

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE
E GASTROENTEROLOGICHE "P.G. Cevese"**

***SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA, CICLO XXI:
SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI***

(Direttore: Prof. A. Tiengo)

***INDIRIZZO: SCIENZE CHIRURGICHE ED APPLICAZIONI
TECNOLOGICHE (Coordinatore: Prof. D.F. D'Amico)***

***QUANTIFICAZIONE E RAPPRESENTAZIONE
DELL'EQUILIBRIO ETICO NEL TRAPIANTO DI
FEGATO DA CADAVERE E DA VIVENTE:
VERSO PROCESSI DI DECISIONE CLINICA GUIDATA
DA MODELLI MATEMATICI***

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Antonio Tiengo

Supervisore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

Dottorando: Alessandro Vitale

Anno accademico 2007-2008

**Ad Elena ,
ai miei Genitori,
ai mio fratello Sergio e mia sorella Paola,
ai miei nipotini Giuseppe, Anna e Tommaso,
al mio caro amico Francesco,
per il loro affetto e sostegno continui,**

**Al Prof. D. D'Amico, al Prof. U. Cillo,
ed a tutta l'equipe dell'Unità di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto Epatico
perché mi hanno dato fiducia permettendomi
una esperienza lavorativa ed umana indimenticabile.**

ABBREVIAZIONI

AFP	Alfa-FetoProteina
Ag	Antigene
AIRT	Associazione InterRegionale Trapianti
ALT	Alanina aminotransferasi
AST	Aspartato aminotransferasi
BMI	Body Mass Index
CBP	Cirrosi Biliare Primitiva
CIR	Centro Interregionale di Riferimento
CNT	Centro Nazionale Trapianti
CRT	Centro Regionale Trapianti
CSP	Colangite Sclerosante Primitiva
CT	Centro di Trapianto
CTP	Child-Turcotte-Pugh
ELTR	European Liver Transplantation Registry
GRWR	Graft Recipient Weight Ratio
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Carcinoma epatocellulare
HCV	Hepatitis C Virus
ICU	Intensive Care Unit
INR	International Normalized Ratio
IPF	Initial Poor Function
LDLT	Living Donor Liver Transplantation
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NITp	Nord Italia Transplant program
OCST	Organizzazione Centro Sud Trapianti
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PAP	Plasma Adsorption Perfusion
PDF	Primary DysFunction

PNF	Primary Non Function
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
RM	Risonanza Magnetica
Sdr	Sindrome
SRT	Sistema Regionale Trapianti
TACE	Trans-Arterial-ChemoEmbolization
TC	Tomografia Computerizzata
TIPS	Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt
UNOS	United Network of Organ Sharing

INDICE

RIASSUNTO	I
INTRODUZIONE	
EVOLUZIONE DEL TRAPIANTO DI FEGATO	pag. 1
IL SISTEMA TRAPIANTI ITALIANO	pag. 16
LA CARENZA DELLE DONAZIONI NELLA REALTÀ ITALIANA	pag. 28
IL TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE	pag. 30
SCOPO DELLO STUDIO	pag. 35
MATERIALI E METODI	
RAPPRESENTAZIONE DELL'EQUILIBRIO ETICO NEL TRAPIANTO DI FEGATO	pag. 37
COSTRUZIONE DI UN MODELLO MATEMATICO DECISIONALE BASATO SUL TRIANGOLO DELL'EQUILIBRIO ETICO	pag. 44

RISULTATI

VARIABILI UTILIZZATE PER
COSTRUIRE IL MODELLO DECISIONALE pag. 49

TRANSPLANT BENEFIT pag. 50

DANNO ALLA LISTA D'ATTESA pag. 53

DANNO AL DONATORE VIVENTE pag. 56

DISCUSSIONE pag. 59

CONCLUSIONI pag. 67

BIBLIOGRAFIA pag. 69

RINGRAZIAMENTI pag. 91

RIASSUNTO

Presupposti. Il processo decisionale che porta all’allocazione di un particolare organo da donatore cadavere o da donatore vivente ad uno specifico ricevente di trapianto di fegato è fortemente influenzato da problematiche etiche.

Scopo dello studio. a) “Rappresentare” in modo efficace il potenziale equilibrio realizzabile tra i diversi principi etici coinvolti nel trapianto di fegato b) “Costruire” un modello matematico decisionale in grado di oggettivare e quantificare questi elementi etici.

Metodi. L’equilibrio etico auspicabile nel trapianto di fegato può essere rappresentato attraverso un triangolo, al cui vertice superiore vi è il *transplant benefit* (spettanza di vita con il trapianto meno quella senza il trapianto) ed ai vertici inferiori il danno potenziale alla lista d’attesa ed al donatore vivente. Abbiamo quindi costruito un modello matematico di Markov per oggettivare e quantificare il triangolo dell’equilibrio etico. Le fonti dei dati per costruire e validare il modello sono state: il sito online UNOS, ed il database prospettico di Padova su un nuovo sistema di allocazione.

Risultati. Il nostro Centro si caratterizza per un numero significativamente maggiore di pazienti in lista d’attesa (150 vs. 58), di numero di organi/anno (72 vs. 30) e di proporzione di tumori epatici in lista (33% vs. 10%) rispetto al centro tipico degli USA. Il rischio annuo di *dropout* dalla lista nei pazienti con tumore è risultato invece significativamente minore nel nostro centro rispetto a quello americano (17% vs. 31%).

Utilizzando diversi possibili scenari clinici, il nostro modello ha dimostrato che è possibile oggettivare, misurare e modulare l’impatto clinico – prognostico dei seguenti principi etici: principi utilitaristici del *benefit* e del danno alla lista, principio d’urgenza individuale, principio della prima chance, principio paternalistico (protezione del donatore vivente) e principio d’autonomia decisionale del donatore. *Conclusione.* Abbiamo costruito e validato il primo sistema prognostico - decisionale costituito da variabili sia cliniche che etiche in grado di influenzare l’efficacia del trapianto di fegato.

Background. The decision process allocating a specific organ from a cadaveric or a living donor to a particular liver transplantation (LT) recipient is strongly influenced by ethical issues.

Aims. a) To effectively represent the potential equipoise achievable between the different ethical principles involved in LT. b) To construct a mathematical decision model able to objectify and quantify these ethical aspects.

Methods. The desirable LT ethical equipoise may be described by a triangle with the transplant benefit (life expectancy with LT minus that without LT) at its superior apex and, the potential harms to the waiting list and to the living donor at inferior apices.

We then constructed a Markov model to objectify and quantify the ethical equipoise triangle. The data sources to construct and validate the model were: the online UNOS web – site, and a prospective database from Padua about a new allocation model.

Results. Our Centre was characterized by a significantly higher number of patients in the waiting list (150 vs. 58), organs/year (72 vs. 30) and proportions of patients with hepatic tumor (33% vs. 10%) with respect to the typical US centre. The annual dropout risk of patients with hepatic cancer, on the contrary, was significantly lower in our, than in the American centre (17% vs. 31%).

By using several simulations of ethically delicate clinical cases, our model showed that it is possible to objectify, measure, and modulate the clinical – prognostic impact of the following ethical principles: the utilitarianism principles of benefit and of harm to the waiting list, the urgency and fair chances principles, the paternalistic and autonomy principles (living donor).

Conclusion. We constructed and validated the first prognostic – decisional model based on both clinical and ethical variables able to influence the efficacy and safety of liver transplantation.

INTRODUZIONE

EVOLUZIONE DEL TRAPIANTO DI FEGATO

PRIMA FASE: FATTIBILITA' TECNICA

L'*endpoint* fondamentale nella prima fase di sviluppo (anni ottanta) del trapianto di fegato è stato il perfezionamento degli aspetti tecnici finalizzato al miglioramento dei risultati precoci del trapianto in termini di mortalità e morbilità peri-operatoria. L'introduzione dell'immunosoppressione (ciclosporina) ed il miglioramento delle tecniche di preservazione degli organi (soluzioni di preservazione) hanno senza dubbio contribuito in modo determinante alla diffusione in tutto il mondo di questa complessa procedura chirurgica come trattamento *gold standard* delle patologie epatiche terminali.

Cenni storici

Il trapianto d'organi rappresenta una delle più importanti conquiste cliniche del secondo millennio sia per i positivi risvolti clinici nella cura di numerose malattie ad evoluzione fatale, sia per le implicazioni organizzative che tutt'oggi presenta.

Le origini dell'era trapiantologica risalgono al 1902, allorché A. Carrel, chirurgo francese trasferitosi a Chicago, riuscì per primo a trovare una tecnica capace di suturare tra loro i vasi sanguigni, passo fondamentale per poter pensare di trasferire un organo da un corpo all'altro: senza continuità tra segmenti vascolari è impensabile l'impianto di un organo.

Il primo trapianto d'organo venne effettuato negli Stati Uniti, a Boston nel 1954 ad opera di Murray che eseguì un trapianto di rene da donatore vivente consanguineo e geneticamente identico al ricevente [1,2].

Dieci anni dopo, nel 1964, Hardy (USA) eseguì il primo trapianto di cuore su un uomo utilizzando uno scimpanzé come donatore. E' opera di Barnard, invece, il

primo trapianto ortotopico di cuore da uomo ad uomo, eseguito in Sud Africa nel 1967. Nello stesso anno, il 23 luglio del 1967, T.E. Starzl e la sua équipe eseguirono il primo trapianto ortotopico di fegato seguito da lunga sopravvivenza (13 mesi). Il ricevente era un piccolo paziente di 1 anno e mezzo affetto da una neoplasia epatica [3]. Negli anni successivi anche in Inghilterra, a Cambridge, S.R. Calne, intraprese l'attività di trapianti di fegato, e così Pichlmayr dal 1972 ad Hannover e Bismuth a Parigi dal 1974. In Italia il primo trapianto di fegato venne eseguito qualche anno più tardi e precisamente nel 1982 a Roma ad opera di R. Cortesini. In realtà già nel 1952 sempre un italiano, il Prof. V. Staudacher, Direttore dell'Istituto di Patologia Chirurgica dell'Università di Milano, in occasione del 54° Congresso della Società Italiana di Chirurgia tenutosi a Venezia, descrisse, per la prima volta, una tecnica per l'espianto ed il trapianto ortotopico di fegato. Tale evento rappresentò il primo approccio sperimentale al trapianto di fegato che proseguì con i vari tentavi di sperimentazione condotti sui cani dallo stesso Starzl e ancor prima da Moore e Welch.

Ufficialmente, infatti, fu proprio Welch, nel 1955, il primo al mondo ad eseguire un trapianto di fegato nel cane. Si trattava, però, di un trapianto eterotopico, cioè della collocazione nella cavità addominale, in fossa iliaca destra, di un nuovo fegato, più piccolo, aggiunto a quello dell'ospite, che avrebbe potuto supplire, anche solo temporaneamente alla funzione compromessa del fegato nativo nell'attesa della sua potenziale capacità rigenerativa.

I primi trapianti ortotopici di fegato furono eseguiti, sempre nel cane, indipendentemente da Moore e collaboratori al *Peter Bent Brigham Hospital* a Boston nel 1959 e da Starzl e collaboratori al *North Western University* a Chicago nel 1960. Le percentuali di insuccesso all'inizio furono molto elevate. Comunque Starzl continuò a migliorare la tecnica chirurgica, l'anestesia ed i metodi di conservazione degli organi, e già nel 1965 descrisse una sopravvivenza di 2 giorni in 23 cani e di 6 giorni in 19 cani. Questi animali servirono poi come gruppo di controllo per gli esperimenti successivi eseguiti con l'apporto della terapia immunosoppressiva (azatioprina, prednisone, globulina antilinfocitaria) potendo così valutare gli aspetti istopatologici del rigetto del fegato.

La maggior parte delle metodiche sperimentali applicate sugli animali furono, in seguito, direttamente trasferite nei primi interventi eseguiti sull'uomo e, con piccole modifiche, servirono come fondamento per le procedure cliniche attuali [4]. Come già ricordato in precedenza, T.E. Starzl fu il primo ad eseguire un trapianto di fegato ortotopico sull'uomo. Era il primo Marzo del 1963 quando Starzl e la sua èquipe impiantarono il fegato nell'addome di un bambino di 3 anni affetto da atresia delle vie biliari, ma il piccolo ricevente morì durante l'intervento per complicanze emorragiche. Nei 10 mesi successivi, 4 ulteriori insuccessi ottenuti a Denver, 1 a Boston da Moore e 1 a Parigi da Demirleau, indussero Starzl alla decisione di sospendere l'attività clinica del trapianto di fegato. Solo dopo 3 anni il programma venne ripreso, ma 2 pazienti trapiantati a Denver fra il 1966 e il 1967 non superarono brillantemente l'intervento morendo dopo pochi giorni [5,6].

Il primo significativo successo fu ottenuto da Starzl su una bimba di 18 mesi, affetta da epatocarcinoma, che visse 13 mesi prima di morire a causa di metastatizzazione diffusa [7,8].

Nel maggio del 1968, S.R.Calne, presso il dipartimento di chirurgia dell'ospedale di Adden Brooke dell'Università di Cambridge, istituì un consorzio per la programmazione clinica del trapianto [9].

Nel periodo 1963-1970, comunque, la sopravvivenza ad 1 anno era del 24% negli adulti e del 33% nei pazienti pediatrici [10].

Dal 1970 in poi nacquero altri centri: in Germania (Hannover), in Olanda (Gronigen) e negli ultimi anni la metodica si è andata diffondendo un po' in tutta Europa (Francia, Spagna, Svizzera, Austria, Italia) e negli USA dove sono sorti numerosi altri centri oltre a quello storico fondato da Starzl a Pittsburgh.

Parallelamente alla diffusione dei centri, con l'acquisizione di una sempre maggiore esperienza, si è registrato un notevole incremento della sopravvivenza dei trapianti, che oggi supera il 90% ad 1 anno.

Il conseguimento di risultati così importanti è da attribuire essenzialmente al perfezionamento della tecnica chirurgica e all'ausilio della tecnologia (*Bio-Pump*, *Cell Cever*, *RIS*, *Argon Beem Coagulator*, suturatici vascolari, *CUSA*), ma un

ruolo determinante va sicuramente riconosciuto alla standardizzazione dei protocolli immunosoppressori e alla ciclosporina in particolare. La ciclosporina si è andata affermando nella pratica clinica intorno agli anni '80. Un fungo, il *Tolypocladium inflatum*, scoperto casualmente nel 1969 da alcuni ricercatori della Sandoz, si rivelerà fondamentale nella prevenzione del rigetto acuto dell'organismo nei confronti dell'organo trapiantato, grazie alla sua capacità di inibire la risposta immunitaria anticorpale [11].

Caduta gran parte della problematica legata al suo uso prolungato (aumento di incidenza di neoplasie linfatiche o di infezioni virali tipo Citomegalovirus) la ciclosporina è diventata, per parecchi anni, il trattamento immunosoppressore di scelta nei trapianti d'organo [12,13], consentendo contemporaneamente di ridurre notevolmente le dosi di cortisone, riducendo gli effetti collaterali che si erano rivelati in passato molto pesanti, particolarmente in età pediatrica.

Attualmente, accanto alla ciclosporina, si sono affiancati altri farmaci nella prevenzione e trattamento del rigetto dopo trapianto. Il tacrolimus (FK506) è un antibiotico macrolide della stessa famiglia della eritromicina con azione simile alla ciclosporina sui linfociti T ma più potente a minor dosaggio e con minor impatto sulla funzionalità renale rispetto alla stessa ciclosporina [14-20].

FASE 2: MIGLIORAMENTO DELL'OUTCOME POST-TRAPIANTO

Una volta consolidata la fattibilità tecnica della metodica, agli inizi degli anni novanta gli sforzi comuni dei diversi centri mondiali di trapianto epatico si sono rivolti principalmente al miglioramento dei risultati post-trapianto a medio-lungo termine in termini di sopravvivenza del paziente e del *graft*. Lo strumento fondamentale a tale scopo si è rivelato l'adozione di criteri molto restrittivi di selezione dei pazienti per il trapianto (piccoli tumori, assenza di trombosi portale, no pregressa chirurgia addominale, ecc..). Anche grazie a queste rigide politiche di arruolamento la sopravvivenza dei pazienti si è attestata al di sopra del 70% a 5 anni dal trapianto.

Indicazioni al trapianto di fegato.

Il trapianto di fegato è una procedura chirurgica particolarmente impegnativa e complessa che consiste nella rimozione del fegato nativo, irreversibilmente ammalato e la sua sostituzione con un organo sano. Tale procedura richiede la partecipazione di una *équipe* chirurgica altamente specializzata e la valida collaborazione di medici anestesisti e personale paramedico altamente qualificato. L'elevata complessità della prestazione, sia da un punto di vista puramente tecnico che organizzativo, il coinvolgimento di numerose competenze specialistiche, data la natura multifattoriale delle patologie che con esso vengono trattate, fanno del trapianto di fegato l'atto più avanzato della chirurgia trapiantologica. Oggi l'indicazione al trapianto di fegato è posta praticamente per tutte le forme di insufficienza epatica acuta o cronica a prescindere dalla causa etiopatogenetica. Le indicazioni più frequenti sono rappresentate dalle cirrosi post-epatitiche (cirrosi epatica HCV e HBV-correlata, epatite autoimmune), dalle malattie colestatiche croniche (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante, atresia delle vie biliari nei bambini), la cirrosi alcolica, le malattie metaboliche, le cirrosi criptogenetiche, l'insufficienza epatica fulminante, il carcinoma epatocellulare [21-30]. Gli errori congeniti del metabolismo e le cirrosi

colestatiche rappresentano la categoria ideale dei pazienti e nella quale si raggiungono i migliori risultati.

L'introduzione delle differenti strategie di immunoprofilassi nelle cirrosi HBV positive ha sensibilmente modificato in positivo il trend dei risultati in questa categoria di pazienti, con sopravvivenze comparabili a quelle dei pazienti trapiantati per patologie non virali.

L'indicazione più frequente al trapianto di fegato, nell'adulto, è attualmente rappresentata dalla cirrosi epatica HCV correlata. Nonostante la ri-infezione virale dopo trapianto sia una costante, la sopravvivenza a medio e lungo termine è assolutamente sovrapponibile a quella di pazienti trapiantati per altre patologie. Sono necessari, tuttavia, studi con follow-up più lunghi (10-15 anni) per poter dimostrare in maniera più completa la storia naturale della ri-infezione nel paziente trapiantato e come le terapie antivirali possono eventualmente modificarla [31-36]. Anche riguardo alle patologie neoplastiche il trapianto di fegato trova una precisa indicazione. I risultati delle esperienze più recenti hanno chiaramente dimostrato che, in particolari categorie di pazienti affetti da neoplasia epatica, si possono ottenere, con il trapianto di fegato, sopravvivenze sovrapponibili alla popolazione non neoplastica. L'indicazione di elezione al trapianto di fegato per neoplasia, nell'adulto, è rappresentata dall'epatocarcinoma. Menzione a parte merita l'epatoblastoma, che in ambito pediatrico, rappresenta una non rara indicazione al trapianto di fegato per neoplasia. Risultati non ancora completamente accettabili ed esperienze limitate, rendono il colangiocarcinoma e i tumori metastatici non endocrini, indicazioni da riservare a studi clinici controllati [37].

Sono, quindi, estremamente esigue, attualmente, le controindicazioni assolute al trapianto di fegato. In particolare non esiste un limite reale all'età del ricevente, anche se molti centri sono concordi nel non superare l'età di 65 anni. Una controindicazione assoluta può essere rappresentata dalle gravi ipossie o da una grave ipertensione polmonare del ricevente.

Da un punto di vista strettamente tecnico, la trombosi portale, anche completa, non rappresenta più una controindicazione assoluta al trapianto, mentre molto più limitante è la trombosi completa dell'intero distretto splenico.

FASE 3: IL PROBLEMA DEL “DROPOUT”

Nella seconda metà degli anni novanta, il notevole aumento delle liste d'attesa per trapianto di fegato non accompagnato da un aumento proporzionale delle risorse di donazione, l'adozione di criteri di priorità ancora basati almeno in parte sulla anzianità di lista più che sulla gravità della malattia di base e le stesse politiche restrittive di selezione dei pazienti prima del trapianto, hanno portato ad un notevole aumento delle morti e delle esclusioni dalla lista (*dropout*). Tale fenomeno ha assunto proporzioni tali da trasformare il rischio di *dropout* nel principale predittore di sopravvivenza del trapianto di fegato quando veniva applicata una analisi di sopravvivenza *intention-to-treat*, cioè a partire dal giorno di inserimento in lista e non dal trapianto di fegato (...). La *probabilità di dropout* è divenuta quindi l'*endpoint* principale dei diversi sistemi che regolano il trapianto di fegato con l'inizio del nuovo millennio, a tal punto, da far introdurre negli USA come criterio di priorità in lista il punteggio MELD (*Model for End-stage Liver Disease*)(...), uno score con una rilevante capacità di predire la mortalità a breve termine (3 mesi) dei pazienti affetti da epatopatia grave. L'adozione di questo strumento di priorità ed allocazione degli organi ha determinato una significativa riduzione del rischio di *dropout* in lista (per morte o esclusione).

L'espansione del *pool* dei donatori.

La triste conseguenza della carenza delle donazioni è rappresentata dal fatto che una certa quota di pazienti non riuscirà ad accedere al trapianto di fegato con un organo prelevato da un donatore cadavere. Negli ultimi anni molti gruppi chirurgici hanno cercato di arginare il problema ricorrendo a tecniche chirurgiche innovative quali la divisione di un organo in due unità funzionalmente autonome (*split liver*) da trapiantare in due riceventi diversi; in altri casi sono ricorsi al trapianto di fegato da donatore vivente, (*Living Donor Liver Transplantation* ,

LDLT) anche “geneticamente non correlato” al ricevente, con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con il trapianto tradizionale da donatore cadavere. Altre metodiche, di minor impatto clinico, comprendono il trapianto di fegato sequenziale o *Domino* e lo *xenotrapianto*.

Storia della allocazione degli organi negli USA.

L'evoluzione della politica di allocazione degli organi ed in particolare dei *graft* epatici negli USA rappresenta un modello fondamentale che permette di comprendere pienamente le problematiche e le variabili implicate nella gestione dei pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato. Tale evoluzione ha inoltre rappresentato, e rappresenta tuttora, un modello di riferimento per tutte le organizzazioni nazionali predisposte alla supervisione ed allocazione degli organi.

1° Fase. Agli inizi degli anni '80, con l'introduzione di una terapia immunosoppressiva efficace, si è assistito ad uno sviluppo clinico dei trapianti d'organo. In questo periodo si è verificata una espansione del pool di candidati al trapianto. L'allocazione era gestita dai singoli centri che provvedevano, secondo regole proprie di priorità, a soddisfare i propri candidati al trapianto; gli organi venivano reperiti attraverso relazioni individuali con gli ospedali vicini.

2° Fase. Con l'evolvere della pratica dei trapianti, da pratica sperimentale a procedura standard per pazienti con patologia epatica in stadio terminale, si è verificato un ulteriore incremento delle liste d'attesa dei candidati a trapianto e la questione dell'assegnazione della priorità per i pazienti più bisognosi è diventata sempre più rilevante. Nel 1984 il governo federale riconobbe la necessità di un approccio più uniforme per allocare gli organi ed approvò il *National Organ Transplant Act*. Questo atto ed il conseguente regolamento federale fondò l'*Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) come ente privato no-profit per supervisionare lo sviluppo della politica di allocazione degli organi negli USA. Il primo contratto per amministrare l'OPTN fu conferito nel 1986 all'*United Network Organ Sharing* (UNOS) [98,99]. In questa struttura, volontari esperti in chirurgia trapiantologica, medicina ed etica, insieme a pazienti, famiglie di donatori ed altri *partners* interessati si sono adoperati per sviluppare una politica

nazionale di allocazione. Tale politica è stata caratterizzata dalla creazione di regioni secondo i criteri precedentemente utilizzati per la gestione dei candidati a trapianto di rene, e dall'introduzione del tempo d'attesa in lista come principale variabile di priorità.

3° Fase. Alla fine degli anni Ottanta e nei primi anni Novanta con l'ulteriore incremento delle liste d'attesa tale sistema di allocazione mostrò i suoi limiti in termini di soddisfazione della reale necessità trapiantologica. Tali limiti erano principalmente legati alla notevole eterogeneità delle patologie epatiche in termini di gravità. Si rese necessaria quindi l'introduzione nella politica di allocazione di alcune variabili di gravità della malattia. La prima variabile ad essere introdotta fu la particolare locazione in cui il paziente, in attesa dell'organo, si trovava in cura (casa, ospedale o ICU). Furono in tal modo definiti quattro stati UNOS (1: emergenza; 2: pazienti in terapia intensiva; 3: in ospedale; 4: a casa).

4° Fase. La locazione come criterio di gravità si dimostrò però poco accurata nel descrivere la gravità di malattia perché completamente dipendente dai *bias* di condotta del medico. Si introdusse quindi all'interno degli stati UNOS il punteggio di gravità CTP. I pazienti con medesimo Status venivano ordinati secondo il tempo d'attesa in lista.

5° Fase. Questo metodo era comunque limitato dalla natura soggettiva di alcune variabili (ascite, encefalopatia) e dalla suddivisione dei pazienti in poche classi che con l'allungarsi della lista diventavano enormemente ampie e comprendevano ognuna un eterogeneo mix di gravità di malattia. All'interno della stessa categoria Status i pazienti venivano ordinati in base al tempo di attesa [100].

Nel 1999 l'*Institute of Medicine* ed altri riportarono che il tempo d'attesa non è correlato con la mortalità in lista e non è un metro adeguato per ordinare i candidati al trapianto [101]. In una regione OPTN iniziò uno studio pilota di allocazione in cui la variabile tempo di attesa veniva eliminata e si stabilì come *end-point* dei pazienti in lista il tasso di uscita per morte o perchè "too sick" per il trapianto. L'obiettivo era quello di creare un punteggio continuo per ordinare in modo efficace grandi numeri di pazienti in lista d'attesa. La ricerca di metodi

alternativi di allocazione portò in scena nel Febbraio 2002 il modello MELD [102-113].

Vantaggi del MELD

Il MELD si è dimostrato uno strumento particolarmente efficace nell'assegnazione della priorità in lista per pazienti affetti da cirrosi epatica. Si tratta di un modello matematico che presenta diversi vantaggi:

- rappresenta uno strumento oggettivo paziente-specifico;
- è facile da misurare;
- è un punteggio continuo e quindi adatto per stratificare popolazioni numerose di pazienti;
- ha dimostrato una capacità prognostica superiore a quella del punteggio CTP [114];
- ha determinato una riduzione significativa della mortalità in lista d'attesa;
- rappresenta un indicatore significativo del beneficio del trapianto (sopravvivenza con trapianto – sopravvivenza senza trapianto): maggiore è il MELD, maggiori sono i vantaggi in termini di sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto.

Limiti del MELD

L'introduzione del MELD ha rappresentato sicuramente un evento fondamentale nella gestione del paziente in attesa di trapianto per i numerosi vantaggi sopra riportati. Esistono tuttavia dei limiti importanti che suggeriscono una sua applicazione controllata e contestualizzata in un sistema più complesso ed efficace di allocazione degli organi :

a) Il MELD discrimina in modo significativo la sopravvivenza post-trapianto: i pazienti con MELD più avanzati (>20-25) hanno una maggiore mortalità post-trapianto. Il MELD rappresenta infatti una variabile indipendente all'analisi multivariata della sopravvivenza post-trapianto insieme ad altre variabili del ricevente e del donatore. Esiste quindi la possibilità teorica, in presenza di un

numero adeguato di organi, di ottimizzare ed annullare potenzialmente il rischio prognostico post-trapianto legato al MELD [115-122].

b) L'uso di fegati marginali su riceventi ad alto MELD aumenta la mortalità post-trapianto in modo significativo. Diversi studi suggeriscono quindi la necessità di un opportuno *match* tra caratteristiche del donatore e del ricevente [123-125].

c) L'impatto di un *match* donatore-ricevente inadeguato non incide solo sulla sopravvivenza, ma ha anche sui giorni di degenza ospedaliera e quindi sui costi [126,127].

d) Esiste una percentuale importante di pazienti in lista d'attesa (circa il 30%) la cui necessità di trapianto non è descritta dal MELD. Si tratta principalmente dei pazienti con epatocarcinoma ma anche con altre numerose patologie (tabella I). I tentativi di aggiustare arbitrariamente il punteggio MELD per queste eccezioni si sono dimostrati poco efficaci [117,125].

e) La percentuale di pazienti con MELD ≥ 20 e quindi ad elevata mortalità in lista d'attesa è limitata (10-30%) [113-116]. Esiste, quindi, la possibilità controllare e gestire in modo più efficace l'allocazione dei *graft* per questi pazienti.

f) Diversi studi hanno dimostrato una significativa variabilità tra laboratori diversi delle variabili ematochimiche incluse nel punteggio MELD. La più problematica è l'INR che dà risultati diversi in dipendenza del reagente usato. Trotter et al. [128,129], hanno dimostrato che il punteggio MELD può variare anche del 20% per tale motivo. Altri autori [117,118] hanno puntualizzato che le misure della creatinina possono essere falsate verso il basso da alti livelli di bilirubina.

Tabella I. Eccezioni al MELD

Eccezioni al MELD
Epatocarcinoma
Ascite con MELD basso
Encefalopatia con MELD basso
Fegato policistico
Sanguinamento gastrointestinale con MELD basso
Sdr epatopolmonare
Sdr portopolmonare
Sdr Budd Chiari
Prurito
Iperossaluria primitiva
Amiloidosi
Fibrosi cistica
Colangiocarcinoma
Colangite
<i>Small-for-size sdr</i>
Emorragia teleangectasia ereditaria
Tumore insolito
Sdr metabolica insolita

FASE 4: IL CONCETTO DI “TRANSPLANT BENEFIT”

Il concetto di “*transplant benefit*” è stato introdotto per la prima volta nell’ambito del trapianto renale per confrontare *l’outcome* dei pazienti sottoposti a trapianto con quello dei pazienti in dialisi in attesa di trapianto o addirittura non ancora in lista d’attesa (Wolfe RA, NEJM 1999). In un sistema come quello del trapianto di rene, in cui l’accesso al trapianto si basa sull’anzianità di lista piuttosto che sulla gravità della malattia, l’efficacia di questo *endpoint* risulta piuttosto immediata ed eclatante: infatti sono proprio i pazienti più gravi, cioè a maggior rischio di morte, a trarre maggior beneficio dal trapianto.

Il vantaggio del *survival benefit* come misura di efficacia del trapianto risiede nella sua capacità di tener conto contemporaneamente sia dell’outcome post trapianto che di quello pre-trapianto, in quanto si basa su un confronto (in termini di rapporto o di differenza) tra la mortalità-spettanza di vita post e pre-trapianto.

Nell’ambito del trapianto di fegato in cui, come abbiamo visto, ci si è concentrati inizialmente solo sui risultati post – trapianto mediante un rigida politica di selezione dei pazienti, e successivamente principalmente sulla gravità dei pazienti in lista d’attesa a rischio di dropout, l’introduzione del concetto di “*transplant benefit*” ha acceso ulteriormente il dibattito internazionale su quale sia la migliore politica di allocazione / prioritizzazione da adottare per i pazienti in lista d’attesa per trapianto di fegato (Merion et al, Am J transpl 2005). Il lavoro di Merion per la prima volta ha infatti dimostrato in modo incontrovertibile che il beneficio a breve termine del trapianto di fegato è concentrato principalmente nei pazienti a MELD più avanzato (>18), perché è in tale categoria di pazienti che il trapianto, pur essendo leggermente meno performante in termini di risultati post trapianto, è in grado tuttavia di salvare pazienti ad elevato rischio di morte entro tre mesi. Questo concetto è piuttosto rivoluzionario nel contesto del trapianto di fegato perché smonta una volta per tutte l’idea di una potenziale futilità del trapianto nei pazienti “too sick”, mentre addirittura afferma la potenziale dannosità del trapianto stesso nei pazienti con cirrosi ben compensata (MELD < 18). Addirittura, recenti lavori hanno dimostrato che il vero match sbagliato tra

donatore e ricevente (Schaubel, Am J Transpl 2008; Volk M, Gastroenterology 2008) non è quello tra donatore marginale e ricevente grave, poiché in tale situazione il beneficio del trapianto è comunque molto elevato, bensì quello tra donatore marginale e paziente con un MELD basso, perché in questi ultimi pazienti il rischio di mortalità a breve termine intrinseco alla procedura chirurgica trapiantologica supera significativamente il rischio di morte legato alla epatopatia di base. Il particolare concetto di “*transplant benefit*” a breve termine (follow up = 1 anno) introdotto da Merino ha tuttavia tre limiti principali:

- Considera solo il *follow-up* a breve termine dei pazienti (1 anno), non valutando quindi i possibili vantaggi o svantaggi del trapianto a medio lungo termine. E' possibile infatti, che un trapianto che risulta dannoso a breve termine per un paziente con basso MELD, a lungo termine conferisca invece un significativo guadagno in termini di spettanza di vita.
- E' un *endpoint* specifico per i pazienti classificati secondo il MELD, mentre non tiene conto delle eccezioni al MELD (Tabella I) che costituiscono circa il 30% dei pazienti in lista d'attesa per trapianto.
- Vi potrebbe essere un *bias* di selezione nel confronto tra le coorti di pazienti trapiantati e quelli in attesa di trapianto anche quando abbinati in base al MELD.

IL SISTEMA TRAPIANTI ITALIANO

Cenni storici.

Il trapianto nacque in Italia intorno al 1970 ad opera di tre scuole chirurgiche: Stefanini a Roma, Malan a Milano, Confortini a Verona che in quell'epoca effettuarono i primi trapianti di rene da cadavere. Nel 1973 la Regione Lombardia identificò con propria legge il Centro di Riferimento della Lombardia nel Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti dell'Ospedale Maggiore di Milano [38,130,131]. Il Centro aveva, infatti, sviluppato una competenza nell'ambito dell'immunologia e, non disponendo di propri pazienti, poteva considerarsi al di sopra delle parti e quindi capace di scelte obiettive. L'attività si sviluppò lentamente nel Paese su base locale, con alcuni inconvenienti che divennero ben presto macroscopici:

- a) i pazienti si iscrivevano a più liste d'attesa;
- b) i criteri di assegnazione degli organi erano diversi;
- c) chi allocava gli organi era lo stesso che li prelevava e li trapiantava, e che si poneva quindi nella duplice funzione di controllore ed operatore;
- d) i pazienti più difficili (urgenti, iperimmunizzati, bambini piccoli) risultavano praticamente intrapiantabili per la piccola dimensione del pool di organi disponibili.

Rendendosi conto di questi inconvenienti e guardando all'esperienza di altri paesi avanzati, i professori Malan, Confortini e Sirchia diedero vita nel 1974 ad un programma collaborativo tra Lombardia e Veneto e fu formalizzata, nel 1976, un'associazione di operatori del prelievo e del trapianto che prese il nome di Nord Italia Transplant (NITp). Quindi all'associazione di persone fece seguito ben presto una serie di atti regionali che diedero al NITp una struttura istituzionale. Nel 1976 fu anche formalizzata la convenzione tra la Regione Veneto e l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano per l'utilizzo del Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, che divenne pertanto il primo Centro Interregionale di Riferimento (CIR) italiano e, come tale, riconosciuto dal Ministero della Sanità; successivamente sono seguite le convenzioni con la provincia Autonoma di

Trento (1978), con il Friuli-Venezia Giulia (1979), con la Liguria (1985) ed infine con le Marche (1989). Tale modello di sviluppo è stato esteso a livello nazionale.

Il Sistema Nazionale Trapianti può essere immaginato come una struttura piramidale al cui vertice si pone il Centro Nazionale Trapianti (CNT) che ha sede a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità. Il CNT, creato con la legge n. 91 del 1999, raccoglie i dati dei pazienti in lista d'attesa provenienti da ASL, Centri Regionali ed Interregionali: mantiene cioè un quadro aggiornato a livello nazionale delle richieste di organi e dei donatori disponibili. Tra le sue funzioni anche quella di definire linee guida per i Centri di Trapianto (CT) e controllare il loro operato. Assegna gli organi nei casi di urgenze e di programmi definiti a livello nazionale come pure di trapianti per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale (figura n. 1). Nel caso di trapianti sui minori, ad esempio, i pazienti in lista d'attesa pur registrandosi in Centri Regionali entrano a far parte di un'unica lista gestita a livello nazionale [38].

Al secondo livello si collocano tre organizzazioni di coordinamento interregionale (CIR) che con la loro attività coprono l'intero territorio nazionale. Le tre organizzazioni sono: l'AIRT (Associazione Interregionale Trapianti) che comprende le regioni Piemonte, Valle d'Aosta, Toscana, Emilia Romagna, Puglia e la Provincia Autonoma di Bolzano, il NITp (Nord Italia Transplant program), che comprende le regioni (Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Marche, Veneto e la Provincia Autonoma di Trento, l'OCST (Organizzazione Centro Sud Trapianti) che comprende le regioni Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Lazio, Molise, Sardegna, Sicilia ed Umbria (figura n. 2).

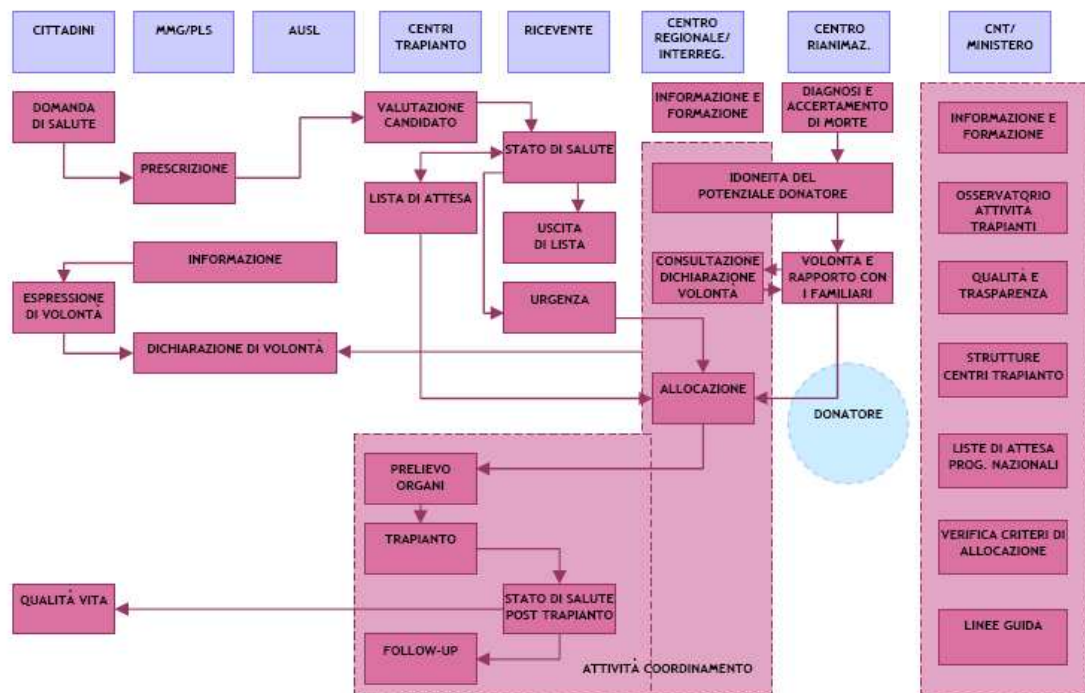


Figura n. 1. Il processo di donazione e trapianto in Italia.

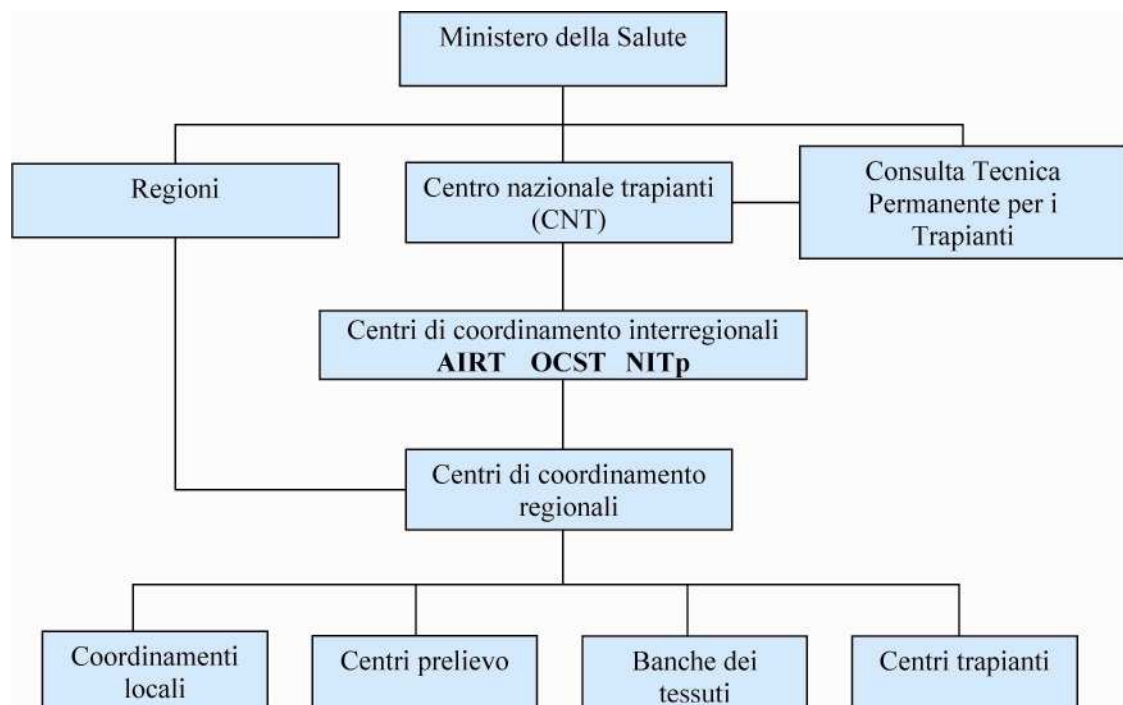


Figura n. 2. Organizzazione del Sistema Trapianti italiano.

NITp.

Il NITp, nato nel 1972, è storicamente la prima organizzazione italiana e si basa sulle convenzioni tra diverse Regioni. Comprende un'area di circa 19 milioni di abitanti in Lombardia, Veneto, Trentino, Friuli-Venezia Giulia, Liguria e Marche [132]. Nella sua area operano:

- oltre 80 Ospedali di prelievo;
- 42 Unità di trapianto (15 di rene, 5 di rene-pancreas, 9 di fegato, 6 di cuore, 2 di cuore-polmoni e 5 di polmoni) localizzate in 16 Ospedali;
- 5 Coordinamenti Regionali e uno della Provincia Autonoma di Trento
- Un Centro Interregionale di Riferimento a cui le Regioni hanno demandato le seguenti funzioni: gestione delle liste d'attesa per i vari organi, tipizzazione del donatore e prove di compatibilità, allogazione degli organi, coordinamento dei trasporti, raccolta dei dati del donatore e del paziente prima e dopo il trapianto.

Quale terzo livello del Sistema Nazionale Trapianti troviamo i Centri Regionali Trapianti (CRT) i quali gestiscono, all'interno del proprio territorio, le liste d'attesa ed i rapporti con i centri periferici, le donazioni d'organo, i rapporti con le rianimazioni del territorio, i prelievi, i trapianti ed i rapporti con i CT, le allocazioni degli organi per i programmi di trapianto attivi in regione, i rapporti con i CIR e con il CNT .

La struttura più inserita nel territorio con sede in ogni Azienda Sanitaria è il Coordinamento Locale che si avvale di medici competenti nel processo di identificazione e mantenimento del potenziale donatore, con il compito di seguire le fasi del processo di donazione tra cui il rapporto con le famiglie dei donatori, l'espletamento di tutte le procedure connesse al prelievo e la trasmissione al Centro Regionale dei dati relativi ai potenziali donatori.

Il Centro Regionale Trapianti Veneto

Il CRT Veneto viene costituito nella Regione Veneto in attuazione della Legge Nazionale n. 91/99. Lo scopo è quello di realizzare ed organizzare a livello regionale un moderno sistema trapiantologico in grado di fornire adeguate risposte ai bisogni della popolazione, secondo principi di equità ed eticità, criteri di omogeneità gestionale e di sinergia e regole di economicità.

Successivamente per delibera della Giunta Regionale è stato istituito il Sistema Regionale Trapianti Veneto (SRT), quale sistema funzionale ad alta integrazione al fine di meglio realizzare gli obiettivi definiti dal Sistema Sanitario Nazionale e dal CNT, accorpando organicamente tutte le attività che riguardano il trapianto di organi, tessuti e cellule [130].

Fulcro di tutto il sistema è il CRT Veneto, "struttura *service*" per tutti gli altri nodi della rete (figura n. 3).

I suoi principali compiti comprendono:

- promuovere e coordinare il monitoraggio dei potenziali donatori nelle strutture sanitarie territoriali;
- incentivare le attività di prelievo di organi nella Regione Veneto;
- curare la raccolta di dati statistici relativi alle attività di prelievo e di trapianto di organi, nonché fornire la restituzione dei risultati di tali attività agli organi istituzionali, alle associazioni di volontariato ed al singolo cittadino;
- promuovere e coordinare, anche in collaborazione con strutture pubbliche e private ed enti di volontariato, attività di informazione, educazione sanitaria e crescita culturale in materia di donazione di organi nella popolazione e nel personale sanitario coinvolto.

Diversamente ai programmi collaborativi che reggono le organizzazioni AIRT ed OCST, il CRT Veneto ha delegato con apposita convenzione al NITp le seguenti funzioni:

- gestire le liste d'attesa dei candidati al trapianto,
- eseguire le indagini immunologiche pre-trapianto sui pazienti candidati;

- accentrare le segnalazioni dei potenziali donatori afferenti da tutta l'area di competenza (per verificarne l'idoneità, tipizzare il donatore, eseguire prove di compatibilità, allocare gli organi secondo criteri predefiniti di equità e trasparenza in base a regole definite e condivise);
- coordinare l'organizzazione del trasporto di organi e di équipe di prelievo e di trapianto.

I 23 Coordinamenti Locali delle Aziende ULSS e delle Aziende Ospedaliere Venete, articolati in 7 aree vaste che coincidono sostanzialmente con i 7 Capoluoghi di provincia del Veneto, hanno la responsabilità in collaborazione con il CRT, CIR , personale delle Terapie Intensive e altre Unità Operative del proprio ospedale, riguardo

- il monitoraggio dei decessi ospedalieri e dei cerebrolesi;
- l'accertamento la morte;
- l'identificazione degli organi;
- il mantenimento del donatore a cuore battente;
- la valutazione dell'idoneità del donatore e dell'organo;

ed assicurano l'immediata comunicazione dei dati relativi al donatore, al CRT e al NITp al fine della assegnazione degli organi.

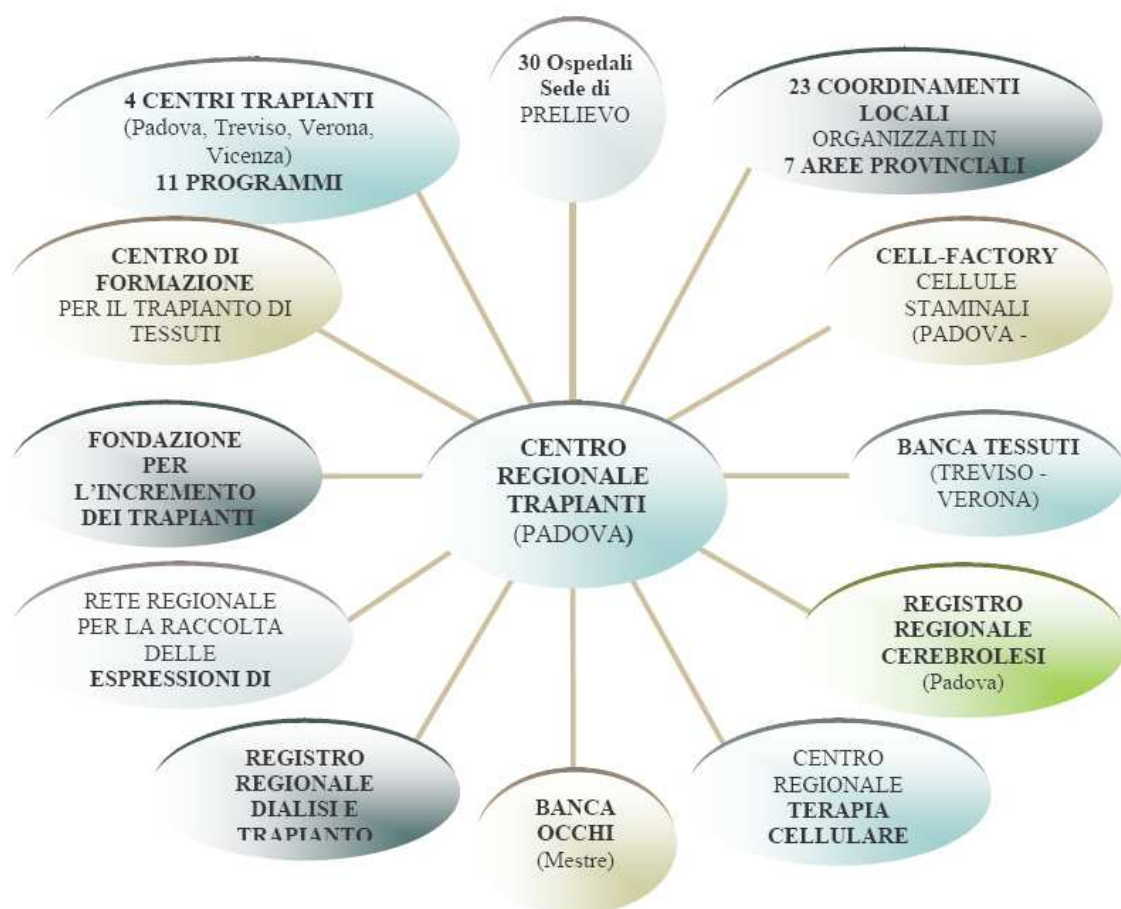


Figura n. 3. Sistema Regionale Trapianti Veneto.

Linee Guida Nazionali per la gestione delle liste di attesa e l'assegnazione degli organi per trapianto di fegato da donatore cadavere

Le linee guida nazionali hanno l'obiettivo di semplificare e rendere più oggettivo l'iter procedurale in ambito nazionale, senza diminuire la capacità decisionale di ogni professionista che rimane la sola figura cui spetta, dopo attenta valutazione del singolo caso, il compito di decidere la soluzione migliore da adottare [38,130-132].

Responsabilità del reperimento di organi

Ogni Regione o aggregazione interregionale:

- è responsabile del reperimento nel proprio ambito territoriale degli organi per i pazienti iscritti nella lista d'attesa;
- deve garantire un numero di organi idonei pari ad almeno il 50% dei pazienti iscritti nei propri CT e gestire le liste in modo che il numero di pazienti iscritti non superi, indicativamente, il doppio del numero dei pazienti trapiantati nel territorio regionale o interregionale;
- al fine di ottimizzare l'utilizzo degli organi disponibili, deve favorire le collaborazioni per la divisione del fegato da trapiantare in due riceventi.

Gestione delle liste d'attesa

- Ogni paziente può iscriversi in un solo CT del territorio nazionale di sua libera scelta.
- Ciascun CT deve trasmettere in tempo reale al proprio CRT/CIR ogni nuovo inserimento o cancellazione di paziente nonché qualsiasi aggiornamento clinico di rilievo dei pazienti già in lista ed ha l'obbligo di indicare per ogni paziente lo status clinico.
- Al fine di garantire la massima utilizzazione degli organi disponibili ogni CT dovrebbe avere una adeguata ripartizione di pazienti per ogni gruppo sanguigno e per lo status clinico secondo la classificazione UNOS.

Tabella II. UNOS STATUS

<i>UNOS Status</i>	<i>Variabili</i>
Status 1	<p>Paziente per il quale viene segnalata richiesta urgente di trapianto:</p> <ul style="list-style-type: none"> -epatite fulminante -trauma epatico con insufficienza acuta - insufficienza epatica acuta in malattia di Wilson -PNF entro 10 giorni dal trapianto -Trombosi dell'arteria epatica entro 15 giorni dal trapianto
Status 2 A	<p>Paziente per il quale può essere richiesto un regime di anticipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -punteggio CTP ≥ 10, paziente ospedalizzato in trattamento intensivo, con prognosi quod vitam < 7 giorni, con: <ul style="list-style-type: none"> -emorragia da varici esofagee o gastriche -sdr epatorenale -peritonite batterica spontanea -ascite refrattaria -encefalopatia di grado III o IV
Status 2 B	<ul style="list-style-type: none"> -punteggio CTP ≥ 10 o ≥ 7 associato a <ul style="list-style-type: none"> -emorragia da varici esofagee o gastriche -controindicazione o fallimento di procedura endoscopica/radiologica/chirurgica -sdr epatorenale -peritonite batterica spontanea -ascite refrattaria -encefalopatia di grado III o IV -trombosi portale totale -neoplasie con progressione della malattia negli ultimi 3 mesi, multifocalità delle lesioni -procedura temporanea funzionante
Status 3	<ul style="list-style-type: none"> -punteggio CTP ≥ 7 (criterio minimo per inserimento in lista)

- Ogni CT ha l'obbligo di attuare, per i pazienti in gravi condizioni cliniche che rientrano nei criteri di urgenza definiti in ambito nazionale (Status 1), le relative procedure operative per fronteggiare lo stato di urgenza. Per quelli che non rientrano nei criteri di urgenza ma che presentano gravi condizioni cliniche (Status 2A) può richiedere un organo in regime di anticipo.
- L'iscrizione dei riceventi pediatrici nella lista di attesa unica nazionale viene effettuata dal CIR I a cui afferisce il CT.

Criteri di offerta e scambio degli organi prelevati

Tutti i fegati disponibili nei CIR sono prioritariamente considerati per eventuali urgenze definite in base ad accordi di carattere nazionale.

Criteri di assegnazione

- A ciascun CRT o CIR viene consentito l'impiego di un proprio algoritmo di assegnazione che viene trasmesso al CNT il quale ne verifica la applicazione.
- I criteri di assegnazione pur potendo essere diversi tra le varie regioni o aggregazioni interregionali, si riferiscono a principi comuni, condivisi e scientificamente validi, trasparenti e documentabili ad ogni interessato che ne faccia richiesta.

In figura n. 4 viene presentato in modo semplificato il modello di allocazione italiano rapportato al corrispondente modello negli USA.

Vengono individuate 5 modalità diverse di assegnazione degli organi disponibili:

1. in elezione
2. in regime di urgenza
3. in regime di anticipo
4. in restituzione
5. in eccedenza

Organi in elezione. Ogni CRT o CIR assegna l'organo disponibile secondo il proprio algoritmo regionale o dell'aggregazione interregionale tenendo conto prioritariamente dei seguenti parametri: identità/compatibilità di gruppo sanguigno, status del paziente, parametri antropometrici, tempo in lista d'attesa.

A parità di status, il tempo in lista d'attesa condiziona la priorità all'intervento. Resta tuttavia al CT la decisione ultima sulla scelta del paziente da trapiantare. In tutti i casi la scelta si deve basare su principi trasparenti e di buona pratica clinica.

Organi in urgenza. Ogni CT ha l'obbligo di segnalare le richieste di organi in regime di urgenza al proprio CRT e questi al CIR che estenderà la richiesta in ambito nazionale e/o internazionale.

Organi in anticipo. Ogni CT può inoltrare richiesta di organi in regime di anticipo al proprio CRT e questi al proprio CIR che può estendere la richiesta in ambito nazionale.

Organi in restituzione. Gli organi ceduti in regime di urgenza o di anticipo devono essere restituiti.

Organi in eccedenza. Ogni CRT, in presenza di organi eccedenti, deve darne immediata comunicazione al CIR della propria aggregazione interregionale che provvederà all'assegnazione degli organi prioritariamente nell'ambito della propria area interregionale ed eventualmente in ambito nazionale. Gli organi ceduti in eccedenza non vengono restituiti.

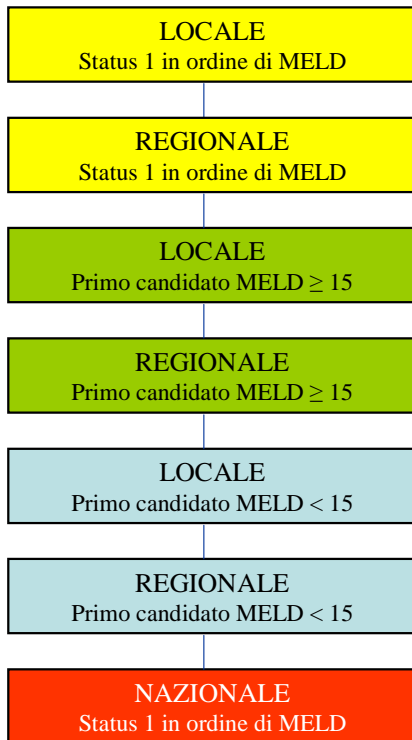
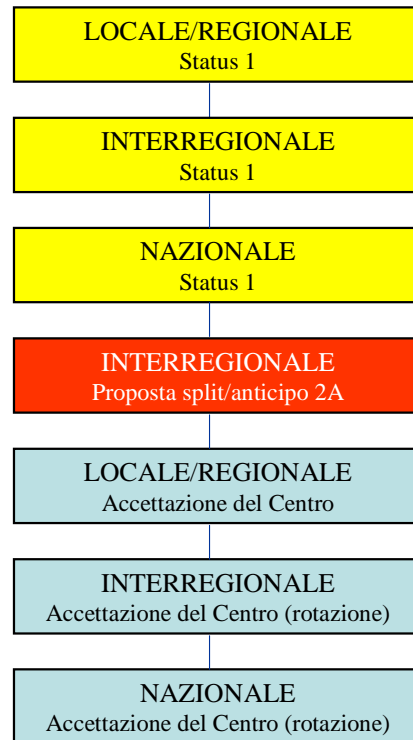
MODELLO USA DI ALLOCAZIONEMODELLO ITALIANO DI ALLOCAZIONE

Figura n. 4. Modelli di allocazione

LA CARENZA DELLE DONAZIONI NELLA REALTA' ITALIANA

Alla progressiva evoluzione in ambito clinico, grazie agli entusiasmanti progressi fatti registrare in ambito chirurgico, farmacologico ed anestesiologicalo fa da controaltare il sempre più attuale problema della carenza delle donazioni.

Al 30 novembre 2008, sono 1544 i pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato a fronte di 1554 nuovi iscritti in lista per malattia epatica terminale [38].

Nonostante negli ultimi anni si sia assistito ad una stabilizzazione del numero delle donazioni (figura n. 5), e di conseguenza dei trapianti di fegato (figura n. 6), e addirittura nel corso dell'ultimo anno ad una riduzione del 14% delle donazioni, l'afferenza ai vari centri di trapianto di pazienti affetti da epatopatia cronica che necessitano di una terapia sostitutiva è sempre maggiore.

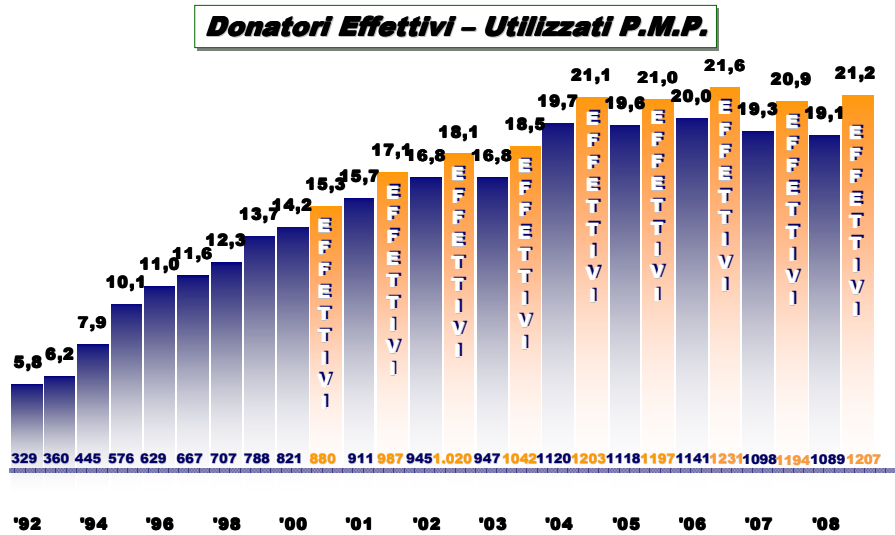
Quello che oggi si realizza si può configurare come la *sindrome del Titanic*: poche scialuppe disponibili per troppi passeggeri.

A fronte dell'enorme impegno clinico - organizzativo, il numero di donatori disponibili non è ancora sufficiente a coprire il numero di nuovi pazienti che ogni anno afferisce alle liste d'attesa.

La conseguenza di questa triste realtà è rappresentata da un incremento della mortalità in lista di pazienti in attesa di ricevere il trapianto [39-42].

*Dati preliminari al 30 novembre 2008

Donatori utilizzati ed effettivi- Anni 1992/2008*

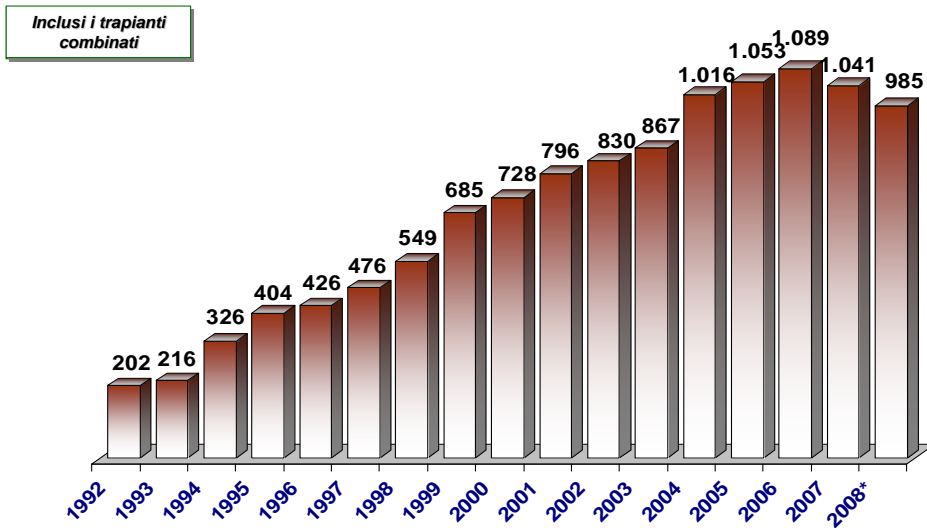


Fonte dati: Dati Reports CIR

Figura n. 5 Donatori utilizzati dal '92 ad oggi. Dati preliminari al 30 Novembre 2008 forniti dal Centro Nazionale Trapianti

*Dati preliminari al 30 novembre 2008

Trapianti di FEGATO – Anni 1992/2008*



Fonte dati: Dati Reports CIR

Figura n. 6 Numero di trapianti di fegato eseguiti in Italia dal 1992 al 30 Novembre 2008. Dati forniti dal Centro Nazionale Trapianti

IL TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE (LDLT)

L'attività dei trapianti di fegato da donatore vivente inizia con Raia nel 1988 negli Stati Uniti col chiaro intento di poter in parte risolvere il problema della carenza di donatori e, conseguentemente, ridurre l'incidenza della mortalità in lista d'attesa per trapianto. Il programma era inizialmente rivolto esclusivamente ad una popolazione pediatrica anche per la maggior semplicità di eseguire la resezione di una porzione del fegato di sinistra da impiantare nel piccolo ricevente [53].

Il 2 Novembre del 1993 il Gruppo di Shinshu eseguì con successo, per la prima volta, un trapianto di fegato da donatore vivente tra due adulti. La paziente, una donna di 53 anni affetta da cirrosi biliare primitiva, ricevette il lobo epatico destro dal proprio figlio. Il numero di trapianti di fegato da donatore vivente eseguiti tra adulti, da allora, aumentò in maniera esponenziale negli anni successivi e venne in parte frenato dalla notizia di due decessi, tra i donatori, fatti registrare nel 2001 e 2002. Dal Giugno del 2002 i trapianti di fegato da donatore vivente tra adulti eseguiti in Europa, riportati nel Registro Europeo dei Trapianti di Fegato (*European Liver Transplantation Registry - ELTR*) erano 433 con una *graft e patient survival* del 65% e 68% rispettivamente. Negli Stati Uniti sono stati eseguiti 731 trapianti fra adulti dall'Ottobre del 2001 con una *graft survival* del 61%. Ma il maggior contributo all'attività trapiantologica epatica da vivente è stato fornito, senza ombra di dubbio, dalla scuola giapponese e da K. Tanaka, a Kioto, in particolare. Anche in Giappone le prime esperienze di trapianto di fegato da donatore vivente furono rivolte ai piccoli riceventi pediatrici. Tali esperienze hanno consentito l'affinamento di tecniche microchirurgiche volte a ridurre al minimo le temibili complicanze legate alla trombosi dell'arteria epatica. Come riportato dalla *Japanese Liver Transplantation Society*, dalla fine del 2002 ad oggi, sono stati eseguiti 1063 trapianti di fegato da donatore vivente tra adulti [55-57].

In Italia il primo trapianto di fegato da donatore vivente fu eseguito a Padova il 22 ottobre 1997, proprio nel nostro centro dall'quipe diretta dal Prof. D. D'Amico. Il ricevente era un bambino croato di 11 anni affetto da epatoblastoma multifocale non resecabile. La finestra terapeutica chirurgica in questi pazienti è particolarmente ristretta, pertanto, la possibilità di un trapianto di fegato da donatore vivente, offre il vantaggio di programmare la data dell'intervento che rappresenta, probabilmente, l'unica opzione terapeutica. La porzione di fegato per il trapianto fu donata dal padre dopo un'autorizzazione speciale fatta pervenire dal Ministero della Sanità in un'epoca in cui, in Italia, il trapianto di fegato non era ancora regolato da leggi.

Anche per il *LDLT*, come per lo *split*, la base di partenza fisiopatologica e anatomica è rappresentata dalla capacità rigenerativa del parenchima epatico e dalla possibilità di poterlo suddividere in due emisistemi assolutamente autonomi e funzionanti.

Una condizione assolutamente essenziale è rappresentata dall'estremo rispetto del donatore (*donor safety*) nel chiaro intento di ridurre al minimo la comparsa di complicanze. Tre sono i decessi fatti registrare negli Stati Uniti su oltre 1300 trapianti di fegato da donatore vivente eseguiti tra adulti. Due si sono verificati entro il primo mese dal trapianto e pertanto correlati alla procedura chirurgica: un donatore deceduto per una complicanza in seguito ad una polmonite *ab ingestis*, un altro donatore deceduto in seguito a sepsi. Il terzo donatore morto suicida a 23 mesi dal trapianto. Nel resto del mondo altri decessi sono stati riportati in Europa e in Asia, ma il numero esatto è tuttora sconosciuto. La mortalità globale tra i donatori è pari allo 0,15%. Vi sono poi una serie di complicanze riportate in letteratura e che oscillano tra lo 0% e il 67% e che comprendono le complicanze biliari (stenosi e *leak*, 0%-7%), le complicanze addominali (infezioni di ferita, occlusione intestinale, laparocèle, 9%-19%).

IL TRAPIANTO DA VIVENTE NELL'ERA DEL MELD E DEL TRANSPLANT BENEFIT: UN RUOLO IN EVOLUZIONE?

Il trapianto di fegato da donatore vivente si diffonde in occidente alla fine degli anni novanta e quindi nell'era pre - MELD. In quest'epoca caratterizzata dall'emergere del problema del *dropout* causato dai lunghi tempi di attesa in lista (per mancanza di un criterio di priorità oggettivo ed in grado di selezionare i pazienti più gravi), il LDLT si propone come soluzione terapeutica alternativa finalizzata principalmente a ridurre questi tempi di attesa e quindi il rischio di *dropout* in particolar modo per i pazienti affetti da epatocarcinoma (Sarasin FP, et al. Hepatology 2001).

In questa fase pertanto le indicazioni al LDLT sono tassativamente le stesse del trapianto da cadavere, anche in Italia (Tabella III).

L'avvento del MELD e del concetto di *transplant benefit* hanno tuttavia spostato l'attenzione dal tempo di attesa in lista alla gravità della malattia epatica di base. Il trapianto di fegato è divenuta la soluzione terapeutica ideale per i pazienti ad elevato rischio di mortalità a breve termine. Questa categoria di pazienti viene prioritizzata in lista e quindi i suoi tempi di attesa sono troppo brevi per prendere in considerazione l'ipotesi di un LDLT.

Ecco quindi che stiamo assistendo ad un ridimensionamento del ruolo del trapianto da vivente a possibile soluzione terapeutica per i pazienti a MELD intermedio e quindi con prospettive di lunga attesa prima del trapianto. Questo ruolo contrasta tuttavia con il concetto di benefit, poiché si sottopongono il ricevente ed il donatore ad un certo rischio di mortalità e morbilità in assenza di un forte indicazione trapiantologica.

In questa nuova era del MELD e del transplant benefit possiamo affermare una crisi di identità del LDLT nei paesi occidentali.

Al contrario si aprono nuove prospettive per l'utilizzo di questa soluzione terapeutica per pazienti con indicazioni estese e non comunemente accettate nel trapianto da cadavere (Tabelle IV). Tali indicazioni concordano tuttavia con il concetto di transplant benefit, visto che il guadagno in termini di spettanza di vita

garantito dal LDLT è notevole anche se il tasso di sopravvivenza a 5 anni è magari inferiore al cut-off comunemente accettato nel trapianto da cadavere del 50% (Figura 7). Tali indicazioni avanzate tuttavia sollevano notevoli problematiche etiche che saranno in parte oggetto di questo lavoro.

Tabella III. Indicazioni al trapianto di fegato da donatore vivente secondo l'Associazione Italiana Studio Fegato.

Commissione A.I.S.F. sul Trapianto di Fegato

INDICAZIONI AL TRAPIANTO DA DONATORE VIVENTE:

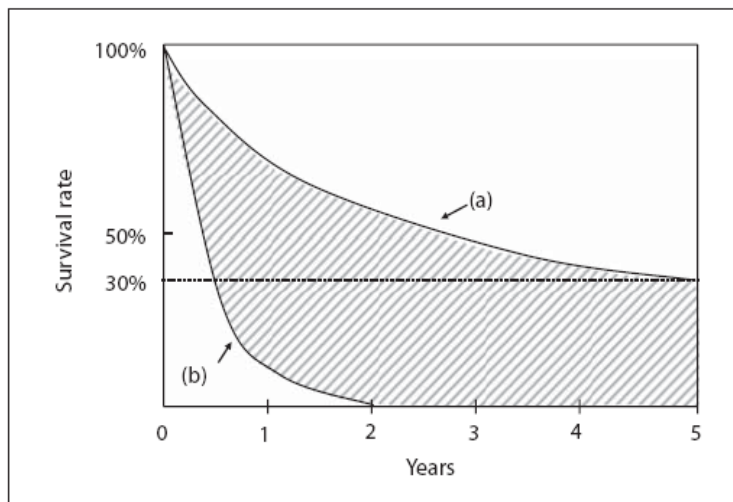
- LDLT tra adulti deve essere offerto solo a pazienti idonei al trapianto da cadavere
- I pazienti devono essere già in lista d'attesa per trapianto da cadavere
- Gli stadi UNOS 1 e 2a sono una controindicazione al LDLT
- E' discutibile l'appropriatezza dello stadio UNOS 3 (ad eccezione degli HCC)
- L'estensione delle indicazioni per il LDLT attualmente non è giustificabile

Tabella IV. Potenziali "indicazioni avanzate" per il trapianto da vivente.

Epatocarcinoma avanzato
Metastasi epatiche
Epatite acuta su cronica
UNOS 1-2a
Pazienti stranieri
Re-trapianto per HCV
Pazienti HIV

“BENEFIT” DEL LDLT = GUADAGNO IN SPETTANZA DI VITA

Il beneficio del LDLT si apprezza meglio in termini di guadagno in aspettanza di vita (correlata all'età del paziente ed alle alternative terapeutiche) piuttosto che in termini di tasso di sopravvivenza.



Lee HS. Dig Dis 2007; 25: 296

Figura n. 7. Il concetto di “*transplant benefit*” nel trapianto da donatore vivente.

SCOPO DELLO STUDIO

Il trapianto di fegato è una procedura estremamente complessa, che coinvolge molteplici figure professionali e che è gravata da una importante morbilità e mortalità a breve termine. Ancora più rilevante è che esso si fonda su una risorsa limitata di donazioni da cadavere o sulla donazione da parte di un individuo sano. L'adozione di questa soluzione terapeutica, pertanto, deve essere accompagnata da un adeguato rapporto rischio/beneficio.

La scienza dell'allocazione degli organi è in continua evoluzione come dimostrato dalle recenti introduzioni del punteggio MELD e del concetto di *transplant benefit*.

Il processo decisionale che porta alla allocazione di un particolare organo da donatore cadavere o da donatore vivente ad uno specifico ricevente, è estremamente complesso e fortemente influenzato da problematiche etiche.

Queste riguardano molteplici aspetti:

- a) La scelta dell'*endpoint* principale di *outcome* da utilizzare per valutare l'efficacia del processo trapiantologico: si può decidere, infatti, di privilegiare i risultati post trapianto od il *benefit* del trapianto (principio di utilità per la popolazione) oppure di privilegiare la necessità individuale (principio della giustizia individuale).
- b) Il peso etico di aver avuto già altre chances trapiantologiche (peso etico del re-trapianto precoce o tardivo).
- c) La possibilità di usare il trapianto di fegato, che si basa su risorse limitate, anche per "indicazioni allargate".
- d) Il danno potenziale al resto della lista d'attesa ogniqualvolta si assegna un organo, specie se con indicazioni allargate.
- e) Il rischio di mortalità e morbilità del donatore di fegato da vivente.

Le problematiche etiche, pur influenzando in modo determinante le decisioni terapeutiche, sono difficilmente oggettivabili e quantificabili e quindi male si sposano con i normali criteri scientifici e clinici.

Questi molteplici aspetti etici, infatti, non sono mai stati enunciati in modo dettagliato, né si è tentata una loro quantificazione e descrizione organica.

Questo studio ha due scopi principali:

1. Descrivere in modo dettagliato i principi etici che intervengono nel trapianto di fegato cercando di “rappresentare” in modo efficace il potenziale equilibrio realizzabile tra gli stessi principi.
2. Partendo dall’ipotesi di uno specifico equilibrio etico, questo studio si propone di costruire un modello matematico decisionale in grado di oggettivare e quantificare gli elementi etici che intervengono nell’allocazione degli organi. Tale modello potrebbe essere utilizzato per guidare in modo scientificamente ed eticamente rigoroso il complesso iter decisionale che interviene nelle diverse fasi del processo trapiantologico (indicazione all’inserimento in lista d’attesa, scelta tra il trapianto da cadavere e quello da vivente, indicazioni allargate, allocazione e prioritizzazione).

MATERIALI E METODI

RAPPRESENTAZIONE DELL'EQUILIBRIO ETICO NEL TRAPIANTO DI FEGATO

Nel trapianto di fegato esiste un delicato equilibrio tra alcuni principi etici fondamentali. Abbiamo cercato di rappresentare questo fragile ma determinante equilibrio attraverso l'immagine di un triangolo con all'interno dei vettori, che a nostro avviso ben si adatta a questo scopo (Figura n. 8).

Al vertice del triangolo vi è il *transplant benefit*, un concetto che si sta fortemente affermando nella comunità trapiantologica epatica. Esso non è altro che la differenza tra la curva di sopravvivenza ottenuta con il trapianto e quella ottenuta in assenza di trapianto (Figura n. 7) e può essere espresso in termini di anni di vita guadagnati. Il concetto di benefit può inoltre tenere conto della qualità di vita correggendo gli anni di vita globali con opportuni fattori di correzione desunti dalla letteratura.

Agli altri due vertici del triangolo vi sono le due forze che si contrappongono al beneficio del trapianto e che sono il danno al donatore, nel caso del trapianto da donatore vivente, ed il danno alla lista d'attesa principalmente nel trapianto da cadavere. E' evidente che se il danno al donatore stimato è elevato le forze spingono verso un trapianto da cadavere; se invece vi è un forte danno alla lista (perché ad esempio la lista d'attesa è numerosa e/o con una elevata percentuale di pazienti con MELD>20) si tenderà di favorire un trapianto da vivente; infine, se entrambi le componenti di danno non sono controbilanciate da un adeguato beneficio, si propenderà per una terapia non trapiantologica.

TRANSPLANT BENEFIT

Il concetto di *transplant benefit* è particolarmente importante e la sua peculiarità è quella di dare importanza non al valore assoluto della sopravvivenza post-trapianto, bensì all'area tra le due curve di sopravvivenza di chi riceve e chi non riceve il trapianto. Tale concetto, quindi, intrinsecamente attribuisce un peso

rilevante sia alle alternative terapeutiche disponibili, che all'età del paziente. In figura n. 9 sono descritti due casi clinici: il primo caso è quello di un paziente giovane (40 anni), affetto da epatocarcinoma al di fuori dei normali criteri di trapiantabilità (sopravvivenza a 5 anni del 60%); l'assenza di valide alternative terapeutiche rende il *benefit* estremamente elevato (8 anni). Il secondo caso (Figura n. 9B), è quello di un paziente anziano (65 anni) che rispetta le indicazioni tradizionali al trapianto (sopravvivenza a 5 anni 70%), ma per cui esiste una valida alternativa terapeutica quale la resezione. In questo paziente il beneficio del trapianto è significativamente minore (4 anni) e probabilmente la soluzione terapeutica migliore è la resezione.

L'impatto etico del concetto di beneficio del trapianto è potenzialmente assai rilevante, poiché in base a tale principio anche pazienti al di fuori delle normali indicazioni possono essere arruolati come potenziali candidati al trapianto.

L'EQUILIBRIO ETICO NEL TRAPIANTO DI FEGATO

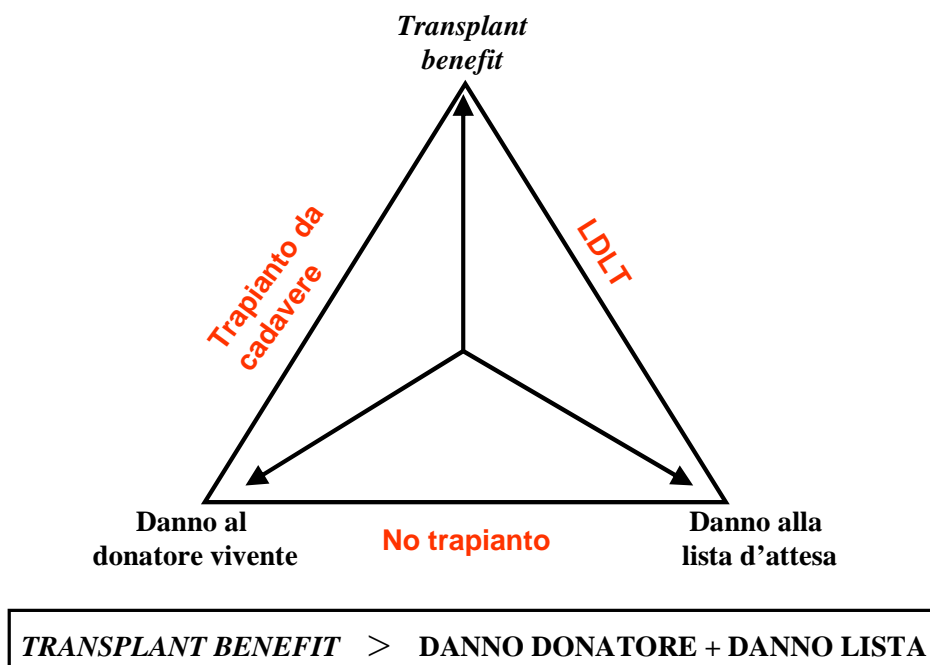
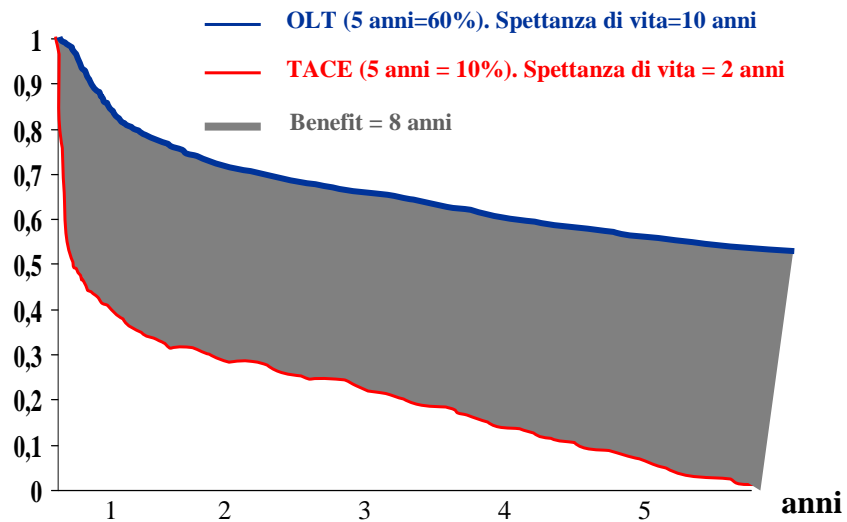


Figura n. 8. Rappresentazione dell'equilibrio etico nel trapianto di fegato.

A

Scenario clinico n. 1

Uomo di 40 anni, HBV+ con 2 noduli di epatocarcinoma, il maggiore di 6 cm, Child B (fuori dai criteri di Milano ed UCSF)



B

Scenario clinico n. 2

Uomo di 65 anni, HCV, con 1nodulo di epatocarcinom di 4 cm

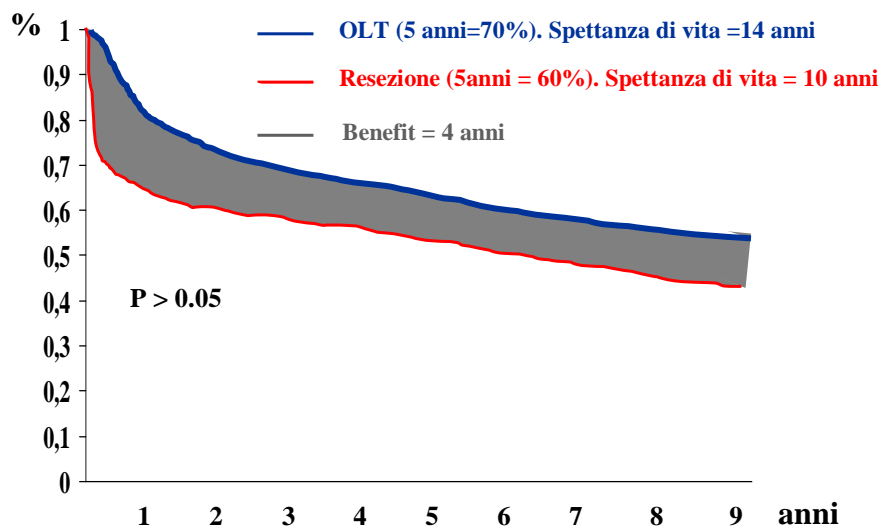
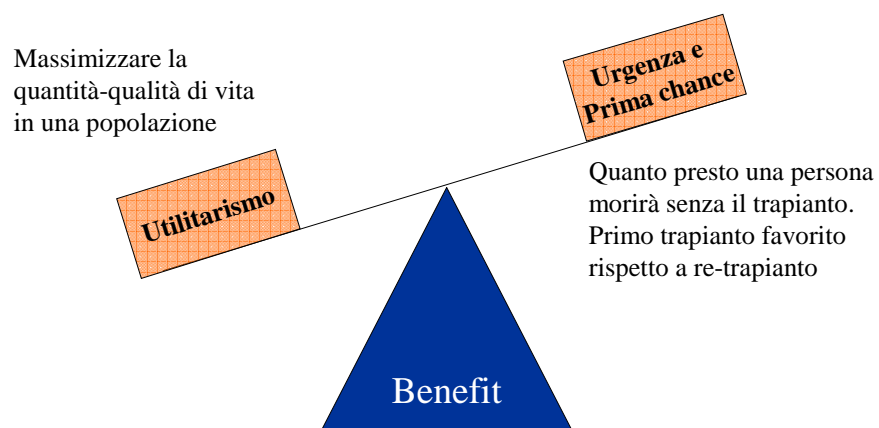


Figura n. 9. Scenari clinici esemplificativi del concetto di *transplant benefit*.

DANNO AI PAZIENTI IN LISTA D'ATTESA

Ogniqualvolta si decide di assegnare un organo ad un determinato paziente in lista d'attesa, inevitabilmente si crea un danno agli altri pazienti che attendono il trapianto. L'entità di questo danno dipenderà da quanto questi dovranno aspettare in più perché arrivi un nuovo organo. Conoscendo in modo dettagliato le caratteristiche di una lista d'attesa (mortalità e tempo d'attesa medio, numerosità, numero di organi medio ogni anno, gravità dei pazienti) è possibile pertanto calcolare questo danno (Volk ML, Am J Transpl 2008). Da questo punto di vista è evidente che il LDLT ha un enorme vantaggio nei confronti del trapianto da cadavere perché non sottrae risorsa di donazione e quindi non crea danni agli altri pazienti in lista (anzi toglie un potenziale concorrente). Il danno alla lista del LDLT è limitato unicamente al rischio di re-trapianto del ricevente che è circa il 7% (Othoff KM, Ann Surg 2005) ed al quasi inesistente rischio di trapianto del donatore per insufficienza epatica post-resezione ($< 1/1000$). Il danno che un ricevente arreca al resto della lista d'attesa non è tuttavia sempre uguale perché anch'esso può essere influenzato da principi etici. In altre parole, il calcolo del rapporto beneficio del trapianto / danno ai pazienti in lista può essere basato sui numeri crudi (principio utilitaristico o di utilità per la popolazione) oppure si può decidere di dare un peso all'urgenza trapiantologica di ciascun paziente (principio della urgenza o di giustizia individuale). Il primo principio è finalizzato a massimizzare il più possibile la quantità-qualità di vita della popolazione, il secondo guarda il reale bisogno del singolo paziente (Figura 11). Un ulteriore principio è quello della chance trapiantologica, che significa dare un peso diverso ai pazienti che sono al primo trapianto rispetto a quelli che necessitano di un re-trapianto.

**PRINCIPI ETICI CHE INTERVENGONO NELLA MISURA DEL
DANNO AGLI ALTRI PAZIENTI IN LISTA D'ATTESA**



Volk ML. Med Decis Making 2008; 28: 763

Figura n. 10. La bilancia etica che pesa il danno agli altri pazienti in lista d'attesa.

DANNO AL DONATORE VIVENTE

L'elemento cruciale che limita l'applicabilità del trapianto da donatore vivente è il rischio di danno al donatore sano. La mortalità descritta a livello mondiale a carico del donatore sano è inferiore all'1%. Il rischio di morbidità è invece decisamente maggiore, essendo globalmente circa il 38%, con una incidenza però minore del 10% di complicanze più gravi (Ghobrial RM, Gastroenterology 2008). Se la mortalità è quindi molto vicina allo 0, la morbidità non è invece trascurabile e bisogna quindi tener conto di un certo impatto sulla qualità di vita del donatore. Considerando il danno al donatore solo in termini di mortalità reale (<1%), l'impatto della stessa sulla scelta terapeutica è minimo e paragonabile a 2-6 mesi da attesa di lista per il trapianto da cadavere (Sarasin, Hepatology 2001). Questa posizione che conferisce un uguale peso alla mortalità del donatore rispetto a quella del ricevente, favorisce il principio di autonomia decisionale del donatore sano che il più delle volte è fortemente motivato a salvare la vita di un suo caro (Figura n. 11).

La comunità trapiantologica, tuttavia, tendenzialmente è molto protettiva nei confronti del donatore sano e conferisce, pertanto, un peso etico maggiore al rischio di mortalità del donatore rispetto a quello del ricevente (principio paternalistico).

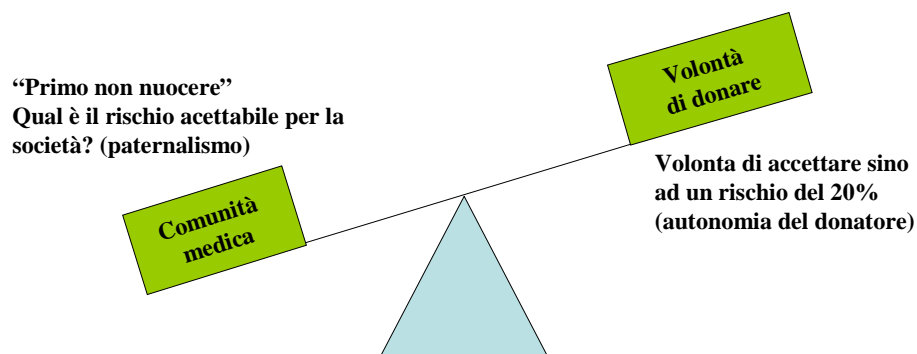
Inoltre, un tentativo di quantificazione del danno al donatore dovrebbe anche tener conto dell'impatto dell'intervento di resezione epatica sulla qualità di vita.

Non vi sono tuttavia solo rischi nel donare, anzi secondo alcuni autori (Volk ML, Transplantation 2006) il 91% dei donatori donerebbe ancora indipendentemente dal risultato ottenuto nel ricevente. Vi è inoltre sicuramente un effetto psicologico positivo legato all'"altruismo".

La quantificazione precisa del rischio accettabile per il donatore richiede pertanto la costituzione di opportuni registri nazionali ed internazionali in grado di dare una stima precisa della mortalità e morbidità. E' inoltre auspicabile la costituzione di opportuni comitati etico - clinici con il compito di dare un opportuno peso etico al rischio del donatore.

PESO ETICO DEL RISCHIO DEL DONATORE VIVENTE

“Paternalismo o autonomia del donatore?”



“Il processo decisionale del donatore dovrebbe essere logico ed adeguatamente informato”

[Brown RS. Gastroenterology 2008; 134: 1802](#)

Figura n. 11. La bilancia etica che pesa il rischio del donatore vivente.

COSTRUZIONE DI UN MODELLO MATEMATICO DECISIONALE BASATO SUL TRIANGOLO DELL'EQUILIBRIO ETICO

Grazie alla collaborazione con Michael Wolk della divisione di Gastroenterologia dell'università del Michigan - USA, abbiamo costruito un modello matematico di Markov per oggettivare e quantificare il triangolo dell'equilibrio etico rappresentato in Figura n.8.

Un processo stocastico markoviano o processo di Markov è un processo stocastico nel quale la probabilità di transizione che determina il passaggio ad uno stato di sistema, dipende unicamente dallo stato di sistema immediatamente precedente e non dal *come* si è giunti a tale stato (in quest'ultima ipotesi si parla di processo non markoviano). Modelli di tipo markoviano vengono anche utilizzati nel progetto di reti di telecomunicazioni; la teoria delle code che ne consegue trova applicazione in molti ambiti: dalla fila alle poste ai pacchetti in coda in un router. Formalmente questo può essere scritto come

$$P(X(t_{n+1}) \leq x_{n+1} | X(t_n) = x_n, X(t_{n-1}) = x_{n-1}, \dots, X(t_0) = x_0) = P(X(t_{n+1}) \leq x_{n+1} | X(t_n) = x_n).$$

Questa è detta proprietà di Markov, o condizione di "assenza di memoria".

DEFINIZIONE DI *TRANSPLANT BENEFIT* E DI DANNO ALLA LISTA ED AL POTENZIALE DONATORE VIVENTE

Il beneficio del trapianto può essere genericamente calcolato sottraendo l'area sotto la curva di sopravvivenza senza trapianto dall'area sotto la curva di sopravvivenza dopo trapianto.

Il danno agli altri pazienti in lista d'attesa se un determinato paziente viene trapiantato dipende dal tempo addizionale che questi pazienti devono aspettare per un'altra chance di trapianto e dal loro rischio di mortalità in lista.

Il danno al potenziale donatore da vivente dipende dal generico rischio di mortalità peri-operatoria, dal peso etico che viene dato a tale rischio e dall'influenza della morbilità dell'intervento sulla futura qualità di vita.

Da una prospettiva utilitaristica, un'allocazione ottimale degli organi dovrebbe massimizzare la speranza di vita dell'intera popolazione. Perciò, se il beneficio nel trapiantare il nostro candidato è più grande del danno cumulativo al resto della lista d'attesa e ad un potenziale donatore vivente, allora il paziente dovrebbe essere trapiantato.

Da una prospettiva di giustizia individuale, abbiamo invece tenuto conto dei due principi della urgenza e della prima chance trapiantologica.

MODELLO DECISIONALE

Abbiamo costruito un Modello di Markov, che esamina la decisione se trapiantare o meno un determinato paziente e quale risorsa di donazione utilizzare (da vivente o da cadavere), cominciando appena prima che il paziente riceva l'organo.

L'impatto di questa decisione sugli altri pazienti in lista d'attesa può essere pesata come segue:

$$\text{Ricevente} = 1 / (N+1)$$

$$\text{Altri pazienti} = 1 - 1/(N+1)$$

dove N = numero di altri pazienti in lista d'attesa. Per esempio, se ci sono altri 3 pazienti in lista allora la stima potrebbe essere:

$$\text{Ricevente} = 1/(3+1)=0,25$$

$$\text{Altri pazienti}=1-1/(3+1)=0,75$$

Perciò, il danno cumulativo agli altri pazienti in lista d'attesa è proporzionale al numero degli stessi pazienti. Danno = N x (danno individuale)

Per dare un peso ai principi etici di urgenza e prima chance abbiamo modificato la formula in questo modo (Figura n.12):

$$\text{Ricevente} = 1/(E*N + 1)$$

$$\text{Altri pazienti} = 1-1/(E*N+1)$$

Dove E = 1 - (urgenza, valore da 0 ad 1) + (prima chance, valore da 0 ad 1).

ASSUNZIONI DEL MODELLO.

Sia il ricevente che gli altri pazienti in lista ed il potenziale donatore sono stati seguiti per un periodo di 10 anni.

Il modello inizia quando il ricevente è primo in linea per il successivo organo. Se il paziente viene trapiantato, allora gli altri pazienti in lista d'attesa dovranno aspettare tutti un certo periodo d'attesa per un nuovo organo e sono quindi soggetti ad un rischio extra di morte durante questo periodo. Se tuttavia si sceglie l'opzione del trapianto da vivente, questo rischio è legato solo al rischio minimo di re-trapianto del ricevente od ancor più raro del donatore (7% ed 1/1000 rispettivamente nel caso base). Abbiamo considerato due sottogruppi di pazienti in lista d'attesa: quelli con cirrosi benigna e MELD>11 e quelli con diagnosi di epatocarcinoma (HCC) e costruito modelli di Markov indipendenti per ciascuno di essi (Figura 12).

Abbiamo stabilito come durata di un ciclo di Markov 1 giorno. La speranza di vita è stata aggiustata per la qualità di vita con un tasso del 3% per anno. Tutte le analisi sono state realizzate utilizzando il programma TreAge Pro v2008 (TreAge Software, Williamstown, MA).

SORGENTE DEI DATI

Per testare e valutare il nostro modello sono state utilizzate due principali fonti di dati:

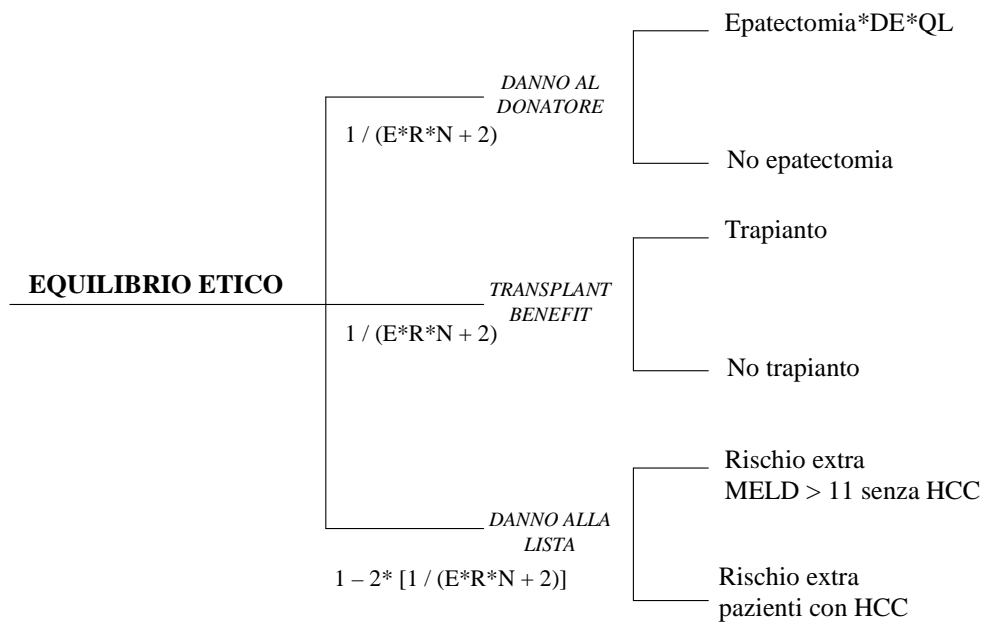
1. I dati nazionali degli USA.
2. I dati relativi agli ultimi 3 anni del nostro Centro caratterizzati da uno specifico sistema di prioritizzazione dei pazienti in lista ed allocazione degli organi.

Per trasformare i dati annuali o pluriennali a dati giornalieri è stata utilizzata la formula = $\ln(\text{sopravvivenza}) / n^\circ$ di giorni.

QUALITA' DI VITA

La qualità di vita dei pazienti pre e post-trapianto e del donatore dopo l'intervento è stata determinata da una revisione sistematica della letteratura. Da questa sono

state ottenute delle funzioni utili a pesare al calcolo della spettanza di vita pesata per la qualità di vita.



$N = n^\circ$ pazienti in lista; $E = 1 - [\text{Urgenza}] + [\text{Chance}]$; $R =$ rischio di re-trapianto o trap. Donatore
 $DE =$ peso etico del rischio del donatore; $QL =$ qualità di vita del donatore

Figura n. 12. Semplificazione del modello decisionale di Markov utilizzato per oggettivare e quantificare l'equilibrio etico nel trapianto di fegato.

RISULTATI

VARIABILI UTILIZZATE PER COSTRUIRE IL MODELLO DECISIONALE

In Tabella V sono riportate le principali variabili utilizzate per costruire il nostro modello di Markov.

Il nostro Centro si caratterizza per un numero significativamente maggiore di pazienti in lista d'attesa e di numero di organi/anno rispetto al centro tipico degli USA. Come caratteristiche della lista abbiamo riscontrato proporzioni notevolmente maggiori di pazienti con epatocarcinoma (33% versus 10%) rispetto al centro medio americano, e conseguentemente una percentuale minore di pazienti con cirrosi benigna (67% versus 90%).

Il rischio annuo di mortalità e/o uscita dalla lista per gravità della malattia è risultato simile nei pazienti con cirrosi benigna, mentre circa due volte maggiore nei pazienti americani rispetto ai nostri quando era presente il tumore epatico.

I *range* di sopravvivenza post trapianto, il tasso annuo di mortalità legato all'età, ed i fattori di correzione per la qualità di vita dei riceventi sono stati desunti dalla letteratura scientifica più recente e qualificata.

I fattori di correzione per la qualità di vita del donatore vivente post resezione ed il valore degli indici etici sono invece l'oggetto della presente analisi.

Tabella V. Variabili utilizzate per costruire il modello.

VARIABILI	USA	CENTRO DI PADOVA
N° mediano pazienti in lista	58	150
Organi/anno	30	72
Mortalità/dropout in lista d'attesa per anno		
MELD > 10	15%	18%
HCC	31%	17%
Rapporto HCC/no HCC in lista d'attesa		
MELD > 11	90%	67%
HCC	10%	33%
Sopravvivenza post trapianto	72% (70-75%)	72% (70-75%)
Fattore di correzione per la qualità di vita		
Paziente in lista d'attesa	0,53 (0,51-0,61)	0,53 (0,51-0,61)
Paziente sottoposto a trapianto	0,62 (0,61-0,63)	0,62 (0,61-0,63)
Donatore vivente dopo l'intervento	0,90 (0,45-0,6)	0,90 (0,45-0,6)
Persona sana	0,97	0,97
Tasso di mortalità annuo legato all'età	2%-8%	2%-8%
Principi etici		
Danno al donatore	2 (1-10)	2 (1-10)
Urgenza	0 (0-1)	0 (0-1)
Prima chance	0 (0-1)	0 (0-1)

Abbreviazioni: MELD, *model for end-stage liver disease*; HCC, epatocarcinoma.

TRANSPLANT BENEFIT

Abbiamo utilizzato il nostro modello decisionale per studiare l'impatto del *transplant benefit* in specifici scenari clinici con importanti implicazioni etiche.

Valutare l'impatto del *transplant benefit* significa studiare il peso della sopravvivenza senza trapianto (alternativa terapeutica al trapianto) e dell'età del ricevente sul beneficio netto del trapianto rispetto al danno potenziale alla lista d'attesa (Figura n. 8).

La Figura n. 14 rappresenta il primo scenario clinico, quello di un paziente di 60 anni con una prospettiva di sopravvivenza post-trapianto non eccellente (sopravvivenza del 55% a 5 anni) e quindi una indicazione al trapianto da considerarsi “borderline” in base alle linee guida attuali.

Dalla Figura n. 14 si evince come il beneficio netto del trapianto di questo paziente dipenda sostanzialmente dalle sue prospettive di sopravvivenza senza trapianto (e quindi dal *transplant benefit*). Nel nostro Centro, ad esempio, il beneficio nel trapiantare un paziente con queste caratteristiche verrebbe a cessare se la probabilità di sopravvivere senza il trapianto del paziente stesso superasse il 10% a 5 anni.

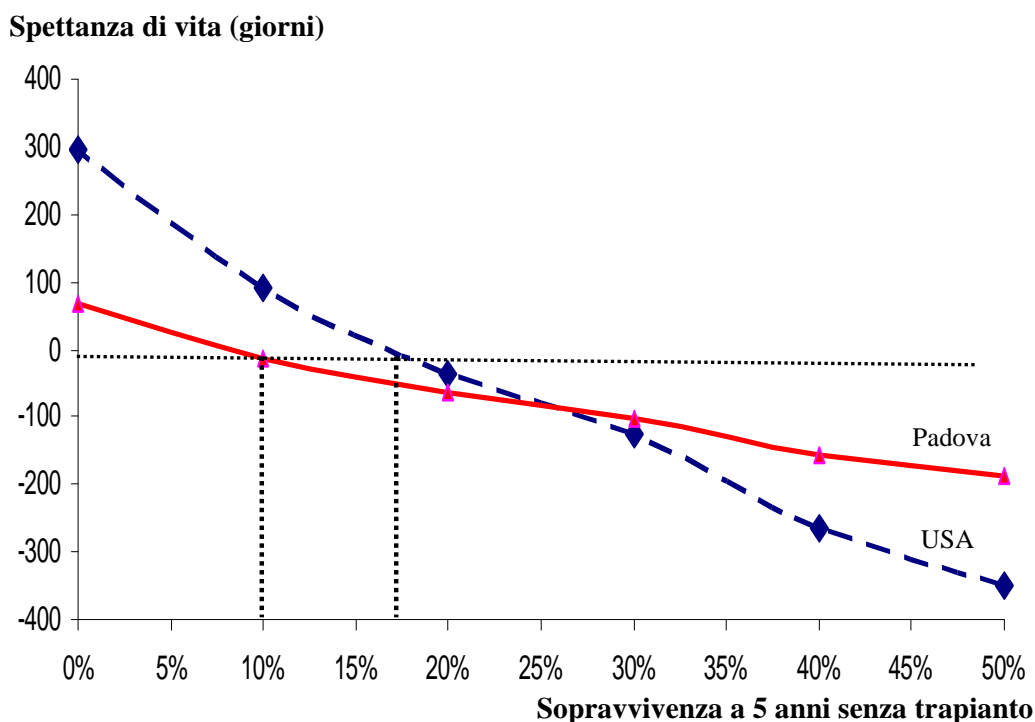


Figura n. 14. Beneficio netto del trapianto (in base al modello dell’equilibrio etico) in un paziente con indicazione *borderline* (sopravvivenza a 5 anni 55%) in base alle sue prospettive di sopravvivenza senza trapianto. Linea continua = Centro di Padova, Linea tratteggiata = USA.

In Figura n. 15 è invece descritto uno scenario completamente diverso, quello di un paziente che risponde pienamente alle indicazioni attuali (paziente con due noduli di HCC, il maggiore di 3 cm, Child B): i suoi tassi di sopravvivenza a 5 anni sono rispettivamente del 75% e 30% con e senza il trapianto.

Secondo il nostro modello decisionale, anche in questo caso il beneficio trapiantologico viene meno all'aumentare dell'età del ricevente (e quindi al diminuire del *transplant benefit*).

E' sufficiente, infatti, un'età di 62 anni a Padova e di 74 anni nel centro esemplificativo degli USA per controindicare il trapianto in un paziente con queste caratteristiche.

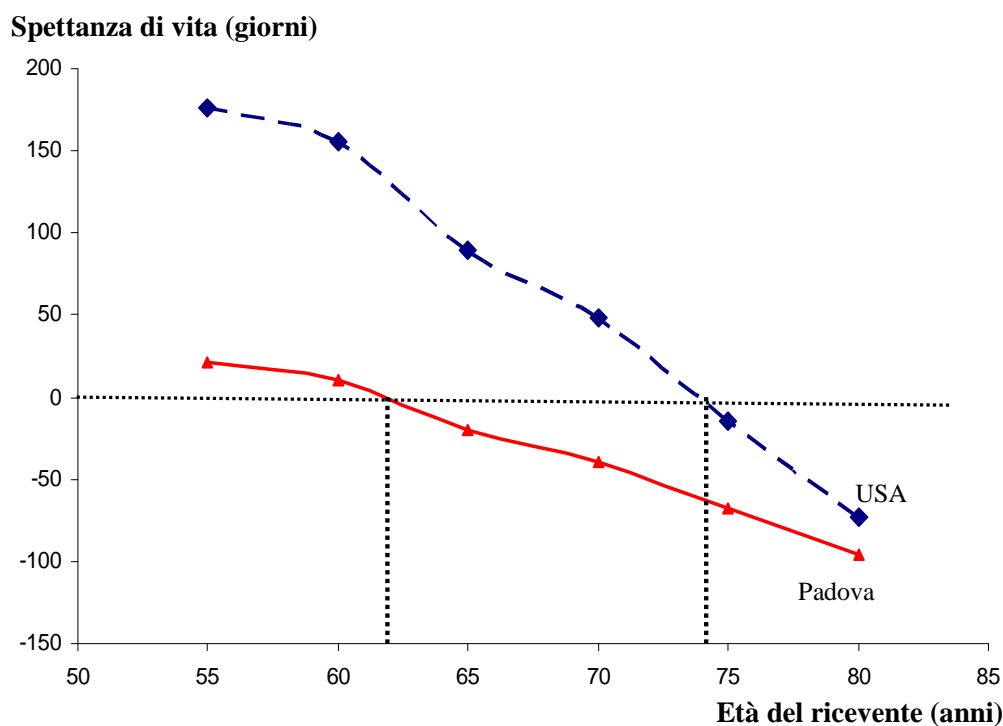


Figura n. 15. Beneficio netto del trapianto (in base al modello dell'equilibrio etico) in un paziente con indicazione tradizionale in base all'età. Linea continua = Centro di Padova, Linea tratteggiata = USA.

DANNO ALLA LISTA D'ATTESA

Se nell'iter decisionale che porta alla selezione dei candidati al trapianto di fegato si tiene conto del potenziale danno alla lista d'attesa (come nel nostro modello etico in Figura n. 8), allora diventano estremamente importanti nella decisione stessa le caratteristiche della lista d'attesa (numero di pazienti e loro gravità) e la disponibilità locale di organi (numero di organi per anno). In figura n. 17, si dimostra come il beneficio netto del trapianto diminuisca significativamente all'aumentare del numero di pazienti in lista d'attesa. Esso addirittura diventa negativo se il numero di pazienti in lista d'attesa supera le 80 unità.

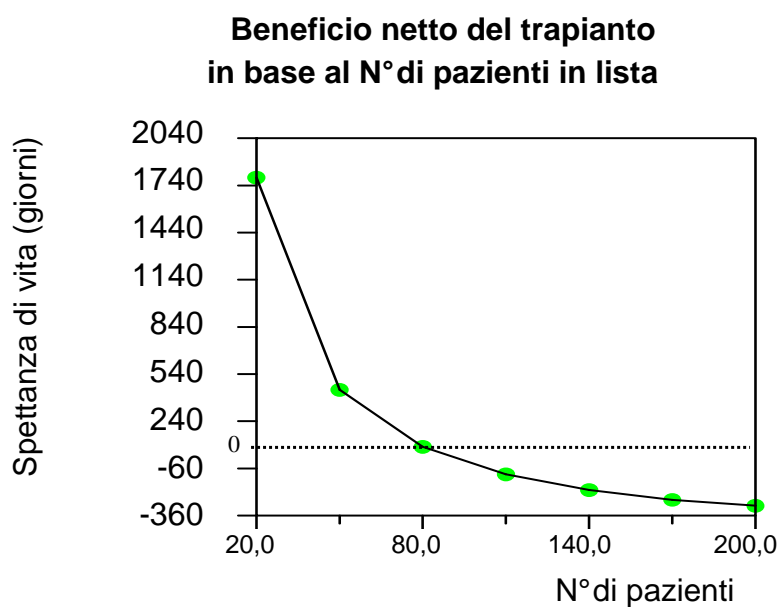


Figura n. 17. Beneficio netto del trapianto (in base al modello dell'equilibrio etico) all'aumentare del numero di pazienti in lista d'attesa.

In un contesto come il nostro, caratterizzato da liste d'attesa numerose e scarsità di organi disponibili, l'applicazione di un rigido principio etico utilitaristico (cioè basato sul beneficio netto del trapianto), rappresenta sicuramente uno strumento opportuno da una prospettiva di utilità per la popolazione generale, mentre può rivelarsi estremamente rigido e restrittivo da un punto di vista individuale. In altre parole tale principio non tiene conto del reale bisogno di trapianto di ciascun individuo in termini di rischio di morte a breve termine in assenza di trapianto (Figura n. 10).

In Figura n. 18 è rappresentata la relazione tra beneficio netto del trapianto e grado di urgenza attribuito a ciascun individuo a parità di *transplant benefit*.

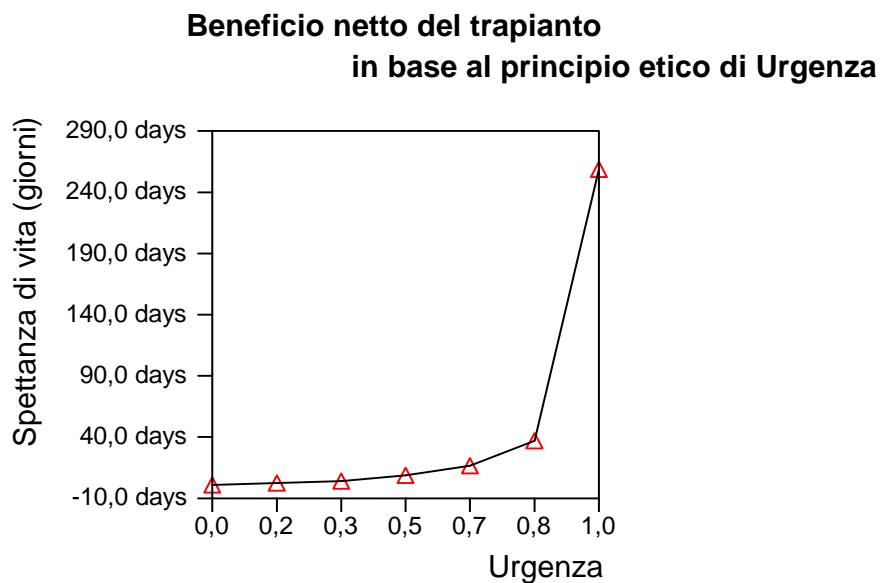


Figura n. 18. Beneficio netto del trapianto in base al grado di urgenza individuale (rischio di morte a breve termine senza trapianto).

Analogamente, a parità di *transplant benefit* e di urgenza, potrebbe essere ritenuto plausibile da un punto di vista etico dare un peso diverso al fatto di ricevere un primo trapianto (ad esempio per epatite fulminante) rispetto ad un secondo trapianto (ad esempio per PNF o trombosi arteriosa). All'aumentare del peso etico attribuito al fatto di essere alla prima chance di trapianto (Figura n. 19), aumenta il beneficio netto del trapianto stesso.

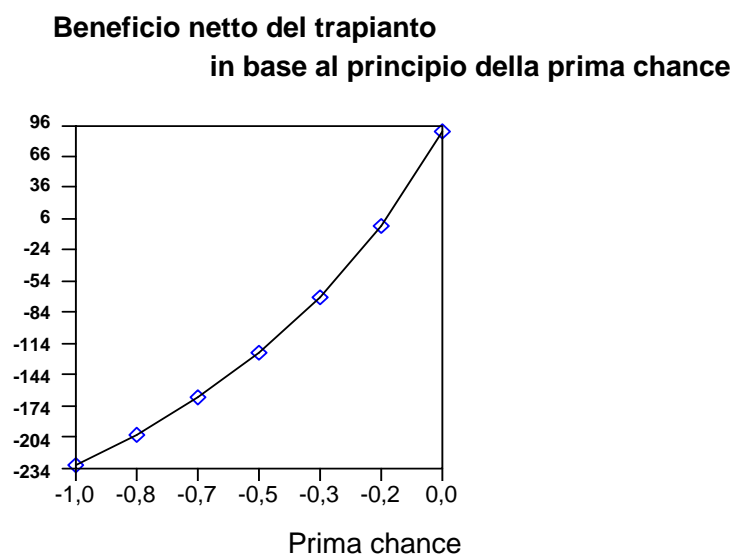


Figura n. 19. Beneficio netto del trapianto in base al peso attribuito alla prima chance di trapianto.

Nel nostro modello decisionale (Figure n. 10 e 12) questi principi etici vanno a ridurre il peso prognostico del danno alla lista d'attesa.

DANNO AL DONATORE VIVENTE

Il grande vantaggio del LDLT è legato al fatto che arreca un danno trascurabile agli altri pazienti in lista d'attesa.

Questa spiega perché, in termini puramente utilitaristici, il LDLT apporti un beneficio netto enormemente superiore a quello conferito dal trapianto da donatore cadavere (Figura n. 20).

Beneficio netto del LDLT rispetto al DDLT

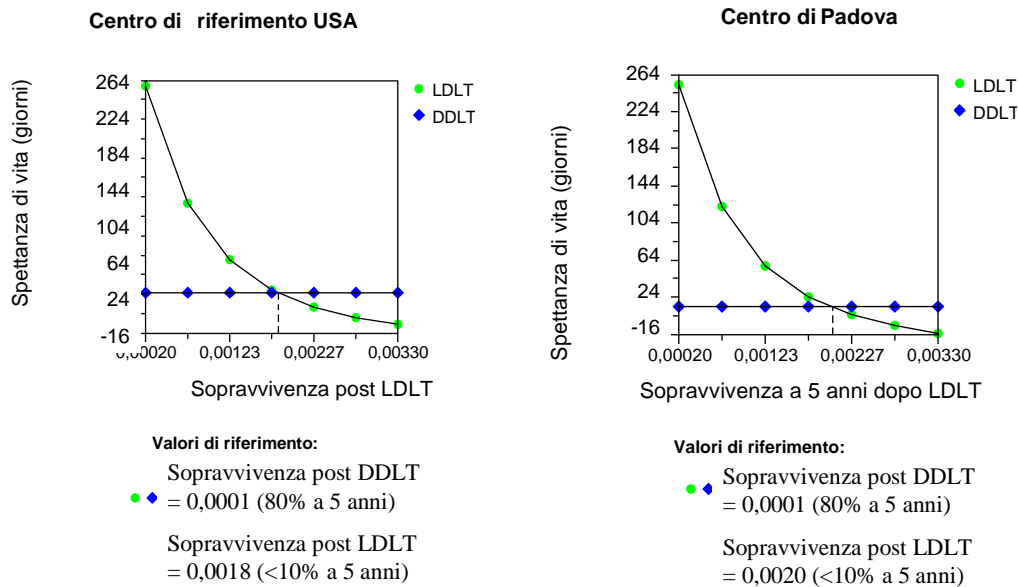


Figura n. 20. Beneficio netto del LDLT rispetto al trapianto da donatore cadavere (DDLDT).

Nell'esempio in Figura n. 20, si tiene conto unicamente della reale mortalità perioperatoria del donatore (circa 5 casi su 1000) senza conferirgli alcun peso etico. Questo modo di rappresentare la realtà favorisce il principio di autonomia decisionale del donatore. Nel nostro modello è tuttavia possibile attribuire un peso etico alla variabile rischio di mortalità del donatore.

La Figura n. 21 dimostra come il LDLT diventi sovrapponibile al trapianto da cadavere solo quando si moltiplica di oltre 26 volte il peso prognostico della morte del donatore (principio etico del paternalismo).

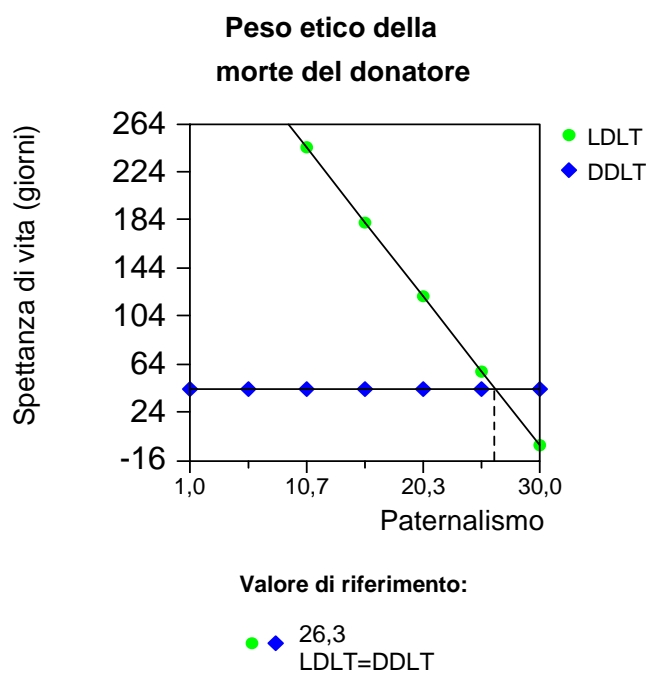


Figura n. 21. Impatto del principio paternalistico sul beneficio del LDLT.

Analogamente, sempre in senso paternalistico, si può attribuire un certo peso al rischio di morbidità del donatore attraverso uno specifico fattore di correzione per la qualità di vita (Figura n. 22).

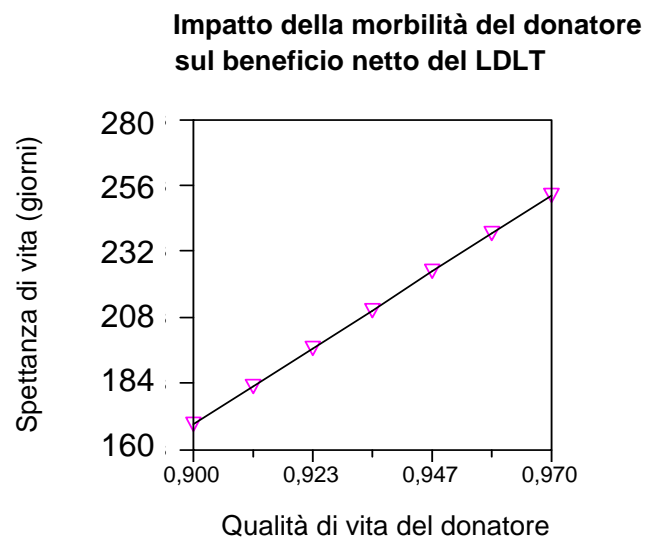


Figura n. 22. Impatto della morbidità del donatore sul beneficio netto del LDLT.

DISCUSSIONE

CONFRONTO TRA DIVERSI SISTEMI DI PRIORITA'-ALLOCAZIONE

L'analisi della complessa problematica che riguarda la gestione della lista d'attesa per il trapianto di fegato ed i modelli di allocazione degli organi, si è spostata negli ultimi anni da una dimensione soggettiva e talvolta a forte componente emotiva, ad una più produttiva valutazione scientifica basata su criteri di oggettività [103]. La spinta decisiva a tale cambiamento di prospettiva è stata data dall'introduzione del punteggio MELD come strumento prognostico fondamentale nel predire il rischio di mortalità in lista dei pazienti in attesa di trapianto. Centinaia di riferimenti bibliografici sono, infatti, ottenibili se si effettua una analisi della letteratura scientifica su *PubMed* introducendo come termini di ricerca "*MELD e liver transplantation*".

Un secondo elemento trainante, in questo cambio di prospettiva nella modalità di approccio al complesso sistema che gestisce i trapianti di fegato, è stato l'introduzione di una modalità di analisi dei risultati di tale sistema definita "*intention-to-treat*" [109, 133]. In tale analisi i risultati vengono valutati tenendo conto dell'*outcome* di ogni paziente che entra nel sistema stesso, indipendentemente dal fatto che questi riceva realmente il trapianto: i risultati tengono conto, quindi, sia della fase pre-trapianto che post-trapianto del sistema in esame. Questo approccio rappresenta una bilancia ideale (figura n. 23) tra giustizia individuale (che tiene conto della necessità di trapianto del singolo) ed utilità della popolazione (che mira ad ottenere i migliori risultati per l'intera popolazione a rischio). In tale prospettiva, appare evidente come il MELD rappresenti uno strumento oggettivo di enorme rilevanza prognostica all'interno del sistema trapianti, in grado di definire in modo ottimale la necessità di trapianto dei singoli individui con epatopatia cronica non maligna in lista d'attesa. Tale strumento, tuttavia, da solo non rappresenta in modo esaustivo un parametro di utilità per l'intera popolazione, in primo luogo perché non descrive la necessità di trapianto di circa il 30% dei pazienti inseriti in lista d'attesa, in secondo luogo

perché esistono altre numerose variabili, sia del ricevente che del donatore, che influenzano i risultati del trapianto di fegato.

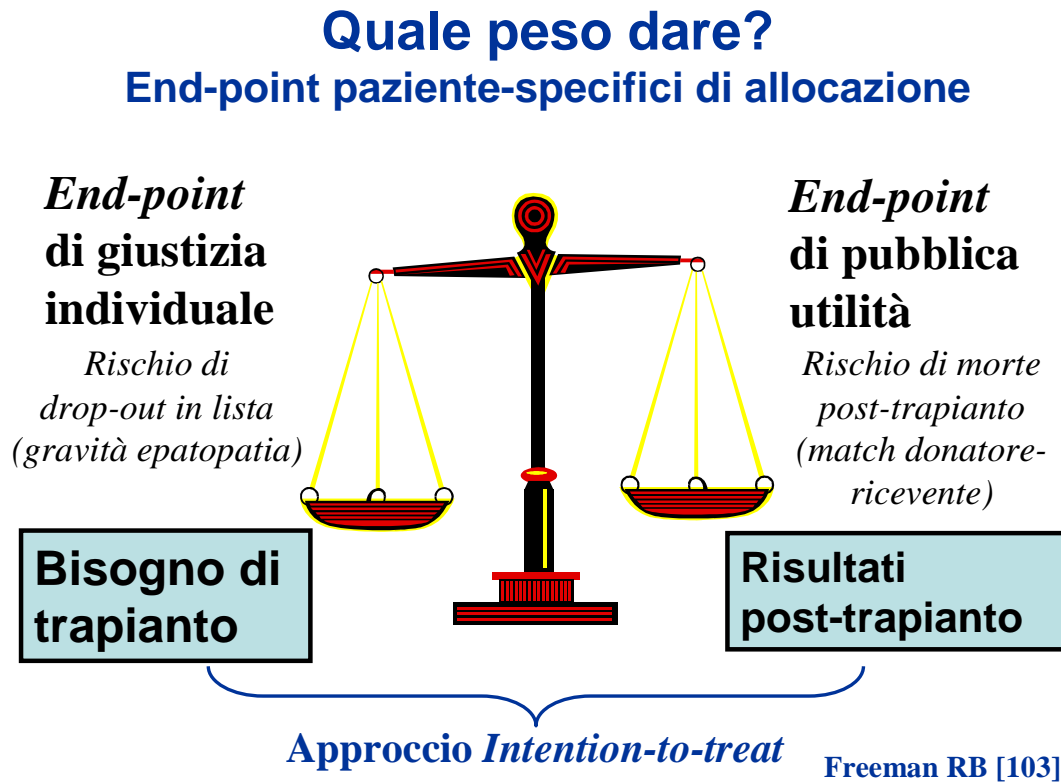


Figura n. 23. La bilancia ideale tra necessità individuale di trapianto e utilità del trapianto per l'intera popolazione.

I diversi sistemi che gestiscono il trapianto di fegato devono quindi bilanciare adeguatamente questi *end-point* di giustizia individuale e di pubblica utilità, applicando appropriati modelli di stratificazione dei pazienti in lista e modelli di allocazione degli organi che prendano in considerazione tutte le principali variabili che intervengono lungo l'intero iter trapiantologico.

Questo studio permette innanzitutto un confronto tra due diversi sistemi di allocazione degli organi, quello del centro di Padova e quello degli USA.

A partire dal primo giugno del 2006, abbiamo iniziato uno studio pilota focalizzato su un nuovo sistema di gestione della lista caratterizzato da una divisione della lista d'attesa in due:

1. Una lista MELD che include tutti i pazienti affetti da cirrosi epatica di ciascun gruppo sanguigno ordinati in base al punteggio MELD in prima istanza ed al tempo d'attesa in lista come secondo criterio.
2. Una lista NON MELD che include tutte le eccezioni con punteggio MELD < 20 divise per gruppo sanguigno. Abbiamo creato un sistema di stratificazione dei pazienti con epatocarcinoma (che rappresenta circa il 90% delle eccezioni) che tiene conto della risposta alla terapia come primo criterio, dello stadio TNM come secondo criterio e del tempo d'attesa in lista con diagnosi di epatocarcinoma come terzo criterio (Cillo U, Am J Transpl 2007).

La nostra lista d'attesa è caratterizzata da una percentuale significativamente maggiore di pazienti con HCC (Tabella V) rispetto a quella di riferimento degli USA (33% vs. 10%).

In realtà questo dato potrebbe rispecchiare, almeno in parte, un maggior turnover di pazienti con HCC nella realtà americana, dove ai pazienti con tumore viene conferita una elevata priorità al trapianto (MELD corretto per l'HCC ≥ 22). D'altro canto questi pazienti hanno anche un elevato rischio di essere esclusi per superamento dei criteri di Milano. Negli USA i pazienti con HCC hanno quindi una breve permanenza in lista per un elevato tasso di trapianto (25% dei trapianti totali) e di dropout (rischio del 32% ad 1 anno).

Il nostro centro, al contrario, ha una diversa politica di gestione della priorità nei pazienti con HCC non basata sull'uso di MELD arbitrari. La nostra politica mantiene una proporzione maggiore di HCC in lista, specie se la loro malattia è ben controllata dalle terapie alternative, mentre assegna una priorità solo i pazienti con tumore in progressione. La nostra proporzione di trapianti per HCC è infatti sovrapponibile a quella di pazienti con HCC in lista d'attesa. Queste differenze sono confermate dalla diversa probabilità di dropout nei due gruppi evidenziate in Tabella V.

TRANSPLANT BENEFIT

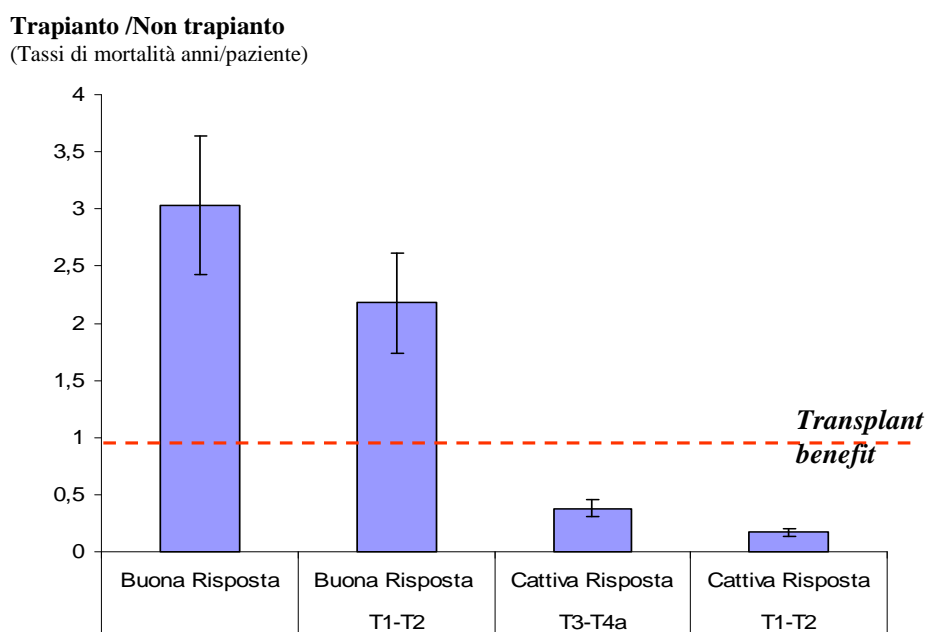
Il principio del *transplant benefit* esprime gli anni di vita guadagnati grazie al trapianto. E' un *endpoint* che tiene conto delle alternative terapeutiche al trapianto e dell'età del ricevente.

Si tratta, quindi, di un *endpoint* dalla grandi potenzialità sia per quanto riguarda l'indicazione al trapianto che per quanto riguarda la priorità in lista e l'allocazione degli organi.

Nel primo caso permetterebbe di evitare l'inserimento in lista d'attesa di pazienti per cui esistono già valide alternative terapeutiche (ad esempio HCC dentro i criteri di Milano, Child A) o comunque che presentano un beneficio troppo basso (ad esempio MELD < 15). Al contrario, alcuni pazienti attualmente esclusi dall'ipotesi sostitutiva, per una sopravvivenza post - trapianto stimata *borderline* (ad esempio tra il 50 ed il 70%) ma senza chance terapeutiche alternative, potrebbero divenire dei candidati ottimali al trapianto (Figura n. 14).

Nel secondo caso, il *transplant benefit*, come dimostrato da Merion, potrebbe rivelarsi uno strumento potenzialmente molto utile anche per decidere la priorità dei pazienti in lista. In questo ambito, il vantaggio del concetto di *benefit* è quello di tener conto contemporaneamente sia dell'*outcome* post che pre- trapianto. In questo modo si tende a privilegiare i pazienti più gravi senza tuttavia penalizzare eccessivamente i risultati post - trapianto. Deve essere tuttavia ancora dimostrata una potenziale utilità del *transplant benefit* anche nei pazienti con HCC.

Abbiamo recentemente applicato questo *endpoint* ad una nostra serie prospettica di pazienti con HCC prioritizzati in base alla risposta alla terapia ed abbiamo dimostrato come questo criterio di priorità rispetti perfettamente il concetto di *benefit* (Figura n. 24).



Cillo U, et al. Gastroenterology submitted.

Figura n. 24. Rapporto tra i tassi di mortalità pazienti - anno dopo trapianto e durante l'attesa in lista in base alla risposta alla terapia non trapiantologica ed allo stadio UNOS-TNM.

DANNO ALLA LISTA D'ATTESA.

Secondo il nostro modello e quanto precedentemente descritto da Volk, una indicazione al trapianto dovrebbe essere accettata quando il *transplant benefit* eccede il potenziale danno alla lista d'attesa. Ad esempio, nello scenario descritto in Figura n. 15, presso il centro di Padova dovremmo escludere un paziente con quelle caratteristiche quando la sua età supera i 62 anni. Questo ipotetico modello appare assai più equo ed efficiente di un sistema basato unicamente sulle prospettive di sopravvivenza post – trapianto, perché prende in considerazione molteplici altre variabili (sopravvivenza senza trapianto, età e qualità di vita del ricevente, danno alla lista d'attesa) che spesso intervengono nella singola scelta terapeutica. Ad esempio in Figura n. 17 si può notare come il beneficio netto del trapianto sia strettamente legato alla numerosità della lista d'attesa.

Tuttavia, sia il concetto di beneficio netto del trapianto (*transplant benefit* > danno potenziale alla lista) che la semplice sopravvivenza dopo trapianto rispondono entrambi ad un principio utilitaristico, cioè guardano ai risultati netti in un'ottica di utilità per la popolazione non focalizzandosi sul rischio di morte a breve termine del singolo individuo (principio di urgenza o giustizia individuale). In altre parole, il concetto generico di *benefit* guarda alla differenza tra due sopravvivenze indipendentemente dal valore assoluto della sopravvivenza senza trapianto. Al contrario, il punteggio MELD è uno strumento per dare priorità ai pazienti che si basa esclusivamente sulla loro mortalità a breve termine e quindi guarda solo al principio di urgenza. Anche, quindi, se il concetto di *benefit* espresso da Merion ed il MELD sembrano andare di pari passo, in realtà essi si trovano agli estremi opposti della bilancia rappresentata in Figura n. 10.

Per tale motivo, in accordo con un modello precedentemente descritto da Wolk, abbiamo introdotto il principio etico dell'urgenza nel nostro modello decisionale (Figura n. 18). Grazie a questo strumento, è possibile calibrare il *benefit* netto del trapianto tenendo conto del grado di urgenza, quale quello espresso ad esempio dal MELD. Il nostro modello, quindi, potrebbe essere utilizzato non solo per decidere in merito ad una indicazione al trapianto, bensì per assegnare la priorità ai pazienti in lista d'attesa.

Complicanze a breve (PNF, trombosi dell'arteria epatica) o a lungo termine (ricorrenza di epatite C, rigetto cronico, ecc..) possono determinare una indicazione ad un nuovo trapianto che ha pari urgenza e *benefit* rispetto ad un paziente al primo trapianto. Il modello decisionale qui rappresentato prevede anche questa possibilità come dimostrabile in figura n. 19, dando la precedenza ai pazienti al primo trapianto.

DANNO AL DONATORE VIVENTE

Il trapianto di fegato da donatore vivente rappresenta sicuramente il settore più delicato di tutta la sfera trapiantologica per le sue forti implicazioni etiche e sociali.

Questo è legato al rischio di causare un danno permanente o addirittura fatale ad una persona sana che compie un atto spontaneo di offerta del suo corpo ad un familiare o comunque una persona affettivamente molto vicina. Per tale motivo, anche se il LDLT è associato ad un rischio di mortalità per il donatore inferiore all'1%, paragonabile a quella della donazione renale (in cui peraltro rimane il deficit permanente di un rene), nei paesi occidentali questa soluzione terapeutica fa fatica a prendere piede ed ha raggiunto un plateau dopo l'ascesa iniziale (Figura n. 25).

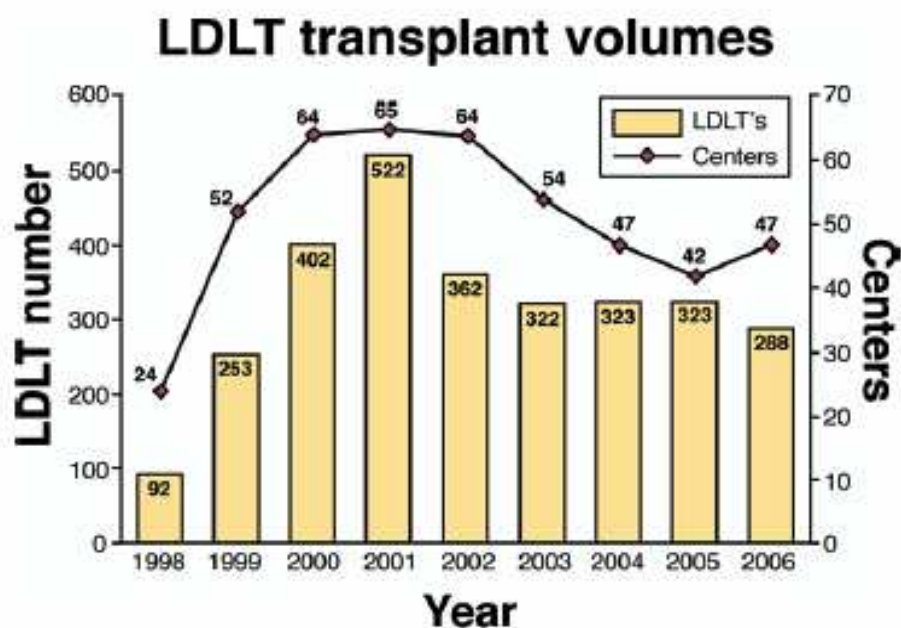


Figura n. 25. Numero di LDLT e di centri che effettuano questo intervento negli USA (da Brown RS. Gastroenterology 2008; 134: 1802).

In un'ottica puramente utilitaristica il vantaggio potenziale del LDLT rispetto al trapianto da cadavere è enorme, visto l'impatto trascurabile sulla lista d'attesa (Figura n. 20). In tale prospettiva, il LDLT potrebbe divenire una scelta

terapeutica potenzialmente radicale anche per indicazioni non convenzionali (Tabella IV). E' tuttavia auspicabile che opportuni organo istituzionali e gruppi di esperti si riuniscano per stabilire quale peso etico fornire al danno potenziale di un donatore vivente.

Il nostro modello offre alcuni spunti interessanti in questo ambito.

Esso prevede, infatti, opportuni strumenti per pesare sia il rischio di mortalità che di morbilità del donatore.

Il fatto che si debba apportare un fattore moltiplicativo superiore a 20 al rischio di morte del donatore (Figura n. 21) per far coincidere l'efficienza del LDLT con quella del DDLT, fa sospettare che ci sia, comunque, ampio spazio per utilizzare questa soluzione terapeutica perlomeno per le indicazioni *borderline*, specie nei centri con lunghe liste d'attesa.

CONCLUSIONI

Questo studio cerca di affrontare in modo organico le complesse problematiche etiche che caratterizzano il trapianto di fegato da donatore cadavere e vivente.

In primo luogo, dopo un accurato approfondimento della letteratura internazionale ed un'analisi dettagliata dei sistemi che gestiscono la priorità e l'allocazione degli organi, questo studio fornisce una rappresentazione figurativa ma efficace del delicato equilibrio etico esistente nel complesso iter decisionale del trapianto di fegato. Questo equilibrio ha tre principali protagonisti: il concetto di *transplant benefit*, il danno alla lista d'attesa ed il danno al potenziale donatore vivente. Su questi tre vertici di un ideale triangolo decisionale, ruotano le principali problematiche etiche che influenzano le scelte cliniche quotidiane di chi lavora in questo complesso ambito clinico.

In secondo luogo, questo studio fornisce un efficace modello decisionale che rappresenta l'espressione matematica del triangolo etico.

Tale modello è stato costruito e validato grazie alla collaborazione internazionale con l'università del Michigan e utilizzando i dati forniti dalla casistica UNOS online americana e da uno studio prospettico in corso presso il nostro centro. Abbiamo dimostrato che, grazie a questo modello, è possibile pesare i diversi principi etici che intervengono nell'iter decisionale proprio del trapianto di fegato da cadavere e da vivente.

In attesa di opportune validazioni prospettiche, questo studio offre, da quanto è possibile desumere dalla letteratura più recente, il primo sistema prognostico - decisionale che tiene conto non solo delle comuni variabili cliniche ma anche dei principi etici che influenzano le complesse decisioni cliniche di ogni giorno.

BIBLIOGRAFIA

1. Couch NP, Wilson RE, Hager EB, Murray JE. *Transplantation of cadaver kidneys: experience with 21 cases*. Surgery. 1966;59(2):183-8.
2. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. *Kidney transplantation between seven pairs of identical twins*. Ann Surg. 1958;148(3):343-59.
3. Starzl TE, Brettschneider L, Groth CG. *Liver transplantation*. Bull Soc Int Chir. 1967 Sep;26(5):474-88.
4. Mieny CJ, Moore AR, Homatas J, Eiseman B. *Homotransplantation of the liver in pigs*. S Afr J Surg. 1967 Jul-Sep;5(3):109-14.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. *Homotransplantation of the liver*. Transplantation. 1967 Jul;5(4):Suppl:790-803.
6. Hill RB Jr, Dahrling BE 2nd, Starzl TE, Rifkind D. *Death after transplantation; an analysis of sixty cases*. Am J Med. 1967 Mar;42(3):327-34.
7. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard *Orthotopic homotransplantation of the human liver*. Ann Surg. 1968 Sep;168(3):392-415.
8. Starzl TE, Brettschneider L, Martin AJ Jr, Groth CG, Blanchard H, Smith GV, Penn I. *Organ transplantation, past and present*. Surg Clin North Am. 1968 Aug;48(4):817-38. Review.

9. Williams R, MacDougall BR, Calne RY. *The indications for and results of liver transplantation*. Ann Acad Med Singapore. 1980 Apr;9(2):274-9.
10. Cinqualbre J. *History of liver transplantation. Act I. 1963-1987* Ann Chir. 2003 Apr;128(3):195-201.
11. Calne RY. *Cyclosporin*. Nephron. 1980;26(2):57-63.
12. Calne RY. *Immunosuppression for organ grafting -- observations on cyclospori*. A. Immunol Rev. 1979;46:113-24. Review.
13. Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Stieber A, Staschak SM, Iwatsuki S, Starzl TE. *Liver transplantation under cyclosporine: a decade of experience*. Transplant Proc. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1393-6.
14. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, Irish W, Starzl TE. *Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial*. Am J Gastroenterol. 1995 May;90(5):771-6.
15. Yokota K, Takishima T, Sato K, Osakabe T, Nakayama Y, Uchida H, Aso K, Masaki Y, Ohbu M, Okudaira M. *Comparative studies of FK506 and cyclosporine in canine orthotopic hepatic allograft survival*. Transplant Proc. 1989 Feb;21(1 Pt 1):1066-8.
16. Tsuchimoto S, Kusumoto K, Nakajima Y, Kakita A, Uchino J, Natori T, Aizawa M. *Orthotopic liver transplantation in rats receiving FK506*. Transplant Proc. 1989 Feb;21(1 Pt 1):1064-5.

17. McCauley J, Takaya S, Fung J, Tzakis A, Abu-Elmagd K, Jain A, Todo S, Starzl TE. *The question of FK 506 nephrotoxicity after liver transplantation.* Transplant Proc. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1444-7.
18. Todo S, Fung JJ, Tzakis A, Demetris AJ, Jain A, Alessiani M, Takaya S, Day R, Gordon R, Starzl TE. *One hundred ten consecutive primary orthotopic liver transplants under FK506 in adults.* Transplant Proc. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1397-402.
19. Macleod AM, Thomson AW. *FK 506: an immunosuppressant for the 1990s?* Lancet. 1991 Jan 5;337(8732):25-7. Review. Erratum in: Lancet 1991 Apr 13;337(8746):928.
20. Starzl TE, Porter KA, Mazzaferro V, Todo S, Fung J, Francavilla A. *Hepatotropic effects of FK506 in dogs.* Transplantation. 1991 Jan;51(1):67-70.
21. Liu H, Liu YF. *Liver transplantation for patients with viral hepatitis.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2003 Feb;2(1):28-32. Review.
22. Szabo E, Lotz G, Paska C, Kiss A, Schaff Z. *Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection.* Pathol Oncol Res. 2003;9(4):215-21. Epub 2003 Dec 22. Review.
23. Liu H, Liu YF. *Liver transplantation for patients with viral hepatitis.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2003 Feb;2(1):28-32. Review.
24. Neuberger J. *Transplantation for autoimmune hepatitis.* Semin Liver Dis. 2002 Nov;22(4):379-86. Review.

25. Holstege A. *Indications for liver transplantation in chronic liver diseases.* Gastroenterol. 2002 Oct;40(10):891-902. Review.
26. Szabo E, Lotz G, Paska C, Kiss A, Schaff Z. *Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection.* Pathol Oncol Res. 2003;9(4):215-21. Epub 2003 Dec 22. Review.
27. Liu H, Liu YF. *Liver transplantation for patients with viral hepatitis.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2003 Feb;2(1):28-32. Review.
28. Neuberger J. *Transplantation for autoimmune hepatitis.* Semin Liver Dis. 2002 Nov;22(4):379-86. Review.
29. Southern PB, Davies MH. *Indication and assessment for liver transplantation.* Clin Med. 2002 Jul-Aug;2(4):313-6. Review.
30. Fujiwara K, Mochida S. *Indications and criteria for liver transplantation for fulminant hepatic failure.* J Gastroenterol. 2002;37 Suppl 13:74-7. Review.
31. Poordad FF, Tran T, Martin P. *Developments in hepatitis C therapy during 2000-2002.* Expert Opin Emerg Drugs. 2003 May;8(1):9-25. Review.
32. Neff GW, O'brien CB, Nery J, Shire NJ, Nishida S, Delagarza J, Montalbano M., Safdar K, Ruiz P, Rideman E, Gascon JA, Tzakis AG, Madariaga J, Rudich SM. *Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection.* Liver Transpl. 2004 Dec;10(12):1497-503.

33. Moreno R, Berenguer M. *Hepatitis C and liver transplantation*. Ann. Hepatol. 2002 Jul-Sep;1(3):129-35. Review.
34. Botero RC. *Should patients with chronic hepatitis C infection be transplanted?* Transplant Proc. 2004 Jun;36(5):1449-54.
35. Davis GL. *Chronic hepatitis C and liver transplantation*. Rev Gastroenterol Disord. 2004 Winter;4(1):7-17.
36. Szabo E, Lotz G, Paska C, Kiss A, Schaff Z. *Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection*. Pathol Oncol Res. 2003;9(4):215-21. Epub 2003 Dec 22. Review.
37. Ringe B. *Transplantation for liver tumors: current status*. Liver. 2002 Feb;22(1):1-7. Review.
38. Dati forniti dal Centro Nazionale Trapianti (CNT) - www.ministerosalute.it/trapianti
39. Brand DA, Viola D, Rampersaud P, Patrick PA, Rosenthal WS, Wolf DC. *Waiting for a liver--hidden costs of the organ shortage*. Liver Transpl. 2004 Aug;10(8):1001-10.
40. Yu AS, Keeffe EB. *Patient selection criteria for liver transplantation*. Minerva Chir. 2003 Oct;58(5):635-48. Review.
41. Keeffe EB. *Patient selection and listing policies for liver transplantation*. J Gastroenterol Hepatol. 1999 May;14 Suppl:S42-7.
42. McBride MA, Harper AM, Taranto SE. *The OPTN waiting list, 1988-2002*. Clin Transpl. 2003;:53-64.

43. Ferguson ME, Ferguson RM. *Rescuing Prometheus: a policy proposal to alleviate excess demand for liver Transplantation*. Clin Transplant. 1997 Feb;11(1):49-55.
44. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR, Hisatake GM, Farmer DG, Emond JC, Busuttil RW. *Split-liver transplantation: a review*. Am J Transplant. 2003 Nov;3(11):1323-35. Review.
45. Anderson WR, Zieve L, Lindblad S. *Ultrastructural study of hepatic regeneration following one-lobe, two-lobe, and subtotal hepatectomy in the rat*. Exp Pathol. 1990;38(1):61-72.
46. Nashan B, Luck R, Becker T, Grannas G, Strassburg C, Schneider A, Melter M, Strassburg A, Klempnauer J. *Expansion of the donor pool in liver transplantation: the Hannover experience 1996-2002*. Clin Transpl. 2002;;221-8.
47. Ghobrial RM, Amersi F, Busuttil RW. *Surgical advances in liver transplantation. Living related and split donors*. Clin Liver Dis. 2000 Aug;4(3):553-65. Review.
48. Rogiers X, Malago M, Gawad K, Jauch KW, Olausson M, Knoefel WT, Gundlach M, Bassas A, Fischer L, Sterneck M, Burdelski M, Broelsch CE. *In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool*. Ann Surg. 1996 Sep;224(3):331-9; discussion 339-41. Review.
49. Broelsch CE, Stevens LH, Whittington PF. *The use of reduced-size liver transplants in children, including split livers and living related liver transplants*. Eur J Pediatr Surg. 1991 Jun;1(3):166-71.

50. Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D, Balladur P, de Hemptinne B. *The concept and technique of the split liver in clinical transplantation.* Surgery. 1990 Jun;107(6):605-12.
51. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, Piper J, Whittington SH, Lichtor JL. *Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results.* Ann Surg. 1991 Oct;214(4):428-37; discussion 437-9.
52. Houssin D, Vigouroux C, Filipponi F, Rossat-Mignod JC, Dousset B, Hamaguchi M, Bokobza B, Icard P, Mathey C, Pras-Jude N, et al. *One liver for two: an experimental study in primates.* Transpl Int. 1988 Dec;1(4):201-4.
53. Raia S, Nery JR, Mies S. *Liver transplantation from live donors.* Lancet. 1989 Aug 26;2(8661):497.
54. Takada Y, Tanaka K. *Living related liver transplantation.* Transplant Proc. 2004 Mar;36(2 Suppl):271S-273S.
55. Kawasaki S. *Left lobe living donor liver transplantation: technical considerations.* Transplant Proc. 2003 May;35(3):952.
56. Tanaka K. *Progress and future in living donor liver transplantation.* Keio J Med. 2003 Jun;52(2):73-9. Review.
57. Stangou AJ, Hawkins PN. *Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy.* Curr Opin Neurol. 2004 Oct;17(5):615-20.

58. Bittencourt PL, Couto CA, Leitao RM, Siqueira SA, Farias AQ, Massarollo PC, Mies S. *No evidence of de novo amyloidosis in recipients of domino liver transplantation: 12 to 40 (mean 24) month follow-up.* *Amyloid.* 2002 Sep;9(3):194-6.
59. Amante MF, Trigo P, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. *Transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy: histopathological study of the explanted livers.* *Ann Hepatol.* 2003 Oct-Dec;2(4):171-4.
60. Popescu I, Simionescu M, Tulbure D, Sima A, Catana C, Niculescu L, Hancu N, Gheorghe L, Mihaila M, Ciurea S, Vidu V. *Homozygous familial hypercholesterolemia: specific indication for domino liver transplantation.* *Transplantation.* 2003 Nov 15;76(9):1345-50.
61. Busuttil RW, Tanaka K. *The utility of marginal donors in liver transplantation.* *Liver Transpl.* 2003 Jul;9(7):651-63. Review.
62. Tisone G, Manzia TM, Zazza S, De Liguori Carino N, Ciceroni C, De Luca I, Toti L, Casciani CU. *Marginal donors in liver transplantation.* *Transplant Proc.* 2004 Apr;36(3):525-6.
63. Montalti R, Nardo B, Bertelli R, Beltempo P, Puviani L, Vivarelli M, Cavallari A. *Donor pool expansion in liver transplantation.* *Transplant Proc.* 2004 Apr;36(3):520-2.
64. Burton JR Jr, Shaw-Stiffel TA. *Use of hepatitis B core antibody-positive donors in recipients without evidence of hepatitis B infection: a survey of current practice in the United States.* *Liver Transpl.* 2003 Aug;9(8):837-42.

65. Calne RY, White HJ, Herbertson BM, Millard PR, Davis DR, Salaman JR, Samuel JR. *Pig-to-baboon liver xenografts*. Lancet. 1968 Jun 1;1(7553):1176-8. No abstract available.
66. Terblanche J, Dent DM, Uys CJ, Hickman R, Ackermann JR, Harrison GG, Biebuyck JF, Saunders SJ. *Baboon into pig liver and kidney xenotransplantation*. S Afr Med J. 1970 Aug 15;44(32):919-23.
67. Starzl TE, Murase N, Demetris A, Trucco M, Fung J. *The mystique of hepatic tolerogenicity*. Semin Liver Dis. 2000;20(4):497-510. Review.
68. Starzl TE, Rao AS, Murase N, Fung J, Demetris AJ. *Will xenotransplantation ever be feasible?* J Am Coll Surg. 1998 Apr;186(4):383-7.
69. Starzl TE, Tzakis A, Fung JJ, Todo S, Demetris AJ, Manes R, Marino IR, Valdivia L, Murase N. *Prospects of clinical xenotransplantation*. Transplant Proc. 1994 Jun;26(3):1082-8. Review.
70. Barbare JC, Poupon RE, Jaillon P, Prod'homme S, Darnis F, Poupon RY. *Intrinsic hepatic clearance and Child-Turcotte classification for assessment of liver function in cirrhosis*. J Hepatol. 1985;1(3):253-9.
71. Conn HO. *A peek at the Child-Turcotte classification*. Hepatology. 1981 Nov-Dec;1(6):673-6. No abstract available.
72. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg. 1973 Aug;60(8):646-9.

73. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. *Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis*. Hepatology. 1984 May-Jun;4(3):430-5.
74. Belle SH, Beringer KC, Murphy JB, Detre KM. *The Pitt-UNOS Liver Transplant Registry*. Clin Transpl. 1992;:17-32.
75. Bazarah SM, Peltekian KM, McAlister VC, Bitter-Suermann H, MacDonald AS. *Utility of MELD and Child-Turcotte-Pugh scores and the Canadian waitlisting algorithm in predicting short-term survival after liver transplant*. Clin Invest Med. 2004 Aug;27(4):162-7.
76. Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom R.A, Wiesner R.H. *MELD and other factors associated with survival after liver transplantation*. Am J Transplant. 2004 May;4(5):819-25.
77. Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, Wiesner RH. *MELD score as a predictor of pretransplant and post-transplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients*. Hepatology. 2004 Mar;39(3):764-9.
78. Llado L, Figueras J, Membra R, Xiol X, Baliellas C, Vazquez S, Ramos E, Torras J, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Jaurrieta E. *Is MELD really the definitive score for liver allocation?* Liver Transpl. 2002 Sep;8(9):795-8.
79. Roberts JP. *Prioritization of patients with liver cancer within the MELD system*. Liver Transpl. 2002 Apr;8(4):329-30.
80. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, Mereaglia D, Nicolini A, Lubatti L, Riggio O. *MELD score is better than*

- Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt.* J Hepatol. 2002 Apr;36(4):494-500.
81. Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, Lobritto S, Emond JC. *Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pre-transplantation disease severity, post-transplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients.* Liver Transpl. 2002 Mar;8(3):278-84.
82. Yu AS, Ahmed A, Keeffe EB. *Liver transplantation: evolving patient selection criteria.* Can J Gastroenterol. 2001 Nov;15(11):729-38. Review.
83. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. *MELD and PELD: application of survival models to liver allocation.* Liver Transpl. 2001 Jul;7(7):567-80.
84. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.* Hepatology. 2001 Feb;33(2):464-70. Review.
85. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. *Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy.* Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S261-7.
86. Freeman RB. *Overview of the MELD/PELD system of liver allocation indications for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection.* Liver Transpl. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S2-3.

87. Freeman RB Jr. *MELD and liver allocation: continuous quality improvement*. Hepatology. 2004 Oct;40(4):787-9. Review.
88. Gores GJ. *Hepatocellular carcinoma: gardening strategies and bridges to transplantation*. Liver Transpl. 2003 Feb;9(2):199-200.
89. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, Gores G. *Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization*. Liver Transpl. 2004 Mar;10(3):449-55.
90. Casella G, Cacopardo E, Rovere G, Buda CA, Cascinu S, Baldini V. *Cutaneous seeding after ultrasound-guided percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma*. J Clin Ultrasound. 2001 Jul-Aug;29(6):354-8.
91. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pages M, Ayuso C, Sole M, Rodes J, Bruix J; Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. *Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma*. Hepatology. 2001 May;33(5):1124-9.
92. Sun PL, Chen CL, Hsu SL, Huang TL, Chen TY, Chen YS, Tsang LC, Cheng YF. *The significance of transarterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma in liver transplantation*. Transplant Proc. 2004 Oct;36(8):2295-6.
93. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, Margreiter R, Vogel W. *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes*

tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. Liver Transpl. 2003 Jun;9(6):557-63.

94. Mazziotti A, Morelli MC, Grazi GL, Jovine E, Masetti M, Pierangeli F, Cavallari A. *Beware of TIPS in liver transplant candidates. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt.* Hepatogastroenterology. 1996 Nov-Dec;43(12):1606-10.
95. Riggio O, Angeloni S, Merli M, Rossi M, Rossi P, Salvatori F. *TIPS for patients awaiting orthotopic liver transplantation.* Liver Transpl. 2003 Sep;9(9):999-1000.
96. Berenguer M, Prieto M, Palau A, Rayon JM, Carrasco D, Juan FS, Lopez-Labrador FX, Moreno R, Mir J, Berenguer J. *Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis.* Liver Transpl. 2003 Mar;9(3):228-35.
97. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. *A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation.* Liver Transpl. 2002 Apr;8(4):350-5.
98. Dati forniti dall' United Network Organ Sharing - www.unos.org/
99. Dati forniti dall' Organ Procurement and Transplantation Network - www.optn.org/
100. Wiesner RH., Rakela J., Ishitani MB., Mulligan DC., Spivey JR., Steers JL., Krom R. *Recent advances in liver transplantation.* Mayo Clin Proc. 2003; 78: 197-210.

101. Freeman RB., Edwards EB. *Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy*. Liver Transplantation 2000 Set; 6(5): 543-52.
102. Weisner R., Edwards E., Freeman R., Harper A., Kim R., Kamath P., Kremers W., Lake J., Howard T., Merion RM., Wolfe RA., Krom R. and the United Network for organ sharing liver disease severity score Committee. *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donors livers*. Gastroenterology 2003; 124(1): 91-96.
103. Freeman RB. *Liver allocation: the intent-to-treat approach*. Transplant International 2006 ; 19: 70-274.
104. Kamath PS. and Kim WR. *The Model for End-Stage Liver Disease (MELD)*. Hepatology 2007 Mar; 45(3): 797-805.
105. Biggins SW., Kim WR., Terrault NA., Saab S., Balan V., Schiano T., Benson J., Therneau T., Kremers W., Wiesner R., Kamath P., Klintmalm G. *Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD*. Gastroenterology 2006 May; 130(6): 1652-1660.
106. Pomfret EA., Fryer JP., Sima CS., Lake JR., Merion RM. *Liver and intestine transplantation in the United States, 1996-2005*. American Journal of Transplantation 2007; 7 (part 2): 1376-1389.
107. Pelletier SJ., Schaubel DE., Punch JD., Wolfe RA., Port FK., Merion R.M. *Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation* . Liver Transplantation 2005 Apr; 11(4): 434-440.
108. Montori VM., Guyatt GH. *Intention-to-treat principle*. Hepatology 2006 Nov; 43(10): 345-351.

109. Trotter JF., Osgood MJ. *MELD scores of liver transplant recipients according to size of waiting list*. *Jama* 2004 Apr; 291(15): 1871-1874.
110. Freeman RB.Jr., Wiesner RH., Edwards E., Harper A., Merion RM., Wolfe RA. and the UNOS/OPTN Liver and Intestine Transplantation Committee. *Results of the first year of the new liver allocation plan*. *Liver Transplantation* 2004 Jan; 10(1): 7-15.
111. Merion RM., Schaubel DE., Dykstra DM., Freeman RB., Port FK., Wolfe RA. *The survival benefit of liver transplantation*. *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 307-313.
112. Habib S., Berk B., Chang CH., Demetris AJ., Fontes P., Dvorchik I., Eghtesad B., Marcos A., Shakil O. *MELD and prediction of post-liver transplantation survival*. *Liver Transplantation* 2006; 12: 440-447.
113. Silberhumer GR., Hetz H., Rasoul-Rockenschaub S., Peck-Radosavljevic M., Soliman T., Steininger R., Muehlbacher F., Berlakovich GA. *Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival?* *Transplant International* 2006; 19: 275-281.
114. Boin IFSF., Leonardi MI., Pinto AO., Leme RSR., Udo E., Stucchi RSB., Soares EC. Leonardi LS. *Liver transplant recipients mortality on the waiting list: long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD*. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 920-922.
115. Nagler E., Van Vlierberghe H., Colle I., Troisi R., de Hemptinne B. *Impact of MELD on short-term and long-term outcome following liver*

- transplantation: a European perspective*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2005; 17(8): 849-856.
116. Ahmad J., Bryce C.L., Cacciarelli T., Roberts MS. *Differences in access to liver transplantation: disease severity, waiting time, and transplantation center volume*. Annals of Internal Medicine 2007 May; 146(10): 707-713.
117. Freeman RB.Jr. *The Model for End-stage Liver Disease comes of age*. Clinics in liver disease 2007; 11: 249-263.
118. Freeman RB.Jr., Wiesner RH., Harper A., McDiarmind S., Lake J., Edwards E., Merion RM., Wolfe RA., Turcotte J., Teperman L. and the UNOS/OPTN Liver and Intestine Transplantation Committee. *The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy*. Liver Transplantation 2002 Sep; 8(9): 851-858.
119. Freeman R.B. *Mortality risk versus other endpoints: who should come first on the liver transplant waitinglist?* Liver Transplantation 2004 May; 10(5): 675-677.
120. Kim WR., Therneau TM., Benson JT., Kremers WK., Rosen C., Gores GJ., Dickson ER. *Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks*. Hepatology 2006 Feb; 43(2): 345-351.
121. Freng S., Goodrich NP., Bragg-Gresham JL., Dykstra DM., Punch JD., DeRoy MA., Greenstein SM., Merion RM. *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a Donor Risks Index*. American Journal of Transplantation 2006; 6: 783-790.
122. Onaca NN., Levy MF., Sanchez EQ., Chinnakotla S., Fasola CG., Thomas MJ., Weinstein JS., Murray NG., Goldstein RM., Klintmalm

123. GB. *A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation.* Liver Transplantation 2003 Feb; 9(2): 117-123.
124. Silberhumer GR., Pokorny H., Hetz H., Herkner H., Rasoul-Rockenschaub S., Soliman T., Wekerle T., Berlakovich GA., Steininger R., Muehlbacher F. *Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis.* Transplantation 2007 Mar; 83(5): 588-592.
125. Renz JF., Kin C., Kinkhabwala M., Jan D., Varadarajan R., Goldstein M., Brown R.Jr., Edmond J.C. *Utilization of extended donor criteria liver allograft maximizes donor use and patient access to liver transplantation.* Annals of Surgery 2005 Oct; 242(4): 556-565.
126. Freeman RB.Jr., Gish R., Harper A., Davis GL., Vierling J., Lieblein L., Klintmalm G., Blazek J., Hunter R., Punch J. *Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula.* Liver Transplantation 2006 Dec; 2(12): s128-s136.
127. Axelrod DA., Schnitzler M., Salvalaggio PR., Swindle J., Abecassis MM. *The economic impact of the utilization of liver allografts with high Donor Risk Index.* American Journal of Transplantation 2007; 7: 990-997.
128. Axelrod DA., Koffron A.J., Baker T., Al-Saden P., Dixler I., McNatt G., Sumner S., Vaci M., Abecassis M. *The economic impact of MELD on*

- liver transplant centers. American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2297-2301.
129. Trotter JF., Olson J., Lefkowitz J. Smith A.D., Arjal R., Kenison J. *Changes in International Normalized Ratio (INR) and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1624-1628.
130. Tripodi A., Chantarangkul V., Primignani M., Fabris F., Dell'Era A., Sei C., Mannucci M. *The International Normalized Ratio calibrated for cirrhosis (INR liver) normalizes prothrombin time results for Model for End-Stage Liver Disease calculation. Hepatology* 2007; 46(2): 520-527.
131. Dati forniti dal Sistema Regionale Trapianti Veneto - www.srtveneto.it
132. Dati forniti dall'Associazione Interregionale Trapianti - www.airt.it
133. Dati forniti dal Nord Italia Transplant - www.nitp.org
134. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. *Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology* 1999; 30: 1434 – 1440.
135. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. *Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver disease. Am J Transpl* 2006; 6: 1416-1421.
136. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. *Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. Ann Surg* 2004; 239: 150-159.

137. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, et al. *The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available?* J Hepatol 2004; 40: 124-131.
138. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. *Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system.* J Hepatol. 2006; 44: 723-731.
139. Vitale A, Brolese A, Zanusi G, Bassanello M, Montin U, Gringeri E, et al. *Multimodal therapy before liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Hepatology Research 2005; 31: 112-115.
140. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. *Intention-to-treat survival of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria.* Am J Transpl. 2007; 7: 972-981.
141. Park JO, Lee SII, Song SY, et al. *Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria.* Jpn J Clin Oncol 2003; 33: 533-537.
142. Bruix J, Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma.* Hepatology 2005; 42: 1208-1236.
143. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Analysis of survival according to the intention-to-treat principle, and drop-out from the waiting list.* Liver Transpl 2002; 8: 873-883.
144. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, 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: 684-692.
145. Vitale A, Gringeri E, D'Amico F, et al. *Tumor progression before liver transplantation: drop-out or salvage liver transplantation?* *Transplant Int* 2007. Abstract ESOT Congress.
146. Ioannou GN. *Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. Liver Transpl* 2006; 12: 1594-1606.
147. Vitale A, D'Amico F, Brolese A, et al. *Prognostic impact of Model for End-Stage Liver Disease Score in patients undergoing liver transplantation with suboptimal livers. Transpl Proc* 2007; 39: 1907-1909.
148. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, Jan D, Varadarajan R, Goldstein M, Brown RJ, Edmond JC. *Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. Ann Surg* 2005; 242: 556-565.
149. Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. *Influence of marginal donors on liver preservation injury. Transplantation* 2002; 74: 522-526.
150. Briceno J, Solorzano G, Pera C. *A proposal for scoring marginal liver grafts. Transplant Int* 2000; 13 (suppl 1): 249-252.
151. Verran D, Kusyk T, Painter D, Fischer J, Koorey D, Strasser S, Stewart G, McCaughan G. *Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. Liver Transpl* 2003; 9: 500-505.

152. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, Rafecas A, et al. *The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival.* Transplantation 2001; 71: 1765-1771.
153. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Grasham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index.* Am J Transpl 2006; 6: 783-790.
154. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. *Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list.* N Engl J Med 2008; 359: 1018-26.
155. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. *The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality.* Am J Transplant 2008; 8: 419-25.
156. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. Gastroenterology 2008; 134: 1342-1351.
157. Life Tables for Who Member States 2006. Available from: http://www.who.int/whosis/database/life_tables/life_tables.cfm. Accessed October 20, 2008.
158. Volk M, Marrero JA. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: who benefits and who is harmed?* Gastroenterology 2008; 134: 1612-1614.

159. Volk M, Lok ASF, Vijan S. *Beyond utilitarianism: a method for analyzing competing ethical principles in a decision analysis of liver transplantation.* Med Decis Making 2008; 28: 763-772
160. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. *Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective.* Hepatology 2001; 33: 1073-1079.
161. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. *A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria.* Am J Transplant. 2008; 8: 839-846.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio di cuore e con sincero affetto le persone che hanno sostenuto questo lavoro ed il cui contributo è stato fondamentale per la buona riuscita dello studio:

Il Ch.mo Prof. Umberto Cillo, responsabile dell'Unità di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto Epatico di Padova

Il Ch.mo Prof. Davide D'Amico, direttore della Clinica Chirurgica I, Università di Padova

La Dr.ssa Patrizia Burra, referente dei trapianti di fegato presso la Gastroenterologia, Università di Padova.

Il Prof. Paolo Angeli, referente dei trapianti di fegato presso la Clinica Medica V, Università di Padova

Tutte le figure professionali che con il loro continuo ed infaticabile lavoro clinico all'interno del Centro Trapianti di Fegato di Padova affrontano direttamente ogni giorno le problematiche etiche che si è cercato di oggettivare in questo lavoro. In particolare vorrei ringraziare il mio carissimo amico Francesco, e quindi Enrico, Michele e gli inseparabili Alberto e Giacomo.

Ed infine un ringraziamento particolare a Michael Volk della Divisione di Gastroenterologia dell'Università del Michigan - USA, per il suo contributo fondamentale alla realizzazione del modello decisionale.