

Trapianto di fegato: una nuova possibilità terapeutica per i pazienti con colangiocarcinoma e metastasi epatiche da tumore del colon retto.

Descrizione

Daniele Pezzati M.D. Ph.D., Dirigente Medico UO Chirurgia Epatica e del Trapianto di Fegato Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, membro del Consiglio di Indirizzo e Verifica AOU Meyer IRCCS

Introduzione

Dal primo trapianto di fegato eseguito nel 1963 da Thomas Starzl negli USA sono passati oltre 60 anni. Da allora centinaia di migliaia di procedure sono state eseguite nel mondo.

Le indicazioni oncologiche per il trapianto di fegato si sono quasi esclusivamente limitate all'**epatocarcinoma (HCC)**. Dopo il celebre lavoro del Prof. Mazzaferro che introdusse i cosiddetti "Criteri di Milano", il trapianto di fegato è divenuto la terapia in grado di garantire i migliori risultati in pazienti affetti da epatocarcinoma, e in taluni casi addirittura la guarigione in quanto era l'unico trattamento in grado di eliminare la neoplasia e le cause che l'avevano determinata (cirrosi epatica).

Il trapianto di fegato ha però sempre sofferto della cronica carenza di organi che poneva un freno etico alla sua diffusione su larga scala. Essendo il numero di donatori sempre inferiore ai potenziali riceventi, questi ultimi dovevano essere accuratamente selezionati in modo che il trapianto fosse garantito a coloro che godessero di una aspettativa di sopravvivenza migliore. La carenza d'organi era tuttavia responsabile di una la mortalità in lista di attesa che in talune nazioni raggiungeva o superava il 15-30%.

L'introduzione di nuove tecnologie e lo sviluppo della donazione a cuore fermo anche nel nostro Paese hanno determinato un progressivo aumento del numero di trapianti di fegato che, nel corso degli ultimi anni sono aumentati da circa 1000 a oltre 1700 all'anno, aprendo nuove possibilità di cura per pazienti affetti da altri tumori primitivi o secondari del fegato.

L'idea del trapianto per alcune indicazioni oncologiche che non siano l'epatocarcinoma si basa sul concetto di garantire, con l'epatectomia totale, il trattamento oncologicamente più radicale possibile rispetto alla semplice resezione epatica, talora gravata da residuo micro o macroscopico di malattia, o da un carico di malattia iniziale (*tumor burden*) tale da rendere non risolutivo l'approccio chirurgico a causa dell'altissimo rischio di recidiva o di neoplasia residua.

Il colangiocarcinoma intraepatico e peri-ilare (tumore di Klatskin)

Il colangiocarcinoma è uno dei tumori più aggressivi, caratterizzato da ridotte sopravvivenze e con scarse opzioni terapeutiche. I primi casi di trapianto di fegato per colangiocarcinoma ilare o tumore di Klatskin furono riportati nel *Cincinnati*

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Tumor Registry, tuttavia la sopravvivenza era molto deludente attestandosi al 23% a 5 anni. Una prima svolta nella gestione di questi pazienti si ebbe con il protocollo *Mayo*, sviluppato nel celebre ospedale statunitense. Il protocollo era estremamente selettivo e comprendeva una combinazione di chemioterapia, radioterapia e brachiterapia. Dopo questi trattamenti i pazienti venivano sottoposti ad una laparotomia esplorativa per verificare l'assenza di malattia metastatica a livello dei linfonodi dell'ilo epatico e solo successivamente potevano essere sottoposti a trapianto. I risultati furono sorprendenti con sopravvivenze a 5 anni superiori al 50% e addirittura al 75% nei casi con colangite sclerosante. Queste erano tra le 2 e le 3 volte superiori a quelle ottenute con qualsiasi altro regime terapeutico ma soprattutto erano paragonabili a quelle del trapianto di fegato eseguito per altre patologie, rendendo così eticamente accettabile l'impiego di una risorsa limitata per questi pazienti. Il protocollo fu tuttavia criticato per la complessità che rendeva difficile applicarlo in centri che non fossero di altissima specializzazione.

Per il colangiocarcinoma intraepatico i primi risultati sorprendenti si ebbero con noduli piccoli (< 2-3cm) in pazienti cirrotici, tanto che il *gold standard* in pazienti cirrotici affetti da colangiocarcinomi di piccole dimensioni, è ormai ritenuto essere il trapianto di fegato. Da allora si è assistito all'introduzione dell'immunoterapia con ICI (*Immune Checkpoint Inhibitors*) e di terapie come la TARE (radioembolizzazione) che hanno consentito di controllare o downstadiare anche noduli di grandi dimensioni.

Sulla base delle esperienze precedenti, in Italia sono stati sviluppati due protocolli per il trattamento del colangiocarcinoma: il LIRICA per il colangiocarcinoma intraepatico e il LITALHICA per il colangiocarcinoma peri-ilare. Ambedue i protocolli richiedono un *referral* precoce ad un centro trapianti di fegato di riferimento che valuta subito se il paziente può essere arruolato e attiva il percorso. Queste indicazioni al trapianto di fegato per colangiocarcinoma, sia intraepatico che peri-ilare, si basano su alcuni cardini specifici:

- non resecabilità della neoplasia certificata da un *board* nazionale
- stabilità/risposta al trattamento con un protocollo composto da chemioterapia standard (gemcitabina e cisplatino) in associazione a ICI per almeno 6 mesi.

La stabilità di malattia permette infatti di selezionare quei pazienti che possono avere il massimo beneficio nella consapevolezza, derivata dai dati di letteratura, che questi trattamenti sistemici perderanno la loro efficacia nel tempo.

Il cambio di paradigma necessario è che questi pazienti siano valutati sin da subito per un potenziale iter trapiantologico e non essere inviati alla valutazione come una ultima opzione quando tutte le altre terapie sono fallite.

Le metastasi da tumore colo-rettale

Le neoplasie del colon-retto sono ad oggi responsabili di oltre 150.000 nuovi casi/anno nei soli USA e rappresentano una delle patologie oncologiche maggiormente diffuse.

Il concetto di resecabilità delle metastasi epatiche si è spinto negli anni sia grazie all'introduzione di nuovi chemioterapici sia grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche. Nonostante ciò molti pazienti vengono ancora considerati non resecabili per l'estensione della malattia e possono, in quel caso, giovarsi solamente della chemioterapia. Il trapianto di fegato per metastasi da neoplasia del colon-retto segue una storia analoga a quello per colangiocarcinoma. Dapprima bocciato per i risultati poco incoraggianti ha poi ricevuto una spinta dopo la pubblicazione dello studio SECA I che riportava una esperienza nordeuropea resa possibile grazie al numero abbondante di donatori di organi in quella zona. Anche in questo caso, grazie ad una accurata selezione, lo studio permise una sopravvivenza a 5 anni superiore al 60% (contro il 12-16% di pazienti in analoghe condizioni trattati con la sola chemioterapia) aprendo la strada a questa possibilità anche in altri Paesi.

Attualmente in Italia le metastasi epatiche non resecabili da tumore del colon-retto rappresentano una indicazione al trapianto di fegato ma è, come nel colangiocarcinoma, necessaria una valutazione presso un centro trapiantologico sin dall'inizio e una stabilità di malattia di almeno 6 mesi dopo chemioterapia.

Il messaggio è, anche in questo caso, di far valutare precocemente questi pazienti ad un centro trapianti e non riferli successivamente al fallimento delle principali linee oncologiche.

Il Centro Nazionale Trapianti, dati gli ottimi risultati, garantisce una prioritizzazione in lista di attesa per questi pazienti e destina una quota di organi a queste indicazioni al fine di rendere minima la permanenza di questi pazienti in lista di attesa. Questo è essenziale data la necessità di sospendere alcune terapie (es: la immunoterapia) per un periodo prolungato prima

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

di procedere con il trapianto senza tuttavia rischiare un *undertreatment* dovuto al tempo di attesa.

Il Centro Trapianti di Fegato di Pisa è attualmente il centro di riferimento per la Regione Toscana e ha già svolto diversi casi di trapianto per queste patologie e sta promuovendo l'organizzazione, all'interno della Rete Regionale del Trapianto e della Rete Oncologica, di valutazioni multidisciplinari aperte a tutti gli Ospedali della Regione Toscana in modo da rendere questo procedimento sistematico. I pazienti possono comunque essere riferiti dal Medico di Medicina Generale o da qualunque specialista ospedaliero al Centro Trapianti per una valutazione mediante richiesta da inviare alla mail: trapiantofegato@ao-pisa.toscana.it

daniele.pezzati@ao-pisa.toscana.it

CATEGORY

1. Scienza e professione

Categoria

1. Scienza e professione

Data di creazione
11/06/2026
Autore
redazione-toscana-medica
Campi meta
Nome E Cognome Autore 1 : Daniele Pezzati
Views : 1099

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze