

1854



Trapianto ortotopico di fegato: indicazioni e risultati

Ignazio R. Marino, Howard R. Doyle,
Luca A. Aldrighetti, Thomas E. Starzl

ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION: INDICATIONS AND RESULTS

Abstract:

The first clinical attempt at orthotopic liver transplantation was performed 32 years ago. Although the initial results were poor, liver transplantation has now become the treatment of choice for most (non-neoplastic) end-stage liver diseases, and possibly for a few well-selected neoplastic conditions. The longest survivor recently celebrated her quarter-century anniversary of receiving her transplanted liver. Almost 5,000 liver transplants, representing one-fifth of the overall world experience, have been performed at the Pittsburgh Transplantation Institute. Based on this unique single experience, unlikely to ever be duplicated, the authors describe the indications and results of liver transplantation. In the first part of this article all possible indications for liver replacement are analyzed, with an extensive review of the results obtained with liver transplantation. The second part is dedicated to the results of 1501 liver transplants performed at the Pittsburgh Transplantation Institute during 4 years, with specific attention to the patient and graft survival according to the primary diagnosis and the severity of the disease.

Key words:

liver transplantation, indications, risk factors, outcome.

The potential usefulness of orthotopic liver transplantation (OLTx) in the treatment of end-stage liver diseases was recognized in the 1950s, and the first clinical attempt was carried out at the University of Colorado in Denver, on March 1, 1963 [1]. It was unsuccessful: the 3 year old patient, affected by extrahepatic biliary atresia, exsanguinated on the operating table. Among the next 8 patients, transplanted in Denver (6 patients) [2],

La potenziale utilità del trapianto ortotopico di fegato (Orthotopic Liver Transplantation - OLTx-) nel trattamento delle malattie epatiche con insufficienza epatica terminale venne riconosciuta negli anni '50, ed il primo tentativo clinico venne eseguito alla University of Colorado, a Denver, il 1° marzo 1963 [1]. Non ebbe successo: il paziente, un bambino dell'età di tre anni affetto da atresia biliare extraepatica, morì per emorragia irrefrenabile sul tavolo operatorio. Tra gli otto pazienti operati successivamente, di cui 6 a Denver [2], 1 a Boston [3], e 1 a Parigi [4], la sopravvivenza più lunga fu di 23 giorni [2]. Il primo caso di sopravvivenza a lungo termine è rappresentato da un bambino sottoposto a OLTx per epatocarcinoma il 23 luglio 1967, che morì 400 giorni dopo per carcinomatosi [5].

La fine degli anni '60 e gli inizi degli anni '70 hanno registrato un progresso molto lento nel campo della trapiantologia epatica, con pazienti che andavano incontro a complicanze frequenti e mutilanti e con una sopravvivenza complessiva ad 1 anno pari a solo il 35% [6]. In quegli anni, gli aspetti tecnici dell'intervento erano già stati descritti con precisione e la tecnica chirurgica attualmente utilizzata al Pittsburgh Transplantation Institute, come peraltro nella maggior parte dei centri internazionali di trapianto epatico, corrisponde essenzialmente a quella sviluppata alla University of Colorado nel corso degli anni '60 [1,7]. D'altra parte, le indicazioni all'OLTx erano allora molto più ristrette, e la lista delle malattie trattate con questa

La seconda parte è dedicata ai risultati di 1501 trapianti di fegato realizzati al Pittsburgh Transplantation Institute in un periodo di quattro anni, con particolare attenzione alla sopravvivenza del paziente e del fegato in rapporto in relazione alla diagnosi iniziale e alla gravità della malattia.

La seconda parte è dedicata ai risultati di 1501 trapianti di fegato realizzati al Pittsburgh Transplantation Institute in un periodo di quattro anni, con particolare attenzione alla sopravvivenza del paziente e del fegato in rapporto in relazione alla diagnosi iniziale e alla gravità della malattia.

La seconda parte è dedicata ai risultati di 1501 trapianti di fegato realizzati al Pittsburgh Transplantation Institute in un periodo di quattro anni, con particolare attenzione alla sopravvivenza del paziente e del fegato in rapporto in relazione alla diagnosi iniziale e alla gravità della malattia.

La seconda parte è dedicata ai risultati di 1501 trapianti di fegato realizzati al Pittsburgh Transplantation Institute in un periodo di quattro anni, con particolare attenzione alla sopravvivenza del paziente e del fegato in rapporto in relazione alla diagnosi iniziale e alla gravità della malattia.

La seconda parte è dedicata ai risultati di 1501 trapianti di fegato realizzati al Pittsburgh Transplantation Institute in un periodo di quattro anni, con particolare attenzione alla sopravvivenza del paziente e del fegato in rapporto in relazione alla diagnosi iniziale e alla gravità della malattia.

La seconda parte è dedicata ai risultati di 1501 trapianti di fegato realizzati al Pittsburgh Transplantation Institute in un periodo di quattro anni, con particolare attenzione alla sopravvivenza del paziente e del fegato in rapporto in relazione alla diagnosi iniziale e alla gravità della malattia.

Key words:

trapianto di fegato, indicazioni, fattori di rischio, risultati

NATIVE LIVER DISEASE IN 215 PEDIATRIC AND 1,286 ADULT RECIPIENTS WHO UNDERWENT ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTS AT THE PITTSBURGH TRANSPLANTATION INSTITUTE BETWEEN JANUARY 1, 1990 AND DECEMBER 31, 1993

DISEASE	NUMBER OF CASES
Parenchymal	
Postnecrotic cirrhosis	487*
Alcoholic cirrhosis	293**
Autoimmune hepatitis	53***
Fulminant and subfulminant hepatic failure	42+
Budd-Chiari syndrome	15++
Cystic fibrosis	10
Congenital hepatic fibrosis	9
Neonatal hepatitis	6
Cholestatic	
Primary biliary cirrhosis	116°
Biliary atresia	103
Sclerosing cholangitis	99°°
Secondary biliary cirrhosis	21°°°
Familial cholestasis	8●
Congenital errors of metabolism	58●●
Tumors	
Benign	2
Primary malignant	107
Metastatic	13
Miscellaneous	59●●●
TOTAL	1,501

* 43 patients also had HCC
 ** 13 patients also had HCC and 1 patient also had cholangiocarcinoma
 *** 1 patient also had HCC
 + 1 patient also had HCC
 ++ 1 patient also had HCC
 ° 6 patients also had HCC
 °° 1 patient also had HCC, 1 patient also had gallbladder cancer, and 1 patient also had metastatic cancer
 °°° 2 patients also had HCC
 ● 1 patient also had HCC
 ●● 2 patients also had HCC
 ●●● 2 patients also had HCC

TABELLA 1:
Eziologia della malattia epatica in 215 pazienti pediatrici e 1286 adulti sottoposti a trapianto ortotopico di fegato presso il Pittsburgh Transplantation Institute tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 1993

TABLE 1: Native liver disease in 215 pediatric and 1,286 adult recipients who underwent orthotopic liver transplants at the Pittsburgh Transplantation Institute between January 1, 1990 and December 31, 1993. (From: Marino IR, Doyle HR, Rakela J, Fung JJ, Starzl TE: Liver Transplantation. Indications and Results. In: Diseases of the Biliary Tract and the Pancreas, Hess W, Cirenei A, Rohner A, Akovbiantz A (Eds), Piccin Publishing, Padua, 1995 - Used by permission -)

procedura è andata considerevolmente incrementandosi negli ultimi 30 anni. Per esempio, la cirrosi post-necrotica di qualsiasi eziologia costituisce attualmente l'indicazione più frequente all'OLTx nella maggior parte dei centri di trapianto di

fegato, mentre, nella serie originale di Denver [8], solo un paziente era affetto da cirrosi post-necrotica. La ragione della scarsa rappresentazione della cirrosi (con l'eccezione dell'atresia biliare) nelle prime esperienze cliniche consisteva nella difficoltà a definire con precisione la prognosi di un paziente affetto da cirrosi, mentre il destino dei pazienti con neoplasia epatica o atresia biliare extraepatica era facile da predire. In considerazione della incerta affidabilità della procedura chirurgica, l'indicazione al trapianto veniva posta, nella maggior parte dei casi, quando i candidati erano già moribondi, generalmente in seguito ad emorragia, pregressa o in atto, da varici esofagee e la maggior parte di essi morivano durante l'attesa di un donatore idoneo. Il conseguimento di una routinaria sopravvivenza a lungo termine (il ricevente con la massima sopravvivenza è stato sottoposto a trapianto più di 25 anni fa), i numerosi e significativi progressi nel settore della immunologia [9-20] e le ac-

Boston (1 patient) [3], and Paris (1 patient) [4], the longest survival was 23 days [2]. The first long-term survivor was a child transplanted for hepatoma on July 23, 1967, who died of carcinomatosis 400 days later [5]. The late 1960's and early 1970's saw very slow progress in this field, with patients suffering from frequent and disabling complications, and an overall one-year patient survival of only 35% [6]. By then, the technical steps of the standard procedure had already been precisely described, and the surgical technique that is currently used at the Pittsburgh Transplantation Institute, and in most of the world transplant centers, is essentially the one developed at the University of Colorado in the 1960's [1,7]. On the other hand, the indications for OLTx were much more limited in those early days, and the list of the diseases being treated with this procedure has grown significantly in the past 30 years. For example, post-necrotic cirrhosis of any etiology is today the most common indication for OLTx in most liver transplant centers, while only one patient in the original Denver series had post-necrotic cirrhosis [8]. The reason for the paucity of cirrhotic patients (other than biliary atresia) in the early trials was that, while the fate of patients with a liver malignancy or extrahepatic biliary atresia was easy to predict, the prognosis of a stable patient with cirrhosis could not be predicted as readily. Therefore, given the uncertainty surrounding the operation, most candidates were first considered only when they were already moribund, usually as a consequence of recent or ongoing variceal hemorrhage, and most died while awaiting for a suitable donor. It was the routine achievement of long-term survival (the longest surviving recipient was transplanted 25 years ago), several major immunological advances [9-20], and the progress in donor surgery [21-23] and organ preservation [24-26], what led to an expansion of the indications for OLTx. As a consequence, diseases that were not considered before are now successfully treated with OLTx, and the procedure could be used for virtually any patient suffering from a lethal hepatic disease. In 1982 it was estimated that the annual need for OLTx was 1.5 per million population [12], but this is probably now higher, as the advances of the past decade allow us to treat patients that not long ago would have been considered not transplantable. In fact, depending on the criteria used to determine what are appropriate indications, we can estimate that between 4,000 and 50,000 OLTx may be needed in the United States every year, with a similar number in Europe [14]. But, while in the past the appropriateness of the decision to proceed with transplantation was judged largely on the basis of technical and medical factors related to the recipient, nowadays it is the supply of organs that increasingly shapes these decisions. If substantial growth is to occur, there will have to be a re-evaluation of the policies that surround organ donation [27-30].

INDICATIONS FOR LIVER TRANSPLANTATION

The indications for OLTx were mostly defined at the National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference on Liver

Transplantation, held in June 1983 [31]. There are four main groups: parenchymal liver diseases, cholestatic liver disease, congenital errors of metabolism, and hepatic tumors (Table 1).

Parenchymal Liver Diseases

There are many causes of parenchymal liver injury that may lead to acute or chronic liver failure that grossly impairs the quality of life or poses an acute obstacle to survival. The choice of OLTx is predicated on the knowledge that other therapies are ineffective in decreasing morbidity, or in simply rescuing the patient's life.

Post Necrotic Cirrhosis

The most common indication for OLTx in adults is post necrotic cirrhosis. The main etiology is chronic viral hepatitis, which may result from hepatitis B virus (HBV), with or without coinfection with hepatitis delta virus (HDV), from hepatitis C virus (HCV), or from other, not yet characterized viral agents. The other large group is formed by patients with cryptogenic disease, which is a heterogeneous group in whom no defined etiology can be identified. It should be noted that the true incidence of hepatitis C (and the risk for reinfection) in the population presented below is not known, because the test for the antibody against this agent was not routinely available until May, 1990. In many areas of the world infection with HBV is endemic, and the most common cause of advanced liver disease and hepatocellular carcinoma. Recurrence of infection after transplantation is high in HBsAg⁺ patients. Efforts to reduce the incidence and severity of reinfection, with the use of T-interferon and active and passive immunization, have been done at many institutions. A large series of patients were analyzed in a retrospective multicenter study performed in Europe. Three hundred and seventy-two HBsAg positive patients underwent OLTx at 17 centers [32]. Patients were stratified as to the serologic markers for hepatitis B, acute fulminant versus chronic, co-existent HDV infection, and the length of hepatitis B immune globulin treatment. The mean three year actuarial risk of recurrence of HBV was 50%. Eighty three percent of HBV DNA positive developed recurrence; 66% of the HBeAg positive, DNA negative recurring; and 58% of HBV DNA negative, HBeAg negative recurring (usually within 24-30 months after surgery). Patients who had co-existent HDV infection in chronic phase, had a 32% incidence of recurrence, and those with fulminant hepatic failure related to hepatitis B virus had a 17% recurrence rate. Recurrence as related to hepatitis B immune globulin therapy revealed that no therapy was associated with 75% rate of recurrence, while those with short term therapy (less than 6 months of hepatitis B immune globulin) had a 74% recurrence rate. Those who had longer than 6 months of hepatitis B immune globulin had a 36% recurrence rate. At the Pittsburgh Transplantation Institute, 69 patients who underwent OLTx between 1988 and 1992, where analyzed according to the HBeAg status, and the length of hepatitis B immune globulin treatment. The mean two year recurrence rate for this group of patients was 67%. Those who received the long term hepatitis B

acquisizioni nella chirurgia del donatore [21-23] e nella preservazione degli organi [24-26], hanno portato all'espansione delle indicazioni all'OLTx. Conseguentemente, malattie che in passato non venivano considerate per l'OLTx, vengono oggi trattate con successo attraverso la procedura di trapianto, che potrebbe essere virtualmente indicata per ogni paziente affetto da malattia epatica a prognosi infausta.

Nel 1982 le esigenze annuali di trapianto epatico erano state stimate pari a 15 casi per milione di popolazione [12], ma sono oggi probabilmente molto superiori, poiché i progressi dell'ultimo decennio ci consentono di trattare pazienti che fino a poco tempo fa sarebbero stati esclusi dalla possibilità del trapianto. In effetti, è possibile stimare che siano necessari ogni anno negli Stati Uniti da 4.000 a 50.000 OLTx, a seconda dei criteri utilizzati per stabilire le indicazioni appropriate, con necessità dello stesso ordine di grandezza anche in Europa [14]. Ma, mentre in passato la decisione di procedere al trapianto si basava prevalentemente su fattori tecnici e medici dipendenti dalle caratteristiche del ricevente, oggi è la disponibilità degli organi che sempre più spesso condiziona questa scelta. Se si vuole realizzare un incremento sostanziale dell'attività di trapianto, si dovrà senza dubbio procedere alla revisione delle attuali strategie riguardanti la donazione di organi [27-30].

INDICAZIONI PER IL TRAPIANTO DI FEGATO

La maggior parte delle indicazioni all'OLTx sono state definite dalla National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference on Liver Transplantation, svoltasi nel giugno del 1983 [31]. Vengono distinti quattro gruppi principali: patologia epatica parenchimale, patologia epatica colestatica, errori congeniti del metabolismo e tumori epatici (Tab. 1).

PATOLOGIA EPATICA PARENCHIMALE

Numerose sono le cause di lesione parenchimale epatica che possono portare all'insufficienza epatica acuta o cronica che danneggia considerevolmente la qualità della vita o compromette significativamente le possibilità di sopravvivenza. L'indicazione all'OLTx si basa sulla nozione che le altre terapie sono inefficaci nel diminuire la morbilità o semplicemente nel salvare la vita del paziente.

Cirrosi Post-Necrotica

L'indicazione più comune per l'OLTx negli adulti è la cirrosi post-necrotica. L'eziologia principale è rappresentata dall'epatite virale cronica, che può derivare dal virus dell'epatite B (HBV), con o senza

coinfezione dal virus dell'epatite delta (HDV), dal virus dell'epatite C (HCV), o da altri agenti virali non ancora definiti. L'altro ampio gruppo è rappresentato dai pazienti con malattia criptogenetica e costituisce una categoria eterogenea nella quale non è possibile identificare alcuna eziologia specifica.

E' da sottolineare che l'incidenza dell'epatite C (e i rischi di reinfezione) non è nota con certezza, poiché il test per la determinazione dell'anticorpo contro questo agente non era disponibile nella routine clinica fino al maggio 1990.

In molte aree geografiche l'infezione da HBV è endemica e rappresenta la causa più frequente di malattia epatica avanzata e di carcinoma epatocellulare. La recidiva dell'infezione dopo trapianto è elevata nei pazienti positivi per la presenza dell'antigene di superficie circolante (HBsAg). In molti istituti sono stati fatti sforzi per ridurre l'incidenza e la gravità della reinfezione, con l'utilizzo di T-interferone e l'immunizzazione attiva e passiva. Un'ampia serie di pazienti è stata analizzata in uno studio retrospettivo multicentrico condotto in Europa. Trecentosettantadue pazienti HBsAg positivi sono stati sottoposti a OLTx in 17 centri [32]. I pazienti sono stati stratificati a seconda dei marcatori sierologici per l'epatite B, dell'infezione acuta fulminante o cronica, della concomitante infezione da HDV, e della durata del trattamento con immunoglobuline anti-epatite B. Il rischio medio attuariale di ricorrenza dell'HBV a 3 anni dal trapianto è stato del 50%. L'83% dei pazienti HBV-DNA positivi ha sviluppato recidiva di epatite, mentre l'incidenza di ricorrenza è stata del 66% nei pazienti HBeAg positivi/DNA negativi, e del 58% nei pazienti DNA-HBV negativi/HBeAg negativi (di solito entro 24-30 mesi dall'intervento). I pazienti con coesistente infezione da HDV, in fase cronica, hanno avuto un'incidenza di ricorrenza del 32%, e quelli con insufficienza epatica fulminante da virus dell'epatite B hanno avuto un'incidenza di ricorrenza del 17%. L'analisi della ricorrenza di epatite in relazione alla terapia con immunoglobuline anti-epatite B ha rivelato che l'incidenza di recidiva è stata del 75% in assenza di ogni terapia, mentre trattamenti a breve termine (meno di 6 mesi di immunoglobuline anti-epatite B) si sono accompagnati al 74% di recidiva. Nei casi di trattamento con immunoglobuline per più di 6 mesi l'incidenza di recidiva è stata del 36%. Presso il Pittsburgh Transplantation Institute, 69 pazienti sottoposti a OLTx tra il 1988 e il 1992 sono stati analizzati in relazione alla presenza o meno di HBeAg ed alla durata del trattamento con immunoglobuline anti-epatite B. L'incidenza media di ricorrenza a 2 anni in questo gruppo di pazienti è stata del 67%. I pazienti sottoposti a trattamento a lungo

termine con immunoglobuline anti-epatite B hanno avuto una incidenza di ricorrenza del 60%, mentre quelli con trattamento inferiore ai 6 mesi hanno avuto una incidenza di ricorrenza del 75%. Un ristretto gruppo, non sottoposto a trattamento con immunoglobuline anti-epatite B (9 pazienti), ha presentato una incidenza di ricorrenza del 100%. L'incidenza di ricorrenza a 3 anni nei pazienti HBeAg positivi e HBeAg negativi è stata rispettivamente dell'80% e del 46%.

Nonostante l'elevata frequenza di ricorrenza, non crediamo che sia valido abolire di principio il trapianto di fegato nei pazienti affetti da infezione HBV. Allo stato attuale riteniamo che il trapianto sia giustificato per quei pazienti che presentano un basso rischio di recidiva di infezione da HBV (vale a dire HBeAg e HBV-DNA negativi). Per quanto riguarda i pazienti ad elevato rischio di recidiva, piuttosto che accettare la sconfitta, riteniamo si debbano studiare gli effetti di nuovi e promettenti agenti farmacologici, quali il 3-TC, la timosina o il famciclovir, continuando gli sforzi per sviluppare nuove strategie per la prevenzione o il trattamento della recidiva di epatite B.

Cirrosi Alcolica

Circa il 10% della popolazione adulta degli Stati Uniti ha un'anamnesi positiva per abuso alcolico [33] e l'epatopatia alcolica costituisce la causa più comune di malattia epatica cronica nella società occidentale. L'epatopatia alcolica rap-

presenta un tipico esempio di malattia per la quale, solo 10 anni fa, l'OLTx sarebbe stato escluso o fortemente controindicato. Con un approccio multidisciplinare all'abuso alcolico, casi ben selezionati di cirrosi alcolica presentano risultati successivi al trapianto paragonabili a quelli di altre malattie benigne [34]. Presso il *Pittsburgh Transplantation Institute*, l'accettazione di questi pazienti come candidati per trapianto richiede il completamento di un programma di riabilitazione con documentata astinenza. Tuttavia, non riteniamo che si possa lasciare procedere verso l'exitus pazienti troppo compromessi per affrontare un periodo arbitrariamente stabilito di astinenza ed in circostanze simili valutiamo le strutture sociali e familiari di supporto prima di prendere una decisione definitiva. Questo processo decisionale richiede il coinvolgimento attivo di assistenti sociali, psicologi, psichiatri ed altre competenze professionali.

Epatite Autoimmune

L'epatite autoimmune si presenta più comunemente nelle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni, con un secondo picco dopo la menopausa. La terapia corticosteroidica è efficace nel modificare la prognosi *quoad vitam* (sopravvivenza a 5 anni pari all'85% dei pazienti sottoposti a trattamento rispetto al 40% del gruppo di controllo) [35]. Comunque, quando la funzione epatica è seriamente compromessa e la qualità della vita significativamente influenzata, l'opzione dell'OLTx deve essere considerata.

E' da sottolineare che recentemente abbiamo descritto un nuovo approccio per questo gruppo di pazienti con risultati preliminari molto incoraggianti. Un gruppo di 21

immune globulin treatment had a recurrence rate of 60%, while those who had a treatment lasting for less than 6 months had a recurrence rate of 75%, and a small subset that did not receive any hepatitis B immune globulin treatment (9 patients) had a recurrence rate of 100%. Patients that were HBeAg positive had a three year recurrence rate of 80%, while those who were HBeAg negative had a three year recurrence rate of 46%. Despite the high rate of recurrence, we do not believe that there should be an across the board ban on liver transplantation in patients with HBV infection. At this time, we believe it is justified to transplant those patients that are at low risk for recurrent HBV infection (i.e., HBeAg and HBV DNA negative). As for those patients that are at high risk for recurrence, rather than simply declaring defeat we should study the effects of new and promising agents, such as 3-TC, thymosin, or famciclovir, as we continue to strive to develop new strategies for the prevention or treatment of recurrent hepatitis B.

Alcoholic Cirrhosis

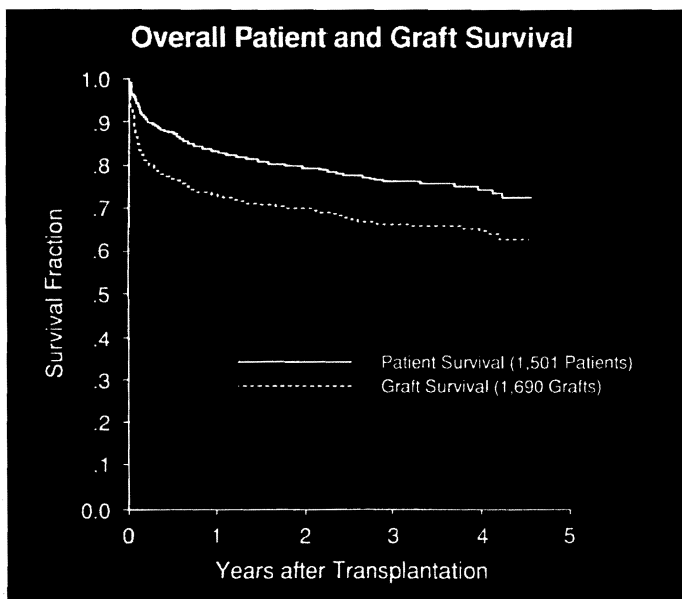
About 10% of the adult population in the United States have a history of alcohol abuse [33], and alcoholic liver disease is the most common cause of chronic liver disease in western society. Alcohol-induced liver injury is a prime example of a disease in which OLTx might have been precluded, or strongly discouraged, 10 years ago. With a multidisciplinary approach to substance abuse, properly selected cases of alcoholic cirrhosis have outcomes after transplantation that are comparable to those of other non-malignant diseases [34]. At our institution, the acceptance of these patients as candidates for transplantation usually requires a previous successful rehabilitation, with documented abstinence. However, we do not believe that patients should be allowed to die if they are too sick to meet an arbitrary period of sobriety, and in circumstances such as these we should evaluate the patient's familial and social support structures before making a determination. This process requires an active involvement on the part of social workers, psychologists, psychiatrists, and other professionals.

Autoimmune Hepatitis

Autoimmune hepatitis most commonly presents in women between the ages of 15 and 25, with a second peak in post-menopause. Corticosteroid therapy is effective in prolonging life (5-year survival of 85% in treated patients, vs. 40% in the control group) [35]. However, when liver function has been seriously compromised, and quality of life is significantly affected, OLTx should be considered. We should mention that recently we described a new approach for this group of patients, with encouraging preliminary results. A group of 21 patients with biopsy-proven autoimmune chronic active hepatitis were given the new immunosuppressive drug tacrolimus (formerly FK506) [16]. After 3 months of therapy the serum ALT level was reduced by 80%, and the AST by 70% [36]. These data suggest that tacrolimus should be compared to prednisolone in a randomized trial, to identify the best available medical treatment. If these preliminary results are confirmed, it is conceivable that the natural history

FIGURA 1: Sopravvivenze attuariali, secondo il metodo di Kaplan-Meier, del paziente e del fegato trapiantato nella popolazione dei 1501 pazienti sottoposti a 1690 trapianti di fegato presso il Pittsburgh Transplantation Institute tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 1993

FIGURE 1: Kaplan-Meier actuarial patient and allograft survival for 1,501 patients who received 1,690 liver allografts at the Pittsburgh Transplantation Institute between January 1, 1990, and December 31, 1993. (From: Marino IR, Doyle HR, Rakela J, Fung JJ, Starzl TE: Liver Transplantation. Indications and Results. In: Diseases of the Biliary Tract and the Pancreas, Hess W, Cirneai A, Rohner A, Akovbiantz A (Eds), Piccin Publishing, Padua, 1995 - Used by permission)



of autoimmune hepatitis will be changed such that liver failure might be averted.

Fulminant Hepatic Failure

A diagnosis of fulminant hepatic failure can be made when jaundice and hepatic encephalopathy develop within 8 weeks of onset of the illness in a patient that was previously healthy [37,38]. Some patients may develop encephalopathy after 8 weeks from the onset of symptoms, in the absence of pre-existing liver disease. This subset of patients has been described as "late onset hepatic failure" by the English literature [39], or "subfulminant hepatic failure" by the French literature [38]. The prognosis is very grim in both conditions, with a mortality greater than 70% when the patient progresses to grade 4 encephalopathy [40-44]. The leading causes are hepatitis viruses and drug hepatotoxicity caused by a variety of agents. The prognosis changes in relation to the etiology, with acetaminophen-induced liver injury having the best rate of recovery with medical treatment alone (approximately 50% survival in a series of 32 cases) [44], and fulminant non-A non-B viral hepatitis and other drug hepatotoxicity (i.e. halothane) having the worst outcome. Before 1982, results with OLTx could not justify advocating it for this patient population [12], especially since recovery without liver replacement occurred in 5 to 20% of cases [37,38]. However, the results with transplantation have steadily improved in the past decade, and in a recently reported series of more than 600 cases of OLTx for fulminant hepatic failure, the one-year survival rate was 63% [45]. In light of this progress, OLTx has become widely accepted as therapy for this indication [46-49]. The decision to replace an acutely failing liver is a most difficult one, and must often be made within a few hours. A systematic assessment can help establish whether the patient belongs to the subset that has a good chance of recovery, or identify those who have a high probability of dying without transplantation [50,51]. As mentioned before, the etiology is an important prognostic determinant [39], with fulminant hepatitis B and non A non B (most of which, at least in Western countries, have later been shown not to be due to HCV) having the worst prognosis. Other features that predict imminent death include relentless progression to grade 3 or 4 coma, severe coagulopathy, rapid liver necrosis, acidosis, renal failure, and hemodynamic instability. The perioperative mortality is often related to brain-stem herniation during or just after the OLTx, sometimes despite the continuous monitoring of intracranial pressure. In general, referral to a liver transplant program should be done as early as possible, because is the only treatment modality for a significant percentage of patients with fulminant hepatic failure [45].

Budd-Chiari Syndrome

The Budd-Chiari syndrome, caused by obstruction of the main hepatic veins, can be found in association with a wide variety of disorders, such as paroxysmal nocturnal he-

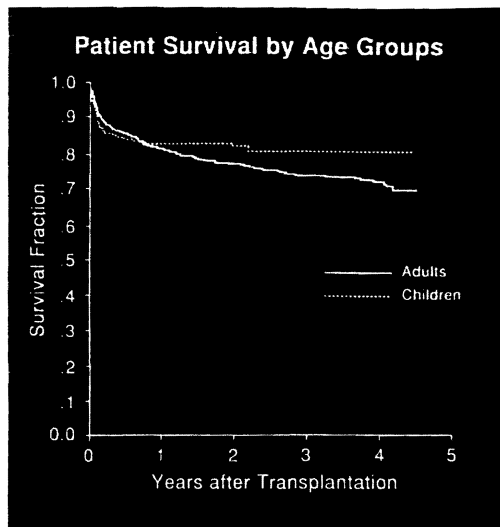


FIGURA 2:

Sopravvivenze attuariali, secondo il metodo di Kaplan-Meier, del paziente nelle popolazioni di pazienti pediatrici (<18 anni: 215 pazienti), e di pazienti adulti (>18 anni: 1286 pazienti) sottoposti a trapianto di fegato presso il Pittsburgh Transplantation Institute tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 1993 ($p=0,298$).

FIGURE 2: Kaplan-Meier actuarial patient survival for children (<18 years: 215 patients), and adults (>18 years: 1,286 patients) who underwent liver transplantation at the Pittsburgh Transplantation Institute between January 1, 1990, and December 31, 1993 ($p=0.298$).

(From: Marino IR, Doyle HR, Rakela J, Fung JJ, Starzl TE: Liver Transplantation. Indications and Results. In: Diseases of the Biliary Tract and the Pancreas, Hess W, Cirenei A, Rohner A, Akovbiantz A (Eds), Piccin Publishing, Padua, 1995 - Used by permission)

pazienti con epatite autoimmune cronica attiva, confermata da biopsia epatica, è stato sottoposto a trattamento con il nuovo farmaco immunosoppressore tacrolimus (precedentemente denominato FK-506) [16]. Dopo tre mesi di terapia i livelli sierici di ALT e AST si erano ridotti rispettivamente dell'80% e del 70% [36]. Questi dati suggeriscono la necessità di studi randomizzati di confronto tacrolimus versus prednisolone per identificare il migliore trattamento medico attualmente disponibile. Se questi preliminari risultati venissero confermati, è ipotizzabile che la storia naturale dell'epatite autoimmune verrà modificata in maniera tanto significativa da evitare la progressione verso l'insufficienza epatica.

Insufficienza Epatica Fulminante

La diagnosi di insufficienza epatica fulminante può essere posta quando ittero ed encefalopatia epatica si sviluppano entro le otto settimane dall'insorgere della malattia in un paziente precedentemente sano [37,38]. Alcuni pazienti possono sviluppare l'encefalopatia dopo 8 settimane dall'insorgenza dei sintomi, in assenza di malattia epatica preesistente. Questo gruppo di pazienti è stato descritto come *insufficienza epatica ad insorgenza tardiva* nella letteratura inglese [39] o come *insufficienza epatica subfulminante* nella letteratura francese [38]. La prognosi è molto severa in entrambe le condizioni, con una mortalità superiore al 70% quando il paziente progredisce al grado IV di encefalopatia [40-44]. Le cause principali sono i virus dell'epatite e la tossicità epatica da parte di vari farmaci. La prognosi risulta differente in rapporto all'eziologia: il danno da acetaminofene presenta la migliore percentuale di guarigione con sola terapia medica (approssimativamente il 50% di

sopravvivenza in una serie di 32 casi) [44], mentre l'epatite virale fulminante non-A non-B e danni da altri farmaci (per esempio l'alotano) sono gravati dalla mortalità più elevata.

Prima del 1982, i risultati dell'OLTx non potevano giustificare la sua indicazione per questa popolazione di pazienti [12], specialmente in considerazione del fatto che la guarigione senza trapianto era compresa tra il 5% ed il 20% dei casi [37,38]. D'altra parte, i risultati del trapianto di fegato sono migliorati progressivamente negli ultimi dieci anni e, in una serie recentemente pubblicata di più di 600 casi di OLTx per insufficienza epatica fulminante, la percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata del 63% [45]. Alla luce di questi progressi, l'OLTx è oggi ampiamente accettato come terapia per questa condizione [46-49].

La decisione di sostituire un fegato con insufficienza funzionale acuta è estremamente difficile e spesso deve essere presa nel giro di poche ore. Una valutazione sistematica può aiutare a stabilire se il paziente appartiene al gruppo che presenta buone possibilità di recupero o identificare quelli che hanno un'elevata probabilità di exitus in assenza di trapianto [50,51]. Come menzionato in precedenza, l'eziologia costituisce un fattore importante per determinare la prognosi [39]: l'epatite fulminante da virus B e non-A non-B (la maggior parte delle quali, nei paesi occidentali, si sono rivelate non legate all'HCV) è caratterizzata dalla prognosi peggiore. Altri elementi predittivi di exitus imminente includono la progressione irreversibile ai gradi III o IV di coma, la coagulopatia grave, la rapida necrosi epatica, l'acidosi, l'insufficienza renale e l'instabilità emodinamica. La mortalità perioperatoria è in genere secondaria ad erniazione del tronco encefalico durante o nell'immediato post-OLTx, talvolta nonostante il monitoraggio continuo della pressione endocranica. In generale, il ricovero del paziente presso un centro di trapianto di

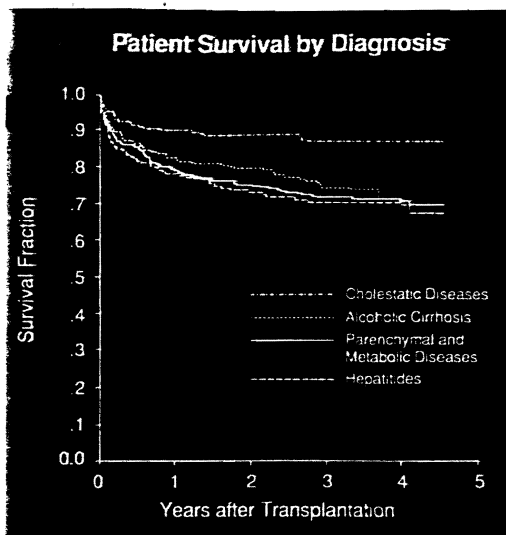


FIGURA 3: Sopravvivenza attuariale, secondo il metodo di Kaplan-Meier, del paziente nella popolazione di 1501 pazienti sottoposti a trapianto di fegato presso il Pittsburgh T.I. tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 1993. I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi in relazione alla natura della malattia epatica: patologie colestatiche, cirrosi alcolica, patologie parenchimali e metaboliche (esclusi tumori), cirrosi postnecrotica secondaria a qualsiasi tipo di epatite. Le patologie colestatiche hanno mostrato una sopravvivenza significativamente superiore alle altre categorie diagnostiche, a qualsiasi distanza di tempo dal trapianto.

FIGURE 3: Kaplan-Meier actuarial patient survival for 1,501 patients who underwent liver transplantation at the Pittsburgh Transplantation Institute between January 1, 1990, and December 31, 1993. The patients were divided into four groups according to the liver disease: alcoholic cirrhosis, parenchymal and metabolic diseases (excluding tumors), post necrotic cirrhosis related to any type of hepatitis, and cholestatic diseases. The latter show a significantly better survival at any given interval.

(From: Marino IR, Doyle HR, Rakela J, Fung JJ, Starzl TE: Liver Transplantation. Indications and Results. In: Diseases of the Biliary Tract and the Pancreas, Hess W, Cirenei A, Rohner A, Akovbiantz A (Eds), Piccin Publishing, Padua, 1995 - Used by permission)

moglobinuria, polycythemia vera and other myeloproliferative diseases, tumors of the adrenal glands or kidneys, hepatomas, amoebic abscesses, congenital vena cava webs, contraceptives, pregnancy, antithrombin III deficiencies, and lupus anticoagulants [52,53]. The number of different surgical procedures that have been proposed to treat Budd-Chiari syndrome has been reported to be as high as 23 [54], and the results vary greatly [55]. The procedures most commonly used in the United States are the side-to-side portacaval and mesocaval shunts, when the inferior vena cava and portal vein are patent, and the mesoatrial shunt when the inferior vena cava is stenosed or thrombosed and the portal vein is patent. Success rates with these procedures range from 30% to 92%, with the majority being in the 60% to 75% range [56]. However, if there is progressive liver failure, and no concomitant neoplastic disease, Budd-Chiari syndrome can be successfully managed by OLTx. The first liver transplant for this disorder was performed by our group on November 28, 1974 [57]. This patient is still alive and well 21 years after the procedure, and has had two children. Since that time, a number of patients with this condition have been treated with liver transplantation at many institutions [56-58]. Based on our experience, and that of the Cambridge group [58], it is clear that liver transplantation is indicated for the Budd-Chiari syndrome once it has progressed to end-stage liver disease. Whether to transplant or shunt those patients with intermediate degrees of liver failure is currently uncertain. An interesting point is that the Budd-Chiari syndrome can recur after liver transplantation, as it happened to 3 of the patients we reported recently, all of whom died [56].

Other Parenchymal Diseases

There are many other hepatic parenchymal diseases for which liver transplantation has been successfully performed, including, but not limited to, cystic fibrosis [59], congenital hepatic fibrosis, and neonatal hepatitis. Liver transplantation once seemed so drastic a measure that it was used only as a last resort for "benign" hepatic disease [60]. Today, on the contrary, allowing a patient to deteriorate to the point that life-support devices are required before considering transplantation is unacceptable.

Cholestatic Liver Diseases

Cholestatic liver diseases are a group of conditions characterized by bile duct injury which results in a severe impairment of bile excretion and hepatocellular dysfunction. These events may ultimately lead to cirrhosis. Liver transplantation has provided patients with these disorders a chance for near-normal long-term survival.

Primary Biliary Cirrhosis

Primary biliary cirrhosis [PBC], or chronic nonsuppurative destructive cholangitis, is a disorder that primarily affects middle-aged women, with a ratio of women to men of approximately 10:1 [61]. The 5-year survival of patients with PBC, not treated with liver transplantation, ranges from 30% to 70% [62,63]. The fact that the natural history of PBC is reasonably

fegato dovrebbe verificarsi il più precocemente possibile, rappresentando l'unica terapia per una percentuale consistente di pazienti con insufficienza epatica fulminante [45].

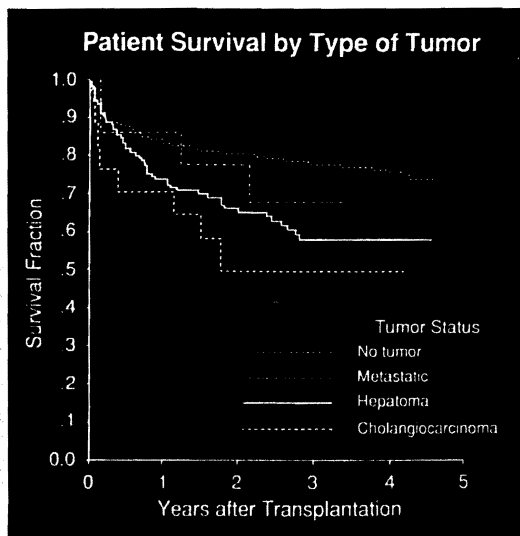
Sindrome di Budd-Chiari

La sindrome di Budd-Chiari, causata dall'ostruzione delle vene sovraepatiche, si può trovare associata a un'ampia gamma di patologie, quali l'emoglobinuria parossistica notturna, la policitemia vera ed altre malattie mieloproliferative, tumori delle ghiandole surrenali o dei reni, epatomi, ascessi amebici, setti congeniti della vena cava, contraccettivi, gravidanza, deficit

dell'antitrombina III [52,53]. Sono stati descritti almeno 23 differenti tecniche chirurgiche per il trattamento della sindrome di Budd-Chiari [54] ed i risultati variano ampiamente [55]. Le procedure chirurgiche più frequentemente utilizzate negli Stati Uniti sono le derivazioni portocavali e meso-cavali latero-laterali, quando la vena cava inferiore e la vena porta sono pervie e la derivazione meso-atriale quando la vena cava inferiore è stenotica od occlusa per trombosi ma la vena porta è pervia. Le percentuali di successo di queste metodiche variano dal 30% al 92%, risultando più frequentemente comprese tra il 60% ed il 75% [56]. Comunque, se sussiste un'insufficienza epatica progressiva e nessuna malattia neoplastica concomitante, la sindrome di Budd-Chiari può essere trattata con successo attraverso l'OL-

FIGURA 4: Sopravvivenza attuariale, secondo il metodo di Kaplan-Meier, del paziente nella popolazione di 1501 pazienti sottoposti a trapianto di fegato presso il Pittsburgh T.I. tra il 1 gennaio 1990 e il 31 Dicembre 1993. I pazienti sono stati divisi in quattro gruppi in relazione all'evidenza preoperatoria di neoplasia epatica maligna. Le curve mostrano le percentuali complessive di sopravvivenza di: 1) pazienti con nessuna evidenza preoperatoria di tumore ("no tumor"); 2) pazienti con un tumore metastatico a livello epatico, diagnosticato prima dell'OLTx; 3) pazienti con epatoma noto prima dell'OLTx; e 4) pazienti con colangiocarcinoma diagnosticato prima dell'OLTx. Come atteso, i pazienti con nessuna evidenza preoperatoria di tumore hanno mostrato una percentuale di sopravvivenza più elevata.

FIGURE 4: Kaplan-Meier actuarial patient survival for 1,501 patients who underwent liver transplantation at the Pittsburgh Transplantation Institute between January 1, 1990, and December 31, 1993. The patients were divided into four groups according to preoperative evidence of a liver tumor. The curves show the overall survival rates of: 1) patients with no preoperative evidence of a tumor (no tumor); 2) patients with a tumor metastatic to the liver, diagnosed before OLTx; 3) patients with a known hepatoma before OLTx; and 4) patients with a cholangiocarcinoma diagnosed before OLTx. As expected, patients with no known tumor before OLTx had higher survival rates. (From: Marino IR, Doyle HR, Rakela J, Fung JJ, Starzl TE: Liver Transplantation. Indications and Results. In: Diseases of the Biliary Tract and the Pancreas, Hess W, Cirenei A, Rohner A, Akovbiantz A (Eds), Piccin Publishing, Padua, 1995 - Used by permission -)



well characterized has allowed to study the influence of the stage of the disease on the outcome after liver transplantation [64,65]. In one such investigation [64], the survival following liver transplantation was markedly better than that predicted (assuming no transplantation) using survival analysis [66]. It is clear that in PBC the timing of transplantation is critical, and it should be carried out before the stage of catastrophic deterioration is reached. The quality of life of individuals transplanted for PBC has been very good, with ninety percent of the long-term survivors being fully rehabilitated [67]. However, we should note here that, while the 1-year survival rates after transplantation were 83%, 75%, and 58%, according to the candidate risk category (low, medium, and high, respectively), the actual gain in survival is particularly significant in the high-risk candidates [64]. In fact, if we compare these survival rates with the ones predicted by the Mayo prognostic model for PBC [66], there is a 58% gain in survival at 1-year in the high-risk candidates, 55% in the medium-risk candidates, and only 14% in the low-risk candidates [68]. These data should be kept in mind when establishing candidacy and liver transplantation priority for this category of patients.

Biliary Atresia

Biliary atresia is by far the most common indication for liver transplantation in children [69,70]. The disease is already obvious in the neonate, characterized by increasingly severe cholestasis during the first 90 days of life and, unless treated, it is universally fatal. Children with this anomaly are often treated with a portoenterostomy (Kasai operation) [71]. However, only a small subset has been actually cured by this procedure, and most children die of liver failure that continues to progress after surgery. It is estimated that 75% of the patients suffering from biliary atresia will eventually require a liver transplant, regardless of any previous surgical treatment [33]. Long term survival after liver transplantation is excellent, ranging between 80% and 85% in most series, with an essentially flat survival curve after the first 6 months. The quality of life of the long-term survivors is excellent, and the majority of these children have a very satisfactory growth and intellectual development [72].

Sclerosing Cholangitis

Primary sclerosing cholangitis [PSC] is a chronic cholestatic liver disease which is extremely difficult to define accurately [73,74]. It is recognized by liver dysfunction and a characteristic radiologic appearance (with multiple localized strictures and dilatation, in the absence of known causes of cholangitis, such as operative trauma, calculus disease, or congenital anomalies), which is related to portal tract inflammation, bile duct proliferation, and periductal fibrosis involving small intrahepatic and large extrahepatic ducts. The etiology is still unknown, and no curative medical treatment has been identified [74]. In contrast with PBC, PSC affects mainly men [sex ratio 4:1] who are 30 to 50 years old. Until recently, patients with PSC often unde-

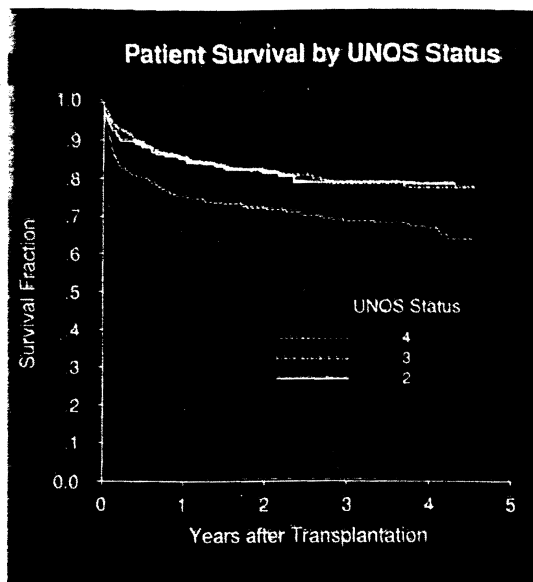


FIGURA 5: Sopravvivenza attuariale secondo il metodo di Kaplan-Meier, del paziente nella popolazione di 1501 pazienti sottoposti a trapianto di fegato presso il Pittsburgh T.I. tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 1993. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi, secondo la classificazione United Network for Organ Sharing (UNOS). UNOS è l'organizzazione che gestisce l'allocatione di organi negli Stati Uniti. UNOS 2=paziente stabile che può attendere il momento del trapianto a casa; UNOS 3=paziente instabile che necessita di continua ospedalizzazione; UNOS 4=paziente critico, che necessita del sostegno meccanico delle funzioni vitali.

Tx. Il primo trapianto di fegato per questa patologia è stato effettuato dal nostro gruppo il 28 novembre 1974 [57]. Questa paziente è tuttora in vita, gode di buona salute a ben 21 anni dal trapianto ed ha anche avuto due bambini. Da allora, molti istituti hanno iniziato a trattare con trapianto di fegato pazienti affetti da questa condizione [56,58].

Con riferimento alla nostra esperienza ed a quella del gruppo di Cambridge [58], risulta chiaro che il trapianto di fegato trova indicazione per la sindrome di Budd-Chiari nel momento in cui si è verificata la progressione all'insufficienza epatica terminale. Non è tuttora definito se sottoporre a trapianto o a derivazione porto-sistemica quei pazienti che presentano gradi intermedi di insufficienza epatica. Un elemento interessante è rappresentato dalla nozione che la sindrome di Budd-Chiari può ricorrere dopo trapianto di fegato, come in 3 casi della serie da noi recentemente descritta, tutti evoluti successivamente all'exitus [56].

Altre Malattie Parenchimali

Numerose sono altre patologie epatiche parenchimali per le quali il trapianto di fegato è stato eseguito con successo, incluse la fibrosi cistica [59], la fibrosi epatica congenita e l'epatite neonatale. In passato, il trapianto di fegato appariva come una misura così drastica da essere utilizzata, nelle malattie epatiche "benigne", solo come risorsa estrema [60]. Attualmente, al contrario, è inaccettabile lasciare che un paziente possa deteriorare fino al ricorso al supporto meccanico delle funzioni vitali prima che il trapianto venga preso in considerazione.

PATOLOGIA EPATICA COLESTATICA

Le malattie epatiche colestatiche costituiscono un gruppo di condizioni caratterizzate da lesione a carico delle vie biliari che esitano nella severa compromissione dell'escrezione biliare e nella disfunzione epatocellulare. Questi elementi possono infine condurre allo sviluppo della cirrosi. Il tra-

FIGURE 5: Kaplan-Meier actuarial patient survival for 1,501 patients who underwent liver transplantation at the Pittsburgh Transplantation Institute between January 1, 1990, and December 31, 1993. The patients were divided into 3 groups, according to the United Network for Organ Sharing (UNOS) classification. UNOS is the organization managing organ allocation in the United States. UNOS 2 = stable patient who can wait for the transplant at home; UNOS 3 = unstable patient who needs to wait for the transplant in the hospital; UNOS 4 = critically ill patient, who needs life support.

(From: Marino IR, Doyle HR, Rakela J, Fung JJ, Starzl TE: Liver Transplantation. Indications and Results. In: Diseases of the Biliary Tract and the Pancreas, Hess W, Cirenei A, Rohner A, Akovbiantz A (Eds), Piccin Publishing, Padua, 1995 - Used by permission)

pianto di fegato ha fornito ai pazienti affetti da queste patologie la possibilità di una sopravvivenza a lungo termine con qualità di vita quasi normale.

Cirrosi Biliare Primaria

La cirrosi biliare primaria (Primary Biliary Cirrhosis -PBC-), o colangite cronica destrutturante non suppurativa, è una patologia che colpisce principalmente soggetti di sesso femminile di età adulta, con un rapporto femmine-maschi di circa 10:1 [61]. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da PBC, non sottoposti a trapianto di fegato, varia dal 30% al 70% [62,63].

Il fatto che la storia naturale della PBC sia abbastanza ben caratterizzata, ha consentito di studiare l'influenza dello stadio della malattia sui risultati dopo trapianto di fegato [64,65]. In uno di questi studi [64], la sopravvivenza dopo trapianto di fegato è risultata significativamente migliore rispetto a quanto stimato con l'analisi della sopravvivenza in assenza di trapianto [66]. E' chiaro che nella PBC il timing del trapianto assume un'importanza critica e questo non dovrebbe essere effettuato prima che la malattia abbia raggiunto uno stadio molto avanzato di compromissione funzionale. La qualità della vita dei pazienti sottoposti a trapianto per PBC è risultata molto buona, con il 90% dei sopravvissuti a lungo termine

totalmente riabilitati [67].

Tuttavia, è da notare che, mentre le percentuali di sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto erano dell'83%, 75% e 58%, a seconda della categoria di rischio del candidato (rispettivamente basso, medio e alto), l'effettivo miglioramento in termini di sopravvivenza risulta particolarmente significativo nei candidati ad alto rischio [64]. In effetti, confrontando queste percentuali di sopravvivenza con quelle previste dal modello prognostico "Mayo" per la PBC [66], si evidenzia un incremento della sopravvivenza ad 1 anno del 58% nei candidati ad elevato rischio, del 55% nei candidati a medio rischio, e solo del 14% nei candidati a basso rischio [68]. Questi dati vanno considerati nella definizione della candidatura e della priorità del trapianto di fegato per questa categoria di pazienti.

Atresia Biliare

L'atresia biliare costituisce di gran lunga l'indicazione più frequente al trapianto di fegato in età pediatrica [69, 70]. La malattia è già evidente nel neonato, caratterizzata da colestasi ingravescente durante i primi 90 giorni di vita e, se non trattata, risulta inevitabilmente fatale. I bambini con questa anomalia vengono spesso trattati con portoenterostomia (operazione di Kasai) [71]. Tuttavia, solo una percentuale minore di casi è stata efficacemente curata con questa procedura, mentre la maggior parte dei bambini muoiono per l'insufficienza epatica che continua a progredire dopo l'intervento. È stimato che il 75% dei pazienti affetti da atresia biliare richiedono infine il trapianto di fegato, indipendentemente da ogni precedente trattamento chirurgico [33]. La sopravvivenza a lungo termine dopo trapianto di fegato è eccellente, variando dall'80% all'85% nella maggior parte dei casi, con una curva di sopravvivenza essenzialmente piatta dopo i primi 6 mesi. La qualità della vita dei sopravvissuti a lungo termine è eccellente e la maggior parte di questi bambini hanno una crescita e uno sviluppo intellettuale molto soddisfacenti [72].

Colangite Sclerosante Primaria

La colangite sclerosante primaria [Primary Sclerosing Cholangitis -PSC-] è una malattia epatica cronica colestatica che risulta estremamente difficile da definire accuratamente [73,74]. Viene riconosciuta per la disfunzione epatica secondaria e per un aspetto radiologico caratteristico (con striosi multiple focali alternate a dilatazioni), in assenza di cause note di colangite, quali traumi operatori, calcoli o anomalie congenite), che è secondario a flogosi dello spazio portale, proliferazione duttale e fibrosi peridutta-

le a carico dei piccoli dotti intraepatici e dei dotti extraepatici maggiori. L'eziologia è ancora sconosciuta e non è stato identificato alcun trattamento medico curativo [74].

Contrariamente alla PBC, la PSC colpisce principalmente maschi [rapporto 4:1], di età compresa tra i 30 e i 50 anni. Fino a poco tempo fa, i pazienti affetti da PSC venivano spesso sottoposti a vari interventi sulla via biliare a scopo diagnostico o palliativo (quali l'esplorazione chirurgica dell'albero biliare, posizionamento di drenaggio a T, il posizionamento di stent endobiliare e/o la derivazione biliodigestiva). Tutte queste procedure chirurgiche non hanno determinato particolari benefici a lungo termine [75], mentre hanno incrementato lo sviluppo di episodi colangitici e di tenaci aderenze a livello dell'ilo epatico. Il trapianto di fegato offre l'unica prospettiva di cura e sopravvivenza a lungo termine per i pazienti affetti da PSC nella fase terminale della malattia, e tutti gli altri approcci invasivi dovrebbero essere abbandonati (ad eccezione della colangiografia endoscopica retrograda e della biopsia epatica percutanea). Recentemente, la sopravvivenza di 216 pazienti trapiantati per PSC è stata confrontata con un modello di previsione statistica del decorso della malattia (anche in questo caso considerando l'assenza di trapianto) [76]. Il modello, che considera reperti fisici obiettivi, caratteristiche biochimiche e istopatologiche della PSC, è stato sviluppato in uno studio su 426 pazienti affetti da PSC e condotto in 5 istituti in Europa ed in Nord America [77]. La sopravvivenza attuariale a 5 anni (Kaplan-Meier) dopo trapianto di fegato è stata del 73% rispetto da una sopravvivenza prevista del 28% secondo il modello menzionato più sopra. Analogamente a quanto osservato nei pazienti affetti da PBC [68], l'incremento più rilevante nella sopravvivenza dei pazienti affetti da PSC si è verificato nel gruppo a rischio più elevato. Se paragoniamo le percentuali di sopravvivenza con quelle previste dal modello prognostico "Mayo" per la PSC [77], l'incremento nella sopravvivenza ad un anno successiva a trapianto di fegato è solo del 7% nei pazienti a basso rischio e raggiunge il 40% nel gruppo a rischio elevato [68]. Anche in questo caso, questo elemento dovrebbe essere tenuto in seria considerazione al momento della definizione delle strategie per la selezione del candidato e dei criteri di priorità per il trapianto.

Altre Malattie Colestatiche

Il trapianto di fegato è indicato come trattamento chirurgico anche per altre patologie colestatiche. La cirrosi biliare secondaria, la malattia di Caroli (condizione caratterizzata da dilatazione biliare intraepatica congenita associata a colan-

rwent different biliary operations for diagnostic or palliative purposes (such as surgical exploration of the biliary tree, T-tube placement, biliary stenting or reconstruction, or both). All these procedures failed to achieve long-term benefits [75], and just served to promote episodes of cholangitis and strong adhesions in the hepatic hilum. Liver transplantation offers the only prospect for cure and long term survival to patients with PSC in the terminal stage of the disease, and all other surgical approaches (with the exception of endoscopic retrograde cholangiography and percutaneous liver biopsy) should be abandoned. Recently, the survival of 216 patients transplanted for PSC was compared to the predictions made by survival analysis (again, assuming no transplantation) [76]. The model incorporates physical findings, biochemical and histopathologic features of PSC, and was developed in a study of 426 patients affected by PSC and managed conservatively at 5 institutions from Europe and North America [77]. The 5-year Kaplan-Meier actuarial survival after liver transplantation was 73%, compared to 28% expected survival according to the above mentioned model. Similarly to what is observed with PBC patients [68], the most important gain in survival in patients with PSC corresponds to the high-risk group. If we compare the survival rates with the ones predicted by the Mayo prognostic model for PSC [77], the gain in 1-year survival rate with liver transplantation is only 7% in the low-risk patients, and as high as 40% in the high-risk group [68]. Again, this information should be seriously considered when formulating policies for candidate selection and transplantation priority criteria.

Other Cholestatic Diseases

Liver transplantation is indicated as surgical treatment of a number of other cholestatic diseases. Secondary biliary cirrhosis, Caroli's disease (a condition characterized by congenital intrahepatic biliary dilatation associated either with recurrent cholangitis or cirrhosis), familial cholestasis, and Alagille's syndrome are the most important diseases in this group. In a series of 10 patients transplanted for Caroli's disease at the Pittsburgh Transplantation Institute, 7 patients were alive from 2.1 to 7.6 years after liver transplantation (mean = 4.8 years) [78]. The role of transplantation was also studied in a series of 15 children affected by familial cholestasis. Eleven children were alive and growing well from 1.8 to 6.2 years after transplantation [79]. Alagille's disease is an autosomic disorder characterized by intrahepatic cholestasis and peripheral pulmonary artery stenosis. Liver transplantation is indicated in a subset of these patients (usually about 12%) who develop cirrhosis, and in the ones with progressive portal fibrosis, severe and permanent cholestasis, progressive liver dysfunction, and growth retardation. In a series of 13 patients transplanted for Alagille's disease, the 1 and 7 year survival rate was 52%. Of the 6 mortalities, 4 occurred within 11 days of transplant, and the other 2 before the eleventh postoperative month. All surviving children were growing well and participating in normal childhood activities [80].

Congenital Errors of Metabolism

Several studies showed in the early 1960's that liver allografts retain their metabolic spe-

cificity after transfer to a new host [81,82]. It was obvious already at that time that a practical implication of this fact is that certain liver-based metabolic disorders can be cured by liver transplantation. The resolution of gout, naturally present in Dalmatian dogs, after liver transplantation using mongrel canine donors conclusively proved this hypothesis [83]. The fact that the graft maintained its phenotype resulted in the cure of congenital errors of metabolism in many patients treated by liver transplantation for end-stage liver diseases [59,84-94], and anatomically normal livers have also been replaced to correct congenital metabolic defects [95-99]. As the other side of the coin, there is at least one reported case where a coagulation defect of the donor was transferred to the recipient by liver transplantation [100]. At least 16 distinct inborn errors of metabolism have been treated with liver transplantation, including T-1-antitrypsin deficiency, Wilson's disease, tyrosinemia and hemochromatosis [14]. Many other cannot be cured by liver transplantation and might benefit from allogeneic bone marrow transplantation [101]. The guidelines for decision making in specific metabolic errors became increasingly clear in the past decade, allowing better care of these patients [93,101].

Tumors

Primary hepatic malignancies were originally considered "the indication" for liver transplantation. Removal of the diseased organ was seen as the best treatment for hepatic lesions that could not be treated with conventional techniques of subtotal liver resection [60]. As a consequence of this concept, 11 out of the first 25 patients transplanted at University of Colorado [8] had a hepatocellular carcinoma. However, the results with malignant tumors did not fulfill these expectations, with high mortality rates due to recurrence [2]. The prognosis proved to be different in small, incidental tumors. The longest survivor in this group is a patient who underwent liver transplantation for biliary atresia on January 22, 1970. The removed liver had a 3 cm hepatoma, and the patient is still alive and well, 25 years after the surgery.

Benign Tumors

The experience with liver transplantation for benign tumors of the liver is still limited, and has yet to be defined. We have previously reported a small series of patients transplanted for hepatocellular adenomatosis and focal nodular hyperplasia, with 4 out of 5 patients alive from 4.1 to 9.6 years after liver transplantation. All of these patients were activated as transplant candidates because of progressive liver failure related to multiple lesions that occupied at least 80% of the liver parenchyma, and that were not resectable by subtotal hepatectomy [102].

Primary Malignant Tumors

In spite of disappointments due to the poor long-term results, liver malignancies are still treated with transplantation in many centers. We believe that two points should be made clear when treating these patients. First, the uncertainty of the prognosis must be openly discussed with the patient. Secondly, possible metastases should be aggressi-

gite ricorrente o cirrosi), la colestasi familiare e la sindrome di Alagille sono le malattie più importanti in questo gruppo. In una serie di 10 pazienti trapiantati per la malattia di Caroli al Pittsburgh Transplantation Institute, 7 pazienti sono sopravvissuti (con un follow up da 2.1 a 7.6 anni dal trapianto di fegato: media = 4.8 anni) [78]. Il ruolo del trapianto è stato anche studiato in un gruppo di 15 bambini affetti da colestasi familiare. Undici bambini sono sopravvissuti e sono cresciuti normalmente (follow up da 1.8 a 6.2 anni dal trapianto) [79]. La malattia di Alagille è un disturbo autosomico caratterizzato da colestasi intraepatica e stenosi all'arteria polmonare. Il trapianto di fegato è indicato nel gruppo di questi pazienti (circa il 12%) che sviluppano cirrosi ed in quelli che presentano fibrosi portale progressiva, colestasi grave permanente, disfunzione epatica progressiva e ritardo nella crescita. In un gruppo di 13 pazienti trapiantati per malattia di Alagille, le percentuali di sopravvivenza sono risultate del 52% (con un follow up da 1 a 7 anni). Dei 6 decessi, 4 si sono verificati entro i primi 11 giorni dal trapianto, e gli altri 2 prima dell'undicesimo mese postoperatorio. Tutti i bambini sopravvissuti sono cresciuti normalmente e

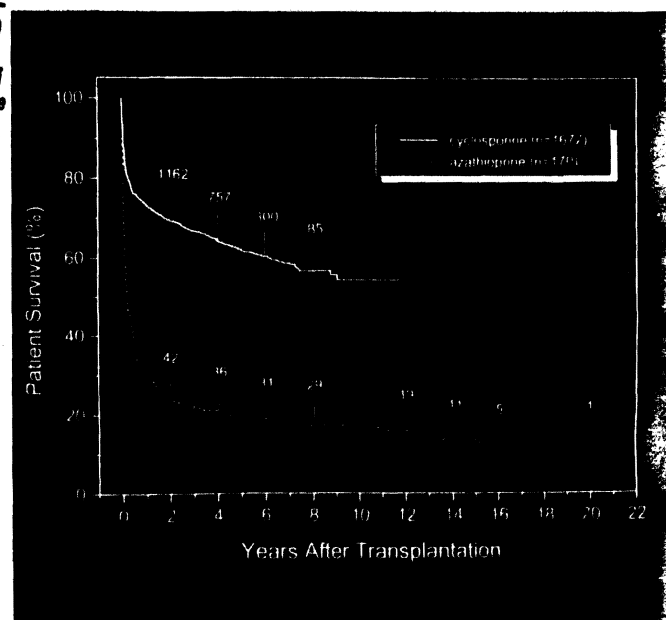
hanno partecipato alle normali attività dell'infanzia [80].

ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO

Nei primi anni '60, parecchi studi avevano dimostrato che i fegati trapiantati mantengono la loro specificità metabolica dopo il trasferimento nel nuovo ospite [81,82]. Già a quel tempo risultò chiaro che un'implicazione pratica di questo dato consiste nel fatto che alcuni disturbi del metabolismo dipendenti dal fegato possono essere curati con il trapianto di fegato. La guarigione della gotta, malattia congenita nei cani Dalmata, dopo trapianto di fegato usando donatori canini di razza mista, ha dimostrato in maniera conclusiva questa ipotesi [83]. La conservazione da parte dell'organo trapiantato del fenotipo nativo ha portato alla cura di errori congeniti del metabolismo in molti pazienti sottoposti a trapianto di fegato per insufficienza epatica terminale [59,84-94] ed anche fegati anatomicamente normali sono stati sostituiti per correggere difetti congeniti del metabolismo [95-99]. D'altra parte, è stato descritto almeno un caso in cui un difetto di coagulazione del donatore è stato trasferito al ricevente mediante un trapianto di fegato [100]. Almeno 16 diversi tipi di errori congeniti del metabolismo sono stati curati mediante trapianto di fegato, inclusi il deficit di T-1-antitripsina, la malattia di Wilson, la tirosinemia e l'emocromatosi [14]. Molte altre condizioni non possono essere curate mediante trapianto di fegato e potrebbero beneficiare del trapianto di midollo osseo [101]. Le linee guida per l'approccio terapeutico agli errori specifici del metabolismo sono diventate sempre più precise nell'ultimo decennio, permet-

FIGURA 6: Sopravvivenza attuariale, secondo il metodo di Kaplan-Meier del paziente per trapianto ortotopico di fegato eseguito nell'era della azatioprina e nella successiva era della ciclosporina, nella serie consecutiva Denver-Pittsburgh (1963-1988). 170 pazienti sono stati sottoposti a trapianto tra il 1 marzo 1963 e il 3 febbraio 1980, e sono stati curati con azatioprina, mentre 1672 pazienti sono stati sottoposti a trapianto tra il 9 marzo 1980 e il 30 dicembre 1988 e sono stati curati con ciclosporina. I numeri sulle curve indicano la popolazione a rischio.

FIGURE 6: Kaplan-Meier actuarial patient survival for orthotopic liver transplantation in the azathioprine and cyclosporine eras, in the single consecutive Denver-Pittsburgh series (1963-1988). One hundred and seventy patients were transplanted between March 1, 1963, and February 3, 1980, and were treated with azathioprine, while 1,672 patients were transplanted between March 9, 1980, and December 30, 1988, and were treated with cyclosporine. The numbers on the curves indicate the population at risk. (From: Marino IR, Doyle HR: Conventional immunosuppressive drugs: In: Immunosuppressive Drugs. Developments In Anti-rejection Therapy [AW Thomson and TE Starzl, eds], pp. 1-14, Edward Arnold, 1994, London. Used by permission).



tendo un migliore trattamento di questi pazienti [93,101].

TUMORI

I tumori primitivi del fegato sono stati considerati originariamente l'indicazione al trapianto di fegato. L'asportazione dell'organo malato era considerata come la miglior cura per lesioni epatiche che non potevano essere trattate con tecniche convenzionali di resezione subtotale del fegato [60]. Come conseguenza di questo concetto, 11 dei primi 25 pazienti sottoposti a trapianto alla *University of Colorado* [8] erano affetti da carcinoma epatocellulare. Tuttavia, i risultati del trapianto epatico per tumori maligni non hanno soddisfatto le aspettative, a causa dell'elevata incidenza di mortalità secondaria a recidiva neoplastica [2]. La prognosi è risultata invece molto migliore per i tumori incidentali di piccole dimensioni. La più lunga sopravvivenza in questo gruppo è stata registrata in una paziente sottoposta a trapianto di fegato per atresia biliare il 22 gennaio 1970. Il fegato rimosso presentava un epatoma di 3 cm di diametro: la paziente è tuttora viva e sana, 25 anni dopo il trapianto.

Tumori Benigni

L'esperienza con il trapianto di fegato per tumori benigni è limitata e deve ancora essere definita. Abbiamo in precedenza descritto una serie di pazienti sottoposti a trapianto di fegato per adenomatosi epatocellulare e iperplasia nodulare focale, con 4 pazienti su 5 vivi da 4.1 a 9.6 anni dopo il trapianto. Tutti questi pazienti erano candidati a trapianto per insufficienza epatica progressiva secondaria a lesioni multiple che sostituivano almeno l'80% del parenchima epatico e non erano suscettibili di resezione mediante epatectomia subtotale [102].

Tumori Maligni Primitivi

Nonostante il disappunto dovuto agli scarsi risultati a lungo termine, in numerosi centri i tumori primitivi del fegato vengono ancora trattati con il trapianto. Riteniamo che due elementi dovrebbero risultare chiari nel trattamento di questi pazienti. Innanzitutto, l'incertezza della prognosi deve essere discussa apertamente con il paziente. In secondo luogo, la presenza di eventuali metastasi deve essere indagata in maniera aggressiva prima della candidatura al trapianto.

I pazienti affetti da tumore del fegato con funzione epatica conservata possono essere spesso trattati con resezioni epatiche. In uno studio che ha analizzato l'outcome di pazienti affetti da epatoma, 76 dei quali trattati con resezione epatica subtotale e 105 sottoposti a trapianto di fegato, le

percentuali di sopravvivenza ad 1 e 5 anni nel gruppo sottoposto a resezione sono state rispettivamente del 71% e del 33% mentre nel gruppo sottoposto a trapianto sono state rispettivamente del 66% e del 36% [103]. Nonostante una aggressiva valutazione preoperatoria per escludere malattia extraepatica, la recidiva neoplastica dopo il trapianto di fegato per tumori maligni è invariabilmente elevata [2, 104-108]. Allo stato attuale associamo routinariamente il trattamento chirurgico con la chemioterapia adiuvante che, in linea di principio, presenta una maggiore efficacia terapeutica con la somministrazione loco-regionale (attraverso il ramo dell'arteria epatica afferente alla neoplasia). Il razionale della chemioterapia intra-arteriosa epatica è rappresentato dalla considerazione che il parenchima normale dispone di una doppia vascolarizzazione, mentre l'epatoma riceve l'apporto ematico principalmente attraverso la neovascolarizzazione arteriosa [109]. La possibilità che questi vantaggi teorici abbiano un impatto nella realtà clinica resta ancora da verificare.

Alcuni tipi di tumori maligni del fegato presentano un outcome migliore rispetto ad altri. Mentre i tumori di Klatskin hanno la sopravvivenza a lungo termine più infuata (con nessuna sopravvivenza a 4.5 anni in una serie di 10 pazienti) [109], gli emangioidi epitelioidi presentano una sopravvivenza attuariale a 5 anni del 67% [11,112].

Tumori metastatici

Il trapianto di fegato è stato utilizzato per il trattamento di un numero molto limitato di tumori metastatici a livello epatico [105-107,113-116]. Abbiamo recentemente riesaminato (dati non pubblicati) una serie di 5 pazienti sottoposti a trapianto di fegato presso il *Pittsburgh Transplantation Institute* nel periodo 1981-1987 per tumore neuroendocrino metastatico al fegato [116]. Tre di questi 5 pazienti sono deceduti in meno di 9 mesi dal trapianto. Gli altri due pazienti, sopravvissuti a lungo termine, hanno presentato recidiva neoplastica, con un paziente deceduto 76 mesi dopo il trapianto e l'altro vivo (giugno 1994) a distanza di 9 anni dal trapianto. Quest'ultimo paziente era stato sottoposto esclusivamente a trapianto di fegato con linfadenectomia (possibile tumore primitivo a livello pancreatico). Questa limitata esperienza non consente la definizione di linee-guida.

RISULTATI DEL TRAPIANTO DI FEGATO AL PITTSBURGH TRANSPLANTATION INSTITUTE

Abbiamo analizzato l'outcome di 1501 pazienti consecutivi sottoposti a trapianto di fegato in un periodo di 4 anni (1 genna-

vely searched for before candidacy for transplantation is established. Individuals with hepatic tumors and normal liver function can often be treated with liver resections. In a study that analyzed the outcome of patients with hepatoma, 76 treated by subtotal liver resection and 105 with liver transplantation, one and five year survival rates in the resection group were 71% and 33%, respectively, and in the transplant group 66% and 36%, respectively [103]. In spite of aggressive preoperative evaluation to rule out extrahepatic disease, recurrence after liver transplantation for malignant tumors is invariably high [2,104-108]. Today, we routinely combine the surgical treatment with adjuvant chemotherapy which, theoretically, should work better when administered regionally (through the hepatic artery branch feeding the tumor). The principle underlying this concept is that normal parenchyma has a dual blood supply, whereas hepatomas receive their blood supply mainly through the arterial neo-vasculature [109]. Whether these theoretical benefits will translate into reality remains to be seen. Certain types of malignant liver tumors have a better outcome than others. While Klatskin tumors have the poorest long-term survival (with no survivors at 4.5 years in a previous series of 10 patients) [109], epithelioid hemangioidomas have a 5-year actuarial survival rate of 67% [111,112].

Metastatic Tumors

Liver transplantation has been used in the treatment of a very limited number of tumors metastatic to the liver [105-107,113-116]. We have recently updated (unpublished data) the follow-up of 5 patients who underwent liver transplantation at our institution, between 1981 and 1987, for a neuroendocrine tumor metastatic to the liver [116]. Three out of these 5 patients died in less than 9 months. The other two, long term survivors, also had recurrence, with one patient dying 76 months after transplantation, and the other still alive (June, 1994) 9 years after the transplant. This last patient had only a liver transplant plus node dissection (possible primary tumor in the pancreas). This small experience makes it difficult to derive any guidelines.

RESULTS OF LIVER TRANSPLANTATION AT THE PITTSBURGH TRANSPLANTATION INSTITUTE

We analyzed the outcome of 1,501 consecutive patients who underwent liver transplantation in a 4-year period (January 1, 1990 - December 31, 1993). Actuarial survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method. Comparisons between groups were made using the Breslow test, with a Bonferroni adjustment for multiple comparisons. The etiology of the liver disease in this population is shown in Table 1. There were 1,286 adults and 215 children at the time of their first liver transplant (there were 189 retransplants in this series), with 934 males and 567 females. The mean age was 43.3 +/- 19.1 years (range 0.1 to 76.2), and the mean follow-up was 2.15 years (range: 0 to 4.5 years). The overall actuarial patient survival rates were 81%, 77%, 74%, and 73%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 1). The overall actuarial graft survival rates were 72%, 68%, 65%, and

64%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 1). Traditionally, patient survival after liver transplantation is reported separately for adults and children, with the latter usually showing significantly better survival. The 215 children (< 18 years) had overall actuarial survivals of 82%, 81%, 80%, and 80%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 2), while the 1,286 adults (>18 years) had overall actuarial survival of 81%, 77%, 73%, and 71%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 2). This difference, however, is not significant ($p = 0.298$). When the entire patient population is analyzed according to the diagnosis, after collapsing them into four broad categories (cholestatic, alcoholic, parenchymal and metabolic diseases, hepatitisides) as expected, the cholestatic diseases showed superior results (Figure 3). The actuarial survival rates for cholestatic liver diseases were 90%, 88%, 87%, and 87%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 3); for the alcoholic group they were 82%, 80%, 75%, and 70%, at 1, 2, 3, and 4 years respectively (Figure 3); for the parenchymal and metabolic disease group, which included all the other parenchymal diseases (excluding tumors), the survival rates were 78%, 75%, 72%, and 71%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 3); and for the hepatitisides they were 79%, 73%, 70%, and 70%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 3). When compared with each other, patients undergoing liver transplantation for cholestatic diseases fared significantly better (cholestatic vs hepatitisides: $p < 0.0001$; cholestatic vs alcoholic cirrhosis: $p < 0.0001$; cholestatic vs parenchymal and metabolic diseases: $p < 0.001$). The patients who underwent transplantation for a malignant primary or secondary liver tumor were also analyzed separately, and their survival compared with the rest of the patients (a number of these patients - see Table 1 - had an incidental tumor; however, they are not included with the "tumor" patients because their prognosis has been found in the past to be similar to that of patients with benign disease). The actuarial survival rates for patients undergoing transplantation for cholangiocarcinoma were 70%, 50%, 50%, and 50%, at 1, 2, 3, and 4 years respectively (Figure 4 - only 1 patient at risk at 4 years). The actuarial survival rates for patients with a known hepatoma before liver transplantation were 74%, 65%, 58%, and 58%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 4 - only 7 patients at risk at 4 years). The actuarial survival rates for patient undergoing OLTx as treatment for a tumor metastatic to the liver were 86%, 68%, and 68%, at 1, 2, and 3 years, respectively (Figure 4 - only 2 patients at risk at 3 years). These surprisingly good results might just be related to the fact that most of the tumors listed as metastatic were neuroendocrine lesions, which have a peculiar biological behavior. Finally, actuarial survival rates for those patients with no preoperative evidence of a tumor were 82%, 79%, 77%, and 75%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively (Figure 4 - 159 patients at risk at 4 years). As expected, patients with no known tumor before transplantation had higher survival rates. These differences were significant when comparing their survival rates with those of patients with

io 1990- 31 dicembre 1993). Le curve di sopravvivenza attuariale sono state definite secondo il metodo Kaplan-Meier. L'analisi comparativa tra i diversi gruppi è stata eseguita utilizzando il test di Breslow, con aggiustamento secondo Bonferroni nel caso di comparazioni multiple.

L'eziologia della malattia epatica in questa popolazione è indicata nella Tabella 1. La popolazione era composta da 1286 pazienti adulti e 215 pazienti pediatrici al momento del loro primo trapianto di fegato (in questa serie ci sono stati 189 re-trapianti), con 934 maschi e 567 femmine. L'età media era 43.3+/-19.1 anni (range 0.1-76.2 anni) ed il periodo medio di follow up è stato di 2.15 anni (range 0-4.5 anni).

La sopravvivenza attuariale del paziente è stata del 81%, 77%, 74% e 73%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.1). La sopravvivenza attuariale del fegato trapiantato è stata del 72%, 68%, 65% e 64%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.1). In accordo con una distinzione tradizionalmente effettuata, la sopravvivenza del paziente dopo trapianto di fegato viene descritta separatamente per pazienti adulti e pediatrici; questi ultimi, in genere, hanno sempre avuto una sopravvivenza significativamente superiore. Nella nostra popolazione in esame, la sopravvivenza attuariale dei 215 pazienti pediatrici (età < 18 anni) è stata dell'82%, 81%, 80% e 80%, rispettivamente a 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.2), mentre i 1286 adulti (età > 18 anni) hanno presentato una sopravvivenza attuariale dell'81%, 77%, 73% e 71%, rispettivamente a 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.2). Questa differenza non è risultata statisticamente significativa ($p=0.298$).

Quando l'intera popolazione è stata analizzata in relazione alla diagnosi, dopo la classificazione dei pazienti in quattro categorie (patologie colestatiche, cirrosi alcolica, patologie parenchimali e metaboliche, epatiti), le malattie colestatiche, come prevedibile, hanno avuto i risultati migliori (Fig.3).

Per le malattie colestatiche, la sopravvivenza attuariale è stata del 90%, 88%, 87% e 87%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig. 3); per la cirrosi alcolica è stata dell'82%, 80%, 75% e 70%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.3); per le patologie parenchimali e metaboliche, comprendenti tutte le altre malattie parenchimali (esclusi i tumori), la sopravvivenza attuariale è stata del 78%, 75%, 72% e 71%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig. 3), mentre per le epatiti è stata del 79%, 73%, 70% e 70%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.3).

All'analisi comparativa tra i diversi gruppi, i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per malattie colestatiche hanno dimostrato un outcome significativamente migliore (colestasi versus epatite: $p < 0.0001$; colestasi versus cirrosi alcolica: $p < 0.0001$;

colestasi versus malattie parenchimali e metaboliche: $p < 0.001$).

Sono stati inoltre analizzati separatamente i pazienti sottoposti a trapianto per neoplasia maligna primitiva o metastatica del fegato e la loro sopravvivenza è stata confrontata con le altre categorie di pazienti (alcuni pazienti - come indicato nella Tab. 1 - presentavano un tumore incidentale, tuttavia non sono inclusi nel gruppo dei pazienti neoplastici poiché la loro prognosi si è rivelata simile a quella dei pazienti con patologia benigna). La sopravvivenza attuariale dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per colangiocarcinoma è stata del 70%, 50%, 50% e 50%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.4: solo 1 paziente a rischio a 4 anni). La sopravvivenza attuariale dei pazienti con epatoma diagnosticato prima del trapianto è stata del 74%, 65%, 58% e 58%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.4: solo 7 pazienti a rischio a 4 anni).

La sopravvivenza attuariale dei pazienti sottoposti a OLTx per il trattamento di una neoplasia metastatica al fegato è stata dell'86%, 68% e 68% rispettivamente ad 1, 2, 3 anni (Fig.4: solo 2 pazienti a rischio a 3 anni).

Questi risultati, sorprendentemente positivi, potrebbero dipendere dal fatto che la maggior parte dei tumori metastatici sono stati di natura neuroendocrina, che è caratterizzata da un comportamento biologico peculiare. Infine, la sopravvivenza attuariale dei pazienti senza alcuna evidenza preoperatoria di epatoma è stata dell'82%, 79%, 77% e 75%, rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.4: 159 pazienti a rischio a 4 anni). Come previsto, i pazienti con tumore epatico primitivo non evidenziabile prima del trapianto hanno presentato percentuali di sopravvivenza molto più elevate.

Queste differenze sono risultate significative confrontando le percentuali di sopravvivenza di questo gruppo con quelle dei pazienti affetti da epatoma diagnosticato prima del trapianto ($p=0.0006$) e da colangiocarcinoma ($p=0.04$). La differenza di sopravvivenza tra i pazienti con tumore primitivo del fegato non evidenziabile prima del trapianto e neoplasia metastatica non è risultata significativa (dato molto probabilmente legato al fatto che il campione di popolazione in esame è stato di dimensioni molto piccole).

L'outcome nella nostra popolazione di OLTx è stato inoltre analizzato in rapporto alla classificazione della United Network for Organ Sharing (UNOS). L'UNOS è l'organizzazione che gestisce la distribuzione degli organi negli Stati Uniti.

Quando un paziente è inserito nel sistema come candidato al trapianto gli viene assegnato un punteggio che è indice della gravità della progressione della malattia. UNOS 2 indica che il paziente è stabile e può aspettare il trapianto a casa.

CURRICULUM VITAE IGNAZIO ROBERTO MARINO

Nato a Genova il 10 marzo 1955, si è laureato in Medicina e Chirurgia con il massimo dei voti e lode il 30 ottobre 1979. Specialista in Chirurgia Generale e Vascolare, è stato, dal 1980 al 1990, assistente universitario presso l'Istituto di Patologia Chirurgica dell'Università Cattolica (Policlinico A. Gemelli, Roma), diretto dal Prof. Aureliano Puglionisi.

Nello stesso periodo, ha trascorso 3 anni nei più prestigiosi centri di trapianto del mondo: il Transplant Center della University of Cambridge, diretto dal Prof. Sir Roy Y. Calne ed il Pittsburgh Transplantation Institute, diretto dal Prof. Thomas E. Starzl.

Dal 1990 lavora stabilmente presso la University of Pittsburgh (Pittsburgh, Pa, USA), dove è attualmente Associate Professor of Surgery. Primario di una delle Divisioni di Chirurgia del Department of Surgery della University of Pittsburgh Medical Center, il Prof. Marino

è anche Associate Director della Transplant Division del Veterans Affairs Medical Center di Pittsburgh, l'unica divisione per trapianti d'organo appartenente al Governo degli Stati Uniti.

Ha una casistica personale di oltre 200 trapianti di fegato ed è stato uno dei componenti del team che ha eseguito, il 28 giugno 1992 ed il 10 gennaio 1993, gli unici 2 xenotrapianti di fegato da babuino ad uomo della storia.

Membro di 14 Società Scientifiche e socio fondatore di 2, ha ricevuto 16 prestigiosi riconoscimenti internazionali.

È autore di 309 pubblicazioni scientifiche e di 1 libro.

È inoltre Professore nel Corso di Laurea della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Perugia, oltre ad essere Professore a Contratto presso l'Università di Milano.

CONSIDERAZIONI PARTICOLARI

Ci sono alcuni altri aspetti riguardanti la candidatura al trapianto di fegato che richiedono alcune considerazioni specifiche. Nella maggior parte dei centri in Europa ed in molti negli Stati Uniti, viene attuato il principio di stabilire un limite alla candidatura in rapporto all'età del ricevente.

Al Pittsburgh Transplantation Institute non viene considerato singolarmente un limite superiore d'età, in quanto nella nostra esperienza è dimostrato che i pazienti più anziani presentano percentuali di sopravvivenza a 5 anni simili a quelle dei gruppi di pazienti più giovani [117,118]. La trombosi delle vena porta e/o delle vene mesenterica e splenica, costituivano in passato una controindicazione al trapianto di fegato.

Questi problemi sono stati quasi interamente superati dall'utilizzo di grafts venosi del donatore [119,122]. Inoltre, una pre-

previously known hepatomas ($p=0.0006$) and cholangiocarcinomas ($p=0.04$). The difference in survival rate between patients with no known tumor and metastatic disease was not significant (most likely the result of the small sample size). Outcome was also analyzed according to the United Network for Organ Sharing (UNOS) classification. UNOS is the organization managing organ allocation in the United States. When a patient is entered into the system as a transplant candidate he is given a score according to the severity to which the disease has progressed. UNOS 2 indicates that the patient is stable and can wait for the transplant at home. UNOS 3 means that the patient is medically unstable and needs continuous hospitalization. UNOS 4 indicates that the patient's condition has deteriorated to the point at which life-support systems are required. Actuarial survival rates for UNOS 2 patients were 85%, 82%, 79%, and 79%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively. For UNOS 3 patients they were: 86%, 82%, 78%, and 78%, at 1, 2, 3, and 4 years, respectively. Finally, for UNOS 4 patients they were 75%, 72%, 69%, and 67%, at 1, 2, 3 and 4 years, respectively (Figure 5). There was no statistical difference between UNOS 2 and UNOS 3 patients. However, both UNOS 2 and UNOS 3 patients had significantly better outcome than UNOS 4 patients (UNOS 2 vs UNOS 4: $p=0.005$; UNOS 3 vs UNOS 4: $p<0.0001$).

SPECIAL CONSIDERATIONS

There are few other issues regarding candidacy to liver transplantation that should be discussed. It is a policy in most centers in Europe, and in many in the United States, to limit candidacy based on the age of the recipient. A simple upper age limit is not used at our Institute, since it has been our experience that older patients have 5-year survival rates that are similar to that of younger groups [117,118]. Thrombosis of the portal vein, and/or the mesenteric and splenic vein, were in the past considered as contraindication to liver transplantation. These problems were almost completely eliminated by the use of cadaveric vein grafts [119-122]. Also, previous abdominal surgery can seriously complicate the transplant operation, and it was once considered a contraindication to liver transplantation by many liver transplant centers. Nowadays, these technical issues are not considered an obstacle at any major transplant center. The last issue we would like to address is related to the question of candidacy to liver transplantation for the patients carrying antibodies to the human immunodeficiency virus (HIV). After the screening enzyme immunoassay for detecting HIV antibodies became available in March 1985, a number of positive kidney, heart, and liver recipients were quickly reported [123,124]. However, the extent of the problem was clearly defined only after a large study was completed at the University of Pittsburgh. The stored sera of 1,043 transplanted patients were tested for HIV antibodies, and 1.7% were found to be positive [125]. Liver transplant patients showed a higher risk, with an incidence of 2.6%. One third of these liver patients were positive before the transplant. Fifteen liver patients were then fol-

UNOS 3 significa che la condizione del paziente è instabile e necessita di continua ospedalizzazione. UNOS 4 indica che le condizioni cliniche sono così compromesse da richiedere il sostegno meccanico delle funzioni vitali.

La sopravvivenza attuariale per i pazienti UNOS 2 è risultata dell'85%, 82%, 79% e 79%, rispettivamente a 1, 2, 3 e 4 anni. Per i pazienti UNOS 3 è stata dell'86%, 82%, 78% e 78%, rispettivamente a 1, 2, 3 e 4 anni.

Infine, per i pazienti UNOS 4 la sopravvivenza attuariale è stata del 75%, 72%, 69% e 67%, rispettivamente a 1, 2, 3 e 4 anni (Fig.5).

Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti UNOS 2 e UNOS 3.

Tuttavia, sia i pazienti UNOS 2 che UNOS 3 hanno mostrato un outcome significativamente migliore rispetto ai pazienti UNOS 4 (UNOS 2 versus UNOS 4: $p=0.005$; UNOS 3 versus UNOS 4: $p<0.0001$).

lowed, along with 5 heart and 5 kidney transplant recipients [126]. The survival of the 15 liver HIV+ patients was compared to a group of 1,303 HIV- patients who underwent liver transplantation during the same years. Kaplan-Meier actuarial survival was identical at one year. Survival rates at 2, 4, and 5 years was lower in the HIV+ patients, although it never reached statistical significance. It is our belief that HIV+ patients should not be excluded a priori from candidacy to liver transplantation. However, in the present organ shortage crisis, it is obvious that HIV+ patients will not be considered as transplant candidates at many institutions, both in the United States and in Europe.

CONCLUSIONS

Indications for liver transplantation have been substantially expanded in the last 30 years. Many factors that were previously considered as contraindications, like an upper age limit of 50, alcoholic cirrhosis, multiple upper abdominal operations, and HIV antibody carrier status are not any longer preventing candidacy for liver transplantation. In patients suffering from any end-stage liver disease that is known not to recur in the transplanted allograft candidacy is no longer debatable. On the other hand, it is controversial what role should liver transplantation have in the treatment of diseases with high recurrence rates, such as hepatitis B and most malignant tumors. However, liver transplantation should not arbitrarily be refused to any of these patient groups. Patients at high risk for recurrent disease should be evaluated and entered into new protocols that may, eventually, improve their prognosis. Prime examples are the preoperative treatment of candidates carrying a primary hepatic malignancy with intra-arterial and/or systemic chemotherapy, and the use of novel antiviral agents for prevention or treatment of recurrent viral hepatitis B. In June, 1983 the Consensus Development Conference of the National Institutes of Health concluded that: "liver transplantation is a therapeutic modality for end-stage liver disease that deserves broader application". This sentence had a tremendous impact on the expansion of liver transplantation as a routine surgical service. Long-term survival (>10 years), which was uncommon until the beginning of the 1980s, increased tremendously with the introduction of new immunosuppressive agents (Figure 6), and technical refinements of the procedure [127]. Nevertheless, liver transplantation is still viewed as a high-technology procedure that society can do without. This view is surprisingly common in the United States and Europe. In 1991, 75 Directors of the British health system were interviewed about the priority of 12 given health care treatments. Liver transplantation ranked eleventh, and only the treatment for advanced lung cancer ranked lower. The treatment of AIDS and dialysis ranked significantly higher (seventh and fourth, respectively) [128]. We believe such notions are wrong, and not supported by the current long-term results. Liver transplantation is certainly a safe procedure, and the only curative treatment for many people suffering from end-stage liver disease. The cost of the procedure and the organ shortage are the two main problems that should be addressed in the coming years.

gressa chirurgia addominale può complicare significativamente la procedura chirurgica ed in passato era considerata, da parte di numerosi centri, una controindicazione al trapianto di fegato.

Oggi questi elementi tecnici non vengono considerati un ostacolo al trapianto in nessuno dei principali centri trapianto.

L'ultimo aspetto che va considerato riguarda la questione della candidatura a trapianto di fegato per i pazienti portatori degli anticorpi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Con la disponibilità, nel marzo 1985, della determinazione immunoenzimatica degli anticorpi per l'HIV, sono stati presto descritti soggetti HIV positivi trapiantati di rene, cuore e fegato [123, 124].

Tuttavia le dimensioni del problema sono state definite con precisione solo dopo il completamento di un ampio studio presso la University of Pittsburgh. I sieri storiati di 1043 pazienti trapiantati sono stati analizzati per la ricerca di anticorpi per l'HIV ed è stata evidenziata una positività nell'1,7% dei sieri [125]. I pazienti sottoposti a trapianto di fegato mostravano un rischio maggiore, con un'incidenza di positività del 2,6%. Un terzo di questi pazienti erano HIV-positivi prima del trapianto.

Quindici pazienti trapiantati di fegato, con 5 riceventi di cuore e 5 di rene, sono stati successivamente seguiti nel tempo [126]. La sopravvivenza dei 15 trapiantati di fegato HIV-positivi è stata confrontata con quella di un gruppo di 1303 pazienti HIV-negativi sottoposti a trapianto di fegato in quegli stessi anni. La sopravvivenza attuale ad 1 anno, secondo il metodo di Kaplan-Meier, è risultata identica. Le percentuali di sopravvivenza a 2, 4 e 5 anni sono risultate inferiori nei pazienti HIV-positivi, sebbene non si sia raggiunta una significatività statistica. Noi crediamo che i pazienti HIV-positivi non dovrebbero essere esclusi a priori dalla candidatura a trapianto di fegato. Tuttavia, in considerazione della crisi attuale di mancanza di organi, è ovvio che i pazienti HIV-positivi non verranno considerati candidati a trapianto in molti istituti, sia negli Stati Uniti che in Europa.

CONCLUSIONI

Le indicazioni al trapianto di fegato sono state sostanzialmente ampliate negli ultimi 30 anni. Molti fattori che venivano precedentemente considerati controindicazioni, come l'età superiore ai 50 anni, la cirrosi alcolica, la presenza di pregresse operazioni multiple all'addome superiore e la positività per gli anticorpi HIV, non impediscono più la candidatura al trapianto di fegato. Nei pazienti affetti da insufficienza epatica terminale di qualsiasi eziologia non suscettibile di recidiva nell'organo trapiantato la candidatura è fuori discussio-

ne. D'altra parte, è controverso il ruolo che il trapianto di fegato dovrebbe avere nel trattamento di patologie con elevata incidenza di ricorrenza, quali l'epatite B e la maggior parte dei tumori maligni.

Tuttavia, il trapianto di fegato non dovrebbe essere rifiutato di principio a nessuna di queste categorie di pazienti. I pazienti ad elevato rischio per ricorrenza della malattia originaria dovrebbero essere valutati per l'inserimento in nuovi protocolli di terapia che possano migliorarne la prognosi. Tipici esempi sono rappresentati dal trattamento preoperatorio di candidati affetti da tumore maligno primitivo del fegato con chemioterapia intra-arteriosa e/o sistemica, e l'utilizzo di nuovi agenti antivirali per la prevenzione o il trattamento della ricorrenza di epatite B.

Nel giugno 1983 la National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference on Liver Transplantation ha concluso che: "il trapianto di fegato è una procedura terapeutica per l'insufficienza epatica terminale che merita una più estesa applicazione". Questa frase ha avuto un impatto tremendo sulla diffusione del trapianto di fegato come attività chirurgica routinaria. La sopravvivenza a lungo termine (>10 anni), che era infrequente fino agli inizi degli anni '80, è aumentata considerevolmente con l'introduzione di nuovi agenti immunosoppressori (Fig. 6) ed i perfezionamenti tecnici della procedura [127]. Il trapianto di fegato è, peraltro, ancora considerato una procedura di elevata tecnologia della quale la società può fare a meno.

Quest'opinione è sorprendentemente comune negli Stati Uniti ed in Europa. Nel 1991, 75 direttori sanitari britannici sono stati intervistati sull'ordine di priorità di 12 diversi trattamenti rimborsati dal sistema sanitario nazionale britannico. Il trapianto di fegato veniva messo all'undicesimo posto, seguito solo dal trattamento del cancro avanzato del polmone.

La cura dell'AIDS e la dialisi venivano poste significativamente più in alto (rispettivamente al settimo e quarto posto) [128]. Riteniamo che queste considerazioni siano errate e non supportabili dagli attuali risultati a lungo termine del trapianto epatico. Il trapianto di fegato è certamente una procedura sicura e rappresenta l'unico trattamento curativo per i molti pazienti affetti da insufficienza epatica terminale. I costi del trapianto e la carenza di organi sono i due problemi principali da affrontare nei prossimi anni.

**Ignazio Roberto Marino,
Howard R. Doyle, Luca A. Aldrighetti,
Thomas E. Starzl**
Pittsburgh Transplantation Institute,
University of Pittsburgh Medical Center and the
Veterans Administration Medical Center.
Pittsburgh - PA - USA

B I B L I O G R A P H Y

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR: **Homotransplantation of the liver in humans.** *Surg Gynecol Obstet* 117:659-676, 1963.
2. Starzl TE (with the assistance C.W. Putnam): **Experience in Hepatic Transplantation** WB Saunders Company, Philadelphia, 1969.
3. Moore FD, Birch AG, Dagher F, Veith F, Krisher JA, Order SE, Shucart WA, Dammin GJ, Couch NP: **Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation.** *Ann NY Acad Sci* 120:729-738, 1964.
4. Demirleau, Nouredine, Vignes, Prawerman, Reziciner, Larraud, Louvier. **Tentative d'homogreffes hépatique.** *Mem Acad Chir (Paris)* 90:177-179, 1964.
5. Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ Jr, Porter KA: **Orthotopic homotransplantation of the human liver.** *Ann Surg* 168:392-415, 1968.
6. Starzl TE, Ishikawa M, Putnam CW, Porter KA, Picache R, Husberg BS, Halgrimson CG, Schroter G: **Progress in and deterrents to orthotopic liver transplantation, with special reference to survival, resistance to hyperacute rejection, and biliary duct reconstruction.** *Transplantation Proc* 6:129-139, 1974.
7. Starzl TE: **The recipient operation in man.** In: *Experience in Hepatic Transplantation*, Starzl TE, (ed), WB Saunders Company, Philadelphia, 1969, pp. 112-143.
8. Starzl TE: **Appendix of case material and bibliography** In: *Experience in Hepatic Transplantation* WB Saunders Company, Philadelphia, 1969, pp. 528-545.
9. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H: **Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent.** *Agents Actions* 6:468-475, 1976.
10. Calne RY, Rolles K, White DGJ, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P: **Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 32 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers.** *Lancet* 2:1033-1036, 1979.
11. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GPJ: **Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone.** *New Engl J Med* 305:266-269, 1981.
12. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JF, Porter KA: **Evolution of liver transplantation.** *Hepatology* 2:614-636, 1982.
13. Calne RY: **Liver transplantation: The Cambridge-King's College Hospital experience.** Second Edition, Grune & Stratton, Inc, Orlando, FL, 1987.
14. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH: **Medical progress: Liver transplantation.** *New Engl J Med* Part I 321:1014-1022, 1989.
15. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH: **Medical progress: Liver transplantation.** *New Engl J Med* Part II 321:1092-1099, 1989.
16. Starzl TE, Thomson AW, Todo S, Fung JJ: **First International Congress on FK506.** *Transplant Proc* 23(6):2709-3380, 1991.
17. Starzl TE and Demetris AJ: **Liver transplantation: A 31 year perspective.** *Curr Probl Surg Part I* 27:49-116, 1990; *Part II* 27:117-178, 1990; *Part III* 27:181-240, 1990.
18. Marino IR, Doyle HR: **Conventional immunosuppressive drugs:** In: *Immunosuppressive Drugs, Developments In Anti-rejection Therapy* (AW Thomson and TE Starzl, eds), Edward Arnold, London, 1994, pp. 1-14.
19. Abu-Elmagd K, Bronshter O, Jain A, Irish W, Fung JJ, Ramos H, Marino IR, Dodson F, Selby R, Doyle H, Furukawa H, Gayowski T, Nour B, Reyes J, Pinna A, Rao A, Fontes P, Casavilla A, Jabbar N, Marsh W, Tzakis A, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE: **Recent advances in hepatic transplantation at the University of Pittsburgh.** In: *Clinical Transplants, 1993*, (PL Terasaki, ed), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, CA, pp. 137-152.
20. Todo S, Fung JJ, Starzl TE, Tzakis A, Doyle H, Abu-Elmagd K, Jain A, Selby R, Bronshter O, Marsh W, Ramos H, Reyes J, Gayowski T, Casavilla A, Dodson F, Furukawa H, Marino IR, Pinna A, Nour B, Jabbar N, Mazariegos G, McMichael J, Kusne S, Venkataramanan R, Warty V, Murase N, Demetris AJ, Iwatsuki S: **Single center experience with primary orthotopic liver transplantation under FK506 immunosuppression.** *Ann Surg*, 1994, 220: 297-309.
21. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal JF, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT: **A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement.** *Surg Gynecol Obstet* 158:223-230, 1984.
22. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L: **An improved technique for multiple organ harvesting.** *Surg Gynecol Obstet* 165:343-348, 1987.
23. Marino IR, Doyle HR, Kang Y, Kormos RL, Starzl TE: **Multiple organ procurement.** In: *Textbook of Critical Care, 3rd Edition*, (Ayres CM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, eds), Section XIV, (Transplantation: Chapter 3), WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 1995, pp.1610-1625.
24. Jamieson VN, Sundberg R, Lindell S, Laravuso R, Kalayoglu M, Soutyhard JH, Belzer OF: **Successful 24 to 30 hour preservation of the canine liver: A preliminary report.** *Transplant Proc* 20(S1 1):945-947, 1988.
25. Kalayoglu M, Sollinger WH, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffman RM, Pirsch JD, Belzer OF: **Extended preservation of the liver for clinical transplantation.** *Lancet* (18586):617-619, 1988.
26. Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD, Starzl TE: **Extended preservation of human liver grafts with UW solution.** *JAMA* 261:711-714, 1989.
27. Garrison RN, Bentley FOR, Raque GH, Polk HC Jr, Sladek LC, Evaniska MJ, Lucas BA: **There is an answer to the shortage of organ donors.** *Surg Gynecol Obstet* 173(5):391-396, 1991.
28. Orians CE, Evans RW, Ascher NL: **Estimates of organ-specific donor availability for the United States.** *Transplant Proc* 25(11):1541-1542, 1993.
29. Marino IR, Doyle HR, Doria C, Aldrighetti L, Gayowski T, Scotti-Foglieni C, Furukawa H, Fung JJ, Tzakis AG, Starzl TE: **Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age.** *Transplant Proc* (27(1)): 1184-1185, 1995.
30. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, Fung JJ, Tzakis AG, Starzl TE: **Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation.** *Hepatology*, 1995, in press.
31. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: **Liver transplantation—June 20-23, 1983.** *Hepatology* 1983; Supl:1075-1105.
32. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H, and the Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis Study. *N Engl J Med* 329(25):1842-1847, 1993.
33. Pimstone NR, Goldstein U, Ward R, Ruebner BH: **Liver transplantation.** In: *Hepatology*, (Zakim D, Boyer TD eds), 2nd Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 1990, pp. 1459-1475.
34. Starzl TE, Van Thiel D, Tzakis A, Iwatsuki S, Todo S, Marsh W, Koneru B, Staschak S, Stieber A, Gordon R: **Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis.** *JAMA* 260:2542-2544, 1988.
35. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S: **Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis.** *Gut* 21(1):78-83, 1980.
36. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, Irish W, Starzl TE: **FK506: a treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open label preliminary trial.** *Am J Gastroenterol*, in press.
37. Trey C, Davidson CS: **The management of fulminant hepatic failure.** In: (Popper H, Schaffner F, eds) *Progress in Liver Disease* Vol. 3, New York: Grune & Stratton, 1970; pp. 282-298.
38. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP: **Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes.** *Semin Liver Dis* 6:97-106, 1986.
39. O'Grady, Alexander GJ, Hayllar KM, Roger Williams: **Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.** *Gastroenterology* 97(2):439-445, 1989.
40. Report from the European Association for the Study of the Liver (EASL): **Randomized trial of steroid therapy in acute liver failure.** *Gut* 20:620-623, 1979.
41. Williams R, Gimson AES: **An assessment of orthotopic liver transplantation in acute liver failure.** *Hepatology* 4(1:SI):225-245, 1984.
42. Tygstrup N, Ranek L: **Assessment of prognosis in fulminant hepatic failure.** *Semin Liver Dis* 6:129-137, 1986.
43. Peleman RR, Gavaler JS, Van Thiel DH, Esquivel C, Gordon R, Iwatsuki S, Starzl TE: **Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults.** *Hepatology* 7:484-489, 1987.
44. O'Grady JG, Gimson AES, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R: **Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure.** *Gastroenterology* 94:1186-1192, 1988.
45. Detre K, Belle S, Beringer K, Daily DP: **Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the United States October 1987 through December 1991.** *Clin Transplantation* 8:276-280, 1994.
46. Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Shaw BW Jr, Starzl TE, Schade RR, Van Thiel DH: **Liver transplantation for fulminant hepatic failure.** *Semin Liver Dis* 5:325-328, 1985.
47. Ringe B, Pichlmayr R, Lauchart W, Muller R: **Indications and results of liver transplantation in acute hepatic failure.** *Transplant Proc* 18:(Suppl 3):86-88, 1986.
48. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, Castaing D, Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP: **Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis.** *Ann Intern Med* 107:337-341, 1987.
49. O'Grady JG, Alexander GJM, Thick M, Potter D, Calne RY, Williams R: **Outcome of orthotopic liver transplantation in the aetiological and clinical variants of acute liver failure.** *Q J Med* 69:817-824, 1988.
50. Christensen E, Bremmelgard A, Bahnsen M, Andreassen PB, Tygstrup N: **Prediction of fatality in fulminant hepatic failure.** *Scand J Gastroenterol* 19:90-96, 1984.
51. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R: **Acute liver failure: redefining the syndromes.** *Lancet* 342(8866):273-275, 1993.
52. Parker R: **Occlusion of the hepatic veins in man.** *Medicine* 38:369-402, 1959.
53. Mitchell MB, Boimoff JK, Kaufmans S, Cameron JL, Maddrey WC: **Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis, and management.** *Medicine* 61:199-218, 1982.
54. Ahn SS, Yellin A, Sheng FC, Colonna JO, Goldstein U, Busutil RW: **Selective surgical therapy of the Budd-Chiari syndrome provides superior survivor rates than conservative medical management.** *J Vasc Surg* 5(1):28-37, 1987.
55. Boyer TD: **Portal hypertension and bleeding esophageal varices.** In: *Hepatology*, (Zakim D and Boyer TD eds) 2nd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1990, pp. 572-615.
56. Hallf G, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Starzl TE: **Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome.** *Ann Surg* 211(1):43-49, 1990.
57. Putnam CW, Porter KA, Weil R III, Reid HAS, Starzl TE: **Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome.** *JAMA* 236:1142-1143, 1976.
58. Campbell DA, Rolles K, Jamieson N, O'Grady J, Wight D, Williams R, Calne R: **Hepatic transplantation with perioperative and long term anti-coagulation as treatment for the Budd-Chiari syndrome.** *Surg Gynecol Obstet* 166:511-518, 1988.
59. Miesles LA, Orenstein D, Teperman L, Podesta L, Koneru B, Starzl TE: **Liver transplantation in patients with cystic fibrosis (letter)** *Lancet* 1:1073, 1989.
60. Starzl TE: **Candidacy.** In: *Experience in Hepatic Transplantation* (TE Starzl, ed.) WB Saunders Company, Philadelphia, 1969, pp. 3-15.
61. Kaplan MM: **Primary biliary cirrhosis.** *New Engl J Med* 316:521-528, 1987.
62. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, Doniach D, Ranek L, Tygstrup N, Williams R: **Beneficial effect of azathioprine and prediction of progress in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial.** *Gastroenterology* 89:1084-1091, 1985.
63. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G: **The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic primary biliary cirrhosis.** *New Engl J Med* 308:1-7, 1983.
64. Markus B, Dickson ER, Grambsch P, Fleming T, Mazzaferro V, Klintmalm G, Weisner RH, Van Thiel DH, Starzl TE: **Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis.** *New Engl J Med* 320(26):1709-1713, 1989.
65. Neuberger J, Altman DG, Christensen E, Tygstrup N, Williams R: **Use of a prognostic index in evaluation of liver transplantation for primary biliary cirrhosis.** *Transplantation* 41:713-716, 1986.
66. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A: **Prognosis in primary biliary**

B I B L I O G R A P H Y

- cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 10:1-7, 1989.
67. Esquivel CO, Demetris A, Iwatsuki S, Gordon RD, Makowka L, Van Thiel D and Starzl TE: **Liver transplantation for primary biliary cirrhosis.** (Abstract) *Hepatology* 6:155, 1986.
68. Eghtesad B, Bronsther O, Irish W, Casavilla A, Abu-Elmagd K, Van Thiel D, Tzakis A, Fung JJ, Starzl TE: **Disease gravity and urgency of need as guidelines for liver allocation.** *Hepatology* 20(1), Pt.2:565-625, 1994.
69. Alagille D: **Liver transplantation in children—indications in cholestasis states.** *Transplant Proc* 19:3242-3248, 1982.
70. Alagille D: **Extrahepatic biliary atresia.** *Hepatology* 4:75-105, 1984.
71. Kasai M, Kimura S, Asakura Y, Suzuki H, Taira Y, Ohashi E: **Surgical treatment of biliary atresia.** *J Pediatr Surg* 3(6):665-675, 1968.
72. Urbach AH, Gartner JC Jr, Malatack JJ, Zitelli BJ, Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE: **Linear growth following pediatric liver transplantation.** *Am J Dis Children* 141:547-549, 1987.
73. LaRusso NF, Wiesener RH, Ludwig J, MacCarty RL: **Primary sclerosing cholangitis.** *New Engl J Med* 310:899-903, 1984.
74. Martin FM, Braasch JW: **Primary sclerosing cholangitis.** *Current Problems in Surgery*, 29(3):134-193, 1992.
75. Marsh JW, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel CO, Gordon RD, Todo S, Tzakis A, Miller C, Van Thiel D, Starzl TE: **Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis.** *Ann Surg* 207:2125, 1988.
76. Abu-Elmagd KM, Malinchoc M, Dickson ER, Fung JJ, Murtaugh AL, Langworthy AL, Demetris AJ, Krom RAF, Starzl TE: **Efficacy of hepatic transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis.** *Surg Gynecol Obstet* 177:335-344, 1993.
77. Dickson ER, Murtaugh PA, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, LaRusso NF, Malinchoc M, Chapman RW, Kaplan MM, Maddrey WC, Williams R, Farrant M, Langworthy A: **Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival model.** *Gastroenterology* 103:1893-1901, 1992.
78. Marino IR, Zetti G, Doyle HR, Madariaga JR, Tzakis AG, Todo S, Doria C, Fung JJ, Starzl TE: **Congenital intrahepatic biliary dilatation cured by orthotopic liver transplantation.** *Second Congress of the International Liver Transplantation Society, Abstract book*, p.129, October 6-8, 1993, Toronto, Canada.
79. Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH: **Liver transplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children.** *Gastroenterol Clin North Am* 17(1):145-155, 1988.
80. Marino IR, Chapchap P, Esquivel CO, Zetti G, Carone E, Borland L, Tzakis AG, Todo S, Rowe MI, Starzl TE: **Liver transplantation for arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome).** *Transplant Int* 5:61-64, 1992.
81. Kashiwagi N, Groth CG, Starzl TE: **Changes in serum haptoglobin and group specific component after orthotopic liver transplantation in humans.** *Proc Soc Exp Biol Med* 128:247-250, 1968.
82. Kashiwagi N: **Special immunochemical studies.** In: *Experience in Hepatic Transplantation*, (TE Starzl, ed) WB Saunders, Philadelphia, PA, 1969, pp.394-407.
83. Kuster G, Shorter RG, Dawson MB, Hallenbeck GA: **Effect of allogeneic hepatic transplantation between Dalmatian and mongrel dogs on urinary excretion of uric acid.** *Surg Forum* 18:360-362, 1967.
84. Groth CG, Dubois RS, Corman J, Gustafsson A, Iwatsuki S, Rodgerson DO, Halgrimson CG, Starzl TE: **Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease.** *Transplant Proc* 5:829-833, 1973.
85. Hood JM, Koep LJ, Peters RL, Schroter GP, Weil R III, Redeker AG, Starzl TE: **Liver transplantation for advanced liver disease with alpha-1-antitrypsin deficiency.** *N Engl J Med* 302:272-275, 1980.
86. Malatack JJ, Finegold DN, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Gartner JC, Zitelli BJ, Roe T, Starzl TE: **Liver transplantation for type I glycogen storage disease.** *Lancet* 1:1073-1075, 1983.
87. Lewis JH, Bontempo FA, Spero JA, Ragni MV, Starzl TE: **Liver transplantation in a hemophilic.** *New Engl J Med* 312:1189-1190, 1985.
88. Starzl TE, Zitelli BJ, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Gartner JC, Gordon RD, Malatack JJ, Fox U, Urbach AH, Van Thiel DH: **Changing concepts: liver replacement for hereditary tyrosinemia and hepatoma.** *J Pediatrics* 106:604-606, 1985.
89. Gartner JC Jr, Bergman I, Malatack JJ, Zitelli BJ, Jaffe R, Watkins JB, Shaw BW, Iwatsuki S, Starzl TE: **Progression of neurovisceral storage disease with supranuclear ophthalmoplegia following orthotopic liver transplantation.** *Pediatrics* 77:104-106, 1986.
90. Merion RM, Delius RE, Campbell DA Jr, Turcotte JG: **Orthotopic liver transplantation totally corrects factor IX deficiency in hemophilia B.** *Surgery* 104:929-931, 1988.
91. Polson RJ, Lim CK, Rolles K, Calne RY, Williams R: **The effect of liver transplantation in a 13-year-old boy with erythropoietic protoporphyria.** *Transplantation* 46:386-389, 1988.
92. Samuel D, Boboc B, Bernuau J, Bismuth H, Bernhamou JP: **Liver transplantation for protoporphyria: evidence for the predominant role of the erythropoietic tissue in protoporphyria over production.** *Gastroenterology* 95:816-819, 1988.
93. Starzl TE: **Surgery for metabolic liver disease.** In: *Surgery of the Liver* (WV McDermott and A Bathe, eds) Blackwell Scientific Publications, Inc, 1986, pp. 127-136.
94. Selby R, Starzl TE, Yunis E, Brown BI, Kendall RS, Tzakis A: **Liver transplantation for Type IV glycogen storage disease.** *N Engl J Med* 324:39-42, 1991.
95. Daloz P, Delvin EE, Glorieux FH, Corman JL, Betez P, Toussi T: **Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: liver orthotopic transplantation in Niemann-Pick disease type A.** *Am J Med Genet* 1:229-239, 1977.
96. Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SC, Starzl TE, Brown MS: **Liver transplantation provides low-density-lipoprotein receptors and lowers plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia.** *N Engl J Med* 311:1658-1664, 1984.
97. Wolf H, Otto G, Giest H: **Liver transplantation in Crigler-Najjar syndrome: a case report.** *Transplantation* 42:84, 1986.
98. Watts RWE, Calne RY, Rolles K, Danpure CJ, Morgan SH, Mansell MA, Williams R, Purkiss P: **Successful treatment of primary hyperoxaluria type I by combined hepatic and renal transplantation.** *Lancet* 2:474-475, 1987.
99. Casella JF, Lewis JH, Bontempo FA, Zitelli B, Markel H, Starzl TE: **Successful treatment of homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation.** *Lancet* 1:435-438, 1988.
100. Dzik WH, Arkin CF, Jenkins RL: **Transfer of congenital factor XI deficiency from a donor to a recipient by liver transplantation.** *N Engl J Med* 316:1217-1218, 1987.
101. Parkman R: **The application of bone marrow transplantation to the treatment of genetic diseases.** *Science* 232:1373-1378, 1986.
102. Marino IR, Scantlebury VP, Bronsther O, Iwatsuki S, Starzl TE: **Total hepatectomy and liver transplant for hepatocellular adenomatosis and focal nodular hyperplasia.** *Transplant Int* 5(S1):S201-S205, 1992.
103. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R, Madariaga J: **Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma.** *Ann Surg* 214:221-229, 1991.
104. Samuel D, Benhamou JP, Bismuth H, Gugenheim J, Ciardullo M, Saliba F: **Criteria of selection for liver transplantation.** *Transplant Proc* 19:2383-2386, 1987.
105. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, Makowka L, Marsh JW, Koneru B, Stieber A, Klintmalm G, Husberrg B: **Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: A survival report.** *Transplant Proc* 20(S11):498-504, 1988.
106. O'Grady JG, Williams R: **Liver transplantation for malignant diseases.** Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 207:373-379, 1988.
107. Pichlmayr R, Ringe B, Wittekind C, Bunzendahl H, Gubernatis G, Grote R, Mauz S, Grosse H: **Liver grafting for malignant tumors.** *Transplant Proc* 21:2403-2405, 1989.
108. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW: **Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma.** *Ann Surg* 219(3):236-247, 1994.
109. Carr BJ, Iwatsuki S, Starzl TE, Selby R, Madariaga J: **Regional cancer chemotherapy for advanced stage hepatocellular carcinoma.** *J Surg Oncol Suppl* 3:100-103, 1993.
110. Esquivel CO, Iwatsuki S, Marino IR, Markus B, Van Thiel D, Starzl TE: **Liver transplantation for hepatocellular carcinoma and other primary hepatic malignancies.** In: *New Trends in Gastroenterology, Textbook of the Second International Symposium of the Japanese Society of Gastroenterology* (K Sugahara, ed) Japan, 1987, pp. 323-332.
111. Marino IR, Todo S, Tzakis AG, Klintmalm G, Kelleher M, Iwatsuki S, Starzl TE, Esquivel CO: **Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation.** *Cancer* 62(10):2079-2084, 1988.
112. Madariaga JR, Marino IR, Karavias DD, Nalesnik MA, Doyle HR, Iwatsuki S, Starzl TE: **Long term results following liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma.** *Ann Surg Oncol*, in press.
113. Huber C, Niederwieser D, Schonitzer D, Graetwohl A, Buckner D, Margreiter R: **Liver transplantation followed by high-dose cyclophosphamide, total-body irradiation, and autologous bone marrow transplantation for treatment of metastatic breast cancer. A case report.** *Transplantation* 37:311-312, 1984.
114. Margreiter R: **Indications for liver transplantation for primary and secondary liver tumors.** *Transplant Proc* 18(S1 3):74-77, 1986.
115. Mulbacher F, Piza F: **Orthotopic liver transplantation for secondary malignancies of the liver.** *Transplant Proc* 19:2396-2398, 1987.
116. Makowka L, Tzakis AG, Mazzaferro V, Teperman L, Demetris AJ, Iwatsuki S, Starzl TE: **Transplantation of the liver for metastatic endocrine tumors of the intestine and pancreas.** *Surg Gynecol Obstet* 168:107-111, 1989.
117. Starzl TE, Todo S, Gordon R, Makowka L, Tzakis A, Iwatsuki S, Marsh W, Esquivel C, Van Thiel D: **Liver transplantation in older patients.** (Letter to the Editor) *New Engl J Med* 316:484-485, 1987.
118. Stieber AC, Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Casavilla A, Selby RR, Miesles L, Reyes J, Starzl TE: **Liver transplantation in patients over sixty years of age.** *Transplantation* 51:271-273, 1991.
119. Starzl TE, Halgrimson CG, Koep LJ, Weil R III, Taylor PD: **Vascular homografts from cadaveric organ donors.** *Surg Gynecol Obstet* 149:737, 1979.
120. Shiel AGR, Thompson JF, Stevens MS, Evers AA, Graham JC, Bookallil MJ: **Mesoportal graft for thrombosed portal vein in liver transplantation.** *Clin Transplantation* 1:18-20, 1987.
121. Tzakis A, Todo S, Stieber A, Starzl TE: **Venous jump grafts for liver transplantation in patients with portal vein thrombosis.** *Transplantation* 48:530-531, 1989.
122. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, Casavilla A, Selby R, Starzl TE: **The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation.** *Ann Surg* 213(3):199-206, 1991.
123. L'age-Stehr J, Schwarz A, Offerman G, Langmack H, Benhold I, Niedrig M, Koch MA: **HTLV-III infection in kidney transplant recipients.** *Lancet* 2:1361-1362, 1985.
124. Prompt CA, Reis MM, Grillo FM, Kopstein J, Kraemer E, Manfro RC, Maia MH, Comiran JB: **Transmission of AIDS virus at renal transplantation.** *Lancet* 2:672, 1985.
125. Dummer JS, Siegfried E, Ho M, Breinig MK, Gupta P, Rinaldo CR, Ragni MV, Tzakis AG, Makowka L, Van Thiel D, Starzl TE: **Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population: A study of 583 donors and 1043 recipients, 1981-1986.** *Transplantation* 47:134-139, 1989.
126. Tzakis AG, Cooper M, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE: **Transplantation in HIV(+) patients.** *Transplantation* 49:354-358, 1990.
127. Starzl TE, Groth CG, Makowka L: **The human trials: the first cases.** In: *Liver Transplantation* (TE Starzl, CG Groth, L Makowka eds), Clia Chirurgica, (vol.15), Silvergill, Inc., Austin, TX, 1988, pp.163-9.
128. Dean M: **Is your treatment economic, effective, efficient?** *Lancet* 337:480-481, 1991.