



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE**

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06/C1 - CHIRURGIA GENERALE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/18 - CHIRURGIA GENERALE

TRAPIANTO DI FEGATO PER METASTASI COLORETTALI NON-RESECBILI

Presentata da: Andrea Laurenzi

Coordinatore Dottorato

Emanuela Marcelli

Supervisore

Matteo Cescon

Co-supervisore

Riccardo Casadei

Esame finale anno 2025

Abstract

Introduzione: Il 50% dei pazienti con adenocarcinoma del colon-retto svilupperà metastasi epatiche da adenocarcinoma colo-rettale durante il decorso della malattia. Sfortunatamente solo il 20% dei pazienti potranno essere candidati ad una resezione chirurgica. I pazienti trattati esclusivamente con chemioterapia o con trattamenti loco-regionali hanno una sopravvivenza a 5 anni del 20%, mentre nei pazienti sottoposti a resezione epatica la sopravvivenza a 5 anni è del 50-60%. Negli ultimi anni alcuni studi hanno esplorato la possibilità del trapianto di fegato nei pazienti affetti da metastasi epatiche non-resecabili in assenza di malattia extraepatica con risultati incoraggianti.

Materiale e Metodi: Si tratta di uno studio pilota, interventistico senza medicinale, aperto, monocentrico, in pazienti affetti da CRLM giudicate non trattabili con resezione epatica ad intento curativo, in assenza di recidiva locale del tumore primitivo e di malattia metastatica extraepatica, in risposta alla chemioterapia per un periodo di almeno 3 mesi. I pazienti potranno essere a trapianto di fegato con organi interi o parziali provenienti da donatori cadaverici o viventi.

Risultati: Tra l'aprile 2021 ed il settembre 2024, 11 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato per metastasi non-resecabili presso il nostro centro. L'età mediana dei pazienti al momento del trapianto è di 61 anni. Nel 54% dei casi il tumore primitivo era localizzato nel colon sinistro. L'intervallo mediano tra rimozione del tumore primitivo e trapianto di fegato è stato di 13 mesi. Il motivo del trapianto di fegato è stato per metastasi non-resecabili chirurgicamente "upfront" in 8 casi (73%) mentre nei restanti 3 casi (27%) la non-resecabilità è stata giudicata su una recidiva successiva a pregresse resezioni epatiche. Tre pazienti (27%) hanno presentato una complicanza post-operatoria equivalente ad un CCI di 20,9 ed un paziente (9%) è deceduto nel post-trapianto per shock settico. Dopo un follow-up mediano di 15 mesi, il 50% dei pazienti

ha sviluppato una recidiva. La sopravvivenza globale mediana è di 18 mesi, mentre la DFS di 10 mesi.

Conclusioni

Questo studio rappresenta un'analisi preliminare, in itinere del protocollo di trapianto di fegato per metastasi non-resecabili in essere presso la nostra azienda ospedaliera. I risultati confermano la validità del trapianto di fegato nell'ambito delle metastasi coloretali non-resecabili è necessario un campione più ampio ed un follow-up più lungo per poter identificare i possibili fattori prognostici di recidiva e stratificare meglio quali sono i diversi sottogruppi di pazienti che beneficiano maggiormente di tale procedura.

INDICE

1. Introduzione
2. Materiali e Metodi
3. Risultati
4. Discussione
5. Conclusione
6. Bibliografia

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

BMI = body mass index

CEA = antigene carcinoembrionario

CRF = case report form

G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor

GOT = transaminasi glutammico-ossalacetica

GPT = transaminasi glutammico-piruvica

CRLM = metastasi epatiche da adenocarcinoma colo-rettale

PET = tomografia ad emissione di positroni

RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

RM = risonanza magnetica

TC = tomografia computerizzata

OLT = trapianto di fegato

DBD = donatore a cuore battente

DCD = donatore a cuore fermo

Introduzione

L'adenocarcinoma del colon-retto è il secondo tumore per incidenza e mortalità all'interno della popolazione italiana¹. Circa il 50% dei pazienti con adenocarcinoma del colon-retto svilupperà metastasi epatiche da adenocarcinoma colo-rettale (CRLM) durante il decorso della malattia². Sfortunatamente solo il 20% dei pazienti potranno essere candidati ad una resezione chirurgica a causa della presenza di metastasi extraepatiche o di lesioni epatiche considerate non resecabili³. I pazienti trattati esclusivamente con chemioterapia (CHT) o con trattamenti loco-regionali hanno una sopravvivenza a 5 anni del 20%⁴, mentre nei pazienti sottoposti a resezione epatica la sopravvivenza a 5 anni è del 50-60%⁵⁻⁷.

Il trapianto di fegato (OLT) è ad oggi un trattamento di scelta per altre patologie maligne primitive o secondarie⁸⁻¹¹ dal momento che permette la resezione completa (R0) dell'intero volume tumorale. Le prime esperienze di OLT per CRLM sono state riportate negli anni '90 nell'European Liver Transplant Registry (ELTR) con sopravvivenze ad 1 e 5 anni del 62% e del 18%, tenendo comunque in considerazione il fatto che in quel periodo la mortalità peri-operatoria era attorno al 30%¹². A causa dell'elevata incidenza di recidiva di CRLM, della scarsa sopravvivenza dei pazienti trapiantati e della carenza di donatori, il OLT per CRLM è stato successivamente abbandonato.

Durante gli ultimi 30 anni si è assistito ad un aumento della sopravvivenza del 20-50% dopo OLT¹³. A questo bisogna associare l'introduzione nel campo del trapianto d'organo solido di farmaci immunosoppressori con proprietà antineoplastiche, gli inibitori dell'enzima mTOR (mammalian target of rapamycin)^{14,15}. In ambito oncologico, inoltre, si è assistito ad un sensibile miglioramento della sopravvivenza a 5 anni grazie ai nuovi protocolli di chemioterapia perioperatoria¹⁶⁻¹⁹ associati a migliori tecniche di imaging al fine di fornire diagnosi più accurate sullo staging dell'adenocarcinoma del colon-retto²⁰.

La combinazione di suddetti fattori ha permesso di raggiungere una sopravvivenza globale del 60% nei pazienti sottoposti a OLT per CRLM in uno studio promosso dall'Università di Oslo²¹, nonostante un alto tasso di recidiva della malattia metastatica dopo trapianto. Il 60% dei pazienti ha sviluppato metastasi polmonari con andamento indolente e facilmente aggredibili con resezioni chirurgiche o ablazioni percutanee²².

Dagli studi norvegesi è emerso inoltre che, anche nel caso di pazienti trapiantati per CRLM con progressione di malattia durante chemioterapia preoperatoria (quindi nel peggior scenario possibile), la sopravvivenza a 5 anni dal OLT era del 44%, significativamente migliore di quella ottenibile con qualsiasi altro approccio terapeutico²³.

Recentemente è stato pubblicato uno studio multicentrico randomizzato francese che ha comparato il trapianto di fegato associato alla chemioterapia rispetto alla chemioterapia isolata nei pazienti affetti da metastasi coloretali non-resecabili, tale studio ha dimostrato la superiorità del OLT in termini di OS e DFS rispetto alla sola chemioterapia²⁴.

Sulla base di questi risultati incoraggianti altri studi sono stati intrapresi nel mondo occidentale per valutare l'efficacia del OLT per CRLM (SECIII NCT03494946, COLT NCT03803436). In un'epoca di carenza di donatori di organi però, una delle principali problematiche è quella di utilizzare organi da trapiantare per progetti di ricerca sperimentali rischiando di penalizzare invece i pazienti che traggono maggior beneficio da queste procedure (i.e. cirrosi epatica scompensata, epatocarcinomi su cirrosi). Per venire incontro a questa esigenza sono state sviluppate tecniche alternative di trapianto con fegati parziali (split) prelevati o da donatori cadaverici o da donatori viventi, in modo da non prolungare eccessivamente le convenzionali liste di attesa del trapianto (NCT02215889, NCT02864485, NCT03488953). Le due tecniche sviluppate rispettivamente dal gruppo di Oslo e dalla nostra equipe prevedono l'utilizzo del lobo sinistro di un fegato che viene trapiantato, senza rimuovere completamente il fegato nativo al fine di evitare un'insufficienza

epatica del nuovo fegato trapiantato dovuta all'esiguo volume (small for size syndrome). L'epatectomia totale del fegato metastatico viene successivamente realizzata quando l'ipertrofia dello split trapiantato è soddisfacente. La sede in cui il nuovo fegato parziale è trapiantato può essere o quella convenzionale (ortotopica)^{25,26} o al posto della milza in loggia splenica (eterotopica)²⁷.

I fattori sopra esposti fanno prevedere che una strategia di OLT per CRLM possa determinare solo una minima sottrazione di organi ottimali al pool complessivo dei donatori.

L'obiettivo principale del presente studio è verificare l'efficacia del OLT in termini di sopravvivenza globale (OS) post-trapianto in pazienti con CRLM non asportabili chirurgicamente.

L'obiettivo secondario è di valutare la sopravvivenza libera da malattia (DFS) dei pazienti sottoposti a TF per CLM non asportabili chirurgicamente.

Materiali e Metodi

Si tratta di uno studio pilota, interventistico senza medicinale, aperto, monocentrico, in pazienti affetti da CRLM giudicate non trattabili con resezione epatica ad intento curativo, in assenza di recidiva locale del tumore primitivo e di malattia metastatica extraepatica.

Gli ulteriori criteri di inclusione ed esclusione sono riportati di seguito.

Il follow-up di ciascun paziente sarà di 5 anni o fino al decesso dello stesso.

La selezione dei pazienti è stata effettuata dal gruppo multidisciplinare di trattamento di CLM presso questo policlinico, comprendente radiologi, chirurghi ed oncologi.

Di ciascun paziente eleggibile sono raccolte e documentate le seguenti informazioni: storia clinica; patologie concomitanti; farmaci utilizzati all'ingresso nello studio; data e descrizione dell'intervento di asportazione del tumore primitivo; esame istologico, staging, grading ed eventuali mutazioni relative al tumore primitivo; eventuale

radioterapia e/o chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante, farmaci utilizzati e numero di cicli condotti relativamente al tumore primitivo; numero e dimensioni delle CRLM alla diagnosi; eventuale chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante, farmaci utilizzati e numero di cicli condotti relativamente alle CRLM; data e descrizione di eventuali interventi chirurgici di resezione epatica; esame istologico, staging, grading ed eventuali mutazioni relative alle CRLM; profilo ematologico e biochimico standard; livello di antigene carcinoembrionario (CEA) al momento dell'arruolamento nello studio.

L'assenza di recidiva locale è stata documentata tramite tomografia ad emissione di positroni (PET), tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica (RM), e retto-colonscopia o coloTC (vedi criteri di inclusione/esclusione).

La stadiazione della malattia metastatica extraepatica ed il numero e dimensioni delle CRLM è valutata tramite PET e TC o RM (torace/addome/pelvi) (vedi criteri di inclusione/esclusione).

La risposta radiologica ai trattamenti neo-adiuvanti e adiuvanti è valutata mediante i criteri mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)²⁸.

Una volta selezionati, i pazienti sono discussi in seno al gruppo multidisciplinare per inserimento in lista d'attesa per trapianto di fegato e, se risultati idonei in base ai criteri adottati presso il Centro Trapianti di questo policlinico, sono inseriti in lista d'attesa. Le tecniche di trapianto saranno le seguenti:

1. Fegato intero o split ottenuto da donatore cadaverico
2. Fegato parziale (split lobo sinistro) ottenuto da fegato cadaverico non ritenuto idoneo per trapianto pediatrico e trapiantato in posizione ortotopica dopo la realizzazione di un'epatectomia sinistra (Segmenti 1-4) nel ricevente.
3. Fegato parziale (split lobo sinistro) ottenuto da fegato cadaverico non ritenuto idoneo per trapianto pediatrico e trapiantato in posizione eterotopica qualora il trapianto ortotopico non fosse realizzabile per differenti motivazioni chirurgiche (i.e. pregresse aderenze post-operatorie).

4. Fegato parziale ottenuto da donatore vivente e trapiantato in posizione ortotopica dopo la realizzazione di un'epatectomia totale
5. Fegato parziale ottenuto da donatore vivente e trapiantato in posizione ortotopica dopo la realizzazione di un'epatectomia sinistra (Segmenti 1-4) nel ricevente.
6. Fegato parziale ottenuto da donatore vivente e trapiantato in posizione eterotopica qualora il trapianto ortotopico non fosse realizzabile per differenti motivazioni chirurgiche (i.e. pregresse aderenze post-operatorie).

Nei casi 2,3,5,6 il fegato nativo metastatico può essere secondariamente rimosso (periodo 2-6 settimane) una volta ottenuta un'ipertrofia soddisfacente del fegato parziale trapiantato, qualora sussista un rischio di small for size syndrome del fegato parziale trapiantato (**Figura 1 e Figura 2**).

Figura 1

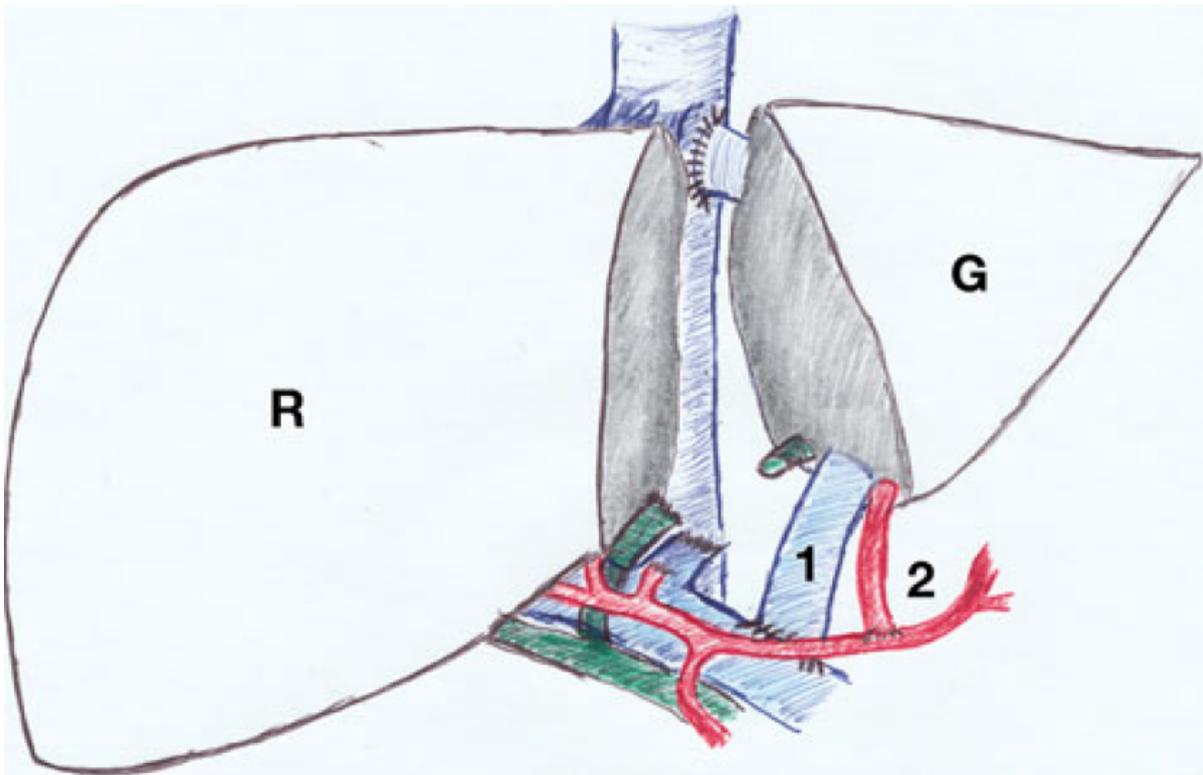
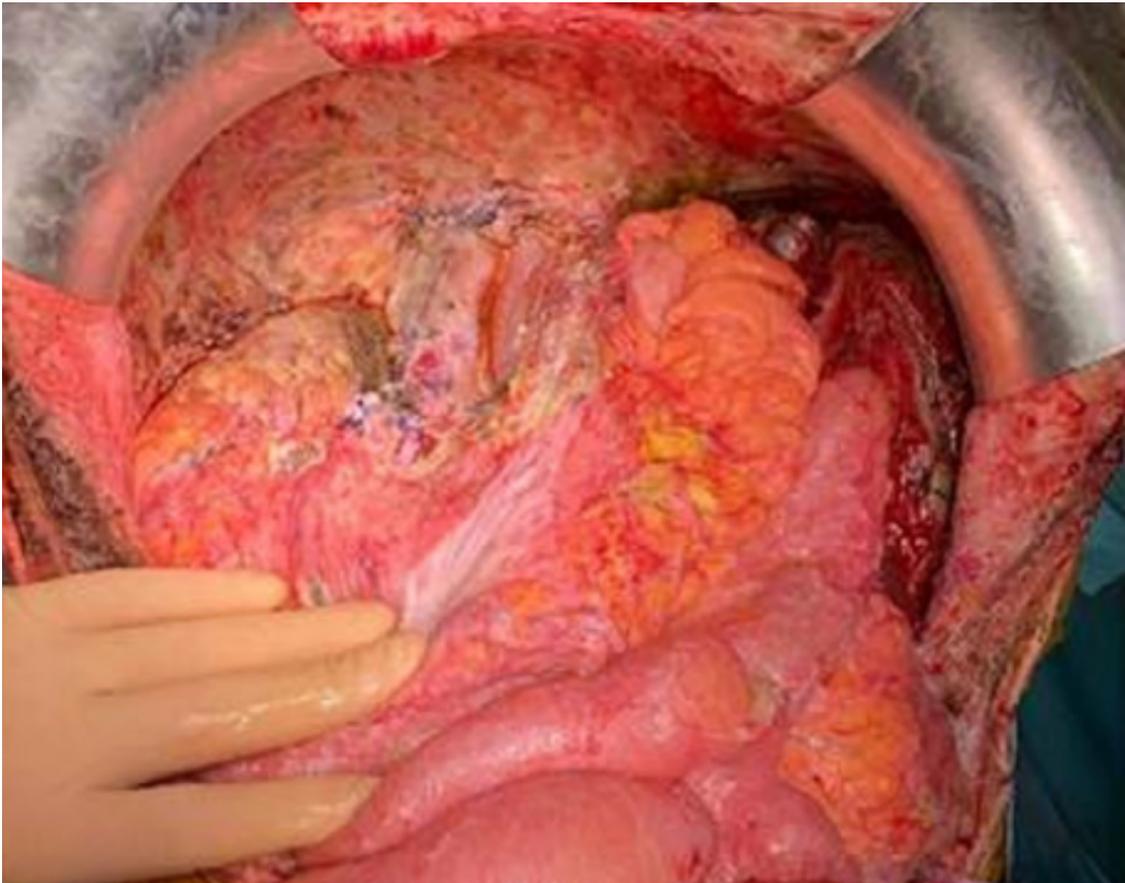


Figura 2



Durante il periodo d'attesa per il trapianto, i pazienti sono periodicamente sottoposti alle indagini sopra riportate per valutare l'eventuale progressione delle CRLM e/o la presenza di malattia extraepatica (ogni 3 mesi), e l'eventuale comparsa di recidiva locale del tumore primitivo (ogni 12 mesi). Il timing e la tipologia di tali indagini non differiscono sostanzialmente da quelli dei pazienti con neoplasie primitive del fegato inseriti in lista d'attesa per OLT, integrati con i controlli di routine normalmente effettuati nei pazienti con CRLM candidati a terapie diverse dal OLT.

Il OLT ed i trattamenti post-OLT sono eseguiti secondo le procedure standard in uso presso il Centro Trapianti.

Il fegato espantato sede di metastasi è analizzato presso la nostra U.O. di anatomia patologica al fine di valutare lo stato e l'attività tumorale delle metastasi. Il materiale analizzato è in seguito conservato presso la medesima unità per una durata di anni 20.

La terapia immunosoppressiva post-OLT non differisce dai protocolli standard in uso presso questo Centro Trapianti.

Dopo la dimissione, i pazienti sono seguiti in regime ambulatoriale secondo la programmazione normalmente adottate per i pazienti trapiantati, con visite ed esami ematochimici eseguiti almeno una volta al mese nel corso del primo anno, ogni 3 mesi durante il secondo anno ed ogni 6 mesi in seguito.

Gli esami ematologici comprendono emocromo, funzionalità epatica e renale, elettroliti, coagulazione e protidogramma. Le informazioni relative ai valori fuori range di normalità e clinicamente rilevanti sono riportate negli appositi moduli di raccolta degli eventi avversi.

Una TC torace-addome-pelvi ed il dosaggio del CEA è eseguiti ogni 3 mesi durante il primo anno ed ogni 6 mesi in seguito. Anche in questo caso, tali indagini non differiscono per tipologia e timing da quelle effettuate nei pazienti con CLM sottoposti a terapie diverse dal OLT.

La chemioterapia adiuvante post-trapianto è eseguita in base alle condizioni generali del paziente ed ai protocolli attuati nella fase pre-trapianto, in tutte le diverse categorie di trapianto di fegato del presente protocollo. La chemioterapia ha inizio non prima del primo mese post-trapianto ed è condotta per almeno 6 mesi, a meno di intolleranza da parte del paziente.

Eventuali recidive della malattia di base sono trattate individualmente in base alla localizzazione ed alle condizioni cliniche del paziente, sempre dopo discussione multidisciplinare.

Le complicanze post-operatorie saranno classificate secondo il Comprehensive Complication Index (CCI)²⁹.

I dati riguardanti i pazienti arruolati nello studio saranno registrati in maniera prospettica in appositi case report form (CRF).

Il calcolo della sopravvivenza è effettuato a partire dalla data del trapianto fino all'ultima visita o al decesso del paziente. Il calcolo della sopravvivenza libera da malattia sarà effettuato dalla data del trapianto fino alla diagnosi di recidiva della

malattia di base o, in assenza di recidiva, alla data del decesso. Il calcolo della sopravvivenza attuariale è eseguito mediante il metodo di Kaplan-Meier.

Criteri di inclusione

- Pazienti di età compresa tra 18 e 73 anni, di entrambi i sessi.
- Adenocarcinoma del colon o del retto dimostrato istologicamente e già sottoposto a resezione curativa secondo criteri standard con analisi patologica $p \leq T4a$, resezione R0.
- CLM giudicate non asportabili chirurgicamente sia al momento della diagnosi che in caso di recidiva post resezione epatica pregressa.
- Nessun segno di recidiva locale del tumore primitivo in base a PET, TC e colonscopia.
- Nessun segno di malattia metastatica extraepatica confermato da PET e TC.
- Buon performance status, ECOG 0 o 1.
- Parametri ematochimici come di seguito: Neutrofili >1.0 (in assenza di somministrazione di granulocyte-colony stimulating factor - G-CSF).
- Esecuzione di almeno una linea di chemioterapia, con malattia stabile o risposta parziale (secondo criteri mRECIST) della durata di almeno 3 mesi
- CEA $< 80 \mu\text{g/L}$, o un calo $\geq 50\%$ del livello più alto di CEA osservato nel corso della malattia.
- Consenso informato scritto e cooperazione attesa da parte del paziente per il trattamento proposto e per il follow-up.
- Non altre controindicazioni al trapianto di fegato in accordo con il protocollo in atto in questo Policlinico.

Criteria di esclusione

- Presenza di altre neoplasie.
- Presenza di recidiva locale del tumore primitivo.
- Presenza di malattia metastatica extraepatica.
- Pazienti che non siano stati sottoposti a terapia neo-adiuvante o adiuvante convenzionali rispetto al tumore primitivo.
- Resezione palliativa del tumore primitivo.
- Ogni motivazione che rappresenti, nel giudizio degli sperimentatori, una controindicazione all'arruolamento nel presente protocollo.

Risultati

Tra l'aprile 2021 ed il settembre 2024, 11 pazienti sono stati sottoposti ad OLT per CRLM nel nostro centro (**Figura 3**). Le caratteristiche principali dei pazienti sono



riassunte nella **Tabella 1**.

Tabella 1

Maschi : Femmine	5:6
Età (mediana)	61
Localizzazione tumore primitivo	
- Colon destro	2 (19%)
- Colon sinistro	6 (54%)
- Retto	3 (27%)
Metastasi sincrone	11 (100%)
Metastasi metacrone	0
T staging 0/1/2/3/4a	1(9%)/0/0/9(82%)/1(9%)
N staging 0/1/2	3(27%)/5(46%)/3(27%)
No. linfonodi asportati (mediana)	12
K-Ras status	
- Wild type	5 (46%)
- Mutato	6 (54%)
B-Raf status	
- Wild type	11 (100%)
- Mutato	0
CEA alla diagnosi (mediana)	240
CA 19-9 alla diagnosi (mediana)	97
Chemioterapia pre-resezione primitivo	
- Si	4 (36%)
- No	7 (64%)

L'età mediana dei pazienti al momento dell'OLT è di 61 anni con un'incidenza del sesso maschile pari al 45%. Nel 54% dei casi il tumore primitivo era localizzato nel colon sinistro e la resezione del tumore primitivo è stata realizzata nel 46% dei casi con approccio laparoscopico. La mutazione del gene K-Ras era presente nel 54% dei pazienti, mentre nessun paziente presentava la mutazione B-Raf.

Da un punto di vista oncologico, quattro pazienti (36%) hanno ricevuto una chemioterapia prima della rimozione del primitivo, mentre nel restante 64% dei casi la chemioterapia è stata somministrata solo in seguito alla rimozione del tumore primitivo. Solo 2 (18%) su 11 pazienti sono stati gestiti dal nostro centro dal momento della diagnosi iniziale, nel restante 82% dei casi i pazienti sono stati inviati al nostro centro per la valutazione trapiantologica dopo la rimozione del tumore primitivo ed una risposta sostenuta alla chemioterapia.

La prima linea di chemioterapia è stata nel 54% dei casi a base di oxaliplatino, nel 10% di irinotecano e nel restante 36% con una combinazione dei due. Nel 100% dei casi è stata associata una terapia biologica di cui Anti-EGFR nel 36% dei casi e Anti-VEGF nel restante 64%. In tutti i pazienti (100%) si è assistito ad una risposta parziale sulle metastasi epatiche secondo i criteri mRECIST dopo la prima linea di chemioterapia. Il numero mediano di cicli di chemioterapia somministrati in prima linea è stato 12.

Sette pazienti (64%) hanno ricevuto una seconda linea di chemioterapia. In tutti e sette i casi il motivo è stata la tossicità indotta oxaliplatino. In 6 pazienti (85%), la seconda linea è consistita nell'associazione di 5-fluorouracile e acido folinico, mentre in 1 paziente (15%) si è scelta la somministrazione di irinotecano. In tutti e sette i casi la chemioterapia è stata associata all'utilizzo della terapia biologica. (**Tabella 2**)

Tabella 2

No. linee di chemioterapia (mediana)	2
No. cicli di chemioterapia (mediana)	16
Tipo di chemioterapia (prima linea)	
- FOLFOX	6 (55%)
- FOLFIRI	1 (9%)
- FOLFOXIRI	4 (36%)
Terapia biologica (prima linea)	
- Anti-EGFR	4 (36%)
- Anti-VEGF	7 (64%)
Risposta tumorale prima linea (mRECIST)	
- Risposta completa	0
- Risposta parziale	11 (100%)
- Stabilità	0
- Progressione	0

L'intervallo mediano tra rimozione del tumore primitivo e trapianto di fegato è stato di 13 mesi (IQR 9-32). Il motivo del trapianto di fegato è stato per metastasi non-resecabili chirurgicamente “upfront” in 8 casi (73%) mentre nei restanti 3 casi (27%) la non-resecabilità è stata giudicata su una recidiva successiva a pregresse resezioni epatiche. I dati del trapianto sono riportati in **Tabella 3**.

Tabella 3

Intervallo rimozione primitivo-OLT (mesi)	13 (IQR 9-32)
CEA pre-OLT (mediana)	3,7
CA 19-9 pre-OLT (mediana)	20
Resezione epatica pre-OLT	
- Si	4 (36%)
- No	7 (64%)
Indicazione OLT non-resecabilità	
- Upfront	8 (73%)
- Recidiva	3 (27%)
Tipo di Donatore	
- DBD	8 (73%)
- DCD	3 (27%)
Tipo di OLT	
- Piggy back	10 (91%)
- Convenzionale	1 (9%)
No. Anastomosi Arteriose	
- 1	10 (91%)
- 2	1 (9%)
Tipo Anastomosi Biliare	
- Bilio-Biliare	9 (82%)
- Bilio-Digestiva	2 (18%)
Degenza Post-Operatoria (mediana)	10
Mortalità 90 giorni	1 (9%)

Tutti i pazienti hanno ricevuto un fegato intero prelevato da donatore cadaverico di tipo DBD in 8 pazienti (73%) ed in 3 da DCD (27%) rispettivamente. In dieci pazienti (91%) è stato possibile realizzare un'anastomosi cavale di tipo piggy-back, mentre in

1 paziente (9%) è stato necessario realizzare un trapianto di fegato con tecnica convenzionale a causa delle aderenze presenti in seguito alle pregresse resezioni epatiche multiple. L'anastomosi portale è stata di tipo termino-terminale in tutti i pazienti, un solo paziente (9%) ha ricevuto 2 anastomosi arteriose per la presenza di un'arteria epatica destra sul graft che è stata ricostruita sull'arteria gastroduodenale del graft stesso. L'anastomosi biliare è stata di tipo termino-terminale in 9 pazienti (82%) di cui in 7 casi (78%) tutorata con tubo di Kehr. Due pazienti (18%) hanno ricevuto un'anastomosi bilio-digestiva, nel primo caso per la presenza di un trombo endobiliare completamente escisso durante il trapianto, mentre nel secondo caso per discrepanza sfavorevole. La durata di degenza mediana è stata di dieci giorni. Tre pazienti (27%) hanno presentato una complicanza post-operatoria equivalente ad un CCI di 20,9. Un paziente (9%) è stato nuovamente ricoverato una settimana dopo la dimissione per uno shock settico di origine indeterminata che ne ha causato il decesso.

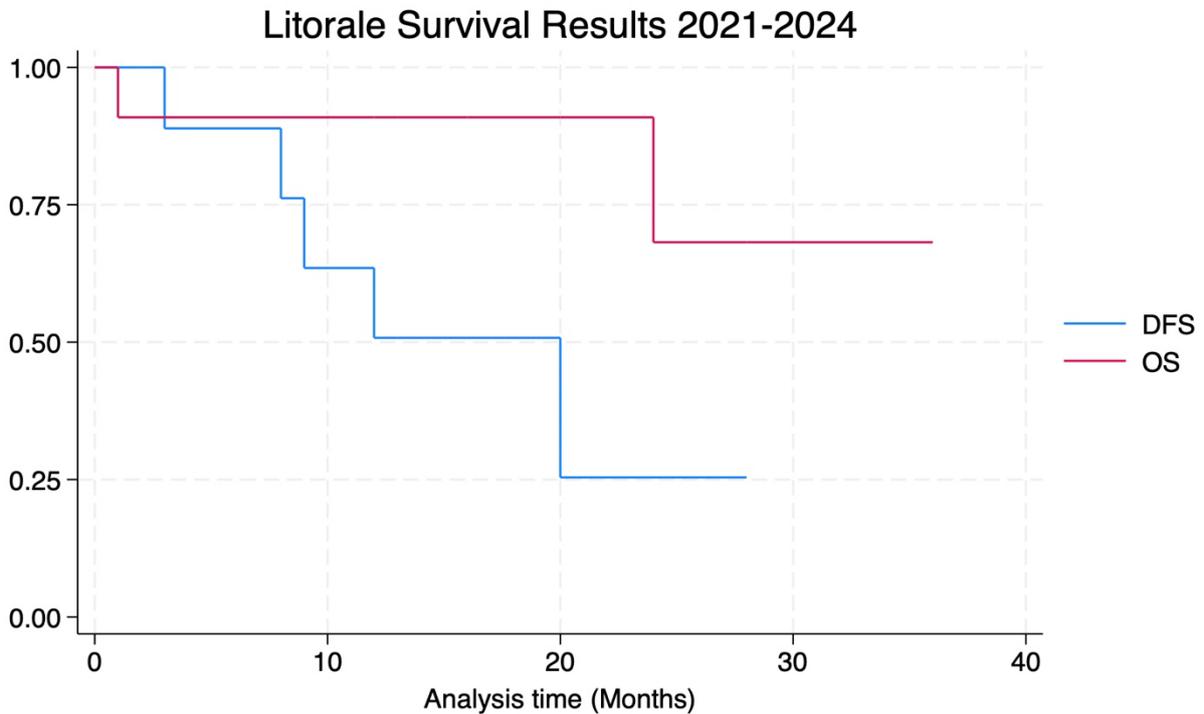
La terapia immunosoppressiva è consistita nella associazione di tacrolimus e steroide, con la sospensione di quest'ultimo dopo un periodo mediano di quattro mesi.

Sette pazienti (70%) hanno ricevuto una chemioterapia post-operatoria. Dopo un follow-up mediano di 15 mesi (IQR 4-24), il 50% dei pazienti ha sviluppato una recidiva. I dettagli della recidiva sono specificati nella **Tabella 4**. La recidiva polmonare isolata (20%) ha ricevuto un trattamento di radioterapia esclusiva, mentre negli altri 4 casi (80%) il trattamento è consistito in una chemioterapia associata o meno ad una radioterapia. La sopravvivenza globale mediana è di 18 mesi (IQR 12-25) mentre la DFS di 10 mesi (IQR 3-13) (**Figura 4**).

Tabella 4

Chemioterapia post-OLT	
- Si	7 (70%)
- No	3 (30%)
<hr/>	
Follow-up (mesi)	15 (IQR 4;24)
<hr/>	
Recidiva	
- Si	5 (50%)
- No	5 (50%)
<hr/>	
Intervallo OLT-recidiva	9
<hr/>	
Tipo recidiva	
- Unifocale	1 (20%)
- Multifocale	4 (80%)
<hr/>	
Sede recidiva	
- Peritoneo e polmone	1 (20%)
- Osso e polmone	1 (20%)
- Fegato e linfonodi	1 (20%)
- Polmone	1 (20%)
- Polmone e linfonodi	1 (20%)
<hr/>	
Trattamento recidiva	
- Chemioterapia	2 (40%)
- Radioterapia	1 (20%)
- CHT+RT	2 (40%)
<hr/>	
Sopravvivenza globale OS	18 (12-25)
<hr/>	
Sopravvivenza senza recidiva DFS	10,5 (3-13)

Figura 4



Discussione

Nelle CRLM la resezione chirurgica completa di tutte le lesioni rappresenta il trattamento di scelta permettendo di ottenere una sopravvivenza a 5 anni del 50-60%⁵⁻⁷. Sfortunatamente tale strategia è possibile solo nel 20% dei pazienti³. Come dimostrato dagli studi norvegesi (21-23) e dal recente studio randomizzato di Adam et al. il trapianto può migliorare sensibilmente la OS nei pazienti affetti da CRLM non resecabili chirurgicamente che solitamente sono candidati a chemioterapia esclusiva²⁴. Tale scenario merita però alcune considerazioni. L'OLT per CRLM nonostante un OS a 5 anni del 50-70% è gravato un alto tasso di recidiva soprattutto nei primi 24 mesi, a tal proposito è necessaria un'attenta selezione dei pazienti al fine di individuare coloro i quali possano realmente beneficiare di tale trattamento ottimizzando i risultati a lungo termine³⁰. Quello che emerge dai primi studi in materia è che il controllo della malattia

con la chemioterapia, l'assenza di malattia extraepatica, un CEA < 80 µg/L sono dei fattori determinanti per la riuscita positiva di questa strategia. È inoltre chiaro, come invece la presenza di altri fattori rappresenti una controindicazione assoluta o relativa al trapianto per metastasi, tra questi la mutazione del gene B-Raf, la localizzazione del tumore primitivo nel colon destro ed un istotipo indifferenziato o a cellule ad anello con castone³¹. Come evidenziato anche nel nostro studio, la totalità dei pazienti è stata sottoposta a trapianto di fegato con una risposta parziale al trattamento sistemico dopo una mediana di 16 cicli di chemioterapia, un intervallo tra la rimozione del tumore primitivo ed il trapianto di 13 mesi ed una riduzione del CEA sotto la soglia di 80 µg/L. Tali criteri permettono di identificare i pazienti con una risposta sostenuta al trattamento sistemico ed una biologia tumorale favorevole. Inoltre, il basso tasso di complicanze post-operatorie e la breve durata di degenza ha permesso una ripresa della chemioterapia post-OLT nel 70% dei pazienti. Alla luce dei suddetti fattori la OS a 3 anni è del 70% con un tasso di recidiva del 50% ed una DFS di 10 mesi.

Una peculiarità introdotta con il nostro studio è l'indicazione a trapianto di fegato per una non-resecabilità secondaria, ovvero nei pazienti già sottoposti a resezioni epatiche ad intento curativo con recidiva non-resecabile a causa delle pregresse resezioni.

Una problematica emergente con questa nuova indicazione è che l'utilizzo di graft per OLT per CRLM sottrae una percentuale di organi alle indicazioni standard per trapianto come cirrosi ed HCC su cirrosi. Tale evento potrebbe rappresentare un possibile danno per tali pazienti, che possono nel frattempo sviluppare controindicazioni al trapianto ed uscire dalla lista di attesa. In tale ottica, al fine di massimizzare l'utilizzo dei graft disponibili, nei pazienti affetti da CRLM è possibile utilizzare graft parziali (i.e. split) prelevati da donatori cadaverici e da donatori viventi sia con tecnica standard che con tecnica ausiliaria ottenendo risultati simili a quelli ottenuti con graft interi grazie all'assenza di ipertensione e di compromissione della funzione epatica al momento del trapianto²⁵⁻²⁷.

Un' ultima riflessione va fatta sui criteri allocativi degli organi a scopo di trapianto. Allo stato attuale, il trapianto per metastasi epatiche coloretali non possiede una sua priorità nei diversi algoritmi allocativi degli organi di coordinamento nazionale di trapianto e per tale motivo, anche alla luce del carattere sperimentale, è servito da una sorta di "eccezionalità" per ridurre il tempo in lista d'attesa del candidato e l'intervallo libero da chemioterapia. Alla luce delle recenti evidenze in favore del OLT per CRLM e della sua progressiva diffusione tra i diversi centri trapianto, è necessaria una revisione del sistema allocativo per conferire la giusta priorità a tale indicazione senza compromettere il normale scorrimento della lista per le indicazioni consolidate a trapianto di fegato.

Conclusioni

Questo studio rappresenta un'analisi preliminare, in itinere del protocollo di trapianto di fegato per CRLM in essere presso la nostra azienda ospedaliera. Dall'analisi dei nostri dati e comparandoli a quelli già disponibili in letteratura si conferma la validità di tale procedura in questo nuovo contesto della Transplant Oncology, in tale ottica è necessario continuare l'arruolamento dei pazienti al fine di ottenere un campione più ampio ed un follow-up più lungo per poter identificare i possibili fattori prognostici di recidiva e stratificare meglio quali sono i diversi sottogruppi di pazienti che beneficiano maggiormente di tale procedura.

Bibliografia

1. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2023.
2. Mohammad W, Balaa F. Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(04):225-232. doi:10.1055/s-0029-1242462
3. Tzeng CWD, Aloia TA. Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(1):195-202. doi:10.1007/s11605-012-2022-3
4. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1159-1171. doi:10.1016/s1470-2045(17)30457-6
5. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2002;235(6):759-766. doi:10.1097/00000658-200206000-00002
6. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High Survival Rate After Two-Stage Resection of Advanced Colorectal Liver Metastases: Response-Based Selection and Complete Resection Define Outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):1083-1090. doi:10.1200/jco.2010.32.6132
7. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? *J Am Coll Surg.* 2010;210(6):934-941. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.039
8. Masuoka HC, Rosen CB. Transplantation for Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis.* 2011;15(4):699-715. doi:10.1016/j.cld.2011.08.004
9. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35-43. doi:10.1016/s1470-2045(08)70284-5
10. Máthé Z, Tagkalos E, Paul A, et al. Liver Transplantation for Hepatic Metastases of Neuroendocrine Pancreatic Tumors; A Survival-Based Analysis. *Transplantation.* 2011;91(5):575-582. doi:10.1097/tp.0b013e3182081312

11. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int*. 2008;21(12):1107-1117. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x
12. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl Int*. 2010;23(7):679-685. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01097.x
13. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317. doi:10.1111/tri.13358
14. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2010;10(1):190. doi:10.1186/1471-2407-10-190
15. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transplant*. 2012;18(1):62-69. doi:10.1002/lt.22441
16. Fotios L, Chiara C, Gianluca M, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1609-1618. doi:10.1056/nejmoa1403108
17. Heinemann V, Weikersthal LF von, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-1075. doi:10.1016/s1470-2045(14)70330-4
18. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(23):2392-2401. doi:10.1001/jama.2017.7105
19. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer*. 2010;103(10):1542-1547. doi:10.1038/sj.bjc.6605940
20. Nickel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment¹. *Radiology*. 2010;257(3):674-684. doi:10.1148/radiol.10100729

21. Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2013;257(5):800-806. doi:10.1097/sla.0b013e3182823957
22. Hagness M, Foss A, Egge TS, Dueland S. Patterns of Recurrence After Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1323-1329. doi:10.1245/s10434-013-3449-9
23. Dueland S, Hagness M, Line PD, Guren TK, Tveit KM, Foss A. Is Liver Transplantation an Option in Colorectal Cancer Patients with Nonresectable Liver Metastases and Progression on All Lines of Standard Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2195-2200. doi:10.1245/s10434-014-4137-0
24. Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10458):1107-1118. doi:10.1016/s0140-6736(24)01595-2
25. Line PD, Hagness M, Berstad AE, Foss A, Dueland S. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2015;262(1):e5-e9. doi:10.1097/sla.0000000000001165
26. Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, et al. Paradigm Shift in the Management of Irresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2018; Publish Ahead of Print(NA);:NA; doi:10.1097/sla.0000000000002861
27. Ravaioli M, Brandi G, Siniscalchi A, et al. Heterotopic segmental liver transplantation on splenic vessels after splenectomy with delayed native hepatectomy after graft regeneration: A new technique to enhance liver transplantation. *Am J Transplant*. 2021;21(2):870-875. doi:10.1111/ajt.16222
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
29. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The Comprehensive Complication Index. *Ann Surg*. 2013;258(1):1-7. doi:10.1097/sla.0b013e318296c732
30. Dueland S, Smedman TM, Syversveen T, Grut H, Hagness M, Line PD. Long-Term Survival, Prognostic Factors, and Selection of Patients With Colorectal Cancer for Liver Transplant. *JAMA Surg*. 2023;158(9):e232932. doi:10.1001/jamasurg.2023.2932

31. Dueland S, Grut H, Syversveen T, Hagness M, Line PD. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Am J Transplant*. 2020;20(2):530-537. doi:10.1111/ajt.15682