gli stessi farmaci usati per il controllo della viremia pre-trapianto su quel paziente. [33] [34]

Nel caso dell'epatite C invece la prognosi è molto diversa. In questo caso la recidiva post-trapianto è frequentissima, anche se qualche risultato è stato ottenuto con particolari protocolli terapeutici pre-trapianto a base di Interferone e Ribavirina. I pazienti che recidivano vanno velocemente incontro a progressione della fibrosi fino alla cirrosi. La velocità del processo, e quindi l'outcome, è influenzata da diversi fattori; in particolare, la prognosi è peggiore nei pazienti in cui il tempo di recidiva è minore, con un determinato genotipo di HCV, la carica virale pre-trapianto è elevata, lo stato immunitario del ricevente particolarmente ridotto e l'età del donatore elevata. Una grande difficoltà sta nell'ottenere l'azzeramento della viremia pre-trapianto, poiché l'interferone è mal tollerato dal paziente con insufficienza epatica. [35] [36] [37]

Un'altra possibile causa di epatopatia che può portare a trapianto, sebbene più rara, è l'**epatite autoimmune** (AIH). È una patologia a eziologia sconosciuta, che colpisce soprattutto giovani donne e non legata a infezioni virali, farmaci epatotossici o disordini ereditari. Caratteristica è la presenza di ipergammaglobulinemia e anticorpi sierici che ne permettono la diagnosi: ANA (anticorpi antinucleo) e ASMA (anticorpi anti-muscolo liscio). Per la certezza diagnostica si ricercherà una elevazione di AST e ALT e, tramite biopsia, segni istologici di flogosi. La patologia, nelle forme lievi/moderate può essere ben controllata da una terapia a base di steroidi e azatioprina (remissione nel 70% dei casi). Nelle forme severe/fulminanti questi farmaci non sono efficaci, e la paziente viene indirizzata al trapianto di fegato. [38]

L'indicazione al trapianto per insufficienza epatica può essere raggiunta anche durante il decorso di patologie ad impronta prevalentemente colestatica e su base vascolare.

Tra le prime spiccano la **cirrosi biliare primitiva (CBP)** e la **colangite sclerosante primitiva (CSP)**. In queste due patologie autoimmuni, di cui si conosce l'evoluzione, il problema più rilevante è la scelta del giusto timing per il trapianto, per evitare di arrivare all'intervento con un paziente esageratamente debilitato tanto da mettere a rischio la sopravvivenza al trapianto stesso. Numerosi studi sono stati effettuati sui fattori prognostici di queste patologie. Per la CBP i criteri della Mayo Clinic sono i più utilizzati, che utilizza parametri clinici/laboratoristici senza ricorrere a procedure invasive: livello di albumina e bilirubina, PT e presenza/assenza di ascite. Riguardo la CSP, si ha il coinvolgimento, infiammatorio prima e fibrosante poi, dei dotti biliari sia intra che extraepatici, che può determinare colangiti ricorrenti. In questa patologia si pone però un problema aggiuntivo che è quello dell'aumentata incidenza di colangiocarcinoma (15% dopo 10 anni di malattia) e di carcinoma del colon (vista l'associazione con MICI nell'80% dei casi). C'è

indicazione al trapianto nella CSP in caso di ittero severo di lunga durata, ripetuti episodi di colangite non controllabili con terapia antibiotica, cirrosi biliare secondaria con complicanze dovute all'ipertensione portale. In alcuni centri ultraspecialistici viene eseguito il trapianto nonostante la presenza di tumore in stadio precocissimo, preceduto da chemioterapia neoadiuvante. [39] [40]

Tra le cause da danno vascolare è da considerare la **sindrome di Budd-Chiari**. Rappresenta un gruppo eterogeneo di disordini che hanno come meccanismo comune quello di ostacolare il deflusso venoso dal fegato per una trombosi delle sovraepatiche che può estendersi anche all'interno della vena cava. Tale patologia è ascrivibile a moltissime cause, le più comuni delle quali sono stati procoagulativi di varia natura (fattore V di Leiden, policitemia...). L'ostacolo post-epatico si ripercuote sull'emodinamica del fegato, potendo portare a trombosi portale e ridotto flusso sinusoidale che instaura un danno ipossico cronico che porta a progressione della patologia fino a quadri piuttosto gravi. Il trapianto è indicato in caso di scompenso epatico acuto, cirrosi o inefficacia dello shunt portosistemico (TIPS). L'outcome post-trapianto di questi pazienti è ottimo, con una sopravvivenza al di sopra del 95% a 5 anni. [41]

Cirrosi criptogenetica: rappresenta una fetta significativa di epatopatia in stadio terminale in Europa e negli USA. Per definizione, la diagnosi è di esclusione, alla ricerca di tutte le altre eziologie possibili: assunzione di alcool, HBV e HCV, autoimmune e tutte le condizioni metaboliche che possono portare a cirrosi. Rappresenta la quarta indicazione per frequenza ad OLT negli USA (7-10%). Il tasso di ricorrenza della patologia post-trapianto è variabile ma generalmente basso. [42] [43]

B. Lesioni focali non resecabili: HCC. Il trapianto di fegato è la miglior terapia che può essere offerta ad un paziente con HCC. Nella pratica clinica, il paziente viene indirizzato ad OLT qualora HCC sia non resecabile, e soddisfi dei particolari criteri per l'immissione in lista. I criteri utilizzati attualmente sono i criteri di Milano:

- Presenza di un singolo nodulo di HCC (≤ 5 cm di diametro) oppure di neoplasia multifocale limitata ad un massimo di tre noduli, ciascuno di diametro non superiore a 3 cm;
- Assenza di localizzazioni tumorali extraepatiche (linfonodali o altre sedi metastatiche);
- Assenza di invasione vascolare neoplastica dei principali rami venosi intraepatici (portali, sovraepatici) o extraepatici (vena porta, vena cava), confermata o sospetta alle valutazioni preoperatorie.

È possibile che il paziente inizialmente fuori dei criteri di Milano vi rientri dopo terapie neoadiuvanti sistemiche o loco-regionali. La sopravvivenza dei pazienti che rispettano questi criteri a 5 anni dal trapianto è del 65-80%, con un significativo vantaggio rispetto ai pazienti al di fuori. Sono stati proposti diversi altri metodi di valutazione, alcuni dei quali sono stati validati come "expanded criteria" come l'UCSF e lo score up-to-seven, che possono essere utilizzati nei pazienti che vi rientrano dopo aver effettuato un down-staging efficace. La tendenza attualmente, visto il rischio di fuoriuscita dai criteri e, di conseguenza, dalla lista, è quella di dare priorità in quest'ultima ai pazienti con HCC rispetto a quelli con solo cirrosi, attraverso una correzione del MELD in base allo stadio di patologia. [44]

L'HCC fibrolamellare (FLHCC) è una variante istologica dell'HCC, il cui nome deriva dai setti di collagene che circondano le cellule tumorali. Rappresenta una percentuale minima degli HCC (1-9%), e la sua rarità ne rende difficoltoso lo studio. La differenza sostanziale con l'epatocarcinoma convenzionale sta nel fatto che insorge su fegato sano, prediligendo la fascia di età adolescenti/giovani adulti; poiché nessuno di questi soggetti fa parte di un programma di screening, la diagnosi è spesso tardiva (il che forse spiega il maggior tasso di linfonodi positivi rispetto al convenzionale). Nonostante questo, una terapia curativa (resezione o OLT) può essere offerta nel 70% dei casi. L'ottima funzionalità epatica residua è responsabile del buon outcome che generalmente si osserva. La terapia d'elezione è la resezione, se questa non è tecnicamente fattibile, vista la prognosi infausta, si può optare per il trapianto, con una mortalità perioperatoria praticamente nulla. D'altra parte, la recidiva post-OLT sembra essere maggiore che nell'HCC convenzionale, ma sono percentuali riportate da studi con campioni piuttosto piccoli. [108]

La difficoltà nel reperire dati impedisce la stesura di linee guida precise a riguardo.

C. Epatite acuta fulminante

Viene definita così una condizione di patologia epatica acuta a cui si aggiungono l'insorgenza di coagulopatia (INR>1,5) ed encefalopatia. Se l'alterazione dello stato mentale appare entro 8 settimane dall'insorgenza dell'evento acuto si parla di epatite fulminante, se invece avviene entro 12 settimane il termine più appropriato è subfulminante.

Le cause possibili sono molteplici, difficili da ordinare per frequenza perché ogni regione geografica vede delle prevalenze diverse:

- Intossicazione da farmaci: rappresenta la causa maggiore in assoluto nel Regno Unito per il diffuso utilizzo di paracetamolo a scopo suicidario.
- Virus HBV, HCV ed HDV: oltre all'infezione cronica possono dare anche quadri di epatite acuta, soprattutto in caso di coinfezione. A livello globale rappresentano la causa più frequente raggiungendo anche il 72% come prevalenza in alcune aree.
- Alcool: l'epatite acuta alcolica è stata a lungo considerata una controindicazione assoluta al LT per il fatto che i pazienti con questo disturbo hanno consumato alcool recentemente e che un periodo di astinenza permette a molti di loro di recuperare. Sfortunatamente, molti soggetti muoiono durante questo intervallo di tempo.
- Morbo di Wilson
- Epatite autoimmune
- Su base vascolare
- PNF (trattata tra le complicanze precoci del trapianto di fegato)

L'indicazione ad OLT come terapia di epatite fulminante si ha in caso di:

- assenza delle controindicazioni assolute (vedi di seguito),
- dopo valutazione di eventuali controindicazioni relative (vedi di seguito)

se il paziente soddisfa i criteri di King's College (Fig.8) [45] [46]

King's College criteria
ALF due to paracetamol
• Arterial pH <7.3 after resuscitation and >24 h since ingestion • Lactate >3 mmol/L or • The 3 following criteria: ○ Hepatic encephalopathy >grade 3 ○ Serum creatinine >300 µmol/L ○ INR >6.5
ALF not due to paracetamol
• INR >6.5 or • 3 out of 5 following criteria: ○ Aetiology: indeterminate aetiology hepatitis, drug-induced hepatitis ○ Age <10 years or >40 years ○ Interval jaundice-encephalopathy >7 days ○ Bilirubin >300 µmol/L ○ INR >3.5

Figura 8. Criteri del King's College

D. Epatopatia da cause metaboliche

Il morbo di Wilson è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva in cui si ha un deficit nel metabolismo del rame che va ad accumularsi e, a lungo termine, porta al danneggiamento di organi e tessuti. Sedi principali di accumulo sono fegato, reni, cervello, osso. La terapia di prima linea è una terapia medica con chelanti del ferro; l'indicazione ad OLT si può avere in caso di mancata risposta alla terapia medica o in caso la malattia causi una forma di epatite fulminante (cfr. sopra). [47]

Emocromatosi: Malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, a penetranza variabile, causata da mutazioni che determinano una ridotta sintesi epatica di epcidina; ciò causa un eccesso di assorbimento intestinale di ferro, con conseguente aumento del ferro plasmatico e, negli anni, un accumulo in vari organi, in particolare nel fegato, nel cuore e nelle ghiandole endocrine, fino alla disfunzione d'organo. L'indicazione al trapianto viene posta in caso di epatopatia terminale ed il trapianto è considerato curativo.

Deficit di α -1-antitripsina: È a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzato da bassi livelli circolanti dell'inibitore delle proteasi con conseguente sviluppo di enfisema polmonare in età giovanile e accumulo della proteina negli epatociti con conseguente epatopatia cronica. Il LT, così come nella malattia di Wilson, permette di risolvere completamente il difetto genetico. Il deficit di α 1-antitripsina rappresenta, insieme all'atresia delle vie biliari, la maggiore indicazione al LT nei neonati e nei bambini. Il LT corregge il difetto metabolico e stabilizza la malattia polmonare. Una malattia polmonare avanzata costituisce una controindicazione al trapianto isolato di fegato. [48]

Altre: nella classificazione iniziale non rientrano altre cause, più rare.

Policistosi epatica: I disordini policistici del fegato possono presentarsi isolatamente (PLD) o nell'ambito di sindrome policistiche renali autosomiche dominanti (ADPKD) o recessive (ARPKD). L'associazione più frequente è con la forma dominante in cui le lesioni epatiche sono riscontrate nel 75-90% dei casi. La

forma recessiva tuttavia, sembra essere molto grave, sia dal punto di vista dell'insufficienza renale che dal punto di vista epatico, associandosi qui a fibrosi epatica congenita, ipertensione portale e malattia di Caroli. Nella PLD isolata le cisti originano da dilatazione ed eccessiva proliferazione dei dotti biliari. Comunque, nella maggior parte dei casi le cisti epatiche vengono scoperte casualmente. In età più avanzata la possibilità che raggiungano maggiori dimensioni aumenta (soprattutto nelle donne essendo la loro crescita estrogeno-sensibile), in quel caso possono dare sintomi di tipo compressivo tali da richiedere trattamento. I trattamenti di scelta sono la resezione epatica o fenestrazione laparoscopica. Nelle forme più gravi ci può essere indicazione ad OLT o a trapianto combinato fegato-rene quando quest'ultimo è compromesso dalla patologia. [49]

Amiloidosi: è un disordine genetico multisistemico a trasmissione autosomica dominante, in cui si ha il danneggiamento di vari organi in seguito alla deposizione di sostanza amiloide. Ne esistono diverse forme, l'amiloidosi familiare da transtiretina è data da una mutazione del gene che codifica per questa proteina, determinando la produzione di una forma instabile che precipita e tende a formare depositi che possono essere ritrovati a livello dei nervi periferici, fegato, cute, cuore ed altri organi. La patologia è generalmente ad esordio tardivo, i primi a presentarsi sono sintomi legati alla neuropatia senso-motoria. La transtiretina è principalmente sintetizzata nel fegato, e il trapianto è indicato per migliorare il decorso della patologia. Tenendo conto della buona funzionalità del fegato del ricevente (paziente amiloidotico) e dell'esordio tardivo della patologia che impiega anni per dare segno di sé, il fegato espantato può essere utilizzato per un secondo ricevente, secondo la tecnica che prende il nome di trapianto domino. Questa, oltre che in questo caso, può essere presa in considerazione anche per altre patologie metaboliche (ad esempio MSUD). [50]

2.2.2 Indicazioni controverse o marginali al trapianto di fegato nell'adulto

HCC al di fuori dei criteri di Milano: i criteri di Milano rappresentano attualmente i criteri migliori in termini di tasso di recidiva e sopravvivenza post-trapianto; sono quindi considerati come riferimento per la valutazione di tutti gli altri criteri che vengono di volta in volta proposti. Al crescere delle dimensioni dei noduli e del loro numero si assiste ad una progressiva riduzione della sopravvivenza e del tempo libero da recidiva. È stato dimostrato che questa riduzione rimane entro livelli accettabili con l'utilizzo dei criteri di San Francisco (UCSF), che sono stati validati come criteri alternativi a quelli di Milano, e che permette ai pazienti che non rientrano in questi ultimi di sottoporsi ad OLT con ottimi risultati. [1]

Downstaging di HCC: un approccio che può essere proposto ai pazienti candidabili ad OLT che non rientrano in nessun criterio validato per l'inserimento in lista dal punto di vista dello stadio tumorale, è quello di effettuare una terapia, locale o sistemica, con l'obiettivo di rientrare in suddetti criteri. Secondo le linee guida EASL 2018 sul trapianto di fegato, il downstaging permetterebbe di raggiungere una sopravvivenza a 5 anni dal trapianto sovrapponibile a quella dei pazienti che erano Milano-in già dall'inizio, anche se questo è tutt'ora dibattuto. Considerando poi il rischio di drop-out dalla lista durante l'attesa (15-

30% o anche più a seconda dello stadio tumorale iniziale) i trattamenti “ponte” dovrebbero essere offerti a tutti quei pazienti con tempo stimato di attesa in lista di 6 mesi o più. [1] [51]

Infezione da HIV: con l'avvento della HAART (High Active Antiretroviral Therapy) ed il conseguente aumento della sopravvivenza dei pazienti HIV positivi con cronicizzazione della loro condizione, la positività all'HIV è stata rimossa dalle controindicazioni assolute al trapianto di fegato. Nella doppia positività HIV/HCV si è visto che la presenza dell'HIV non va ad impattare sulla prognosi in alcun modo; occorre comunque una accurata selezione del paziente, in particolare portando al trapianto pazienti con epatopatia in stadio più precoce rispetto agli altri casi. I criteri per la selezione sono diversi a seconda dei paesi; in Italia per l'ammissione al protocollo devono essere rispettati i seguenti:

- Aderenza ai criteri generali per il trapianto di fegato;
- Infezione da HIV documentata;
- Capacità di fornire/acquisire il consenso informato;
- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+ circolanti stabilmente > 350/mm³;
- Pazienti in terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+ > 350/mm³ stabile da almeno 12 mesi e con incremento di almeno 25% dall'inizio della terapia antiretrovirale;
- Pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intollerante a precedenti terapie antiretrovirali, con conta dei linfociti CD4+ > 200/mm³ e documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico;
- Compliance al trattamento antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche;
- Nelle donne, test di gravidanza negativo (mensile).

Criteri di esclusione:

- Diagnosi di AIDS negli ultimi 2 anni;
- Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale;
- Storia di neoplasia, ad eccezione del carcinoma baso-cellulare e del carcinoma in situ della cervice con periodo “disease-free” documentato superiore a 5 anni e guarigione certificata da un oncologo.

[52] [53]

Metastasi da tumori neuroendocrini (net): rappresentano la prima causa di mortalità nei pazienti con NET intestinale e/o pancreatico (il 70% dei net si localizza nel tratto gastro-entero-pancreatico). [107] I pazienti con metastasi epatiche che non possono sottoporsi ad altri trattamenti efficaci beneficiano di un enorme guadagno della sopravvivenza con l'OLT ma la bassa disponibilità degli organi e l'alto tasso di recidiva impongono una strettissima selezione del paziente. [106] Per la selezione dei pazienti, l'Istituto Nazionale Tumori di Milano utilizza i seguenti criteri, che garantiscono una sopravvivenza a 5 anni del 70% con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 53%:

- pazienti giovani (≤ 55 anni);

- conferma istologica esclusivamente di carcinoide;
- coinvolgimento del parenchima epatico < 50%;
- sede anatomica del tumore primitivo a drenaggio esclusivamente portale;
- buona risposta e/o stabilità della malattia durante il periodo pre-trapianto (per almeno 6 mesi);
- assenza di malattia extraepatica al momento del trapianto.

L'**Emangioendotelioma epitelioide** è un tumore maligno, molto raro, ad origine vascolare. Il suo comportamento è molto variabile, così come la sua sede; descritto inizialmente nei tessuti molli, può localizzarsi in molti organi tra cui il fegato. È legato all'abuso di alcool, traumi epatici, epatiti virali e CBP. A seconda della localizzazione all'interno del parenchima epatico e del numero di noduli si attuerà una strategia terapeutica appropriata che può andare dal non trattamento fino al trapianto, eseguito come unica alternativa per tumore non resecabile multifocale. [105]

2.2.3 Controindicazioni assolute e relative

Le seguenti condizioni costituiscono controindicazioni assolute al trapianto di fegato:

- Neoplasie maligne extraepatiche in atto;
- Neoplasie maligne pregresse con risposta completa al trattamento e con follow-up <5 anni (salvo valutazione oncologica collegiale indicativa di basso rischio di recidiva neoplastica e/o metastasi);
- Trombosi portale neoplastica;
- HCC primitivo, al di fuori delle indicazioni precedentemente espresse;
- Colangiocarcinoma non resecabile, al di fuori delle indicazioni Mayo clinic;
- Insufficienza multiorgano;
- Grave ipertensione polmonare con PAM (Pressione Arteriosa Media) ≥ 45 mmHg, non correggibile con terapia medica;
- Sindrome epatopolmonare con saturazione di O₂ <50% in aria ambiente;
- Infezione da HIV, al di fuori del Programma Nazionale di trapianto di fegato da cadavere in HIV, per i Centri che ne fanno parte;
- Malattie cardiovascolari e polmonari avanzate (valutazione collegiale specialistica);
- Grave osteoporosi con fratture spontanee vertebrali e con impotenza funzionale;
- Livelli di HBV-DNA >20000 UI/ml al momento del trapianto;
- Infezioni batteriche in atto sostenute da germi non identificati (tranne infezioni dell'albero biliare in trattamento), per le quali è possibile adottare una esclusione temporanea dalla lista attiva;
- Dipendenza attiva da stupefacenti o da alcol;
- Malattie psichiatriche gravi (schizofrenia, psicosi maggiori, severi disturbi della personalità).
- Mancata compliance del paziente;
- Disordine neurologico grave (Alzheimer, danni neurologici irreversibili, etc.).

Le seguenti condizioni costituiscono controindicazioni relative al trapianto di fegato:

- Presenza di trombosi portale parziale (non neoplastica);
- Pregressi interventi chirurgici estesi su organi addominali;
- Obesità (BMI > 30);
- Pregressa chirurgia sovramesocolica;
- Pazienti in terapia sostitutiva con metadone o analoghi.

L'abuso di oppioidi rappresenta un problema clinico di frequente riscontro in pazienti co-infetti con virus HIV, con virus epatitici o in soggetti con concomitante abuso di alcolici.

Per queste motivazioni, non è infrequente incontrare pazienti con malattia terminale di fegato legata ad una delle cause sopra citate che contemporaneamente presentano un abuso di oppioidi. Questa categoria di pazienti viene considerata non candidabile al trapianto epatico.

2.3 Inserimento in lista d'attesa

Il timing è il punto cruciale del trapianto di fegato. La scelta si basa sui principi di equità e utilità. Il primo fa riferimento al fatto che lo stesso trattamento sia proposto a tutti i pazienti con la stessa condizione (equità orizzontale) e trattamento prioritario del paziente nelle condizioni cliniche peggiori (equità verticale). D'altra parte, il principio di utilità si pone l'obiettivo di allocare l'organo a chi ne possa trarre più vantaggio in termini di sopravvivenza. Da ciò ne deriva che un trapianto troppo precoce non sia vantaggioso dal punto di vista rischio-beneficio in quanto il rischio dell'intervento stesso e dell'immunosoppressione a lungo termine sopravanzano i benefici; al contrario, un trapianto tardivo espone il paziente a complicanze operatorie e perioperatorie potenzialmente fatali. [54] [1] Da queste considerazioni nasce l'intento di valutare la prognosi dei pazienti cirrotici. Inizialmente veniva usato lo score di **Child-Turcotte**: pubblicato per la prima volta ben 56 anni fa, suddivideva i pazienti in 3 categorie (A, B, C) in base a 2 variabili di laboratorio, albuminemia e bilirubinemia, e 3 cliniche, ascite, encefalopatia e stato nutrizionale. Nel 1973 l'introduzione del **Child-Turcotte-Pugh** (Fig. 9) assegna ad ogni variabile un punteggio da 1 a 3, e sostituisce lo stato nutrizionale con il PT (tempo di protrombina).

Clinical and Lab Criteria	Points		
	1	2	3
Encephalopathy **	(grade 0)	(grade 1 or 2)	(grade 3 or 4)
Ascites *	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Figura 9. Score di Child-Turcotte-Pugh

Molti anni più tardi, da uno studio che nasce dall'esigenza di stimare la prognosi nei pazienti portatori di TIPS, nasce il **MELD** score. Questo score include esclusivamente 3 variabili di laboratorio (bilirubinemia, creatininemia e INR) secondo la seguente formula:

$$9.57 \cdot \log(\text{Creatinina mg/dl}) + 11.2 \cdot \log(\text{INR}) + 3.78 \cdot \log(\text{Bilirubina mg/dl}) + 6.43$$

Il punteggio finale varia da 6 a 40, con gravità clinica maggiore per punteggi più alti. L'eventuale dialisi entro le ultime 2 settimane dal calcolo dello score classifica automaticamente la creatinina come 4mg/dL, in modo da avere un punteggio più elevato in caso di insufficienza renale.

Vista l'alta capacità predittiva di morte a 3 mesi in tutti i pazienti con cirrosi scompensata (e non solo nei portatori di TIPS), è ad oggi utilizzato per l'allocazione degli organi nel trapianto di fegato. Rispetto al Child-Pugh, il MELD permette l'utilizzo di soli criteri oggettivi, anche se la capacità predittiva di sopravvivenza a lungo termine è bassa. La maggior parte dei pazienti cirrotici scompensati vanno incontro a sindrome epato-renale con conseguente iponatriemia diluizionale che può impattare fortemente sulla mortalità. Da qui l'esigenza di tenere in considerazione questa variabile attraverso una modifica del MELD in **MELD-Na**. Il numero crescente di candidati a trapianto per indicazioni come HCC o patologie su base colestatica rende il MELD (o MELD-Na) non sempre adatto, e suscettibile di eccezioni.

Riguardo l'HCC in particolare, si è cercato più volte di modificare lo score in base allo stadio di patologia, in quanto è emerso che questi pazienti hanno un rischio di morte più basso di quello che è il loro rischio di "drop-out" dalla lista per progressione di malattia. Attualmente si considera il MELD corretto HCC equivalente a 18 in caso di HCC in stadio T1, e 22 in caso di T2, a meno che il MELD non sia di per sé superiore a tali valori.[1] [55] [56] [57] [58] [59] [60]

In Italia è presente un sistema di punteggio unico, definito **ISO score**, che dal 2015 permette un'allocazione d'organo omogenea all'interno dell'intero territorio nazionale. L'ISO score considera sia il MELD score, che le sue eccezioni. In base alle eccezioni (Fig. 10) è possibile suddividere i pazienti in lista in varie classi di priorità, all'interno delle quali l'ordine è stabilito in base al punteggio MELD. Le varie classi di priorità danno anche una indicazione sul pool di donatori a cui fare riferimento, andando da un pool nazionale, per le emergenze assolute (es. PNF), ad uno di macroarea (MELD>30), fino ai regionali. Consensualmente, il nuovo meccanismo allocativo impedisce che venga attribuita una eccessiva priorità ai pazienti affetti da HCC trattabili in prima istanza con terapie alternative al trapianto, penalizzando eccessivamente i pazienti con cirrosi epatica scompensata. L'attribuzione di eventuali priorità fa sì che il punteggio ISO score finale sia superiore a quello del semplice MELD-score, ed è proprio questo il rationale del nuovo score: riconoscere la priorità al trapianto di alcuni pazienti, il cui MELD-score non riflette completamente il rischio del paziente stesso. [61]

Manifestations of cirrhosis
Refractory ascites
Recurrent gastrointestinal bleeding
Recurrent encephalopathy or chronic encephalopathy
Hepatopulmonary syndrome
Portopulmonary hypertension
Intractable pruritus resistant to medical therapies
Miscellaneous liver diseases
Budd-Chiari syndrome
Familial amyloidotic polyneuropathy
Cystic fibrosis
Hereditary haemorrhagic telangiectasia
Polycystic liver disease
Primary oxaluria
Recurrent cholangitis
Uncommon metabolic disease
Malignancy
Cholangiocarcinoma
Hepatocellular carcinoma
Uncommon liver tumours
Other

Figura 10. eccezioni al MELD (EASL 2018)

2.3.1 Requisiti minimi per l'immissione in lista

Per **pazienti cirrotici** di varie eziologie (HBV, HCV, alcool, autoimmune, criptogenetica) Il requisito minimo per l'iscrizione in lista d'attesa è un MELD score >15. Questo è il cut-off che è stato individuato statisticamente al di sopra del quale il beneficio del trapianto è superiore al rischio.

Per l'**HCC** il paziente deve essere comunque epatopatico (almeno in stadio A di Child-Pugh), in quanto altrimenti sarebbe candidabile a resezioni maggiori. Il paziente deve inoltre non essere sottoponibile ad altre terapie curative (resezione con margini positivi, ablazione) e rientrare nei Criteri di Milano.

Per la **CBP e la CSP** esistono degli score appositi creati dalla Mayo Clinic. Nel primo caso si utilizza il Mayo Risk Model, che necessita di un punteggio minimo >6.5. Nel secondo si utilizza in NewPSC model (punteggio minimo >1.9). In entrambi i casi il razionale è iscrivere il paziente in lista quando il rischio di morte supera il 10% a un anno.

Riguardo l'**età del paziente** non c'è una indicazione precisa. Se fino a 20 anni fa veniva scoraggiato il trapianto di pazienti sopra i 55 anni, oggi solitamente si sottopongono ad OLT pazienti fino a 65 anni. Da recenti studi è emersa la possibilità di trapiantare anche pazienti sopra i 70 anni con un buon outcome, tenendo in considerazione che in questi casi la gravità della patologia di base deve essere molto minore dei pazienti più giovani. Inoltre, il paziente più anziano deve essere valutato sotto diversi aspetti prima dell'immissione in lista. In particolare, viene raccomandato uno studio accurato dell'apparato cardiovascolare, attraverso ECG, ecocardio, ed eco-doppler dei vasi carotidei, vertebrali e degli arti. L'aumentato rischio di osteoporosi (associata soprattutto alle epatopatie di origine biliare), legato anche all'utilizzo prolungato di steroidi nel post-trapianto, impone un dosaggio della vitamina D e l'esecuzione della densitometria. È utile lo screening per il diabete, riportato come fattore di rischio indipendente, lo screening per tumori (mammella, polmone, colon) e infine, l'esecuzione di RMN encefalo in tutti quei pazienti con pregresso TIA/stroke o encefalopatia. [62]

2.4 Tecnica chirurgica

La tecnica chirurgica del trapianto di fegato è ormai da tempo standardizzata e prevede, generalmente, due varianti principali: la tecnica cosiddetta "convenzionale", nella quale viene asportato il tratto infra-epatico della vena cava inferiore del ricevente ed impiegato un particolare by-pass per la circolazione extracorporea, e la tecnica cosiddetta "piggy-back" nella quale il fegato nativo viene separato dalla vena cava inferiore durante l'epatectomia e l'anastomosi cavale confezionata sulla cuffia delle vene sovra-epatiche o mediante un' anastomosi latero-laterale tra la vena cava del donatore e del ricevente.

Quella convenzionale ha rappresentato a lungo la tecnica standard nell'esecuzione del trapianto e deve essere tuttora ritenuta come metodica di riferimento in particolare per i centri con minore esperienza. La tecnica "piggy-back" permette secondo alcune esperienze di abbreviare i tempi operatori, di diminuire la morbidità operatoria e di risparmiare sul costo dei materiali (circuiti circolazione extracorporea); le

difficoltà nell'eseguire questa tecnica possono incontrarsi in caso di fegati voluminosi, per la presenza di un lobo caudato che abbraccia circolarmente la vena cava inferiore, o in alcuni casi in cui il paziente sia portatore di TIPS (Shunt Portosistemico Intraepatico Trans giugulare).

2.4.1 Preparazione "ex vivo" dell'innesto

Eseguita contemporaneamente all'inizio dell'intervento sul ricevente, su un banco sterile appositamente dedicato, questa fase consiste nel preparare le sedi delle anastomosi vascolari e biliari dell'innesto. Il fegato, estratto dal contenitore di trasporto utilizzando tutte le misure di asepsi, viene immerso in un grande recipiente di soluzione isotonica fredda la cui temperatura, controllata per tutto il tempo della dissezione, viene tenuta tra i 4 e gli 8°C grazie alla presenza di cubetti di ghiaccio sterile. Si va ad isolare il fegato separandolo dal tessuto connettivo/adiposo, quindi si preparano in sequenza la vena cava inferiore ed i vari elementi del peduncolo, tra cui riveste particolare importanza l'arteria, visto che in questa fase si ricercano eventuali varianti anatomiche (arterie epatiche accessorie). Alla fine del processo l'innesto viene lavato, con la stessa soluzione fredda in cui è conservato, attraverso la vena porta per individuare eventuali soluzioni di continuo. Infine, viene pesato e nell'attesa del suo impianto viene conservato nella soluzione di lavaggio a 4°C. Gli stessi operatori provvedono alla preparazione e conservazione di graft arteriosi e venosi del donatore che possono risultare utili durante la fase ricostruttiva dell'intervento.

2.4.2 Trapianto standard: exeresi del fegato nativo con conservazione della vena cava inferiore e impianto dell'innesto con tecnica "piggyback"

Piggyback è il termine anglosassone che indica il portare qualcuno «a cavalcioni sulla schiena».

Questa metafora illustra perfettamente la tecnica di trapianto del fegato che consiste nel conservare la continuità della vena cava nel ricevente per impiantarvi un segmento di vena cava dell'innesto comprendente l'ostio delle vene sovraepatiche. L'importanza di questa tecnica sta nell'aggirare la difficoltà rappresentata dalla confezione delle due anastomosi cavali inferiori (sovra- e sottoepatica) della tecnica standard.

Via d'accesso. Si esegue dapprima un'incisione bi-sottocostale che, a destra, scende in basso fino al fianco. Il legamento rotondo viene sezionato. Per esporre ancora di più il campo operatorio si può completare con un'incisione supplementare mediana, verticale, fino all'apofisi xifoidea.

Exeresi del fegato nativo. Dopo l'accesso in cavità addominale si comincia la mobilizzazione del fegato nativo. Viene sezionato tra lacci il legamento rotondo, il cui residuo di arteria ombelicale nei pazienti con ipertensione portale può essere ricanalizzato dando origine a sanguinamenti; si procede poi con la sezione del legamento falciforme e dei legamenti triangolari di sinistra a di destra. Questa fase in qualche caso può essere molto agevole e rapida, quando le indicazioni al trapianto sono epatiti fulminanti o patologie metaboliche, patologie che non portano a grossolane alterazioni anatomiche. Molto più spesso però,

l'ipertensione portale complica il tutto, portando alla formazione di neovasi ad origine portocavale che, sommate alla tendenza al sanguinamento data dalla cirrosi, rendono questa fase molto delicata e a volte francamente emorragica. L'eventuale presenza di aderenze da pregressi interventi sovramesocolici complica ulteriormente il quadro. [63]

A questo punto, con l'apertura del legamento epato-duodenale si passa a lavorare sul peduncolo. In un primo tempo si isolano i suoi vari elementi che devono essere lasciati lunghi per evitare il rischio di mancare di stoffa al momento dell'impianto. Si va ad individuare per prima cosa il coledoco e lo si circonda da lontano così da non ledere le grosse e fragili vene che lo circondano. La sezione del coledoco espone il fianco destro della vena porta ed indica il livello del decorso dell'arteria epatica. L'arteria epatica propria viene preparata a ridosso dell'origine dell'arteria gastroduodenale. Infine, la vena porta viene esposta, il suo tronco liberato sino all'origine dei suoi rami destro e sinistro che vengono sezionati. Si procede quindi all'exeresi del fegato nativo con conservazione della continuità cavale inferiore.

Il fegato si presenterà completamente devascularizzato e la riduzione del volume epatico facilita la sua mobilitazione. La trazione esercitata sul fegato permette di tendere la cava sopra-epatica e di esporre il margine destro della sovra epatica destra. Si mobilita quindi la ghiandola epatica prima a destra e poi si prosegue a sinistra e posteriormente. Le vene sovraepatiche accessorie vengono legate progressivamente dal basso in alto man mano che si presentano. Il tronco della vena sovra epatica destra finisce in tal modo per essere esposto. Viene sezionato il tronco comune delle vene sovra epatiche sinistra e mediana. Il fegato viene espiantato ed inviato nella sua totalità all'esame anatomopatologico.

Fase anepatica. Questa fase è destinata a perfezionare l'emostasi del letto dell'epatectomia e alla successiva confezione delle due anastomosi venose: cavale e portale. La cosa più importante fino a questo tempo operatorio è minimizzare le perdite di sangue.

Anastomosi cavale. Per quanto riguarda l'anastomosi cavale sono state descritte tre tecniche (Fig. 7):

- Nella prima, l'estremità distale della vena retro-epatica del graft viene impiantata in termino laterale sulla faccia anteriore della vena cava del ricevente a livello della confluenza delle sovra epatiche. L'estremità prossimale della vena cava inferiore del graft viene legata.
- Nella seconda, la vena cava del graft viene prelevata in un ampio patch che comprende gli osti di tutte le vene sovraepatiche, principali ed accessorie. Questo patch di vena cava viene impiantato sulla faccia anteriore del ricevente lungo una incisione verticale.
- Nel terzo caso, la vena cava del graft viene conservata ma impiantata in latero-laterale alla vena cava del ricevente. Le due estremità della vena cava del graft vengono dapprima chiuse e la sua faccia posteriore viene anastomizzata alla faccia anteriore della vena cava nativa lungo un'incisione verticale (Fig. 11)

Il lavaggio del fegato innestato avviene attraverso le maglie, lasciate lente, del sopraggitto. Questo lavaggio è essenziale perché asporta dal fegato il potassio contenuto nella soluzione di conservazione e vuota la vena cava inferiore dall'aria che essa contiene.

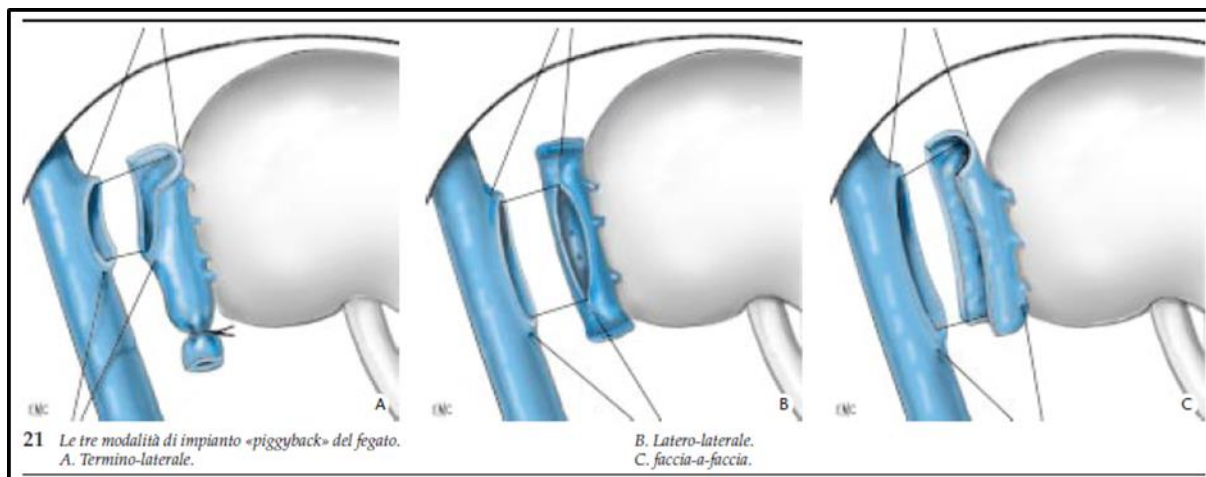


Figura 11. Anastomosi cavale nel trapianto – “Piggy back”, Tecnica Belghiti “cavo-cavostomy”.

Anastomosi portale. L’anastomosi portale viene fatta in termino-terminale tra vena porta del ricevente e quella del graft. Le lunghezze dei vasi devono essere valutate scrupolosamente per non rischiare plicature al momento della rimozione dei divaricatori. La vena cava viene liberata per prima, si declampa quindi la vena porta. La ripresa del colorito del trapianto è lenta; il parenchima epatico viene massaggiato con delicatezza, in modo da non traumatizzare i sinusoidi e riscaldato bagnandolo con soluzione fisiologica tiepida.

Ricostruzione arteriosa. La confezione di una buona anastomosi arteriosa è necessaria alla vascolarizzazione della via biliare dell’innesto. Se l’arteria epatica del ricevente è utilizzabile l’impianto viene realizzato a cavallo tra arteria epatica comune e propria a livello dell’ostio dell’arteria gastroduodenale con sutura continua o a punti staccati in monofilamento 6/0 o 7/0. Se l’arteria epatica del ricevente non è utilizzabile (perché trombizzata o con pareti dissecate da un ematoma intramurale) si può fare un’anastomosi con l’arteria splenica, che rappresenta il sostituto più vicino. Altra possibilità è l’interposizione tra l’arteria epatica del donatore e l’aorta del ricevente di un segmento di arteria iliaca detto “jump graft”, prelevato dal donatore (Cfr. paragrafo 2.4.1); l’arteria iliaca viene anastomizzata termino-lateralmente sull’aorta sotto-renale del ricevente e termino-terminalmente al suo capo distale con l’arteria epatica del graft.

Ricostruzione biliare. La scelta della tecnica di ricostruzione biliare dipende dalle condizioni anatomiche. Quando le estremità del coledoco sono sane, ampie, ben vascolarizzate e lunghe a sufficienza da permettere un’anastomosi senza tensioni, tutto si presta alla realizzazione di un’anastomosi coledoco-coledocica termino-terminale con punti staccati PDS 6/0 con eventuale posizionamento di tubo di Kehr. In caso contrario si farà ricorso ad un’anastomosi bilio-digestiva, realizzata su un’ansa digiunale montata a “Y” secondo la tecnica di Roux. A prescindere dalla tecnica prescelta, comunque si provvederà all’asportazione della colecisti dal graft.

Chiusura. Nella fase finale dell'intervento vengono ricontrollati flussi arteriosi ed emostasi. Si procede anche alla verifica della tenuta dell'anastomosi biliare per mezzo di una garza bianca. A questo punto dopo il posizionamento di 2 o 3 trenaggi addominali, si procede alla chiusura dell'addome per piani anatomici. [64]

2.4.3 Decorso post-operatorio

Il decorso postoperatorio si svolge in terapia intensiva, dove il paziente solitamente resta intubato e ventilato meccanicamente il minimo indispensabile. Non appena le condizioni generali lo permettono si procede ad estubazione e ritorno in respiro spontaneo, il paziente riprende gradualmente a bere e mangiare, stimolando così una rapida ripresa della peristalsi. Naturalmente questo avviene in condizioni ideali, a volte la ripresa non è così rapida e varia a seconda della risposta del paziente. La permanenza in terapia intensiva può variare da poche ore fino a diverse settimane, e sono tanti i fattori non prevedibili che ne influenzano la durata. Quando le condizioni generali lo consentono, il paziente viene trasferito nel reparto di degenza. Qui viene monitorato e controllato con esami ematochimici due volte al giorno, per valutare la ripresa funzionale dell'organo trapiantato, che a volte può essere più lenta. Durante la degenza il paziente viene sottoposto a monitoraggio ecografico quotidiano del fegato per controllare la pervietà delle anastomosi vascolari. Già dal giorno stesso dell'intervento viene iniziata la terapia immunosoppressiva volta ad evitare il rigetto. Questi farmaci (trattati successivamente) devono essere periodicamente dosati nel sangue per assicurarsi che siano nel range terapeutico ed eventualmente provvedere ad aggiustamenti della posologia. La condizione di immunodepressione che ne deriva necessita l'uso di alcune precauzioni igieniche, quali la mascherina per il ricevente, e dei copri vestiti per i visitatori utili per evitare il propagarsi di eventuali fonti infettive. Il paziente viene mobilitizzato quanto prima con l'ausilio di fisiatra e fisioterapista, e si alimenta in maniera completa senza particolari restrizioni. Particolarmente importante si rivela il quotidiano esercizio dei muscoli respiratori attraverso apposito strumento, al fine di diminuire il rischio di polmonite. Non appena gli esami ematochimici e le condizioni cliniche lo permettono, il paziente viene dimesso con una serie di consigli e regole comportamentali da seguire.

Le norme igieniche, le precauzioni, la rigorosa attenzione alla terapia e le visite di controllo rappresentano la priorità assoluta nella vita del paziente che ha il dovere di rispettare l'organo, ricevuto in dono gratuito, e l'impegno che tutto il sistema trapiantologico ha profuso per consentirgli di ritornare ad una vita normale.

2.5 terapia immunosoppressiva

La terapia immunosoppressiva è volta ad evitare il rigetto del fegato trapiantato, ovvero la reazione infiammatoria del sistema immunitario del ricevente nei confronti del nuovo organo, riconosciuto come antigene, fino alla sua completa distruzione. La difficoltà sta nel mantenere il livello di immunosoppressione in un range molto ristretto, tale da evitare il rigetto da un lato, e complicanze legate all'eccessiva immunodeficienza dall'altro. Quest'ultima aumenta il rischio di gravi infezioni

opportunistiche, nonché di particolari tipi di tumori. Nel caso del trapianto di fegato, si è osservato che con il passare del tempo l'organismo ospite acquista una sorta di tolleranza del graft, portando ad una riduzione del dosaggio necessario di immunosoppressori e, nei casi migliori, addirittura alla loro sospensione.

2.5.1 Principi di immunosoppressione

L'immunosoppressione si fonda sul passaggio attraverso diverse fasi:

- **Induzione:** i primi giorni sono il periodo più critico dal punto di vista dell'immunosoppressione; questo perché il graft è fresco (cosa che di per sé determina il massimo del rigetto), e in più lo stato infiammatorio è aumentato dal danno ischemia-riperfusionne inevitabilmente subito, così come quello legato al trasporto fisico dell'organo. In questo lasso di tempo inoltre, si ha la prima esposizione dell'antigene al sistema immunitario dell'ospite, che si è visto giocare un ruolo fondamentale in quella che sarà la "convivenza" a lungo termine di organo ed ospite. Per queste ragioni l'immunosoppressione in questo periodo è di grado decisamente elevato. Riguardo i farmaci da utilizzare non c'è un consenso unanime.
- **Mantenimento:** Molti centri utilizzano in combinazione corticosteroidi, azatioprina ed un inibitore della calcineurina, altri fanno una monoterapia con inibitore della calcineurina o una duplice terapia ma ci sono pochi dati per poter definire il regime ottimale.
- **Trattamento rigetto acuto:** se presente, questo viene solitamente affrontato aumentando la dose di corticosteroidi (a aggiungendola alla terapia se non era presente).
- **Trattamento del rigetto cronico:** aumentando posologia all'occorrenza
- **Sospensione:** come precedentemente accennato, è possibile se paziente e donatore avevano un buon match HLA. Per farlo è necessario poi che il paziente non abbia mai avuto episodi di rigetto acuto e che la sua indicazione al trapianto non fosse da causa autoimmune. Tutto ciò si riesce ad ottenere in circa il 20% dei trapiantati.

L'introduzione della ciclosporina ha permesso un abbattimento del tasso di rigetto del fegato, che comunque è considerato da molti un organo privilegiato dal punto di vista immunologico, tenendo in considerazione l'esistenza di casi di risoluzione spontanea del rigetto acuto. La ciclosporina, farmaco di scelta nell'ultimo ventennio del secolo scorso, è stata gradualmente rimpiazzata a partire dal 1998 dal Tacrolimus, ad oggi il farmaco più utilizzato. Questi due farmaci, pur avendo recettori diversi, condividono il meccanismo d'azione, che è quello dell'inibizione della calcineurina, enzima coinvolto nella trascrizione del gene dell'IL-2 da parte dei linfociti T. In ultima analisi quindi, gli inibitori della calcineurina bloccano il signalling IL-2 dei linfociti T. Il problema di questi due farmaci, tra i vari effetti collaterali, è l'elevata nefrotossicità.

Azatioprina (AZA) e Micofenolato Mofetile (MMF) agiscono entrambi bloccando la sintesi delle purine (attraverso blocco enzimatico). Usati come chemioterapici ad alte dosi, alle basse dosi agiscono da immunosoppressori bloccando la proliferazione delle cellule B e T.

Everolimus e Sirolimus sono inibitori di mTOR, e il loro effetto è antiproliferativo su linfociti B e T, bloccando il signalling IL-2 e IL-15. L'Everolimus ha un indice terapeutico ristretto il che richiede monitoraggio delle concentrazioni ematiche. Il suo effetto antiproliferativo è utile a ridurre l'incidenza di vasculopatia e le infezioni da Citomegalovirus, nonché a ridurre il rischio di tumori, più elevato nei soggetti trapiantati. Se necessario, l'everolimus viene aggiunto alla terapia solitamente dopo 14 giorni dall'intervento.

Molti regimi di induzione comprendono l'uso di preparati con anticorpi antilinfociti. Il loro meccanismo d'azione non è del tutto chiarito, ma comprende inattivazione e deplezione linfocitaria sia selettiva che non. Causano una profonda immunosoppressione che determina un elevato rischio per il paziente di infezioni opportunistiche e linfoma, di conseguenza il loro uso è esclusivamente a breve termine per i primi giorni dopo l'OLT. Tra questi preparati esistono le globuline antilinfocitarie, e OKT3, che agisce invece sulla catena ϵ del CD3.

I Glucocorticoidi provocano numerosi effetti collaterali, soprattutto quando usati cronicamente; intolleranza glucidica, ipertensione arteriosa, osteoporosi, riduzione delle masse muscolari, aumento ponderale con obesità centrale, facies lunaris, strie rubrae, psicosi, cataratta, glaucoma, fino all'insorgenza di una sindrome di Cushing iatrogena. Sono usati soprattutto all'induzione e nel trattamento del rigetto acuto.

Basiliximab è un farmaco abbastanza recente inibitore del CD5. Poiché quest'ultimo è espresso sulle cellule T appena attivate, questo farmaco è semiselettivo per le cellule recentemente attivate con il trapianto. Una volta che la risposta infiammatoria T è ben avviata, i linfociti dipendono meno da CD 25, e la risposta al farmaco cala. Ne deriva che Basiliximab debba essere utilizzato solo per l'induzione.

Nel complesso, la tendenza odierna nell'utilizzo di questi farmaci è quello di utilizzare dosi minori di diversi farmaci in associazione. Questo, che non si traduce in una riduzione dell'efficacia immunosoppressiva, permette di controllare meglio gli effetti collaterali, in primo luogo a livello renale. [65] [1]

2.6 Complicanze

2.6.1 Complicanze precoci

- PNF (Primary non function): l'insufficienza funzionale primaria è una grave complicanza che si manifesta entro 2-3 giorni dal trapianto. Per motivi non del tutto chiari, che chiamano in causa sia caratteristiche del donatore sia, forse, la prolungata ischemia dell'organo, il fegato non riprende a funzionare come dovrebbe. Sia ha quindi un innalzamento massivo dei livelli di bilirubina, delle AST e ALT che dimostrano il danno degli epatociti, e mancata ripresa della capacità coagulativa. La condizione clinica del paziente peggiora rapidamente per fino al coma per acidosi metabolica. L'unica terapia efficace è il re-trapianto in urgenza (urgenza nazionale secondo l'ISO score).

- Rigetto acuto: si manifesta intorno alla prima settimana dal trapianto per la prima volta, e può ripresentarsi più volte successivamente. Si assiste ad alterazioni dei parametri di laboratorio come nella PNF, ovviamente in maniera molto meno marcata. Il paziente può presentarsi con febbre, dolore addominale e malessere in generale. Dopo aver escluso problemi di origine ischemica, è necessario ricorrere alla biopsia epatica per la diagnosi istologica definitiva: il referto contiene una classificazione che stratifica la gravità del quadro acuto (classificazione RAI). Viene generalmente trattato con un aumento della dose di steroidi oppure ricorrendo, in seconda linea, all'utilizzo dei sopracitati anticorpi antilinfociti/OKT 3.
- Trombosi vascolare: evenienza piuttosto grave, colpisce il 2-7% dei trapiantati. La trombosi, che dipende da vari fattori come il calibro delle arterie e dalla tecnica chirurgica utilizzata nell'anastomosi, può riguardare sia l'arteria epatica (più frequente), che la vena porta o cava. Si assiste a rialzo di AST e ALT che testimoniano la lisi epatocitaria, e si ha la conferma poi con un eco-doppler del fegato. Le opzioni terapeutiche a disposizione, nell'ordine, sono: dilatazione endoscopica vascolare attraverso il tripode, riconfezionamento dell'anastomosi in open e re-trapianto nei casi più gravi.
- Complicanze biliari: principalmente 2, stenosi e fistola. La stenosi, molto più frequente in passato, è dovuta alla grande sensibilità del coledoco all'insulto ischemico. Una sua eccessiva dissezione (o una concomitante trombosi dell'arteria epatica) può determinarne un restringimento del calibro. È anche vero che oggi, nei pazienti considerati più a rischio, si va ad utilizzare il tubo a T di kehr, che oltre a fungere da drenaggio/spia dell'albero biliare, funge da stent nel punto dell'anastomosi. In caso di stenosi si può tentare una dilatazione in ERCP prima di dover reintervenire. La fistola è un'altra evenienza grave, perché una raccolta biliare in addome può portare ad una coleperitonite potenzialmente fatale. L'incidenza è più elevata nei trapianti split piuttosto che nei graft interi. Terapia inizialmente medica, si ricorre alla chirurgia solo se necessario; se la raccolta è saccata si può proporre un drenaggio eco-guidato.
- Emorragie addominali e perforazioni intestinali: nell'immediato postoperatorio, si possono verificare emorragie addominali o perforazioni intestinali, che necessitano entrambe di un ulteriore intervento chirurgico.
- Versamento pleurico (soprattutto a destra)

2.6.2 Complicanze tardive

- Rigetto cronico: può presentarsi dai 3 mesi dal trapianto in avanti, e sembra essere dovuto a meccanismi diversi di quello acuto. Si assiste ad un deterioramento progressivo della funzione epatica (AST, ALT, bilirubina e γ -GT aumentano gradualmente ad ogni controllo) a cui segue una biopsia epatica diagnostica. Si può tentare con un aumento dell'immunosoppressione, ma di solito ciò non è efficace e si arriva alla necessità di ritrapianto.

- Infezioni: rappresentano la principale causa di morte dei pazienti trapiantati. L'immunosoppressione espone a queste complicanze soprattutto nei primi due mesi (si somma lo stress derivante dall'intervento stesso), durante i quali avvengono il 70% delle infezioni gravi. Particolarmente temibili sono le infezioni fungine e la riattivazione/infezione del citomegalovirus. Alla base del trattamento c'è l'instaurazione di una precoce ed adeguata terapia antibiotica.
- Nuovi tumori: Il rischio di sviluppo di tumori maligni nei trapiantati è 2-4 volte più alto del normale. Il tipo di neoplasia più comune è quello della cute, con lo squamocellulare al primo posto per frequenza, seguito dal basocellulare e dal melanoma. Per quanto riguarda le neoplasie ematologiche si parla di PTLD, acronimo che identifica una serie eterogenea di patologie caratterizzate da eccessiva proliferazione di cellule linfoidi. Il rischio di PTLD è aumentato nei trapiantati, dovuto all'effetto sinergico tra immunosoppressione e infezione/riattivazione dell'EBV. Questo è particolarmente evidente nei pazienti sieronegativi per EBV con fegati da donatore positivo.
- Recidiva di malattia: riguarda in misura maggiore le epatiti virali e HCC, a volte anche disordini autoimmuni. I virus epatotropi possono rimanere latenti in sedi diverse dal fegato e quindi reinfectare il graft. HBV, grazie alle nuove terapie antivirali, ha un tasso di recidiva piuttosto basso; fattori predittivi di recidiva sono la positività all'antigene E (HBeAg) e un elevato numero di copie di HBVDNA in circolo prima del trapianto. HCV recidiva più frequentemente con una prognosi peggiore (Cfr. paragrafo 2.2.1). La recidiva di HCC sarà trattata nel paragrafo 2.7 e nel capitolo 3.
- Altro: possibili complicanze polmonari, renali (50%), cardio-circolatorie (77%), diabete (22%), laparoceli. [66] [67] [74]

2.7 Recidiva di epatocarcinoma dopo trapianto

La recidiva di HCC avviene nel 8-20% dei casi e generalmente si osserva durante i primi due anni con una mediana di sopravvivenza di circa 1 anno, anche perché le opzioni terapeutiche al momento della diagnosi sono scarse. La recidiva sembra essere dovuta al seeding di cellule neoplastiche durante l'intervento (considerato più raro), oppure alla presenza di metastasi occulte che si sviluppano a distanza di tempo. Questo spiegherebbe perché la recidiva è nella maggior parte dei casi extraepatica, a livello di polmoni e ossa. Da alcuni studi è emerso che, oltre a considerare dimensioni e numero dei noduli per valutare il rischio di recidiva, potrebbe essere rilevante la biologia del tumore: sarebbero da tenere in considerazione anche i livelli di AFP (non identificato il cut-off), la sintomatologia associata al tumore e il grado di differenziazione nello sviluppo di nuovi criteri oltre quelli di Milano (e gli altri validati).

[1] [68] [69]

2.7.1 Sorveglianza e terapia della recidiva di HCC

Attualmente non ci sono indicazioni precise riguardo la sorveglianza della recidiva di HCC post-trapianto. L'ecografia è uno strumento piuttosto sensibile per identificare una eventuale recidiva intraepatica; vista l'alta probabilità di recidiva extraepatica risulta più idonea la TC (magari comprendendo anche il torace). Si tende ad utilizzare questa metodica di imaging in maniera semestrale per i primi 2 anni, periodo del picco di recidive, per poi fare controlli annuali successivamente. Riguardo l'AFP, si consiglia il dosaggio solo se elevata nel pre-trapianto. Comunque, il dibattito è tuttora aperto in quanto è difficile che ci sia un buon rapporto costo/beneficio, andando a considerare che i pazienti che recidivano, soprattutto se entro 1 anno dal trapianto, sono gravati da una prognosi pessima, con una sopravvivenza stimata di 8 mesi. Al contrario, i pazienti con recidiva tardiva e bassi livelli di AFP raggiungono una sopravvivenza a 5 anni del 50%. Questi sono infatti i pazienti a cui più spesso può essere offerto un trattamento radicale, che sia resezione o ablazione. È comunque escluso da ogni raccomandazione il poter proporre un nuovo trapianto, in quanto la recidiva etichetta la patologia come metastatica. La maggioranza dei pazienti comunque ha una recidiva non localizzata, che può essere trattata con farmaci sistemici a scopo adiuvante (Sorafenib o altri) in associazione ad una immunosoppressione con soli inibitori di mTOR; la reale efficacia di questo approccio deve tuttavia essere ancora confermata. [70] [71] [72] [73]

CAPITOLO 3: SCORES PROGNOSTICI DI SOPRAVVIVENZA POST TRAPIANTO E FATTORI PREDITTIVI DI RECIDIVA HCC

3.1 scores prognostici di sopravvivenza post trapianto

3.1.1 Score prognostici relativi a caratteristiche del donatore

Attraverso uno studio retrospettivo condotto su pazienti trapiantati tra il 1998 e il 2002, Feng et al. Ha introdotto nel 2006 il Donor Risk Index (DRI), che correla il rischio di fallimento dell'organo a 7 variabili del donatore: età, altezza, razza, causa di morte, tempo di ischemia fredda, sede del prelievo e tipologia di trapianto (split o no). Il donatore con minor rischio corrisponde al donatore sotto i 40 anni, di razza caucasica, sopra i 170 cm, morto per causa non cardiaca e prelievo regionale di organo intero con un tempo di ischemia < di 8 ore; questo, che ha una sopravvivenza del graft a un anno dell'87-89%, determina il riferimento da cui ogni deviazione porta ad un aumento del rischio. Per pazienti con MELD molto elevato si tende ad accettare organi con DRI alto in quanto il rischio di morte senza il trapianto supera quello dell'utilizzo di quel graft. Questa tendenza all'utilizzo di organi con DRI aumentato è molto più spiccata che nei trapianti di rene, appunto perché quest'ultimo non rappresenta un intervento salvavita. Ci sono delle caratteristiche che il DRI non tiene in considerazione, ma che influenzano l'outcome del trapianto: macrosteatosi alla biopsia, diabete (che può essere un surrogato della steatosi e determinare vasculopatia per deposizione di sostanza ialina) e il tempo di ischemia calda (è il tempo intraoperatorio che intercorre tra la rivascolarizzazione portale del graft e la rivascolarizzazione arteriosa). [89] [90]

Con la standardizzazione della procedura chirurgica e il miglioramento delle tecniche immunosoppressive, l'OLT è diventata la terapia d'elezione per le patologie epatiche in stadio terminale tanto da essere limitata dal pool di organi disponibili; la sfida attuale è dunque quella di ampliare il più possibile il numero dei donatori, andando ad estendere i criteri. Questo ha portato alla formazione degli **ECD (Extended Criteria Donors)**: anche se non è ancora presente una definizione precisa nelle linee guida, questi sono criteri che categorizzano il donatore come "marginale", e possono riguardare la funzionalità dell'organo o il rischio di trasmissione di malattie da donatore a ricevente. La funzionalità dell'organo può essere messa a repentaglio in presenza di vari fattori, principalmente quelli presenti nel DRI, con l'aggiunta di ipersodiemia (>160 mm/L), che è legata ad un picco di transaminasi nel post-trapianto. Riguardo la trasmissione di malattia si fa riferimento a patologie infettive o tumori maligni del donatore. Nel primo caso si possono utilizzare donatori HCV/HBcAg positivi nei riceventi HCV/HBV positivi in fase attiva prima del trapianto, mentre se il ricevente è HCV/HBV negativo dovrebbe essere usato solo in casi di estrema necessità. [104]

3.1.2 Score prognostici relativi a caratteristiche del ricevente

Il rischio derivante da caratteristiche del ricevente viene valutato attraverso il MELD score, già trattato nel paragrafo 2.3, e attraverso numerosi altri sistemi, proposti da vari gruppi di studio, che chiamano in causa sia l'attività immunitaria del paziente che la sua situazione nutrizionale.

Scores immunologici: recentemente si è osservato che un'elevata risposta immunitaria peggiora la prognosi dei pazienti con HCC e altri tipi di tumore. [131] Infatti, la risposta infiammatoria sistemica (SIRS) mediata dalle citochine, in particolare IL-6, causa una propensione per la progressione neoplastica attraverso l'inibizione dell'apoptosi, la promozione dell'angiogenesi e del danno al DNA. [127] Sono quindi stati elaborati diversi scores prognostici come il **NLR** (neutrophile-lymphocyte ratio) e il **PLR** (platelets-lymphocyte ratio). Entrambi questi scores immunologici sono risultati essere fattori prognostici negativi all'aumentare del loro valore nei pazienti con HCC sottoposti a resezione [132][133], trapianto [134] e TACE [135].

Per quanto riguarda il NLR, il razionale risiede nel tipo di risposta mediata dalle varie tipologie di cellule dell'immunità: la neutrofilia è stata associata ad una ridotta attività citolitica dei linfociti nei confronti delle cellule tumorali; ne deriva che l'elevato NLR identifica un paziente con alti livelli di neutrofili e bassi di linfociti, il che determina una minor attività citolitica complessiva sul tumore. Il PLR utilizza anch'esso i linfociti, un elevato valore indica bassi livelli di linfociti e quindi minore capacità di aggredire il tumore; in più qui entrano in gioco le piastrine: elevati livelli piastrinici indicano alti livelli circolanti di VEGF, che, stimolando l'angiogenesi, diventa un fattore prognostico negativo. Anche la **PCR** viene riportata come fattore prognostico negativo sia dopo resezione epatica che dopo trapianto, in quanto associata ad alti livelli di IL-6 e ad un fenotipo tumorale più aggressivo. [139] Oltre che come fattore prognostico indipendente, può essere considerata all'interno del **Glasgow Prognostic Score** (GPS) insieme all'albumina: nasce dall'osservazione che PCR ed albumina sono entrambe associate a peggior prognosi nell'HCC ed assegna un punteggio in base ai livelli di questi due dati di laboratorio, ed è risultato uno strumento prognostico semplice da utilizzare. [140]

Scores nutrizionali: la presenza di malnutrizione proteica e calorica in generale è molto comune nei pazienti con epatopatia cronica, e la severità correla con quella della patologia epatica. La malnutrizione è in grado di influenzare la prognosi sia prima che dopo il trapianto; la difficoltà principale sta nel trovare un metodo per valutarla in maniera precisa e riproducibile. A tale scopo sono state fatte diverse proposte, ma tutt'ora non esiste un gold standard. Alcuni gruppi propongono l'utilizzo di parametri clinici come il "handgrip test" (probabilmente associandola alla sarcopenia), oppure questionari come il mini nutritional assesment (MNA) o il subjective global assesment (SGA); altri ancora propongono parametri antropometrici come il BMI o la perdita di peso in un determinato lasso di tempo. Il BMI tuttavia non si è rivelato essere un parametro affidabile, in quanto tende a sottostimare lo stato di malnutrizione spostando

la curva verso lo stato di sovrappeso/obeso; ciò è dovuto al fatto che la quasi totalità dei pazienti hanno ascite, e questo altera il valore di BMI andando a modificare la composizione corporea. [136]

Infine, sono stati proposti anche parametri laboratoristici. Il **PNI-O (Prognostic Nutritional Index, Onodera)** è uno score nutrizionale che considera albumina e linfociti secondo la seguente formula:

$$\text{PNI-O} = \text{albumina} \cdot 10 + 0,005 \cdot \text{linfociti}$$

Dove l'albumina è espressa in g/L e i linfociti rappresentano la conta linfocitaria totale/mm³. [137]

Inizialmente descritto da Onodera et al. per pazienti sottoposti a chirurgia gastro-intestinale di resezione-anastomosi di vario genere, differisce da NLR e PLR per essere un parametro protettivo: diventa quindi un fattore prognostico negativo quando acquisisce valori molto bassi. Nei pazienti con epatopatia cronica è risultato essere utile come score nutrizionale prognostico, insieme al CO.NUT. score che verrà descritto di seguito. [136]. Il **Nutritional Risk Index (NRI)** è un altro score nutrizionale che utilizza albumina sierica e peso del paziente; si è rivelato essere molto affidabile nel predire lo stato nutrizionale, al pari del PNI-O. [138]

Il **CO.NUT.** è definito come uno **score immuno-nutrizionale** poiché utilizza entrambi i tipi di parametri; è stato validato per la prima volta su pazienti ospedalieri nel 2005 da Ulibarri et al. e utilizza valori di laboratorio quali albumina, colesterolo e linfociti prelevati da sangue venoso periferico. Ad ognuno di questi viene dato un punteggio a seconda del range di appartenenza e la somma dei tre punteggi determina lo score, come mostrato in figura. [121]

<i>Parameter</i>	<i>Undernutrition Degree</i>			
	<i>Normal</i>	<i>Light</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>
Serum Albumin (g/dl)	3.5 - 4.5	3.0 - 3.49	2.5 - 2.9	< 2.5
Score	0	2	4	6
Total Lymphocytes/ml	> 1600	1200-1599	800-1199	< 800
Score	0	1	2	3
Cholesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Score	0	1	2	3
Screening Total Score	0 - 1	2 - 4	5 - 8	9 - 12

Figura 12. CONUT Score

Maggiore è il punteggio ottenuto, più grave è lo stato di malnutrizione. Risulta uno strumento utile per la valutazione precoce della malnutrizione in ambito ospedaliero, distinguendo coloro che hanno una severità maggiore e che necessitano di un intervento immediato, da coloro che possono essere invece inseriti in un programma di sorveglianza e prevenzione. Questo score ha il vantaggio di essere semplice e di rapido utilizzo, anche se sembra essere più adatto a pazienti senza una patologia sottostante che ne possa influenzare i parametri o sottoposti a terapie con effetto simile; ciò potrebbe, in un certo senso, limitarne l'utilizzo nei pazienti epatopatici. Nonostante questo, è stato dimostrato che il CO.NUT. sia uno strumento in grado di predire prognosi e recidiva in pazienti trattati con resezione chirurgica per neoplasie polmonari [113], pleuriche [115], dello stomaco [114], del colon-retto [111], dell'esofago [112], colangiocarcinoma

intraepatico (solo prognostico) [116] e anche HCC [109] [110] [117]. In questi studi, si è anche cercato di trovare un cut-off che divida in due gruppi con differente stato nutrizionale e prognosi diversa in modo significativo; tuttavia, non c'è accordo unanime su tale punteggio, a sottolineare l'eterogeneità delle popolazioni prese come campione.

3.1.3 Score relativi a caratteristiche sia del donatore che del ricevente

Sia il MELD che il DRI non permettono di valutare la sopravvivenza post-trapianto, parametro che invece è utile e, se correlato alla sopravvivenza pre-trapianto, permette una valutazione oggettiva del rapporto rischio-beneficio, e quindi aiuta nel processo di allocazione d'organo, oltre a stimare la prognosi. Per creare un metodo che soddisfi questa necessità, dalla combinazione di fattori del donatore, del ricevente e inerenti all'intervento stesso è emerso il **SOFT score** (Survival Outcomes Following liver Transplantation). Questo strumento tiene in considerazione 13 fattori del ricevente, 1 del trapianto e 4 del donatore (Figura 13); poiché lo score indica la sopravvivenza a 3 mesi, è facilmente correlabile al MELD. In particolare, visto che si tiene sempre conto del rischio beneficio, più il paziente ha un MELD elevato, più è candidabile a ricevere organi con SOFT score elevato e viceversa. Ciò vale, secondo gli autori, fino ad un SOFT score di 40, oltre il quale la mortalità con il trapianto è così elevata da far sì che nessun paziente sia candidabile; i pazienti con epatite fulminante sono una eccezione a questa regola. Il SOFT score è limitato dalla scarsità di variabili inerenti al donatore, ritenute molto importanti da alcuni autori, e da una riduzione del potere predittivo nei pazienti con MELD >30. [78] [79] Nel complesso rappresenta comunque un buono strumento prognostico. Il **P-SOFT** tiene in considerazione solo le 13 variabili del ricevente, permettendo una valutazione del rischio ancor prima dell'allocazione (Figura 14). [77]

Score to predict survival outcomes following liver transplantation (SOFT)

	Total from above
• P-SOFT score	
• Portal bleed 48 h pretransplant	6
• Donor age 10–20 years	–2
• Donor age > 60 years	3
• Donor cause of death from cerebral vascular accident	2
• Donor creatinine > 1.5 mg/dL	2
• National allocation	2
• Cold ischemia time 0–6 h	–3

BMI = body mass index; MELD = model for end-stage liver disease.

Figura 13. SOFT score

Risk factor	Points allotted
Preallocation score to predict survival outcomes following liver transplantation (P-SOFT)	
• Age > 60	4
• BMI > 35	2
• One previous transplant	9
• Two previous transplants	14
• Previous abdominal surgery	2
• Albumin < 2.0 g/dL	2
• Dialysis prior to transplantation	3
• Intensive care unit pretransplant	6
• Admitted to hospital pretransplant	3
• MELD score >30	4
• Life support pretransplant	9
• Encephalopathy	2
• Portal vein thrombosis	5
• Ascites pretransplant	3

Figura 14. P-SOFT score

Il **D-MELD** è uno strumento ulteriore, oggettivo e facile da utilizzare che correla il rischio post-trapianto a due sole variabili facilmente reperibili, il MELD score del candidato e l'età del donatore; le due variabili vengono moltiplicate fra loro, il che implica un enorme peso dell'età del donatore. Riguardo il MELD si utilizza quello di laboratorio, senza correzioni per eccezioni. Il rischio maggiore nell'utilizzo esclusivo del D-MELD è quello di utilizzare fegati da donatori di età avanzata (ad alto rischio) per pazienti con MELD basso, al fine di mantenere il prodotto in un range accettabile, il che è contro il principio di "survival benefit". Questo ne impedisce l'utilizzo esclusivo. [80]

Il **BAR** score include sei componenti: età del donatore, età del ricevente, MELD score, se si tratta di un re-trapianto o meno, tempo di ischemia fredda e se era necessaria terapia intensiva prima del trapianto. [83] Sulla base dell'articolo originale da parte di Dutkowski et al., lo score ha un punteggio che va da 0 a 27, e il cut-off identificato era di 18, al di sotto del quale il match donatore-ricevente era considerato accettabile. [81] Nato come strumento che si ponesse a metà tra l'estrema semplicità del D-MELD e la complessità del SOFT, è stato validato sia nel database americano (UNOS), che allargando il pool di pazienti studiati ne ha permesso di perfezionare i range, che in quello europeo; è sembrato invece meno efficace sulla popolazione sudamericana. In queste realtà comunque, si è dimostrato superiore a tutti gli altri score. È stata trovata anche una correlazione tra BAR, perdita di sangue intraoperatoria e necessità di trasfusione di emoderivati nel post-trapianto. [82] [83] Studi successivi hanno messo in discussione la capacità predittiva del BAR score a breve termine (3 mesi), confermando tuttavia quella a 5 anni. Inoltre, questo score non considera le caratteristiche di macro- e micro-steatosi del donatore; se rapportato ad una macro-steatosi moderata/severa il cut-off scende a 9. [84]

3.2 Fattori predittivi di recidiva HCC dopo LT

In letteratura molteplici fattori sono riportati come associati a recidiva di HCC post-trapianto; possono essere schematizzati in:

- Fattori legati al donatore e al graft
- Fattori legati al ricevente e al tumore pre-trapianto
- Fattori evidenziabili post-trapianto

3.2.1 Fattori legati al donatore e al graft

Il **grado di steatosi** del graft influenza la probabilità di recidiva, che viene favorita da una percentuale elevata di steatosi, sebbene non sia chiara la diversa influenza di macro- e micro-steatosi. Un donatore diabetico, con NASH o con elevato BMI potrebbe dunque rappresentare un rischio per la recidiva, anche se l'utilizzo del BMI è stato riportato come non idonea, non riflettendo appieno le caratteristiche istologiche di macro- e micro-steatosi del fegato. Anche l'**età avanzata** del donatore è stata associata ad un più elevato rischio di recidiva, nonché ad una più rapida progressione della fibrosi nei pazienti HCV positivi che predispone ad HCC de novo [86]. Per quanto riguarda i tempi di **ischemia**, sia l'ischemia calda [85] [87] che l'ischemia fredda [86] [87] influenzano il tasso di recidiva, con la seconda che, inoltre, è direttamente legata alla distanza donatore-ricevente, a conferma del fatto che la donazione su scala nazionale è legata ad una qualità del graft più marginale rispetto al donatore regionale. [86] Dal punto di vista patogenetico il tempo di ischemia è indice del danno da ischemia-riperfusione; quest'ultimo determina un danno a carico della parete dei sinusoidi (molto sensibile ad ipossia e stress ossidativo) che porta ad una disfunzione della barriera tra microcircolo e parenchima epatico. A ciò si somma l'attivazione di segnali cellulari relativi ad invasione, migrazione e neoangiogenesi [89]. Tutto insieme favorisce l'attecchimento di eventuali micrometastasi dal tumore primitivo, [87] [88] e il processo è esacerbato da un substrato steatotico. [90] Infine, un aumentato **DRI** (vedi paragrafo 3.1.1) è un fattore predittivo indipendente di recidiva.

3.2.2. Fattori legati al ricevente e alle caratteristiche del tumore pre-trapianto

È stata già descritta nel paragrafo 2.2.1 la correlazione tra stadio tumorale, in particolare diametro e numero dei noduli, e tasso di recidiva post-trapianto, che ha portato alla definizione dei criteri di Milano e degli altri criteri validati (UCSF e up-to-seven). Recentemente si è cercato di unire a questi parametri di imaging dei marcatori che potessero individuare il comportamento biologico del tumore, in modo da ottenere delle previsioni più accurate dei tassi di recidiva di HCC post-trapianto.

L'alfa-fetoproteina (AFP) è stata ampiamente studiata per questo scopo. È emerso che può essere utilizzata per estendere la selezione fatta dai criteri di Milano: in particolare, pazienti al di fuori di questi

criteri potrebbero essere comunque selezionati se presentano un livello ematico di AFP <16 ng/mL. Al di sotto di questo cut-off infatti, non si nota una differenza di sopravvivenza tra trapiantati con e senza HCC. Al di sopra di questo valore la sopravvivenza diminuisce; la AASLD ha identificato diversi scaglioni che differiscono per mortalità: 16-66, 67-320 e >320. Non esiste, comunque, un cut-off che stia ad indicare il “survival benefit” per cui un paziente può essere trapiantato.[90] Al contrario, diversi autori condividono che valori al di sopra di 1000 ng/mL sono predittivi di alto tasso di recidiva e mortalità post-trapianto [91][92][93]. Questo riflette infatti un comportamento biologicamente più aggressivo del tumore, con tendenza all’invasione microvascolare e perdita di differenziazione. [91] La presenza di valori elevati di AFP non esclude del tutto la possibilità di raggiungere un buon outcome se questi dovessero rientrare nel range normale in seguito a downstaging; eseguire una terapia pre-trapianto per ridurre i livelli di AFP è quindi indicato; per la valutazione finale del rischio di recidiva si utilizzerà l’ultimo dosaggio disponibile, mentre non sono rilevanti a tale scopo né il valore iniziale né la AFP “velocity”. [92]

Numerosi altri parametri di laboratorio sembrano avere un potere predittivo di recidiva, come la **PIVKA II**, l’espressione della citocheratina 19 (CK19) e alcuni marker di infiammazione. [94] In particolare la PIVKA II, o Des- γ -carbossiprotrombina (DCP), è stata associata al grado di invasione microvascolare del tumore, che è uno dei parametri fondamentali predittivi di recidiva. Similmente all’AFP, pazienti con livelli di DCP al di sotto dei 400 mAU/mL al di fuori dei criteri di Milano possono raggiungere una ottima prognosi. [95] I marker di infiammazione sistemica sono stati studiati considerando il ruolo che il sistema immunitario svolge sulla crescita tumorale. È stato proposto che pazienti con elevato **NLR** (rapporto neutrofili/linfociti) siano più esposti a recidiva, così come pazienti con elevato **PLR** (rapporto piastrine/linfociti) e che un’elevazione della PCR > di 1 ng/mL sia indice di maggior aggressività biologica del tumore. [95]

Proprio andando a considerare l’importanza dell’attività biologica del tumore nella selezione dei candidati al trapianto, un ruolo di fondamentale importanza è svolto dal **grading** e dall’**invasione microvascolare**, la cui presenza peggiora fortemente l’outcome dopo OLT. [96] In uno studio [97], si è confrontato il tasso di recidiva tra due gruppi di pazienti trapiantati, uno selezionato con i criteri standard (di Milano) e l’altro esclusivamente attraverso il grado di differenziazione, valutato con biopsia. Non è emersa alcuna differenza tra i due gruppi, a testimonianza del fatto che una selezione effettuata esclusivamente tramite parametri morfo-volumetrici non è così accurata. D’altra parte, la biopsia non sempre riesce ad essere accurata, dato che il campione prelevato attraverso “core biopsy” non riflette l’intera struttura del nodulo di HCC, che tende ad essere molto eterogeneo nella sua citologia soprattutto oltre una certa dimensione. Queste limitazioni, unitamente all’invasività della procedura che può determinare sanguinamenti nello 0,2 % dei casi (raramente molto gravi) rende l’esame istologico non utilizzabile routinariamente. [98] La biopsia attualmente non è indicata dalle linee guida né in questo ambito né in corso di diagnosi di HCC, tranne quando il sospetto di HCC, avvalorato da imaging suggestivo, sia su un fegato sano. Da tutto ciò emerge l’importanza di approfondire gli studi sui marker tumorali, per consentire una valutazione dell’aggressività

del tumore in maniera agevole e non invasiva. Per adesso rimangono i criteri clinico-morfologici ad essere utilizzati. [98]

Recentemente la ricerca si è concentrata anche sull'utilizzo del **down-staging pre-OLT**. Questo si è rivelato effettivamente utile in diversi studi [99] [100], in cui hanno dimostrato che dopo risposta positiva a trattamento loco-regionale il tasso di recidiva post-trapianto era sovrapponibile ai pazienti che rientravano inizialmente nei criteri di selezione. Questo richiede una accurata selezione dei pazienti e, ancora una volta, quelli con valori di AFP molto elevati o con comprovata invasione microvascolare o grading elevato non beneficiavano del trattamento. Non è emersa una differenza significativa tra un tipo di trattamento e l'altro, anche se di solito l'indicazione è per la TACE. Inoltre, la risposta al trattamento, sia completa che parziale, sottintende un tumore con una minor aggressività biologica e diventa un fattore predittivo di buona prognosi. [97] Da qui deriva l'importanza di valutare oggettivamente il tumore dopo down-staging. I criteri più utilizzati attualmente sono i criteri RECIST modificati (mRECIST), creati per la valutazione delle lesioni ipervascolari (come HCC) e che valutano cambiamenti di enhancement rispetto a prima della TACE. [101] Ci sono comunque delle limitazioni all'utilizzo della TACE come terapia ponte: la valutazione con la TC manca di sensibilità e deve essere effettuata almeno dopo 30 giorni dal trattamento (si è cercato di ovviare a ciò con l'utilizzo del TC-diffusion); la TACE stessa può determinare, nei noduli con risposta parziale, la comparsa di chemioresistenza, indurre proliferazione e differenziazione verso un fenotipo di origine biliare. [102]

Infine, anche la **PET con 18-fluorodesossiglucosio** può essere utilizzata: è emerso che una elevata captazione attraverso questo contrasto è associato ad elevati livelli di AFP, invasione microvascolare e scarsa differenziazione. [97]

3.2.3 Fattori evidenziabili post trapianto

L'esame istologico del fegato nativo in toto permette la diagnosi definitiva e la caratterizzazione del tumore dal punto di vista di tutti i fattori prognostici sopracitati: invasione macro- e micro-vascolare, grading, numero e dimensione dei noduli, eventuale presenza di noduli satelliti. In una certa percentuale di casi, tumori inizialmente Milano IN si sono rivelati Milano OUT all'esame istologico; tuttavia questi parametri perdono di utilità in quanto non fruibili nel pre-trapianto. L'utilità della chemioterapia post-trapianto deve essere ancora confermata, in particolare Sofosbuvir è ancora in fase di studio; una limitazione all'utilizzo di questo farmaco potrebbe essere la sua azione antiangiogenetica, che ne impedirebbe la somministrazione nel primo periodo post-OLT. [103]

CAPITOLO 4: STUDIO CLINICO

4.1 Obiettivi dello studio

Recentemente è emersa l'importanza dello stato nutrizionale del paziente nella valutazione della prognosi dopo chirurgia per tumore. Il CO.NUT. è uno score nutrizionale validato per la prima volta nel 2005, dal gruppo spagnolo di nutrizione clinica di Ignacio de Ulibarri, su pazienti ospedalizzati, che tiene in considerazione i livelli di albumina, colesterolo e linfociti prelevati da sangue venoso periferico. Ad ognuno di questi viene dato un punteggio a seconda del range di appartenenza e la somma dei tre punteggi determina lo score, come mostrato in figura 12 nel paragrafo 3.1.2 [121]

È stato già dimostrato che il CO.NUT. rappresenta uno strumento in grado di predire prognosi e recidiva in pazienti trattati con resezione chirurgica per neoplasie polmonari [113], pleuriche [115], dello stomaco [114], del colon-retto [111], dell'esofago [112], colangiocarcinoma intraepatico (solo prognostico) [116] e anche HCC [109] [110] [117]. Tuttavia, mancano dati in letteratura riguardo la validità del CO.NUT. score in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per HCC. In questo studio retrospettivo si è voluto analizzare il potere predittivo di sopravvivenza e di recidiva post-OLT nei pazienti con HCC del CO.NUT. score, paragonandolo inoltre ad altri strumenti prognostici già validati, sia nutrizionali come il PNI-O (Prognostic Nutritional Index), che immunologici quali il Platelets to Lymphocyte Ratio (PLR), Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) e la PCR. Lo studio è reso pertinente dalla alta prevalenza di malnutrizione e sarcopenia in questa popolazione di pazienti, dovute alla costante associazione con epatopatia in stadio terminale, tossicità dell'immunosoppressione, effetto metabolico ed immunologico legati all'intervento stesso e ripetute trasfusioni (quest'ultimo non costante).

4.2 Materiali e metodi

Questo studio retrospettivo è basato su una coorte multicentrica di 324 pazienti con diagnosi di HCC, sottoposti a trapianto ortotopico di fegato (LT) nel centro trapianti dell'ospedale universitario di Udine e nel reparto di chirurgia epatobiliare, pancreatica e dei trapianti degli Ospedali Riuniti di Ancona tra gennaio 2006 e dicembre 2018. I dati clinici e demografici dei pazienti, i parametri intraoperatori e gli outcome postoperatori sono stati raccolti dai locali database elettronici o consultando direttamente le cartelle cliniche. I dati demografici e clinici dei donatori sono stati raccolti dal database elettronico del NIT-P. È stata posta diagnosi di cirrosi epatica in base a criteri clinici e radiologici, mentre la gravità della patologia è stata classificata tramite gli score di MELD, Child-Pugh e attraverso i segni clinici di ipertensione portale.

È stato indagato lo status virologico per eventuali coinfezioni da HIV, HCV, HBV. L'epatocarcinoma è stato diagnosticato attraverso l'imaging preoperatorio (TC, MRI), valutando i livelli sierici di α -fetoproteina o tramite biopsia quando necessaria. L'indicazione al trapianto di fegato è stata limitata ai criteri di Milano e/o UCSF, in accordo ai reperti radiologici preoperatori. Il numero, il diametro massimo e il diametro totale delle lesioni, la presenza di invasione microvascolare, il grado di necrosi e il grado di differenziazione considerate nell'analisi sono state desunte dall'esame istologico definitivo del fegato nativo.

Il management postoperatorio per la sorveglianza clinica e la gestione delle complicanze si è basato su test di laboratorio quotidiani che includono emocromo, test di funzionalità epatica e renale per i primi 10 giorni postoperatori e quindi al bisogno seguendo il decorso clinico.

Il controllo della flussimetria epatica con ecocolordoppler è stato eseguito quotidianamente per i primi 7 giorni postoperatori e quindi quando clinicamente necessario. Esami di secondo livello come TC, angiografie, colangiografie, biopsie epatiche sono state eseguite nei casi clinicamente sospetti per complicanze.

Dopo la dimissione ospedaliera tutti i pazienti sono stati seguiti clinicamente per monitorare eventuali recidive con controlli mensili dei livelli di alfa-fetoproteina e tramite TC/MRI ogni 3/6 mesi. In ogni caso la recidiva HCC è stata diagnosticata tramite TC o MRI in accordo con le linee guida europee [16]. La sopravvivenza è stata definita come il tempo (mesi) intercorso tra il trapianto e la morte del soggetto o l'ultima osservazione registrata.

Il PNI-O è stato calcolato attraverso la formula:

$$[10 \times \text{albumina sierica (g/dL)} + 0.005 \times \text{linfociti totali (n/mm}^3)]$$

Per il calcolo del CO.NUT., MELD, PNI-O, PLR, NLR sono stati usati esami di laboratorio al momento del ricovero per LT, nelle giornate post-operatorie I, III, V, VII, e nei controlli di follow-up a 3, 6 e 12 mesi dal trapianto.

4.3 Analisi statistica

Le variabili categoriche e di frequenza sono state espresse in percentuale, mentre le variabili continue tramite mediana e relativo intervallo interquartile. La sopravvivenza è stata definita come il numero di mesi trascorsi fra il trapianto di fegato e la morte o l'ultima osservazione secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Le analisi di regressione univariata e multivariata di Cox sono state utilizzate per stimare le variabili prognostiche associate con la sopravvivenza, dopo che è stata verificata l'assunzione di proporzionalità dei rischi. La mortalità post trapianto è stata considerata come fattore di rischio poiché il decesso preclude la possibilità di recidiva HCC.

Quindi, le analisi di regressione univariata e multivariata sui fattori di rischio confondenti eseguite a posteriori sono state utilizzate per valutare quali variabili cliniche fossero associate con recidiva HCC.

Questo modello è basato sul rischio del campionamento e fornisce una relazione semplice tra le covariate e l'incidenza cumulativa.

L'assunzione di proporzionalità dei rischi è stata testata utilizzando il test sui residui di Schoenfeld. Il rischio di multicollinearità è stato valutato tramite il fattore di varianza.

L'incidenza cumulativa è stata usata per stimare la recidiva HCC tenendo conto della presenza di fattori di rischio confondenti.

Le variabili con una $p < 0.05$ studiate durante l'analisi univariata sono state incluse nell'analisi multivariata.

4.4 Risultati

I dati demografici e clinici dei pazienti, le caratteristiche istopatologiche dell'HCC, dettagli chirurgici e le caratteristiche del donatore e del graft sono sintetizzate nella tabella 1.

L'età media è risultata essere di 57,5 anni (52-62), il MELD medio di 12 (9-16) e il BMI di 25,3 (22.2-28.0). Al momento del trapianto il 16,5% dei pazienti aveva diabete, il 29,6% abusava di alcool e l'86,2% aveva infezioni virali croniche (HCV 55.6%, HBV 21.6%, HIV 8.9%). Riguardo il Child-Pugh score, il 43% era in classe A, il 37,8% in classe B e il 19,2% in classe C.

All'esame istopatologico del fegato nativo il numero medio di lesioni HCC è stato 2 (1-3) con una distribuzione bilobare nel 25,1% dei casi e un diametro massimo di 2,2 cm (1.6-3).

Il CO.NUT. score medio nel preoperatorio era di 5 (3-7), quindi il 50% dei pazienti aveva uno stato di malnutrizione da lieve a moderato. L' NLR e PLR medi nel preoperatorio erano 2,9 (1.9-4.7) e 74,1 (50.3-108.5) rispettivamente; sempre pre-OLT il PNI-O medio era di 38,6 (34.5-44).

PARAMETERS	RESULTS
Gender [M:F]	291:33
Age [years]	57,5 [52-62]
BMI	25.3 [22.2-28]
Pre-LT diabetes	54 (16.9%)
HIV positivity (%)	29 (8,95%)
HCV positivity (%)	180 (55.6%)
HBV positivity (%)	70 (21.6%)
Alcohol abuse (%)	96 (29.6%)
MELD score	12 [9-16]

Child-Pugh score	
- A	139 (43%)
- B	122 (37.8%)
- C	62 (19.2%)
Pre-LT CO.NUT.	5 [3-7]
Pre-LT PNI-O	38.6 [34.5-44.]
Pre-LT NLR	2.9 [1.9-4.7]
Pre-LT PLR	74.1 [50.3-108.5]
Pre-LT Alpha fetoprotein, (ng/L)	9.8 [4.6-40.2]
Donor age (years)	61,4 [50-72.9]
Donor BMI	25.8 [23.7-27.8]
Total ischemia time (min)	470 [401-550]
Packed blood cells transfusion, [UI]	3 [0-7]
Frozen fresh plasma transfusion, [ml]	2000[1000-3600]
Tumor number	2 [1-3]
Tumor max diameter (cm)	2.3 [1.5-3]
Bilobar tumor distribution (%)	69 (25.1%)
Edmonson-Steiner grading (%)	
- Complete necrosis	11 (3.6%)
- G1	49 (16.3%)
- G2	162 (53.8%)
- G3	75 (24.9%)
- G4	4 (1.3%)
Microvascular invasion	50 (15.4%)

Tabella 1.

La sopravvivenza globale a 1, 3, 5 anni era 83,7%, 77,3%, 71,2% (Grafico 1).

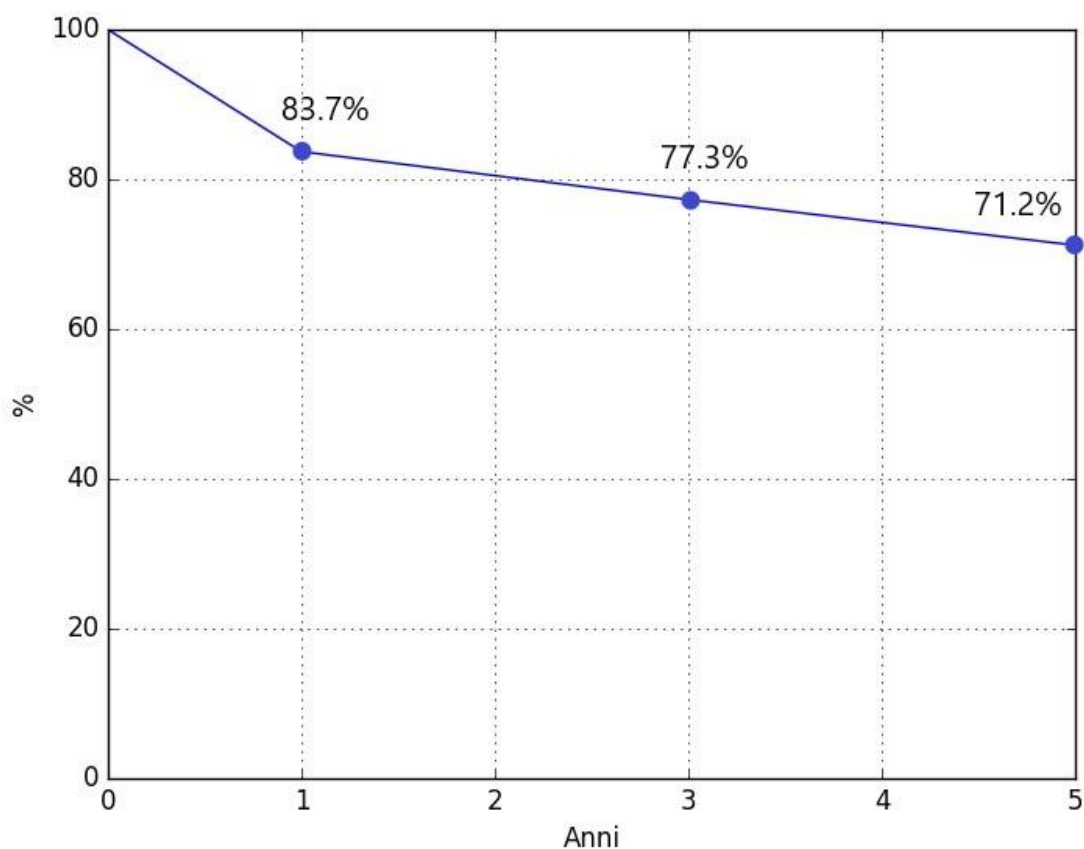


Grafico 1. Sopravvivenza globale pazienti sottoposti a LT

All'analisi univariata, i fattori prognostici negativi per la sopravvivenza globale (OS) risultati significativi sono: il PLR pre-LT (HR=1.004, $p<0.001$), PLR post-LT in settimana giornata post-operatoria (GPO) e nei follow-up a 3, 6, e 12 mesi (grafico 2); l'NLR pre-LT (HR=1.059, $p<0.001$), post-LT in quinta e settimana GPO e nei follow-up a 3, 6 e 12 mesi (grafico 3); le unità di sangue trasfuse durante l'intervento (HR=1.064, $p<0.001$), le unità di plasma fresco congelato trasfuso durante l'intervento (HR=1.001, $p<0.001$) e la recidiva HCC (HR=2.567, $p<0.001$).

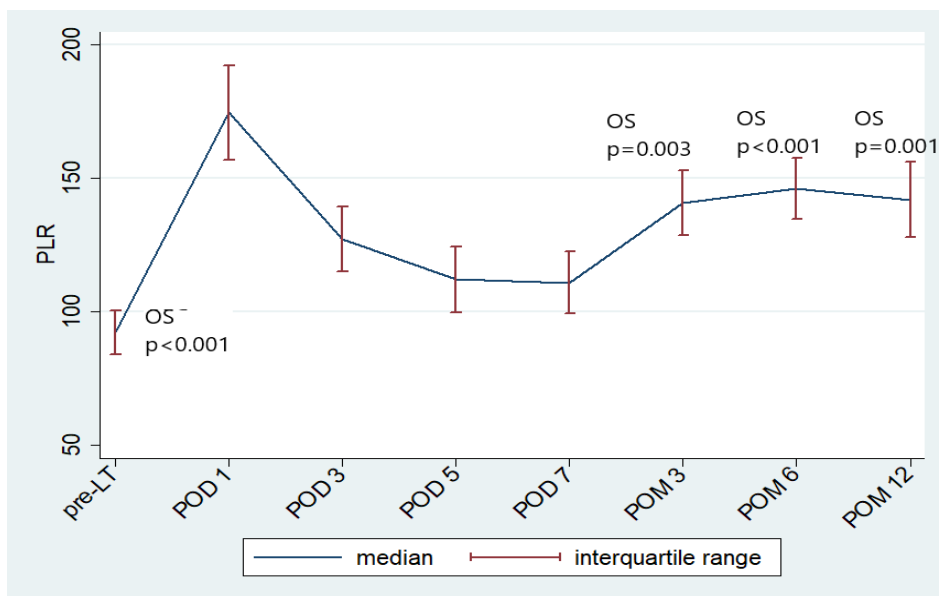


Grafico 2. PLR – POD post-operative Day, POM post-operative Month

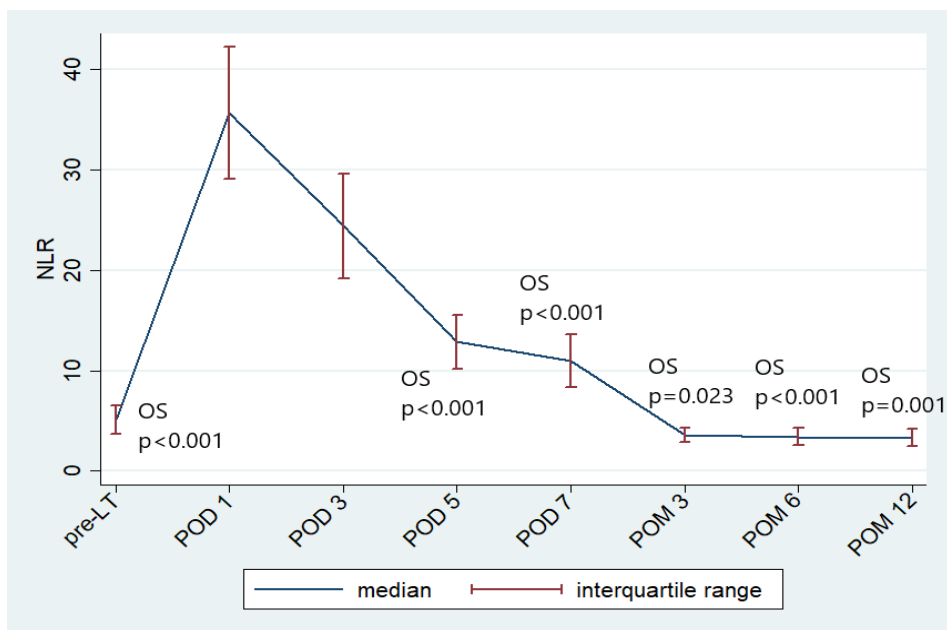


Grafico 3. NLR – POD post-operative Day, POM post-operative Month

Il PNI-O post-LT a 3 mesi (HR=0.944, p=0.001), a 6 mesi (HR=0.913, p<0.001) e 12 mesi (HR=0.877, p<0.001), (Grafico 4).

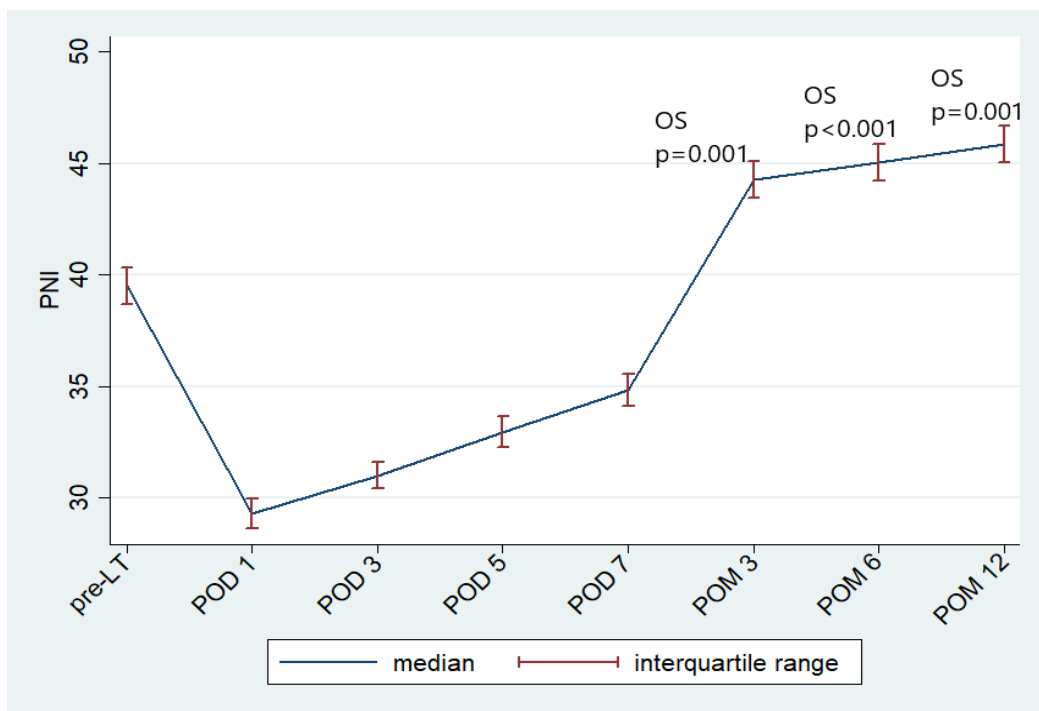


Grafico 4. PNI-O – POD post-operative Day, POM post-operative Month

Il CO.NUT. score pre-LT non ha invece alcun significato prognostico; ottiene significatività nel post-LT in settimana GPO e nei follow-up a 3, 6 e 12 mesi (Grafico 5), senza tuttavia mantenere significatività alla multivariata (Tabella 1).

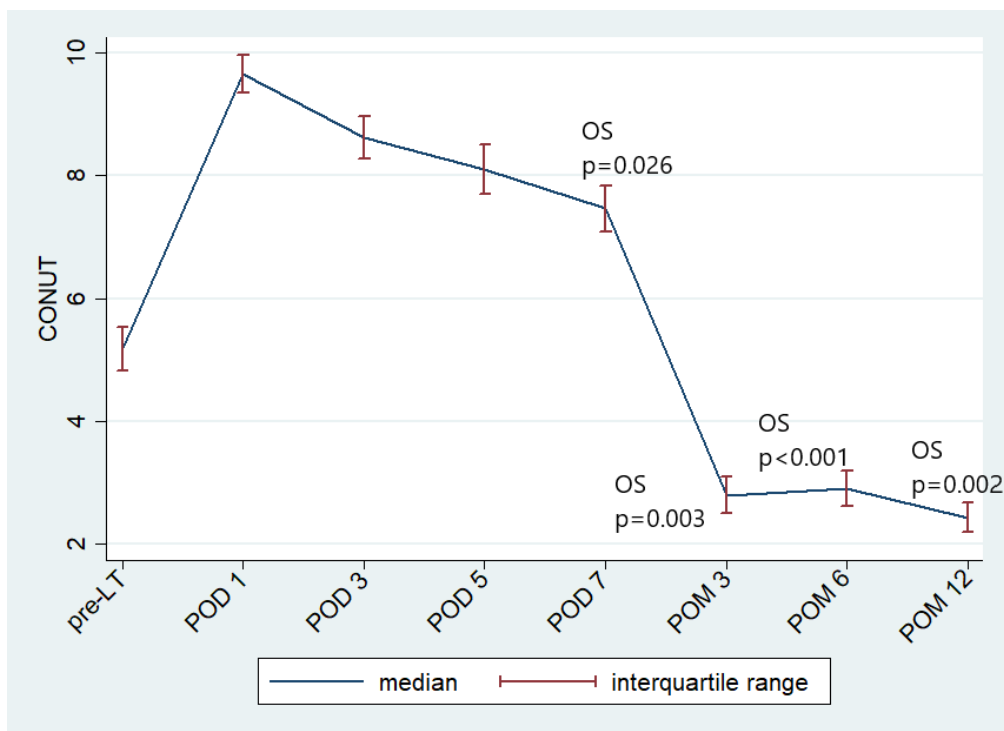


Grafico 5. CONUT – POD post-operative Day, POM post-operative Month

All'analisi multivariata la recidiva HCC (HR=5.977, p<0.001), le trasfusioni di plasma fresco congelato (HR=1.001, p=0.005), l'NLR pre-LT (HR=1.163, p=0.006) e a 12 mesi (HR=1.093, p=0.011) e il PNI-O a 12 mesi (HR=0.903, p=0.009) mantengono la loro significatività statistica.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
Factors	HR	95% Conf. Interval	p-val	HR	95% Conf. Interval	p-val
Sex						
- female	1					
- male	.695	.338-1.427	0.322			
Age [years]	.997	.972-1.022	0.818			
Pre-LT BMI	.943	.892-.998	0.041			
Pre-transplant diabetes	.905	.524-1.561	0.719			
HIV positivity (%)	1.651	.957-2.844	0.071			
HCV positivity (%)	1.169	.807-1.695	0.407			
HBV positivity (%)	.707	.444-1.127	0.145			
Alcohol abuse	1.272	.860-1.882	0.228			
MELD score	1.017	.990-1.045	0.208			
Child-Pugh score	1.194	.928-1.535	0.168			
Pre-LT CONUT	0.964	.883-1.053	0.421			
Pre-LT PNI-O	0.987	.961-1.014	0.347			
Pre-LT NLR	1.059	1.031-1.089	<0.001	1.163	1.044-1.296	0.006
Pre-LT PLR	1.004	1.002-1.006	<0.001			
Donor age [years]	1.006	.995-1.018	0.291			
Donor BMI	.991	.955-1.029	0.642			
Total ischemia time [min]	1.001	.999-1.002	0.387			
Packed blood cells transfusion, [UI]	1.064	1.037-1.092	<0.001			
Frozen fresh plasma transfusion, [ml]	1.001	1.000 - 1.000	<0.001	1.001	1.000-1.000	0.005
HCC recurrence	2.567	1.723-3.823	<0.001	5.977	2.840-12.578	<0.001
12M NLR	1.130	1.078-1.185	<0.001	1.093	1.021-1.171	0.011
12M PNI-O	0.877	0.831-0.926	<0.001	0.903	0.837-0.974	0.009

Tabella 2. Analisi dei fattori prognostici per la sopravvivenza globale (OS).

Riguardo la recidiva di HCC, questa è stata sviluppata da un totale di 34 pazienti (13%) dopo LT. La sopravvivenza media libera da malattia a 1, 3, 5 anni era rispettivamente del 86,6%, 78,1%, 72,0% (Grafico 6).

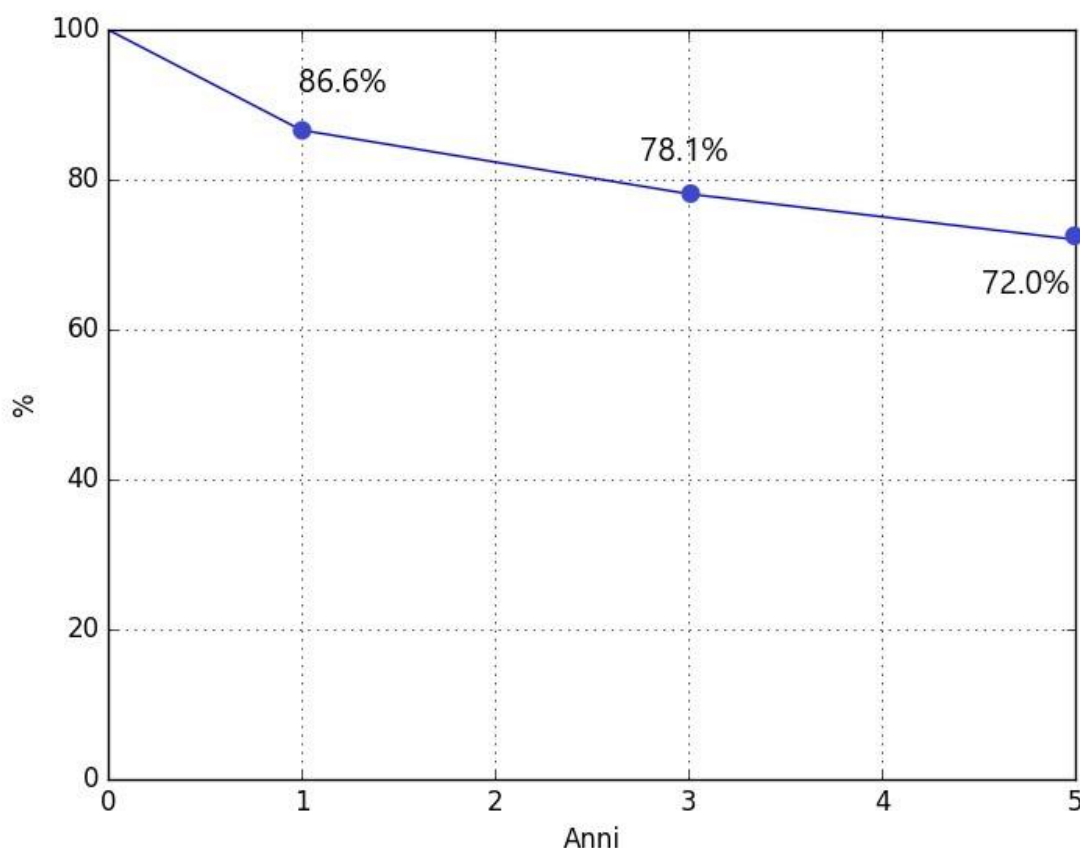


Grafico 6. Sopravvivenza libera da malattia dei pazienti sottoposti a LT per HCC

All'analisi univariata sono risultati fattori predittivi negativi per recidiva tumorale: il PLR pre-LT (HR=1.005, $p=0.013$) e nei follow up a 6 (HR=1.004, $p=0.008$) e 12 mesi (HR=1.002, $p=0.017$); l'NLR a 6 mesi post-LT (HR=1.169, $p<0.001$); il numero di lesioni (HR=1.407, $p<0.001$); il diametro massimo (HR=1.284, $p=0.001$); la distribuzione bilobare delle lesioni (HR=2.428, $p<0.029$); il grading (HR=2.276, $p=0.001$) e l'invasione microvascolare (HR=5.118, $p<0.001$). Al contrario il PNI-O ha mostrato di essere un fattore protettivo di recidiva a 12 mesi post-LT (HR=0.889, $p=0.007$).

All'analisi multivariata il PLR pre-LT (HR=1.066, $p=0.044$) il diametro massimo (HR=1.901, $p=0.008$) e il numero delle lesioni (HR=1.833, $p<0.001$) mantengono la loro significatività statistica.

In questo caso il CO.NUT. score non ha alcuna correlazione con la recidiva HCC, né pre-LT né post. Nelle figure 12, 13, 14 e 15 si può vedere l'andamento post-operatorio di CO.NUT., NLR, PLR e PNI-O rispettivamente (Tabella 2).

	Univariate analysis			Multivariate analysis			
<i>Factors</i>	HR	95% Interval	Conf. p-val	HR	95% Interval	Conf. p-val	
Pre-LT CONUT	.915	.801-1.046	0.195				
Pre-LT NLR	1.051	.996-1.109	0.068				
Pre-LT PLR	1.005	1.001-1.008	0.013	1.066	1.001-1.134	0.044	
Pre-LT PNI-O	1.034	.991-1.079	0.127				
MELD score	.940	.858-1.030	0.187				
SEX							
- Female	1						
- Male	2.083	.840-5.166	0.113				
Age [years]	1.010	.962-1.059	0.695				
HIV positivity (%)	1.037	.326-3.300	0.951				
HCV positivity (%)	.570	.288-1.128	0.107				
HBV positivity (%)	1.906	.954-3.808	0.068				
Alcool	1.059	.510-2.198	0.878				
Pre-transplant diabetes	.335	.080-1.396	0.133				
Pre-LT BMI	.954	.864-1.052	0.347				
Child-Pugh score	.592	.348-1.006	0.053				
Donor age [years]	.995	.975-1.016	0.638				
Donor BMI	.931	.847-1.024	0.140				
Pre-LT alphafetoprotein serum level,	1.001	.999-1.001	0.343				
Tumor number	1.407	1.203-1.645	<0.001	1.833	1.263-2.660	0.001	
Tumor max diameter (cm)	1.284	1.115-1.478	0.001	1.901	1.181-3.060	0.008	
Bilobar tumor distribution (%)	2.428	1.093-5.395	0.029				
Edmonson-Steiner grading	2.276	1.387-3.734	0.001				
Microvascular invasion (%)	5.118	2.459-10.650	<0.001				

Tabella 3. Analisi dei fattori predittivi di recidiva HCC.

4.5 Discussione:

Cirrosi e malnutrizione sono due aspetti fortemente correlati, considerando che la prevalenza di quest'ultima nei pazienti con epatopatia cronica si attesta sul 65-100%. Ciò è dovuto a molteplici fattori, che portano ad una alterazione della funzione metabolica del fegato. Si assiste ad una diminuita sintesi di glicogeno e ad un aumento del catabolismo, che porta alla sarcopenia; questa è una complicanza molto comune della cirrosi, che a sua volta influenza negativamente la qualità di vita del paziente, l'outcome dopo un eventuale trapianto, la sopravvivenza e la capacità del paziente di rispondere a qualsiasi tipo di stress. Le alterazioni riguardano anche le componenti vitaminiche, con particolare attenzione a quelle antiossidanti nel miglioramento dei quadri di NASH, dove lo stress ossidativo gioca un ruolo fondamentale. Anche elementi normalmente presenti in tracce, come il magnesio, si sono dimostrati efficaci, se supplementati, nel portare ad un miglioramento degli enzimi epatici. [119] Un ruolo importante è svolto anche dall'infiammazione cronica: è stato osservato che questi pazienti hanno livelli costantemente elevati di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-6, che è associata alla progressione della fibrosi e di HCC.[109] [120] Recentemente, sia l'infiammazione sistemica che lo stato immuno-nutrizionale del paziente sono stati associati alla prognosi dei pazienti con HCC. [109] Si ritiene inoltre che le due condizioni siano in relazione fra loro. [122] Il CO.NUT. è uno score che tiene in considerazione sia parametri immunologici (linfociti), che nutrizionali: la riserva proteica con l'albumina e l'apporto calorico con il colesterolo. [110] Partendo da questi presupposti è stato studiato con l'intento di valutarne il potere predittivo di recidiva e prognostico, ed è arrivato a risultare uno strumento affidabile per tale scopo per vari tumori tra cui HCC. [109] [110] [117] In questi studi si osserva un disaccordo nell'individuazione di un cut-off di CO.NUT. che discrimini tra malnutrizione o meno (2-3 in un caso, 3-4 in due casi), per questo motivo è ancora in fase di studio; sono state elaborate diverse teorie riguardo il possibile legame tra score e HCC. Da alcuni autori [116] viene suggerito che il colesterolo possa essere un indice di aggressività del tumore: bassi livelli in circolo starebbero ad indicare un alto consumo da parte del tumore; alti livelli di questo nutriente nelle cellule tumorali porterebbe ad aumentare l'attività nucleare del fattore di trascrizione NFkB determinando un fenotipo di HCC più aggressivo. Inoltre, bassi livelli di proteine possono essere ricondotti ad una inibizione nella produzione dovuta alle citochine pro-infiammatorie messe in circolo dal tumore. [120].

Nel presente studio si è voluto valutare il CO.NUT. nei confronti di HCC nei pazienti sottoposti a trapianto, piuttosto che resezione. È emerso che nel pre-LT non vi è alcuna correlazione né con la sopravvivenza globale né con la recidiva. Questi risultati si sono confermati anche per il CO.NUT. score post-trapianto. Andando ad analizzare i trend attraverso i grafici, si nota come ci sia un rialzo significativo durante i primi giorni di ricovero, per poi assestarsi su valori anche inferiori al pre-trapianto a partire dai 3 mesi dall'intervento. Per quanto riguarda il pre-trapianto, si può ipotizzare che un ruolo importante sia svolto dalla sarcopenia: definita come riduzione patologica di massa muscolare e di forza, è dovuta principalmente alla malnutrizione, con un'ampia prevalenza nei pazienti cirrotici a causa di anoressia indotta

dall'infiammazione, ascite, alterata motilità intestinale. [124] [125] La sarcopenia pre-LT è associata ad una prognosi peggiore nel post-trapianto e ad una maggior incidenza di complicanze. Nel post trapianto, mentre si assiste ad un miglioramento degli indici nutrizionali, anche grazie ad un aumentato intake calorico rispetto a prima, la sarcopenia può in molti casi persistere: in altre parole, l'aumento di proteine e colesterolo non si traduce in un aumento di massa muscolare. [126] Essendo il CO.NUT. score calcolato solo sui livelli sierici di colesterolo, albumina e conta dei linfociti totali, si intuisce che la normalizzazione osservata nel post-operatorio fa riferimento a questi parametri, e non alla massa muscolare, potendo così spiegare la mancanza di valore prognostico e predittivo. Inoltre, l'aumento di intake calorico porta ad un aumento di peso e BMI nel post-trapianto che si traduce, appunto, in aumento della sola massa grassa, potendo predisporre a sindrome metabolica e NASH. La persistenza dello stato di sarcopenia nel post-trapianto o la sua comparsa "ex-novo" possono essere attribuiti anche all'utilizzo di inibitori di mTOR: questa molecola svolge infatti un ruolo importante nella sintesi delle proteine muscolari, e la sua inibizione può portare ad una difficoltà di ripresa di massa magra. [129]

Riguardo il trend post-trapianto, si può assumere che l'intervento stesso determini un forte impatto sull'emodinamica: la perdita di sangue, le trasfusioni (sia auto-trasfusioni che emocompatibili), il plasma fresco congelato e i fluidi che spesso si utilizzano nel post-operatorio concorrono ad alterare/diluire le componenti che vengono dosate. Da ciò si spiega perché alcuni autori abbiano proposto, e confermato poi, che il CO.NUT. score post-operatorio precoce abbia un elevato potere predittivo di complicanze (III-V secondo la classificazione Clavien-Dindo) dopo resezione, essendo queste in stretta relazione, tra le altre cose, con la perdita di sangue intraoperatoria. [123] L'utilizzo dell'albumina negli score nutrizionali in pazienti con epatopatia cronica è discutibile in quanto la patologia stessa ne influenza i livelli più dello stato nutrizionale: si può pensare che, nel post-trapianto, ci sia un simile effetto, ovvero che la ripresa di funzionalità dell'organo giochi un ruolo predominante. [119]

Il PNI-O risulta essere un parametro prognostico protettivo significativo solo nel post-trapianto a 12 mesi, senza nessun potere predittivo di recidiva. La differenza che si osserva tra questo score e il CO.NUT. sta nel colesterolo, che è assente nel primo, e potrebbe determinare questa differenza di risultati.

Per quanto concerne gli score prettamente immunologici, PLR ed NLR, il primo risulta essere un parametro pre-LT predittore di recidiva, mentre la significatività che presenta nel post-trapianto, e come fattore prognostico sia pre- che post- alla univariata viene persa alla multivariata. Il NLR risulta essere un fattore prognostico di sopravvivenza significativo, sia nel pre-LT che nel post-LT a 12 mesi. Osservando i trend, anche qui si nota un repentino aumento di questi due valori nei primi giorni dopo OLT, per poi arrivare ad assestarsi, dai 3 mesi, a valori simili a quelli pre-trapianto (NLR) o lievemente superiori (PLR). Il ruolo dei marker immunologici deriva dalla forte associazione tra infiammazione e recidiva di tumore, e conseguentemente la prognosi: l'eccessiva attivazione neutrofila determina la produzione di fattori quali VEF (vascular epithelial factor), IL-8 e IL-16 che favoriscono la neoangiogenesi, l'attecchimento di micrometastasi e l'invasione tumorale del parenchima. Allo stesso tempo un innalzamento delle piastrine

è indice di un'elevata produzione di VEGF, che, ancora, favorisce l'angiogenesi. [127] I linfociti svolgono un ruolo opposto, andando ad attaccare le cellule tumorali sia per via citotossica che umorale; tuttavia, questa attività citolitica viene inibita da un'alta concentrazione di neutrofili peritumorale, cosa che spiega l'efficacia dell'NLR come fattore prognostico. [127] [128] Nel paziente trapiantato, vi possono essere alterazioni nella risposta immunitaria per via di molteplici fattori come complicanze post-operatorie, infezioni ricorrenti, l'effetto degli immunosoppressori, gli elevati livelli di cortisolo in risposta all'intervento stesso ed eventualmente NASH (come descritto sopra a proposito della sarcopenia). Queste alterazioni possono creare un microambiente favorevole alla recidiva tumorale. I risultati di questo studio riguardo PLR ed NLR appaiono indicativamente in linea con altri studi, compreso il rialzo post-operatorio. Questo, in particolare, è stato individuato come fattore prognostico negativo se al di sopra di un determinato valore. [130]

Il presente studio ha diverse limitazioni: innanzitutto non è basato sull' "intention-to-treat", quindi c'è il rischio che il "drop-out" dalla lista d'attesa abbia influenzato i risultati, in quanto magari i pazienti eccessivamente malnutriti non si sono sottoposti a LT e quindi non rientrano nello studio. Inoltre, negli studi retrospettivi è necessario un numero di campioni il più elevato possibile; in questo caso il numero di partenza era soddisfacente, ma il calcolo del CO.NUT., che necessita della disponibilità contemporanea dei 3 dati di laboratorio, non è sempre stato possibile per l'incompletezza degli stessi, il che ha ridotto il pool effettivo di campioni, potenzialmente intaccandone il potere predittivo. Infine, non sono state utilizzate misurazioni dirette della massa corporea per valutare lo stato nutrizionale, ma solamente parametri biochimici: la sensibilità/specificità di questi ultimi non è sufficiente a generalizzare i risultati ottenuti per la malnutrizione stessa.

4.6 Conclusioni

Le ultime ricerche hanno sottolineato l'importanza di una valutazione nutrizionale di questi pazienti, e anche la necessità di sfruttare la finestra temporale tra inserimento in lista e trapianto per ottimizzare il paziente sotto questo punto di vista. [119] Tuttavia, la malnutrizione investigata tramite lo score immunonutrizionale CO.NUT. non si è rivelata avere alcun potere prognostico di sopravvivenza né predittivo di recidiva in pazienti sottoposti a trapianto ortotopico di fegato per HCC, al contrario di altri markers immunologici come PLR, NLR e PNI-O. Ulteriori studi saranno necessari per trarre le conclusioni definitive, in particolare ampliando il pool di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, journal of Hepatology 2018 vol. 69 182–236
- [2] Renzo – Dionigi, Chirurgia, 6° edizione, volume 1, sezione 2, capitolo 22
- [3] Pinzani M et al.: Liver Cirrhosis Best Practice and Research Clinical. Gastroenterology 2011;25:281-290.
- [4] Koike K, Tsutsumi T et al: Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis Oncology 2002 62 Suppl 1: 29-37.
- [5] Bartosch, Birke: Hepatitis B and C viruses and hepatocellular carcinoma – Viruses 2010, pages 1504-1509, DOI: 10.3390/v2081504
- [6] Baecker A, Liu X, La Vecchia C, Zhang ZF. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. Eur J Cancer Prev. 2018;27(3):205–212. doi:10.1097/CEJ.0000000000000428
- [7] Childs L, Roesel S, Tohme RA. Status and progress of hepatitis B control through vaccination in the South-East Asia Region, 1992-2015. Vaccine. 2018;36(1):6–14. doi:10.1016/j.vaccine.2017.11.027
- [8] EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012 vol. 56: 908–943
- [9] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723–750. doi:10.1002/hep.29913
- [10] Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2005;7(1):35–41. doi:10.1080/13651820410024058
- [11] Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2014;146(7):1691–700.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.032
- [12] Hepatocellular carcinoma - Forner, Alejandro et al. - The Lancet, Volume 379, Issue 9822, 1245 - 1255
- [13] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012;379(9822):1245–1255. doi:10.1016/S0140-6736(11)61347-0
- [14] Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural History of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology 1992;16:132-37
- [15] Carlos Rodriguez de Lope, Silvia Tremosini, Alejandro Forner, Maria Reig, Jordi Bruix - Management of HCC - Journal of Hepatology, 2012

- [16] Vilgrain, V. Advancement in HCC imaging: diagnosis, staging and treatment efficacy assessments: hepatocellular carcinoma: imaging in assessing treatment efficacy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17, 374–379 (2010).
- [17] Casaccia M, Santori G, Bottino G, Diviaco P, Andorno E. Laparoscopic resection vs laparoscopic radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinomas: A single-center analysis. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 28;23(4):653-660. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.653
- [18] Yamashita, T. & Kaneko, S. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol. Res.* (2012).doi:10.1111/j.1872-034X.2012.01029.x
- [19] Maluccio, M. & Covey, A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 62, 394–399 (2012).
- [20] Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection Khan, Khaleque Newaz et al. *Journal of Hepatology*, Volume 32, Issue 2, 269 – 278
- [21] Cuschieri A, Bracken J, Boni L. Initial experience with laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumours. *Endoscopy.* 1999;31(4):318–321. doi:10.1055/s-1999-16
- [22] Shimada M, Matsumata T, Taketomi A, et al: Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 1994 Jun;115(6):703-6
- [23] Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al: Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2003 Dec;238(6):885-92
- [24] Hashimoto M, Sasaki K, Moriyama J, et al: Resection of peritoneal metastases in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2013 May;153(5):727-31
- [25] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1020–1022
- [26] Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO- ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7: vii41-8
- [27] Benson AB, et al. Hepatobiliary cancers. NCCN Guidelines Version 2.2016
- [28] Linee guida AIOM epatocarcinoma (edizione 2018) https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Epatocarcinoma.pdf
- [29] Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO- ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7: vii41-8
- [30] Centro nazionale trapianti, istituto superiore di sanità. <http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/homeCnt.jsp>

- [31] O'Grady JG: Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest! *Gut* 55:1529-1531, 2006.
- [32] Burra P, Mioni D, Cillo U, et al: Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transpl Int* 13 Suppl 1:S174-178, 2000.
- [33] Marzano, A. et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transplant.* 11, 402–409 (2005).
- [34] Cholongitas, E. & Papatheodoridis, G. V. Review of the pharmacological management of hepatitis B viral infection before and after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 19, 9189–97 (2013).
- [35] Saab, S. & Wang, V. Recurrent hepatitis C following liver transplant: diagnosis, natural history, and therapeutic options. *J. Clin. Gastroenterol.* 37, 155–63 (2003).
- [36] Berenguer, M. et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J. Hepatol.* 32, 673–84 (2000).
- [37] Everson, G. T. et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 42, 255–262 (2005).
- [38] Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007;13(7):996–1003. doi:10.1002/lt.21036
- [39] Wiesner, R. H. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clin. Proc.* (1998). doi:10.4065/73.6.575
- [40] Boberg, K. M. & Lind, G. E. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 25, 753–764 (2011).
- [41] Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med.* 2004;350(6):578–585. doi:10.1056/NEJMra020282
- [42] Heneghan, M. A. et al. An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* (2003). doi:10.1053/jlts.2003.50165
- [43] Duclos-Vallée, Jean-Charles & Yilmaz, Funda & Johanet, Catherine & Roque-Afonso, Anne-Marie & Gigou, Michelle & Trichet, Catherine & Feray, Cyrille & Ballot, Eric & Dussaix, Elisabeth & Castaing, Denis & Bismuth, Henri & Samuel, Didier & Guettier, Catherine. (2005). Could post-liver transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis?. *Clinical transplantation.* 19. 591-9. 10.1111/j.1399-0012.2004.00323.x.
- [44] Burra, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* 64, 433–485 (2016).
- [45] Lee WM. Acute liver failure [published correction appears in *N Engl J Med* 1994 Feb 24;330(8):584]. *N Engl J Med.* 1993;329(25):1862–1872. doi:10.1056/NEJM199312163292508

- [46] Clinica di Chirurgia dei Trapianti – Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti – Ancona – Via Conca 71 - Torrette - www.ospedaliriuniti.marche.it - Tel. 071-5965727- Indicazioni al trapianto di fegato
- [47] Ala, A. et al. Wilson's disease. *Lancet* (London, England) (2007). doi:10.1016/S0140-6736(07)60196-2
- [48] P, Birrer et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease. *J Inherit Metab Dis* 14, 512–525 (1991).
- [49] Polycystic Kidney Disease - Li X, editor., Brisbane (AU): Codon Publications; 2015 Nov. Chapter 17 - The Liver and Polycystic Kidney Disease, Mônica Souza de Miranda Henriques and Erick José de Moraes Villar.
- [50] Mnatsakanova D, Živković SA. Iatrogenic amyloid polyneuropathy after domino liver transplantation. *World J Hepatol.* 2017;9(3):126–130. doi:10.4254/wjh.v9.i3.126
- [51] Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2003;9(7):684–692. doi:10.1053/jlts.2003.50147
- [52] Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Liver transplantation in HCV/HIV positive patients. *World J Gastrointest Surg.* 2011 Feb 27;3(2):21-8. doi: 10.4240/wjgs.v3.i2.21. PMID: 21394322; PMCID: PMC3052410
- [53] <http://old.iss.it/binary/uidf/cont/433.1093594504.pdf> Il trapianto epatico nei soggetti con infezione da HIV. Criteri di idoneità dei Centri Trapianti. Protocollo per la selezione, per il trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto
- [54] Vitale A, Lai Q. Selection of patients with hepatocellular cancer: a difficult balancing between equity, utility, and benefit. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep 21;2:75. doi: 10.21037/tgh.2017.09.04. PMID: 29034348; PMCID: PMC5639024
- [55] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864–871. doi:10.1053/he.2000.5852
- [56] Garcia-Tsao G. The Child-Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. *Dig Dis Sci.* 2016;61(11):3102–3104. doi:10.1007/s10620-016-4319-7
- [57] Gotthardt D, Weiss KH, Baumgärtner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, Bruckner T, Sauer P. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2009 Sep 25;9:72. doi: 10.1186/1471-230X-9-72. PMID: 19778459; PMCID: PMC2760571
- [58] Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1416–1421. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01321.x

- [59] Marroni, C. P. et al. MELD scores with incorporation of serum sodium and death prediction in cirrhotic patients on the waiting list for liver transplantation: A single center experience in southern brazil. *Clin. Transplant.* (2012). doi:10.1111/j.1399-0012.2012.01688.x
- [60] Fernández-Esparrach, G. et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J. Hepatol.* 34, 46–52 (2001).
- [61] Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, et al. A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant.* 2015;15(10):2552–2561. doi:10.1111/ajt.13408
- [62] Winnick AM, Karabicak I, Distant DA. Elderly Transplant Recipients. *Principles and Practice of Geriatric Surgery.* :1335-1350. DOI: 10.1007/978-1-4419-6999-6_98
- [63] Karim Boudjema, Philippe Compagnon, Bernard Meunier, Jean-Pierre Campion, *Tecnica di trapianto epatico nell'adulto*, Volume , Issue , /2004, Pages , ISSN 1283-0798
- [64] http://www.ospedaliriuniti.marche.it/portale/moduli/downloadFile.php?file=oggetto_guida_monografie/ - Tecnica chirurgica del trapianto di fegato
- [65] Sabiston, textbook of surgery – Section IV – Transplantation and immunology - 20ed, 2016
- [66] http://www.ospedaliriuniti.marche.it/portale/moduli/downloadFile.php?file=oggetto_guida_monografie/1311820180400_OComplicanze%20post%20trapianto%20di%20fegato.pdf
- [67] Idossa DW, Simonetto DA. Infectious Complications and Malignancies Arising After Liver Transplantation. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(3):381–393. doi:10.1016/j.anclin.2017.04.002
- [68] Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology.* 2016;64(6):2077–2088. doi:10.1002/hep.28643
- [69] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 10:35-43, 2009.
- [70] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e11–e22. doi:10.1016/S1470-2045(11)70175-9
- [71] Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(9):1148–1156. doi:10.1097/MEG.0000000000001448
- [72] Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(4):203–217. doi:10.1038/nrgastro.2016.193
- [73] Welker MW, Bechstein WO, Zeuzem S, Trojan J. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation - an emerging clinical challenge. *Transpl Int.* 2013;26(2):109–118. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01562.x

- [74] Mells G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis.* 2009 Feb;29(1):102-20
- [75] [89] Feng, S. et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.* 6, 783–790 (2006).
- [76] [90] Flores A, A. S. A. The Donor Risk Index: A Decade of experience. *Liver Transplant.* 23, 1216–1225 (2017).
- [77] Rana, A. et al. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) score: A novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 8, 2537–2546 (2008).
- [78] Freeman, R. B. SOFT endpoints in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 8, 2483–2484 (2008).
- [79] Reichert, B. et al. Value of the preoperative SOFT-score, P-SOFT-score, SALT-score and labMELD-score for the prediction of short-term patient and graft survival of high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD-score ≥ 30 . *Ann. Transplant.* 17, 11–17 (2012).
- [80] Halldorson, J. B., Bakthavatsalam, R., Fix, O., Reyes, J. D. & Perkins, J. D. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am. J. Transplant.* 9, 318–326 (2009).
- [81] Dutkowski, P. et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann. Surg.* 254, 745–753 (2011).
- [82] de Campos Junior, I. D., Stucchi, R. S. B., Udo, E. Y. & Boin, I. de F. S. F. Application of the BAR score as a predictor of short- and long-term survival in liver transplantation patients. *Hepatol. Int.* 9, 113–119 (2015).
- [83] Ma, Y., Wang, Q., Yang, J. & Yan, L. Comparison of different scoring systems based on both donor and recipient characteristics for predicting outcome after living donor liver transplantation. *PLoS One* 10, 1–11 (2015).
- [84] Schrem, H. et al. Value and limitations of the BAR-score for donor allocation in liver transplantation. *Langenbeck's Arch. Surg.* 399, 1011–1019 (2014).
- [85] Orci LA, Berney T, Majno PE, et al: Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Surg* 102:1250-1257, 2015.
- [86] Vagefi PA, Dodge JL, Yao FY, et al: Potential role of the donor in hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 21:187-194, 2015.
- [87] Nagai S, Yoshida A, Facciuto M, et al: Ischemia time impacts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Hepatology* 61:895-904, 2015.
- [88] Man K, Ng KT, Lo CM, et al: Ischemia-reperfusion of small liver remnant promotes liver tumor growth and metastases--activation of cell invasion and migration pathways. *Liver Transpl* 13:1669-1677, 2007

- [89] Harris AL: Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2:38-47, 2002.
- [90] Berry K, Ioannou GN: Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 19:634-645, 2013
- [91] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 143:986-994 e983; quiz e914-985, 2012.
- [92] Merani S, Majno P, Kneteman NM, et al: The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 55:814-819, 2011
- [93] Lai Q, Nicolini D, Inostroza Nunez M, et al: A Novel Prognostic Index in Patients With Hepatocellular Cancer Waiting for Liver Transplantation: Time-Radiological-response-Alpha-fetoprotein-INflammation (TRAIN) Score. *Ann Surg* 264:787-796, 2016.
- [94] Miltiados O, Sia D, Hoshida Y, et al: Progenitor cell markers predict outcome of patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria undergoing liver transplantation. *J Hepatol* 63:1368-1377, 2015
- [95] Lee HW, Suh KS. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Sep;22(3):309-318. doi: 10.3350/cmh.2016.0042. Epub 2016 Sep 25. PMID: 27729631; PMCID: PMC5066382.
- [96] Zhang X, Li J, Shen F, et al: Significance of presence of microvascular invasion in specimens obtained after surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017.
- [97] DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, et al: Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg* 253:166-172, 2011.
- [98] Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, et al: Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. *Ann Surg* 245:435-442, 2007
- [99] Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al: Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 61:1968-1977, 2015
- [100] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 8:2547-2557, 2008.
- [101] Tamandl D, Waneck F, Sieghart W, et al: Early response evaluation using CT-perfusion one day after transarterial chemoembolization for HCC predicts treatment response and long-term disease control. *Eur J Radiol* 90:73-80, 2017

- [102] Zen C, Zen Y, Mitry RR, et al: Mixed phenotype hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization and liver transplantation. *Liver Transpl* 17:943-954, 2011.
- [103] Toso C, Mentha G, Majno P: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: five steps to prevent recurrence. *Am J Transplant* 11:2031-2035, 2011.
- [104] Alkofer B, Samstein B, Guarrera JV, et al. Extended-donor criteria liver allografts. *Semin Liver Dis.* 2006;26(3):221-233. doi:10.1055/s-2006-947292
- [105] Mehrabi, A. et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* (2006). doi:10.1002/cncr.22225
- [106] Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery.* 2017;162(3):525-536. doi:10.1016/j.surg.2017.05.006
- [107] https://www.istitutotumori.mi.it/documents/848032/1141323/CS_3rd+Milan+Net+Conference+130617.pdf/ffacf0a6-a6a4-ff6b-7bb2-a7faa644cc9a
- [108] Chaudhari VA, Khobragade K, Bhandare M, Shrikhande SV. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(5):51. doi:10.21037/cco.2018.08.08
- [109] Takagi K, Yagi T, Umeda Y, et al. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score for Assessment of Prognosis Following Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg.* 2017 Sep;41(9):2353-2360.
- [110] Harimoto N, Yoshizumi T, Sakata K, et al. Prognostic Significance of Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg.* 2017 Nov;41(11):2805-2812.
- [111] Iseki Y, Shibutani M, Maeda K, et al. Impact of the Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score on the Survival after Curative Surgery for Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10(7):e0132488.
- [112] Toyokawa T, Kubo N, Tamura T, et al. The pretreatment Controlling Nutritional Status (CONUT) score is an independent prognostic factor in patients with resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma: results from a retrospective study. *BMC Cancer.* 2016 Sep 6;16:722.
- [113] Toyokawa G, Kozuma Y, Matsubara T, et. al. Prognostic impact of controlling nutritional status score in resected lung squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2017 Sep;9(9):2942-2951
- [114] Kuroda H, Sawayama H, Kurashige et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *Gastric Cancer.* 2018 Mar;21(2):204-212.
- [115] Takamori S, Toyokawa G, Taguchi K, et al. The Controlling Nutritional Status Score Is a Significant Independent Predictor of Poor Prognosis in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(4):e303-e313. doi:10.1016/j.clcc.2017.01.008

- [116] Miyata T, Yamashita YI, Higashi T, et al. The Prognostic Impact of Controlling Nutritional Status (CONUT) in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Curative Hepatectomy: A Retrospective Single Institution Study. *World J Surg.* 2018;42(4):1085-1091. doi:10.1007/s00268-017-4214-1
- [117] Harimoto N, Yoshizumi T, Inokuchi S, et al. Prognostic Significance of Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multi-institutional Study. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3316-3323. doi:10.1245/s10434-018-6672-6
- [118] Robbins E Cotran – Le basi patologiche delle malattie – 9° edizione – Malattie degli organi e degli apparati, capitolo 18.
- [119] Béméur C, Butterworth RF. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(2):141-150. doi:10.1016/j.jceh.2013.05.008
- [120] Liang RF, Li JH, Li M, Yang Y, Liu YH. The prognostic role of controlling nutritional status scores in patients with solid tumors. *Clin Chim Acta.* 2017;474:155-158. doi:10.1016/j.cca.2017.09.021
- [121] Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005;20(1):38-45.
- [122] Wang XB, Chen J, Xiang BD, Wu FX, Li LQ. High CONUT score predicts poor survival and postoperative HBV reactivation in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with low HBV-DNA levels. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(5):782-787. doi:10.1016/j.ejso.2018.11.007
- [123] Li L, Liu C, Yang J, Wu H, Wen T, Wang W, Li B, Yan L. Early postoperative controlling nutritional status (CONUT) score is associated with complication III-V after hepatectomy in hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study of 1,334 patients. *Sci Rep.* 2018 Sep 7;8(1):13406. doi: 10.1038/s41598-018-31714-w. PMID: 30194336; PMCID: PMC6128835.
- [124] Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(7):765-777. doi:10.1111/apt.13549
- [125] Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res.* 2016;46(10):951-963. doi:10.1111/hepr.12774
- [126] Jeon JY, Wang HJ, Ock SY, et al. Newly Developed Sarcopenia as a Prognostic Factor for Survival in Patients who Underwent Liver Transplantation. *PLoS One.* 2015 Nov 30;10:e0143966.
- [127] Wang B, Huang Y, Lin T. Prognostic impact of elevated pre-treatment systemic immune-inflammation index (SII) in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*

2020 Jan;99(1):e18571. doi: 10.1097/MD.00000000000018571. PMID: 31895801; PMCID: PMC6946450.

- [128] Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, Zhang J, Chen L, Yao J, Zhang Y, Yang Y: Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem* 2017;44:967-981. doi: 10.1159/000485396
- [129] Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21;21(39):10982-93.
- [130] Hayashi H, Takamura H, Ohbatake Y, et al. Postoperative changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count: A simple prognostic predictor for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Asian J Surg*. 2018;41(4):341-348. doi:10.1016/j.asjsur.2017.02.004
- [131] Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2012;107(6):988-993. doi:10.1038/bjc.2012.354
- [132] Kabir T, Ye M, Mohd Noor NA, Woon W, Junnarkar SP, Shelat VG. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Plus Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Outcomes after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Hepatol*. 2019;2019:4239463. Published 2019 Apr 2. doi:10.1155/2019/4239463
- [133] Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR *World J Surg*. 2008 Aug; 32(8):1757-62.
- [134] Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ, Mahadev S, Witkowski P, Siegel AB, Brown RS Jr, Emond JC *Ann Surg*. 2009 Jul; 250(1):141-51.
- [135] Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. Huang ZL, Luo J, Chen MS, Li JQ, Shi M *J Vasc Interv Radiol*. 2011 May; 22(5):702-9
- [136] Taniguchi E., Kawaguchi T., Otsuka M. Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2013;43(2):192–199
- [137] Onodera T, Goseki N, Kosaki G. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001-1005.
- [138] García-Rodríguez MT, López-Calviño B, Piñón-Villar MDC, et al. Concordance among methods of nutritional assessment in patients included on the waiting list for liver transplantation. *J Epidemiol*. 2017;27(10):469-475. doi:10.1016/j.je.2016.09.011
- [139] Meischl T, Rasoul-Rockenschaub S, Györi G, Sieghart W, Reiberger T, Trauner M, Soliman T, Berlakovich G, Pinter M. C-reactive protein is an independent predictor for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *PLoS One*. 2019 May

29;14(5):e0216677. doi: 10.1371/journal.pone.0216677. PMID: 31141535; PMCID: PMC6541257.

- [140] Li MX, Bi XY, Li ZY, Huang Z, Han Y, Zhou JG, Zhao JJ, Zhang YF, Zhao H, Cai JQ. Prognostic Role of Glasgow Prognostic Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(49):e2133. doi: 10.1097/MD.0000000000002133. PMID: 26656342; PMCID: PMC5008487.