

Trapianto di fegato

RIASSUNTO

Il trapianto di fegato è la sostituzione del fegato nativo malato con un fegato normale (o parte di esso) prelevato da un donatore cadavere o vivente. Il primo trapianto di fegato nell'uomo è stato effettuato da T. Starzl negli US nel 1963. Il trapianto di fegato è indicato nei riceventi adulti e pediatrici per la malattia epatica in stadio terminale e per le insufficienze epatiche acute; nei pazienti adulti, inoltre, è il trattamento di scelta per il carcinoma epatocellulare allo stadio iniziale in presenza di cirrosi epatica. Lo score MELD (Model for the End-stage Liver Disease) proposto dalla Mayo Clinic – predittore di mortalità nei pazienti cirrotici – è lo strumento utilizzato per stimare la severità della malattia epatica e per scegliere il ricevente tra i pazienti in lista di attesa. Da un punto di vista chirurgico, il fegato nativo viene rimosso e sostituito dal fegato del donatore nella sua medesima sede: per tale motivo si parla di trapianto ortotopico. Dopo il completamento delle anastomosi vascolari tra i vasi del donatore e quelli del ricevente (vena cava, vena porta e arteria), il fegato trapiantato viene riperfuso con il sangue del ricevente e riprende a funzionare; come ultima viene eseguita la anastomosi della via biliare. Molte complicanze possono osservarsi dopo il trapianto di fegato, sia in sala operatoria sia a trapianto terminato, alcune di tipo chirurgico altre di tipo medico; esse possono essere legate o meno all'organo trapiantato.

INTRODUZIONE

Il primo *trapianto ortotopico* di fegato (trapianto in cui l'organo prelevato dal donatore è posto nella sua sede naturale, asportando quindi il fegato nativo) è stato eseguito da Starzl alla North Western University di Denver il 1° marzo del 1963, su un bambino di tre anni affetto da atresia delle vie biliari, trapianto concluso in tragedia per emorragia incontrollabile. Certamente il primo insuccesso non scoraggiò il chirurgo americano che basandosi su un programma di sperimentazione animale, impose il trapianto come trattamento efficace delle malattie epatiche terminali. Dopo il primo fallimento e nonostante la assenza di farmaci immunosoppressori attualmente disponibili, le fatiche di Starzl furono ripagate nel 1967 con la sopravvivenza dei tre bambini trapiantati, uno dei quali è attualmente vivo.

Bisognerà, aspettare il 1968 per il primo trapianto ortotopico di fegato in Europa, grazie a Roy Calne (Cambridge) e il 1982 per il primo in Italia, eseguito a Roma, presso il Policlinico Umberto I da Raffaello Cortesini. Il primo trapianto di fegato pediatrico in Europa, invece, è stato effettuato in Belgio il 17 Marzo del 1971 da J. B. Otte and P. J. Kestens, su un bambino di 17 mesi affetto da atresia delle vie biliari e sopravvissuto per 7 settimane prima di morire per emorragia dopo biopsia epatica.

Il trapianto di fegato ausiliario è, invece, una tecnica marginale che ha trovato isolate indicazione in caso di insufficienza epatica fulminante o nelle forme di errori congeniti del metabolismo epatico in cui il fegato

nativo non è colpito da patologia cronica. In questi due casi il vantaggio è rappresentato rispettivamente dalla possibilità di interrompere l'immunosoppressione.

La riconosciuta efficacia del trapianto epatico quale procedura "salvavita" ha portato nel corso degli anni ad un incremento progressivo dei pazienti in lista d'attesa senza una corrispettiva implementazione del numero di donatori cadaverici disponibili, e quindi ad un aumento della mortalità in lista di attesa quantificabile dal 10 al 30%. Il crescente divario tra domanda ed offerta ha indotto all'utilizzazione di diverse strategie con l'obiettivo di espandere il pool dei donatori come l'utilizzo di donatori prima considerati marginali per criteri di età, i trapianti domino, lo "split liver" e infine l'utilizzo di donatori viventi.

L'evoluzione della chirurgia epatica ha consentito la messa a punto di una metodologia sicura e applicabile di prelievo di parti del fegato a scopo di trapianto. La procedura di split-liver adulto-pediatrico ha virtualmente azzerato in Italia la lista di attesa per i pazienti pediatrici.

Per split liver si intende la divisione del fegato in due parti funzionalmente autonome e trapiantabili in due riceventi diversi. La procedura di divisione può essere effettuata al banco dopo aver prelevato il fegato dal cadavere oppure direttamente su donatore a cuore battente con fegato vascolarizzato. La tecnica di splitting veniva impiegata per la prima volta da Pichlmayr ad Hannover nel 1988. La procedura era finalizzata ad ottenere graft epatici per riceventi pediatrici senza penalizzare la lista degli adulti. Sempre nel 1988 Raia in Brasile eseguiva il primo trapianto pediatrico da donatore vivente (dalla madre al figlio), seguito da Strong nel 1989 in Australia.

Nel 1977 Jean Borel dimostrava come la ciclosporina era capace di prolungare la sopravvivenza di graft cutanei e di inibire le reazioni immunitarie. L'utilizzo clinico della ciclosporina comincerà nel 1983 anno di approvazione da parte della FDA negli USA, evento questo che può essere considerato la vera rivoluzione nella storia della trapiantologia. Nel 1988, infatti, Starzl presentava la esperienza di Pittsburgh con 1000 trapianti di fegato con Ciclosporina: la sopravvivenza ad un anno passava dal 27% dei regimi immunosoppressivi basati sulla azatioprina al 74% di quelli basati sulla ciclosporina. Nel 1989 veniva introdotto nella pratica clinica a Pittsburgh, il tacrolimus, farmaco capace di ridurre notevolmente il rischio di rigetto acuto e cronico dopo trapianto di fegato.

Grazie ai progressi soprattutto nella terapia immunosoppressiva ogni anno in Europa si effettuano circa 5000 trapianti di fegato (dati del registro europeo ELTR), mentre complessivamente tra maggio 1968 e dicembre 2009 in tutta Europa ne sono stati effettuati 93.634. In Italia (dati del Centro Nazionale Trapianti del Ministero della Sanità) dal 2000 al 2012 sono stati effettuati più di 12.400 trapianti di fegato di cui 870 pediatrici e 300 da donatore vivente.

In Europa la sopravvivenza media dopo trapianto di fegato è del 81% ad un anno e del 68% a 5 anni nei riceventi adulti, mentre quasi dell'85% ad un anno nei riceventi pediatrici. In Italia, invece, è pari all'85,4% ad un anno dal trapianto (in alcuni centri anche superiore al 90%) e al 74,6% a 5 anni tra i riceventi adulti, mentre è del 90,6% ad un anno nei riceventi pediatrici.

Nel 76,1% dei casi i pazienti italiani sottoposti a trapianto di fegato lavorano o sono nelle condizioni di farlo e quindi sono stati pienamente reinseriti nella normale attività sociale (fonte Centro Nazionale Trapianti).

Indicazioni rare al trapianto di fegato

Sindrome di Budd Chiari: la sindrome di Budd-Chiari, sostenuta da un'occlusione generalmente su base trombotica dell'outflow venoso epatico a uno o più livelli (vene sovraepatiche, vena cava inferiore, atrio destro) si manifesta spesso con un quadro di ipertensione portale e congestione epatica centrolobulare. Si associa spesso a stati ipercoagulativi su base ereditaria (mutazione del gene codificante per la protrombina, mutazione del fattore V Leiden, deficit di antitrombina III e di proteina S) o acquisiti, come malattie mieloproliferative, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, uso di contraccettivi orali. Il trapianto di fegato troverebbe indicazione nelle forme di insufficienza epatica acuta e nell'evoluzione cirrotica della malattia cronica qualora la terapia

anticoagulante e la risoluzione dell'ostruzione trombotica per via interventistica attraverso il posizionamento di TIPS fallisca. La necessità di terapia anticoagulante a causa della malattia di base e l'elevato rischio di trombosi vascolari anastomotiche rendono l'opzione trapiantologica in questi pazienti ancora dibattuta.

Malattia di Wilson: Sindrome ereditaria su base autosomica recessiva sostenuta dalla mutazione del gene ATP7B, la malattia di Wilson può esordire come insufficienza epatica acuta rappresentando un'indicazione al trapianto di fegato in urgenza oppure con un quadro di cirrosi epatica inizialmente asintomatica. Può accompagnarsi a manifestazioni neurologiche di natura extrapiramidale e psichiatriche ad orientamento psicotico. Il trapianto di fegato può indurre una regressione delle manifestazioni neurologiche, sebbene nelle forme severe di interessamento neurologico questo appare improbabile. Gli anelli corneali di Kayser Fleischer dovuti alla deposizione di rame a livello della membrana di Descemet sono patognomonici della malattia. Nelle forme croniche l'evoluzione cirrotica può essere rallentata con la terapia chelante e i sali di zinco.

Emocromatosi ereditaria: Malattia ereditaria del metabolismo del ferro, la forma più comune è dovuta alla mutazione C282Y del gene *HFE* che determina un incremento dell'assorbimento di ferro a livello intestinale. L'accumulo siderale a livello di fegato, cuore e ghiandole endocrine è responsabile delle manifestazioni di disfunzione d'organo. Questi pazienti sono ad alto rischio di sviluppare HCC, maggiore delle altre forme di cirrosi epatica. La terapia chelante con desferoxamina può rallentare o arrestare le manifestazioni epatiche e cardiache. L'indicazione al trapianto di fegato si pone in caso di cirrosi epatica in fase terminale e di HCC su cirrosi. Lo studio della riserva funzionale cardiaca in questi pazienti deve essere accurato per escludere deficit di funzionalità cardiaca, generalente di natura restrittiva, legati alla patologia di base.

Amiloidosi da transtiretina: La sindrome degenerativa progressiva su base ereditaria è dovuta alla mutazione del gene che codifica per la transtiretina una pre-albumina che se mutata può depositarsi a livello extracellulare come amiloide. Si manifesta con una polineuropatia periferica ed autonoma. Il trapianto di fegato è indicato in questi pazienti all'esordio della sintomatologia in quanto le sopravvivenze sono significativamente migliori, superiori al 70% a 5 anni. I sintomi divengono irreversibili se il trapianto viene eseguito nella fase avanzata della malattia. Anche in questi pazienti la funzionalità cardiaca va esplorata accuratamente prima dell'indicazione al trapianto a causa del rischio di disfunzione legata al deposito di amiloide a livello cardiaco. Poiché il deficit di sintesi è epatico ma in assenza di malattia d'organo, in questi casi può essere eseguito un trapianto domino: il fegato di un paziente con amiloidosi può essere utilizzato per trapiantare un ricevente per malattia epatica terminale o fulminante, con età avanzata o con elevato rischio di recidiva, dal momento che il deposito di amiloide avviene lentamente.

Malattia policistica: Nei pazienti con policistosi generalmente la funzionalità renale va incontro a contrazione prima della funzionalità epatica, che rimane preservata fino alle fasi terminali di malattia. Il trapianto di fegato è finalizzato, prima che alla risoluzione della malattia epatica terminale, al trattamento dei sintomi legati alla presenza di cisti a livello epatico. L'epatomegalia massiva (il fegato nativo di questi pazienti può arrivare a pesare dai 10 ai 20 Kg) determina ingombro, distensione addominale, malnutrizione e cachessia. La terapia chirurgica conservativa che consiste nella resezione e fenestrazione di singole cisti più voluminose, può consentire un controllo momentaneo della malattia epatica e dei sintomi da ingombro, non essendo tuttavia indicata in caso di cisti multiple di piccole dimensioni. Il trapianto di fegato, in combinazione o meno con il trapianto renale, è in grado di assicurare un netto miglioramento della qualità di vita in questi pazienti, essendo completamente curativo nei confronti della cachessia e dei sintomi da ingombro.

TRAPIANTO DI FEGATO PEDIATRICO

Il primo trapianto di fegato pediatrico fu eseguito da T. Starzl nel 1963 in un bambino dell'età di 3 anni affetto da atresia delle vie biliari. Durante gli ultimi 60 anni, le innovazioni tecniche in ambito di chirurgia epatica e trapiantologica (introduzione del concetto di trapianto con fegato ridotto nei primi anni '80 e di split liver successivamente) associate alle innovazioni in ambito anestesologico, in materia di immunosop-

pressione e di management postoperatorio ha reso il PTL una procedura chirurgica routinaria e con sopravvivenze molto soddisfacenti. Nella patologia pediatrica, in considerazione della lunga aspettativa di vita post trapianto, va considerata attentamente la qualità di vita che viene offerta a questi pazienti e l'elevata morbilità a lungo termine legata all'immunosoppressione a vita e alla procedura. Il momento clinico in cui proporre al paziente il trapianto è fondamentale. L'inserimento in lista per il trapianto per questi pazienti andrebbe considerate in caso di:

- Manifestazioni dell'insufficienza epatica
- Manifestazioni di deficit di sintesi enzimatica a sede epatica
- Complicanze dell'ipertensione portale: emorragia da varici, ipersplenismo, ascite refrattaria
- Ritardo di crescita grave
- Encefalopatia
- Colangiti ricorrenti
- Sviluppo di complicanze respiratorie (ipertensione porto-polmonare, sindrome epato-polmonare)
- Qualità di vita scadente

Criteri di allocazione: In età neonatale e infantile il MELD score non è in grado di rispecchiare in maniera fedele la severità di malattia. È stato pertanto necessario sviluppare uno score specifico per l'età pediatrica (PELD), basato su bilirubinemia, albuminemia, INR, età all'immissione in lista e ritardo di crescita in termini di altezza, peso e sesso. Così come per la popolazione adulta, a maggior ragione in ambito pediatrico la scarsità d'organi rappresenta un grave limite per l'adeguato timing trapiantologico. Lo sviluppo della tecnica *split-liver* ha consentito un'iniziale importante espansione del pool dei donatori, rendendo indipendenti questi pazienti dalla disponibilità di donatori di età e peso compatibili. I donatori adulti adatti a fornire organi splittabili rappresentano tuttavia la minoranza del pool totale di donatori (**Tabella 43 QR Appr 3.1**).

- 1) Malattie colestatiche croniche
- 2) Malattie metaboliche epatiche con sviluppo di patologia epatica cronica
- 3) Malattie metaboliche da deficit enzimatici che non comportano patologia epatica cronica
- 4) Insufficienza epatica acuta
- 5) Neoplasie epatiche primitive.

Tabella 43 QR Appr 3.1 Indicazioni al trapianto di fegato pediatrico.

Malattie colestatiche	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia biliare • Ipoplasia biliare intraepatica (Sindrome di Alagylle) • Colestasi intraepatica familiare progressiva • Colangite sclerosante • Malattia di Caroli • Istiocitosi a cellule di Langherans
Malattie metaboliche in presenza di epatopatia cronica	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit di alfa-1-antitripsina • Malattia di Wilson • Tirosinemia • Galattosemia • Emocromatosi neonatale • Fibrosi cistica • Glicogenosi tipo IV • Malattia di Niemann-Pick • Malattia di Gaucher
Malattie metaboliche da deficit enzimatici in assenza di epatopatia	<ul style="list-style-type: none"> • Iperossaluria • Sindrome di Crigler-Najjar • Disordini del ciclo dell'urea • Ipercolesterolemia familiare • Glicogenosi tipo IA • Emofilia tipo A e B • Deficit di proteina C
Insufficienza epatica	
Neoplasie epatiche primitive	<ul style="list-style-type: none"> • Epatoblastoma • Epatocarcinoma • Emangioendotelioma • Epatocarcinoma fibrolamellare
Altre	<ul style="list-style-type: none"> • Budd-Chiari • Cirrosi criptogenetica • Colestasi associata a nutrizione parenterale totale

Malattie colestatiche

L'**atresia delle vie biliari** è una severa patologia ad eziologia sconosciuta che interessa 1 bambino su 10.000 nati, sostenuta da un'ostruzione di natura cicatriziale delle vie biliari extraepatiche con conseguente sviluppo di ittero, colestasi ingravescente e cirrosi biliare secondaria. Rappresenta la più frequente indicazione al trapianto di fegato in età pediatrica nel mondo rappresentando il 50% dei trapianti pediatrici e il 10% di tutti i trapianti. La storia naturale della malattia è costante e ben conosciuta. In assenza di efficace drenaggio biliare questi pazienti sviluppano un'insufficienza epatica terminale tra i 9 e i 18 mesi di età. La terapia chirurgica di derivazione biliare è rappresentata dall'intervento di porto-enterostomia secondo Kasai, che consente di dilazionare il timing trapiantologico di diversi anni ma che tuttavia ha un tasso di fallimento molto elevato, superiore al 50%. Un drenaggio biliare efficace, definito in caso di livelli di bilirubinemia <2 mg/dL a tre mesi dall'intervento, è essenziale per ritardare la necessità di trapianto ma non sufficiente ad eliminarla poiché spesso la malattia epatica è progressiva e tende comunque ad evolvere verso l'insufficienza epatica. La diagnosi precoce di malattia, l'assenza di malformazioni associate, l'assenza di colangiti ascendenti postoperatorie rappresentano fattori predittivi di un efficace drenaggio biliare postoperatorio. Le colangiti ascendenti postoperatorie rappresentano la più frequente complicanza chirurgica. I pazienti con fallimento chirurgico della porto-enterostomia andrebbero indirizzati il prima possibile alla valutazione trapiantologica. L'indicazione a trapianto di fegato nei bambini che ricevono un drenaggio biliare efficace in età neonatale

è rappresentata dalla presenza delle complicanze dell'ipertensione portale (sanguinamento da varici esofagee, ascite, splenomegalia), dallo sviluppo di episodi ricorrenti di colangite, dall'insufficienza epatica, e dalle complicanze respiratorie legate all'epatopatia (ipertensione porto-polmonare, sindrome epato-polmonare). La **Sindrome di Alagille** è una malattia congenita ad impronta colestatica intraepatica che si manifesta con prurito, ipercolesterolemia e xantomatosi. Raramente questi pazienti sviluppano malattia epatica in stadio terminale. Il trapianto di fegato in questi casi non è indicato per insufficienza epatica né per le complicanze della cirrosi, bensì come trattamento dei sintomi più invalidanti quali il prurito, la malattia ossea metabolica, il ritardo di crescita severo che non riescono ad essere controllati con terapia medico /interventistica (acido ursodesossicolico, drenaggio biliare percutaneo).

Malattie metaboliche che causano cirrosi epatica

L'indicazione più frequente a trapianto di fegato per questa categoria è rappresentata dal **deficit di alfa-1-antitripsina**, seguito dalla **tirosinemia ereditaria**, dalle **glicogenosi di tipo III e IV**, dalla **malattia di Wilson** e dall'**emocromatosi neonatale**. Sono tutte patologie ereditarie che si esprimono con la comparsa precoce di alterazioni parenchimali epatiche che esitano in cirrosi e con un rischio notevolmente aumentato di sviluppo di epatocarcinoma in età infantile. In questi pazienti l'indicazione trapiantologica è pertanto guidata dai segni di insufficienza epatica e dalla comparsa di epatocarcinoma. Per alcune di queste malattie in particolare la malattia di Wilson, il trapianto di fegato può essere necessario in caso di comparsa di insufficienza epatica acuta.

Malattie del metabolismo in assenza di insufficienza epatica

In questa categoria di patologie, rappresentate principalmente dalla Sindrome di Crigler-Najjar, dalla iperossaluria primaria, dai deficit enzimatici del ciclo dell'urea, lo scopo del trapianto è sopperire al deficit metabolico di sintesi enzimatica a sede epatica. La **Sindrome di Crigler-Najjar** è una malattia ereditaria colestatica causata da un deficit di coniugazione della bilirubina legato alla assenza/ridotta sintesi del sistema uridin-difosfato-glucuronil-trasferasi, che esita nell'accumulo sistemico di quest'ultima. Nel neonato l'accumulo di bilirubina indiretta a livello cerebrale, in particolare a livello dei nuclei della base (ittero nucleare o kernittero) esercita un'azione fortemente tossica, che se non trattata esita in danni neurologici permanenti. La fototerapia e la terapia medica possono controllare la malattia fino ai 10 anni di età, quando il trapianto di fegato trova indicazione per insufficiente controllo dell'ittero con la fototerapia. Il trapianto andrebbe comunque indicato prima della comparsa di danno neurologico. La comparsa di iperammoniemia e di danno neurologico peggiorano notevolmente la prognosi nei pazienti affetti da **deficit di ornitina transcarbamilasi**, un difetto ereditario *X-linked* di un enzima coinvolto nel ciclo dell'urea. Il trapianto di fegato andrebbe eseguito pertanto prima dell'instaurarsi di un danno neurologico irreversibile.

Insufficienza epatica acuta

Le cause di insufficienza epatica nel bambino sono comunemente raggruppate in infettive, metaboliche, immunologiche e tossiche. La comparsa di encefalopatia epatica di III-IV grado e di coagulopatia dovrebbe immediatamente guidare l'indicazione trapiantologica. La prognosi di questi pazienti è fortemente influenzata dall'eziologia dell'epatite, mostrando risultati peggiori nei casi sostenuti da malattia di Wilson, intossicazione da funghi e reazioni idiosincasiche a farmaci, mentre le forme fulminanti da epatite A e l'intossicazione da paracetamolo sono caratterizzate da prognosi sensibilmente migliori. Il grado di encefalopatia epatica è il fattore prognostico più importante, laddove le sopravvivenze post-trapianto nei bambini che sviluppano encefalopatia di grado II e III superano il 75% a 6 mesi mentre sono nettamente inferiori al 50% nei bambini con encefalopatia di grado IV, principalmente a causa dello sviluppo di un danno cerebrale irreversibile.

Epatoblastoma e altre neoplasie primitive epatiche

L'epatoblastoma è il tumore epatico più comune in età infantile e rappresenta la principale indicazione al trapianto epatico pediatrico per neoplasia. Il trattamento elettivo dell'epatoblastoma è in prima linea chirurgico. La chemioterapia neoadiuvante si è dimostrata efficace nell'aumentare le chances di reseccabilità in molti pazienti giudicati non reseccabili in prima istanza. L'indicazione al trapianto di fegato, associate o meno alla chemioterapia andrebbe posta in caso di forme giudicate non reseccabili: tumori centroepatici voluminosi, coinvolgimento di entrambe le diramazioni portalì, diffusione bilobare del tumore. Il trapianto di fegato in questi pazienti è stato considerato anche come terapia *rescue* (di salvataggio) nei casi di recidiva post-chirurgica, mostrando tuttavia outcome peggiori rispetto ai pazienti trapiantati in prima istanza.

TECNICA CHIRURGICA DEL TRAPIANTO DI FEGATO

La via d'accesso è addominale e prevede di solito un'incisione bisottocostale (con sezione dei muscoli retti dell'addome e prolungamento sul fianco di destra fin in prossimità della doccia parieto-colica) con prolungamento mediano fino al processo xifoideo (incisione tipo "Mercedes"). In caso di fegato nativo e graft relativamente piccoli è possibile risparmiare l'incisione del muscolo retto dell'addome di sinistra, limitando l'apertura a livello sottocostale destro con prolungamento mediano sub-xifoideo (incisione "a L"). Terminata l'incisione parietale si procede con la sezione dei legamenti rotondo (spesso sede della vena ombelicale ricanalizzata) e falciforme.

DISSEZIONE DELL'ILO EPATICO

Il principio della dissezione degli elementi dell'ilo epatico è quello di lasciare ciascun elemento "il più lungo possibile" per evitare difficoltà al momento delle anastomosi con i rispettivi elementi del graft. Lo schema classico prevede l'isolamento di:

- via biliare principale, con legatura e sezione del dotto cistico e sezione della via biliare principale a livello del dotto epatico comune, prima della biforcazione principale.
- arteria epatica: legatura e sezione dei rami destro e sinistro (così da conservare anche la biforcazione utile eventualmente per l'anastomosi) ed ulteriore isolamento dell'arteria epatica propria fino all'origine dell'arteria gastro-duodenale e del primo tratto dell'arteria epatica comune in direzione del tripode celiaco.
- vena porta: viene isolata in tutta la sua lunghezza e circonferenza fino in prossimità dell'origine dei suoi rami destro e sinistro, sezionando la lamina retro-portale. Può essere talora utile legare e sezionare la vena pancreatico-duodenale superiore per guadagnare spazio verso il pancreas ed evitarne lacerazioni accidentali in fase di clampaggio o durante la rotazione del fegato per la preparazione della vena cava retroepatica. Mentre i primi due elementi verranno legati e sezionati al termine della loro dissezione, la vena porta rimarrà pervia e verrà clampata e sezionata al termine dell'epatectomia: in questo modo si eviterà di posizionare un by pass veno-venoso extracorporeo.

In taluni casi può risultare utile durante l'epatectomia il confezionamento di uno shunt temporaneo porto-cavale T-L; dopo aver clampato il tronco comune portale si procede alla legatura e sezione del ramo destro e sinistro della vena porta. Contestualmente si esegue un clampaggio tangenziale della vena cava inferiore nel tratto sottoepatico/sovrenale e una cavotomia longitudinale per circa 2-3 cm seguita dal confezionamento di una anastomosi con il ramo destro o il tronco comune della vena porta.

ACCESSO E PREPARAZIONE DELLA VENA CAVA RETROEPATICA

Dopo dissezione del peduncolo epatico la fase di accesso alla vena cava retroepatica è la medesima sia per

la tecnica classica che per la tecnica “piggy-back”. La sezione del legamento sospenditore viene completata sino al triangolo di attacco delle vene sovraepatiche a scoprire la parete anteriore della sovraepatica di destra e del tronco comune. Segue la completa mobilizzazione del fegato nativo mediante sezione del legamento triangolare sinistro, del legamento epatogastrico (piccolo epiploon, talvolta sede di una arteria epatica sinistra ad origine dalla arteria gastrica sinistra) e del legamento triangolare e coronario di destra: il fegato verrà a questo punto lussato medialmente esponendo il margine destro della vena cava inferiore nel suo tratto retroepatico. L'isolamento della vena cava inferiore retroepatica cambia in funzione della tecnica di impianto che si decide di utilizzare:

TECNICA CLASSICA O STANDARD

La tecnica di epatectomia totale e ricostruzione della vena cava retroepatica mediante confezionamento di due anastomosi termino-terminali cavo-cavali – la cosiddetta tecnica classica – venne inizialmente descritta da Starzl negli anni '60. Tale tecnica prevede l'isolamento della vena cava retroepatica mediante sezione delle sue affluenti (vena surrenalica destra, vene lombari, vene diaframmatiche), doppio clampaggio e sezione della vena cava al di sopra della confluenza delle vene renali ed immediatamente al di sopra dello sbocco delle vene sovraepatiche con exeresi della vena cava retroepatica in blocco con il fegato nativo.

Nella fase di impianto si confezionano due anastomosi cavo-cavali T-T rispettivamente tra vena cava inferiore sovraepatica del graft e del ricevente e vena cava inferiore sottoepatica del graft e del ricevente.

Il clampaggio totale della vena cava inferiore sottodiaframmatica interrompe completamente il ritorno venoso proveniente dal distretto splancnico e dagli arti inferiori, creando a monte un'importante stasi venosa causa di ipotensione ed edema splancnico. Tale problema è stato inizialmente superato con l'utilizzo del by pass veno-venoso, un circuito extracorporeo che raccoglie il flusso ematico proveniente dal distretto della vena cava inferiore (attraverso la vena iliaca esterna-femorale sinistra) e dalla vena porta indirizzandolo verso la vena ascellare sinistra. In questo modo si mantiene costante il precarico cardiaco; l'uso del by pass veno-venoso richiede eparinizzazione sistemica e non è scevro di complicanze come ipotermia, emolisi e tromboembolia.

Le difficoltà di questa tecnica derivano dalla dissezione della vena cava nello spazio retroperitoneale (possibile fonte di sanguinamento soprattutto nel paziente cirrotico), dal rischio di lesioni del diaframma, dalla possibile disparità di calibro e di lunghezza tra vena cava del ricevente e del graft durante la fase di impianto.

EPATECTOMIA TOTALE CON PRESERVAZIONE DELLA CAVA RETROEPATICA (PIGGY-BACK TECHNIQUE)

Calne e William nel 1968 e Tzakis nel 1988 descrissero la tecnica di trapianto di fegato con preservazione della vena cava retroepatica, la cosiddetta tecnica “piggy-back”. Tale tecnica prevede la dissezione del piano interepatocavale mediante legatura e sezione delle vene sovraepatiche accessorie sino allo sbocco in vena cava delle vene sovraepatiche maggiori che, da ultimo, vengono clampate e sezionate per l'exeresi del fegato.

Dopo aver esposto la vena cava inferiore si inizia la dissezione del piano interepatocavale; la sezione del legamento epato-cavale di Makuuchi permette di esporre il versante destro della vena cava e di identificare il piano tra lobo caudato e parete anteriore della vena cava retroepatica che verrà disseccato fino al piano delle vene sovraepatiche. Durante questa fase tutte le sovraepatiche accessorie vengono isolate e sezionate progressivamente con la completa mobilizzazione del fegato dalla vena cava inferiore. Al termine della dissezione il fegato rimane “appeso” alla vena cava solo attraverso le tre vene sovraepatiche maggiori.

Come descritto da Tzakis, esistono tre possibilità di clampaggio cavale a livello dell'ostio delle vene sovraepatiche e di conseguenza potranno essere confezionate almeno tre tipi differenti di anastomosi:

- clampaggio completo della vena sovraepatica destra, media e sinistra, ottenendo un'unica bocca anastomotica dopo sezione dei setti interposti tra le tre vene; questa tecnica garantisce un ampio ostio anasto-

motico ed evita così problemi di scarico venoso del graft: per queste ragioni, quando possibile, è assolutamente da preferire anche se non garantisce un clampaggio assolutamente tangenziale.

- clampaggio dell'ostio comune della vena sovraepatica media e sinistra (previa chiusura dell'ostio della vena sovraepatica destra);
- clampaggio della vena sovraepatica media e destra.

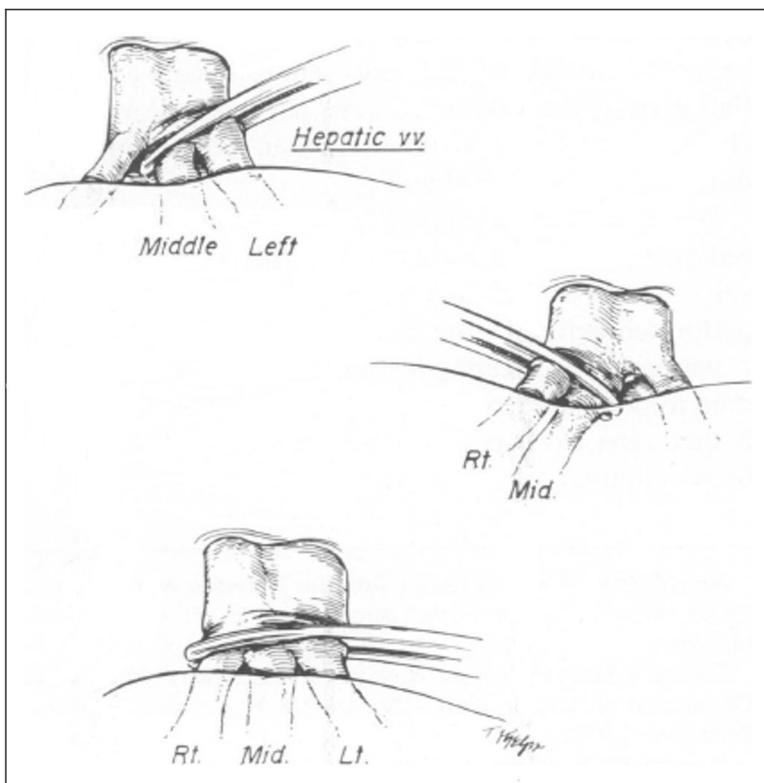


Figura 43 QR appr 3.4 Tipi di clampaggio delle vene sovraepatiche secondo Starzl.

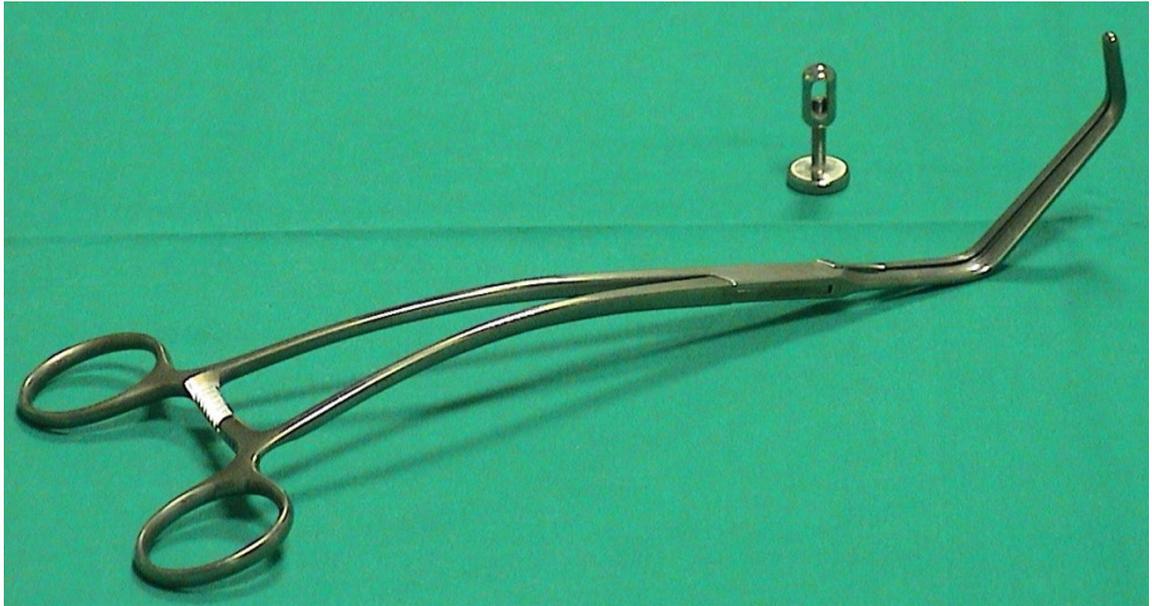


Figura 43 QR appr 3.4 Clamp cavale tipo Satinsky con vite di sicurezza maggiormente utilizzati per il trapianto di fegato.

ANASTOMOSI CAVALE

Il tempo anastomotico cavale inizia con il posizionamento dei punti d'angolo (polipropilene 3/0 con doppio ago), destro e sinistro, a livello dei monconi cavali del ricevente e del graft. A questo punto il fegato viene introdotto in ipocondrio destro all'interno della loggia epatica con inizio della ischemia calda. La anastomosi viene eseguita partendo da sinistra verso destra (parete posteriore) con punti che devono caricare un ampio spessore della parete venosa ed essere di tipo evertente, in modo che l'intima di ogni lato venga applicata a contatto con l'intima del lato opposto (tecnica "intima-to-intima"). Giunti all'angolo destro, la sutura della parete posteriore viene solidarizzata con il punto d'angolo destro precedentemente legato; la parete anteriore viene confezionata in direzione opposta da destra verso sinistra con le stesse modalità tecniche.

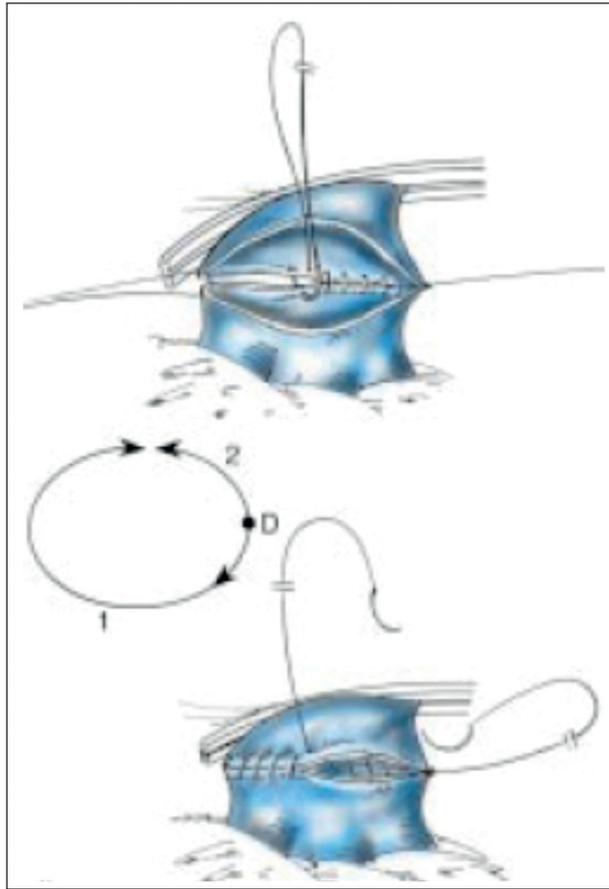


Figura 43 QR appr 3.6 Tecnica di confezionamento della anastomosi cavale.

TECNICA CLASSICA

La tecnica classica del trapianto ortotopico di fegato prevede l'asportazione della vena cava inferiore retroepatica del ricevente; per il ripristino della continuità cavale durante la fase di impianto del graft, si utilizza la vena cava del donatore interposta termino-terminalmente tra la vena cava inferiore sovraepatica e quella sovrarenale del ricevente. Quindi le anastomosi cavali da confezionare saranno due con la tecnica appena descritta.

Possibili problemi durante il confezionamento di queste due anastomosi possono derivare da disparità di calibro tra la vena cava inferiore del graft e quella del ricevente.

TECNICA PIGGY-BACK

Ad epatectomia avvenuta, con vena cava inferiore preservata, si procede alla preparazione dell'ostio delle vene sovraepatiche sezionando i setti interposti tra le vene sovraepatiche.

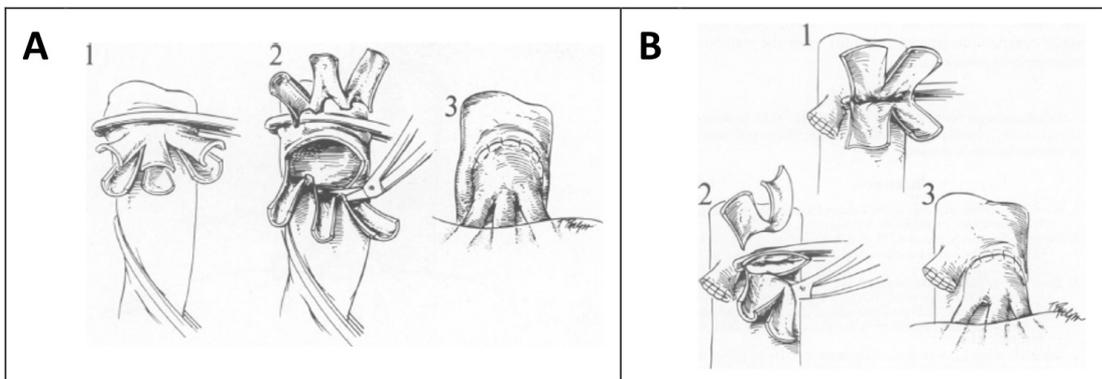


Figura 43 QR Appr 3.7 Clampaggio cavale (1) a livello dell'ostio delle vene sovraepatiche destra-mediana-sinistra (A) o mediana-sinistra (B); recentazione dell'ostio anastomotico (2); anastomosi cavo-cavale sull'ostio delle vene sovraepatiche (3).

Il punto d'angolo per l'anastomosi verrà posizionato in questo caso a livello degli angoli destro e sinistro dell'ostio riunificato delle vene sovraepatiche del ricevente. L'anastomosi cavale verrà confezionata in modo classico con la tecnica intima-to-intima. Il moncone cavale inferiore della vena cava retroepatica del graft, dopo aver eliminato tutta l'aria al suo interno, viene chiuso con suturatrice vascolare o con laccio in seta o punto transfisso.

PIGGY-BACK CLASSICO CON SECONDA ANASTOMOSI CAVALE DI SCARICO

Una variante al piggy-back classico è rappresentata dalla possibilità di effettuare una seconda anastomosi cavale di scarico tra l'orifizio inferiore della vena cava inferiore retroepatica del graft e la vena cava retroepatica

del ricevente, anastomosi T-L o L-L; di solito questa anastomosi si effettua per ovviare a problemi di scarico cavale con congestione del fegato dopo la riperfusione. Per questa seconda anastomosi “di servizio” sarà necessario riaprire la bocca cavale inferiore del graft precedentemente chiusa e mobilizzare la vena cava inferiore del graft nel tratto sottoepatico.

Piggy-Back secondo Belghiti

Una variante tecnica al piggy-back classico è quella proposta da Belghiti che prevede una anastomosi cavo-cavale latero-laterale tra la vena cava retroepatica del graft e quella del ricevente. La fase di preparazione della vena cava del ricevente è pressoché la stessa di quella descritta per la tecnica piggy-back; in questo caso, però, le tre vene sovraepatiche verranno chiuse con sutura in soprappiglio o con suturatrice vascolare. Anche per questa tecnica si effettua un clampaggio cavale tangenziale con flusso conservato, sebbene il clamp di Satinsky utilizzato venga posizionato longitudinalmente sulla vena cava retroepatica del ricevente e non sull'ostio delle vene sovraepatiche. Sulla vena cava retroepatica del ricevente viene preparata la bocca per la successiva anastomosi praticando una venotomia longitudinale di circa 5 cm subito al di sotto dell'ostio delle vene sovraepatiche.

La vena cava del graft viene preparata chiudendo con suturatrice meccanica o con sutura continua la bocca cavale superiore ed inferiore; sulla parete posteriore, invece, liberata in fase di banco dal lobo caudato, si pratica una venotomia longitudinale di lunghezza analoga a quella praticata sulla vena cava del ricevente.

L'anastomosi cavo-cavale viene confezionata con due emisuture continue in polipropilene (solitamente 4/0), una sulla parete laterale, una sulla parete mediale. Questa tecnica risulta particolarmente difficile in caso di graft di grosse dimensioni.

PIGGY-BACK CON TRIANGOLAZIONE CAVALE DI ALLARGAMENTO

- con cavotomia triangolare (“*triangular cavo-cavostomy*”)
- con cavotomia longitudinale (“*self-triangulating cavo-cavostomy*”)

Questa variante tecnica prevede la preparazione di un ostio triangolare sia sulla vena cava del graft che su quella del ricevente, per il confezionamento dell'anastomosi cavale.

Nella ***triangular cavo-cavostomy***, dopo aver completato l'epatectomia in clampaggio cavale totale (sottodiaframmatico e sovra renale), si pratica sulla parete anteriore della vena cava del ricevente una venotomia longitudinale di circa 6-8 cm a partire dal margine inferiore dell'ostio delle vene sovraepatiche, ottenendo così una bocca triangolare ad apice inferiore la cui base superiore è rappresentata dall'ostio delle vene sovraepatiche stesse; agli angoli della bocca cavale così ottenuta vengono fatte passare i tre fili di sutura per la successiva anastomosi (di solito suture di Polipropilene 4/0). Sulla parete posteriore della vena cava del graft si effettua analogamente una venotomia longitudinale di circa 6-8 cm a partire dal suo margine superiore. Le tre suture

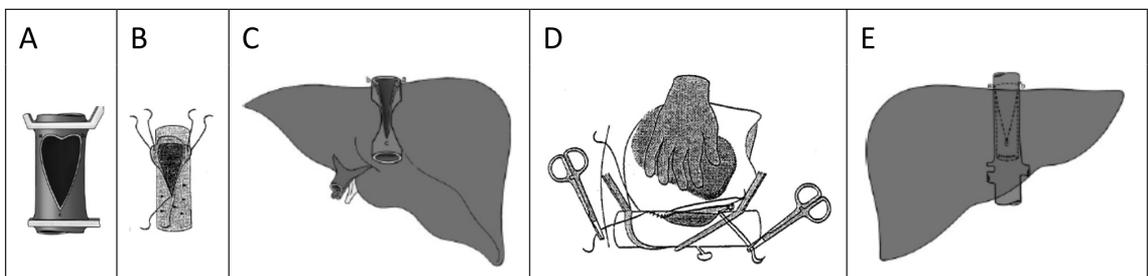


Figura 43 QR Appr 3.8 Piggy-back con triangolazione cavale di allargamento: schemi illustrativi della tecnica con cavotomia triangolare. I punti anastomotici vengono apposti a livello dei tre vertici del triangolo ottenuto (a,b,c).

precedentemente passate sulla vena cava del ricevente vengono ripassate su quella del graft e il fegato può essere posizionato nel cavo addominale per l'inizio dell'anastomosi cavale.

Nella cosiddetta *self-triangulating cavo-cavostomy* la preparazione della vena cava retroepatica del ricevente è analoga al piggy-back sec. Belghiti con chiusura completa delle vene sovraepatiche. Dopo aver posizionato il clamp vascolare longitudinalmente sulla vena cava del ricevente in modo tangenziale, si effettua una cavotomia longitudinale sulla parete cavale anteriore di circa 6-8 cm subito al di sotto dell'ostio delle vene sovraepatiche, asportando una porzione ovalare di parete cavale. Per l'anastomosi vengono utilizzate due fili di sutura posizionati sulla vena cava del ricevente rispettivamente a livello dell'angolo superiore ed inferiore della cavotomia. La vena cava del graft viene preparata come nella tecnica descritta precedentemente, eseguendo una venotomia longitudinale sulla parete posteriore a partire dal margine cavale superiore e lunga 6-8 cm. Le due suture vengono ripassate sulla vena cava del graft rispettivamente sull'angolo inferiore della venotomia quella inferiore e nel punto di mezzo tra vena sovraepatica destra e media sulla parete anteriore quella superiore. La anastomosi pertanto procede come nel Belghiti, prima sulla parete laterale poi su quella mediale.

Al declampaggio, con la distensione dell'anastomosi e per la tendenza ad aprirsi trasversalmente, essa assumerà un aspetto triangolare simile a quello precedentemente descritto. (schemi sottostanti)

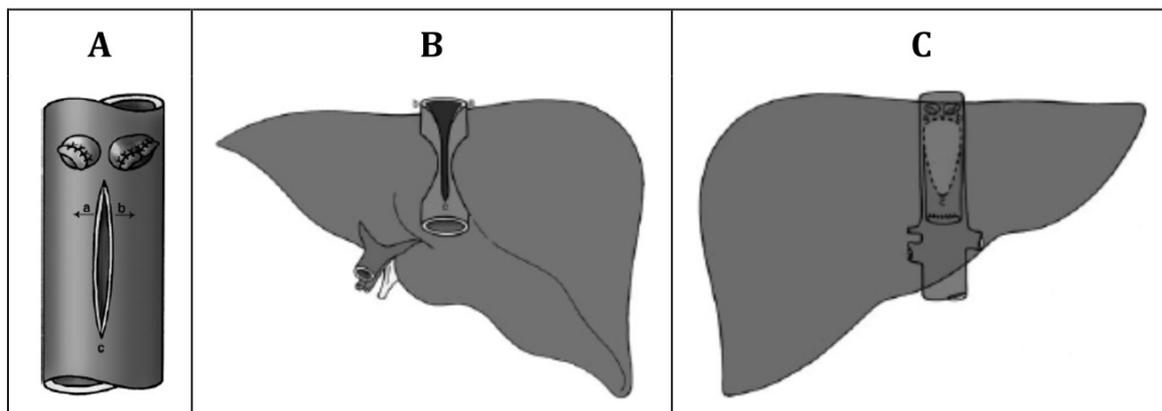


Figura 43 QR Appr 3.9 Piggy-back con triangolazione cavale di allargamento: schemi illustrativi della tecnica con cavotomia longitudinale.

ANASTOMOSI CAVALE CON TECNICA A “PARACADUTE” EXTRA-ADDOMINALE

Esistono delle condizioni particolari in cui l'anastomosi cavale superiore, sia nella tecnica del piggy-back che nella tecnica classica, può risultare difficoltosa, in particolare quando esiste una sproporzione tra le dimensioni del graft e la loggia epatica del ricevente (graft molto grande), oppure quando la visibilità del chirurgo risulta ostacolata, con il nuovo fegato in sede, a causa di emorragia attiva nella loggia epatica del ricevente. In presenza di graft marginali, steatosici, invece, può risultare utile ridurre la durata della fase di ischemia calda.

Per tutte queste situazioni, è stata sviluppata una tecnica per il confezionamento della anastomosi cavale superiore detta “a paracadute” in cui la parete posteriore dell'anastomosi cavale viene effettuata con fegato in posizione extra-addominale (ancora al freddo). Per questa tecnica si utilizzano due fili di sutura in polipropilene da 130 cm, legati insieme a livello di una estremità; la anastomosi cavale, a differenza da quanto descritto in precedenza, parte dalla porzione centrale della parete posteriore proseguendo dal centro verso le due estremità. In questo modo è possibile tenere i due monconi cavali ad una distanza di circa 12-15 cm e passare gli 8-10 punti che in media sono necessari per il confezionamento di una versante della anastomosi. Dopo essere giunti a ciascun angolo con i due capi della sutura, il fegato verrà posizionato in loggia epatica e il filo di sutura tirato in modo stringere i passaggi della sutura continua (solo ora inizia la ischemia calda). La anastomosi continua sulla parete anteriore, convergendo da ciascun lato verso il centro dell'ostio anastomotico, dove i due fili di sutura vengono annodati. Rispetto ad una anastomosi tradizionale, pertanto, le due allacciature principali non saranno collocate ai due angoli destro e sinistro (ore 3 e ore 9) ma saranno centrali, anteriore e posteriore (ore 12 e ore 6).

ANASTOMOSI PORTALE E RIVASCOLARIZZAZIONE DELL'ORGANO

Il tronco portale comune del ricevente viene anastomizzato a quello del graft in modo termino-terminale. Le lunghezze e le bocche anastomotiche devono essere congrue e valutate scrupolosamente per non rischiare kinking al momento della rimozione dei clamp. L'anastomosi viene eseguita per mezzo di due sopraggiti in polipropilene 5/0. Dopo aver annodato il punto d'angolo si effettua la sutura della parete posteriore da sinistra verso destra con la tecnica “intima-to-intima”. La sutura della parete anteriore avviene con l'altro capo del medesimo filo, sempre da sinistra verso destra. I nodi dei due sopraggiti vengono solidarizzati a distanza dall'anastomosi, in modo tale che il vaso possa espandersi al passaggio del flusso ematico al momento del declampaggio (“*growth factor*”). In rapida successione, si procede alla rimozione del clamp cavale con riperfusion retrograda del graft e del clamp portale, ottenendo così la rivascularizzazione del fegato trapiantato.

Questo tempo può essere reso difficile dalla presenza di una trombosi della vena porta, complicanza frequente nell'evoluzione della cirrosi. Il trombo, che si interrompe quasi sempre al confluente splenomeseraico, può essere asportabile.

L'asportazione del trombo può essere eseguita meccanicamente per mezzo di spatole o tramite trazioni del trombo con pinze, eventualmente intervallati a brevi flush ematici con riapertura del clamp posto sulla vena porta del ricevente. Il piano di clivaggio è esterno rispetto all'endotelio, lasciando in sede un moncone di avventizia sufficientemente robusto da sopportare una sutura che si riendotelizzerà col tempo. La trombecomia venosa per eversione permette di ripristinare nella maggioranza dei casi un flusso portale soddisfacente (Tabella 43 QR 3.2).

Tabella 43 QR 3.2 Classificazione della trombosi portale secondo Yerdel.

A. **Grado 1:** Trombosi parziale <50% del lume portale con eventuale estensione alla vena mesenterica superiore

B. **Grado 2:** Trombosi >50% del lume portale con eventuale estensione alla vena mesenterica superiore

C. **Grado 3:** Trombosi della vena porta e della vena mesenterica superiore prossimale

D. **Grado 4:** Trombosi della vena porta e della vena mesenterica superiore

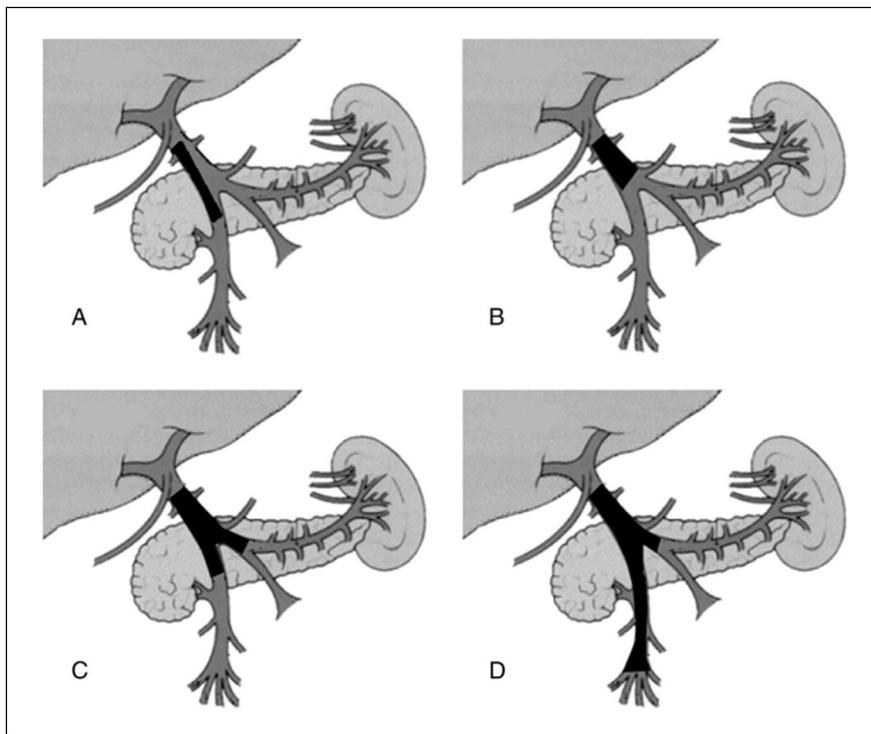


Figura 43 QR Appr .10 Classificazione di Yerdel della trombosi portale.

I pazienti con trombosi portale possono essere suddivisi al trapianto in:

1. **Inflow portale “fisiologico”**, in cui la circolazione venosa porto-mesenterica è stata ristabilita in modo fisiologico mediante:
 - Eversion thrombectomy
 - Interposizione di patch venoso
 - Jump graft su vena mesenterica superiore
2. **Inflow portale “non fisiologico”**, in cui non si è potuto ripristinare il flusso portale e quindi è stata realizzata una delle seguenti tecniche:
 - Emitrasposizione cavo-portale
 - Anastomosi reno-portale
 - Arterializzazione della vena porta

PERFUSIONE DELL'ORGANO PRE-RIVASCOLARIZZAZIONE

È questa una fase fondamentale del trapianto epatico per prevenire l'insorgenza della sindrome post-riperfusion. Starzl descrisse la procedura di perfondere il graft attraverso la vena porta con Ringer lattato e successivamente riperfundere il graft con il moncone cavale inferiore chiuso. Altri autori ritengono che il flush ematico con scarico attraverso il moncone inferiore della vena cava del graft garantisca una migliore stabilità emodinamica ed una precoce funzionalità del graft.

Normalmente noi eseguiamo una perfusione dell'organo con 1000-1500 cc di albumina umana al 5% fredda attraverso una cannula posizionata nella vena porta. La perfusione viene iniziata pochi minuti prima dell'exeresi del fegato nativo, proseguendo quindi durante il confezionamento dell'anastomosi cavo-cavale.

RIVASCOLARIZZAZIONE

La riperfusion può avvenire in maniera retrograda con declampaggio della vena cava e successivamente della porta, o più raramente può essere anterograda con declampaggio in successione della vena porta e della vena cava. Eccezionalmente la rivascularizzazione può avvenire attraverso l'arteria epatica o attraverso il declampaggio contemporaneo della vena porta e dell'arteria epatica.

Bisogna verificare l'emostasi a carico delle anastomosi, del parenchima e dell'ilo epatico. È necessario valutare la parete anteriore dell'anastomosi cavale; quindi, mediante basculamento verso sinistra del lobo destro, il lato destro dell'anastomosi cavale, il segmento retroepatico della vena cava ed il moncone cavale inferiore; ed infine con il ribaltamento verso destra del lobo sinistro si verifica il lato sinistro dell'anastomosi cavale. Si controlla che il sopraggitto della vena porta sia teso ed ampio e che l'emostasi sia buona a livello del letto disabitato della colecisti e nei tessuti residui che circondano gli elementi del peduncolo.

LA SINDROME POST-RIPERFUSIONE

La riperfusion del graft è un momento critico del trapianto, caratterizzato da transitori ma talvolta drammatici cambiamenti emodinamici. La sindrome post-riperfusion (PRS) è stata definita come una riduzione del 30% della pressione arteriosa media della durata di almeno un minuto nei primi 5 minuti dopo la riperfusion. Questa sindrome include ipotensione, bradicardia, aritmie, alterazione dell'output cardiaco, riduzione delle resistenze vascolari sistemiche ed occasionalmente arresto cardiaco. Alla base della sindrome vi sarebbe una grave depressione miocardica determinata da un'incontrollata iperkaliemia ed una limitata risposta simpatica vasomotoria periferica tipica dei pazienti con malattia epatica terminale. Studi clinici hanno inoltre dimostrato l'implicazione dei meccanoettori ventricolari di sinistra ed il rilascio di mediatori vasoattivi da parte del graft. L'incremento acuto del volume intravascolare e quindi del precarico ventricolare sinistro che

si ha al momento della rivascolarizzazione, stimola infatti il riflesso dei meccanocettori responsabili di bradicardia e depressione miocardica.

Resta comunque l'iperkaliemia il fattore determinante l'insorgenza della PRS. L'iperkaliemia al primo minuto dopo la rivascolarizzazione è correlata alla concentrazione ematica dello ione potassio pre-vascularizzazione, all'acidosi metabolica determinata da un ridotto output cardiaco e da un ridotto uptake del lattato epatico. Inoltre, il liquido di preservazione dell'organo che viene immesso nel circolo ematico subito dopo la rivascolarizzazione, contiene alti livelli di ione potassio. Questo fattore è considerato il più importante meccanismo dell'iperkaliemia donatore-correlata dopo rivascolarizzazione. Per eliminare i possibili effetti dell'iperkaliemia indotti dalla soluzione di preservazione, il graft viene "lavato" prima della rivascolarizzazione con albumina umana al 5% fredda (durante il confezionamento dell'anastomosi cavo-cavale) perfusa attraverso una cannula portale o con flush ematico di circa 500 cc di sangue portale che fuoriesce attraverso il moncone cavale inferiore.

ANASTOMOSI ARTERIOSA

È importante tener conto, prima di procedere al confezionamento dell'anastomosi arteriosa delle diverse caratteristiche anatomiche tra il ricevente e il donatore, dell'eventuale presenza di ateromatosi, del diametro dei vasi da anastomizzare e del sito di scelta per ottenere per un'anastomosi priva di tensione ed avendo cura, allo stesso tempo, che il decorso dell'arteria ricostruita sia mantenuto il più breve possibile al fine di evitare fenomeni di torsione e/o inginocchiamento. In assenza di anomalie arteriose e se la portata dell'arteria epatica del ricevente è buona, l'anastomosi arteriosa di scelta è tra l'arteria epatica comune del graft ed il carrefour tra arteria epatica propria e arteria gastroduodenale del ricevente, sia perché il suo ostio allarga la bocca anastomotica sia perché l'arteria gastroduodenale rappresenta una via di supplenza in caso di stenosi dell'origine tripode celiaco legato alla presenza del legamento arciforme. A seconda del diametro del vaso l'anastomosi arteriosa può venire confezionata con sutura continua con tecnica "a paracadute", se di calibro ampio, o con punti staccati preferenzialmente di polipropilene 7/0 o 8/0, avendo cura di eparinizzare il segmento arterioso del donatore prima di procedere al declampaggio.

L'arteria epatica del ricevente può presentarsi in alcuni casi non idonea per un'anastomosi diretta, per esiguità di calibro, per ateromasia o trombosi (a seguito di chemioterapia e/o da embolizzazione intra-arteriosa pre-trapianto); la ricostruzione arteriosa, pertanto, potrà avvenire con numerose varianti tecniche.

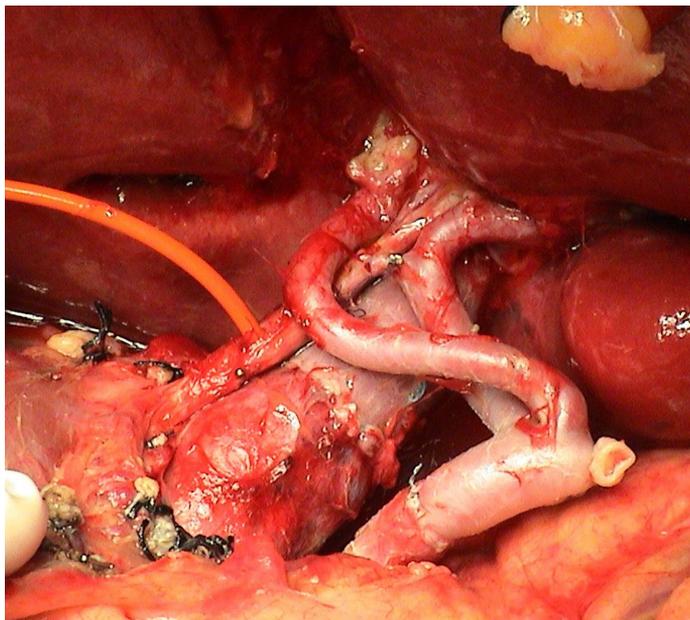


Figura 43 QR Appr 3.11 Anastomosi tra il tripode celiaco del donatore e l'arteria epatica comune del ricevente.

ANASTOMOSI ARTERIOSA SUL TRIPODE CELIACO

Si prolunga l'isolamento dell'arteria epatica comune isolando il tripode celiaco, dove l'anastomosi potrà essere effettuata o direttamente (opzione sempre da preferire) o mediante l'ausilio di un "patch iliaco" prelevato dallo stesso donatore o da altro donatore omogruppo.

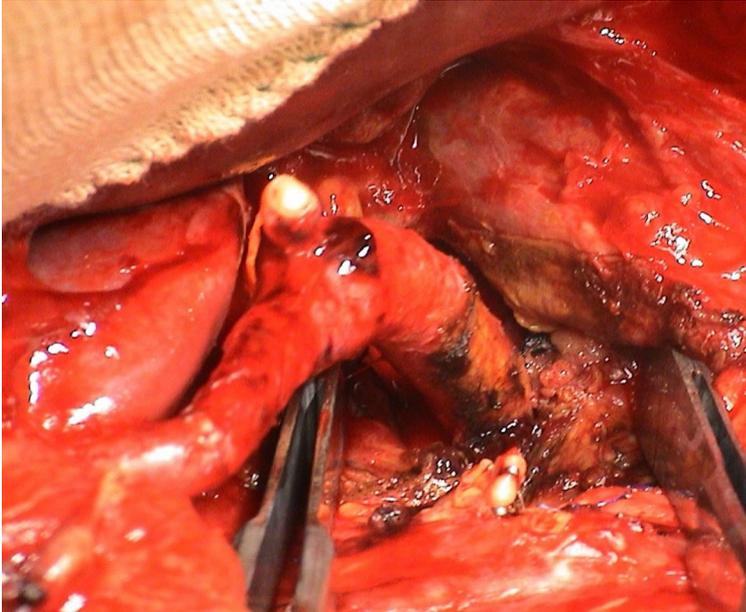


Figura 43 QR Appr 3.12 Anastomosi tra tripode celiaco del ricevente e l'arteria epatica del donatore.

ANASTOMOSI SULL'ARTERIA SPLENICA

L'isolamento della arteria splenica viene effettuata sul bordo superiore del pancreas accedendo alla retrocavità degli epiploon per via anteriore, sezionando il piccolo omento a ridosso dello stomaco. L'arteria splenica prossimale viene isolata per un tratto di circa 3 cm; dopo clampaggio prossimale e legatura distale, l'arteria splenica del ricevente viene tagliata a becco di flauto e ruotata di 90° in modo da poter effettuare un'anastomosi rettilinea con l'arteria del graft epatico.

PONTAGGIO ARTERIOSO AORTICO

1. **pontaggio sull'aorta sottorenale:** l'anastomosi verrà effettuata con l'interposizione tra l'arteria epatica del graft e l'aorta del ricevente di un "patch iliaco" ossia un segmento di arteria iliaca, solitamente l'arteria iliaca comune fino ad un ampio tratto dell'arteria iliaca esterna, prelevata dallo stesso donatore o da altri donatori compatibili. Solitamente si preferisce utilizzare la faccia anteriore dell'aorta sotto-renale, previa mobilizzazione della IV porzione del duodeno. Un'estremità del patch iliaco viene anastomizzata in modo termino-terminale all'arteria epatica del graft, mentre l'altra estremità viene anastomizzata alla faccia anteriore dell'aorta infrarenale. Tecnicamente si procede alla scheletrizzazione dell'aorta in sede sottorenale previa medializzazione della matassa digiunale; l'aorta viene scoperta anteriormente e lateralmente in modo da permetterne il clampaggio tangenziale lungo l'asse longitudinale del vaso. L'aorta viene incisa e un occhiello per l'anastomosi viene eseguito con un arterotomo circolare. La protesi iliaca del donatore viene foggata a becco di flauto alla sua estremità ed anastomizzata all'aorta con sutura continua in polipropilene 5/0, previo posizionamento di due punti d'angolo. Il passaggio della protesi iliaca in loggia sovramesocolica viene eseguito per via transmesocolica, in sede prepancreatica retrogastrica.

2. **Pontaggio sull'aorta sovraceliaca:** dopo aver sezionato il pilastro destro del diaframma si procede a completo isolamento dell'aorta sottodiaframmatica sul versante anteriore e laterale destro, avendo cura di non ledere arterie lombari, esofagee, esofago e nervi vaghi; si esegue un clampaggio tangenziale dell'aorta e si confeziona un'anastomosi T-L tra arteria del graft e aorta del ricevente, direttamente o tramite interposizione di un patch iliaco.

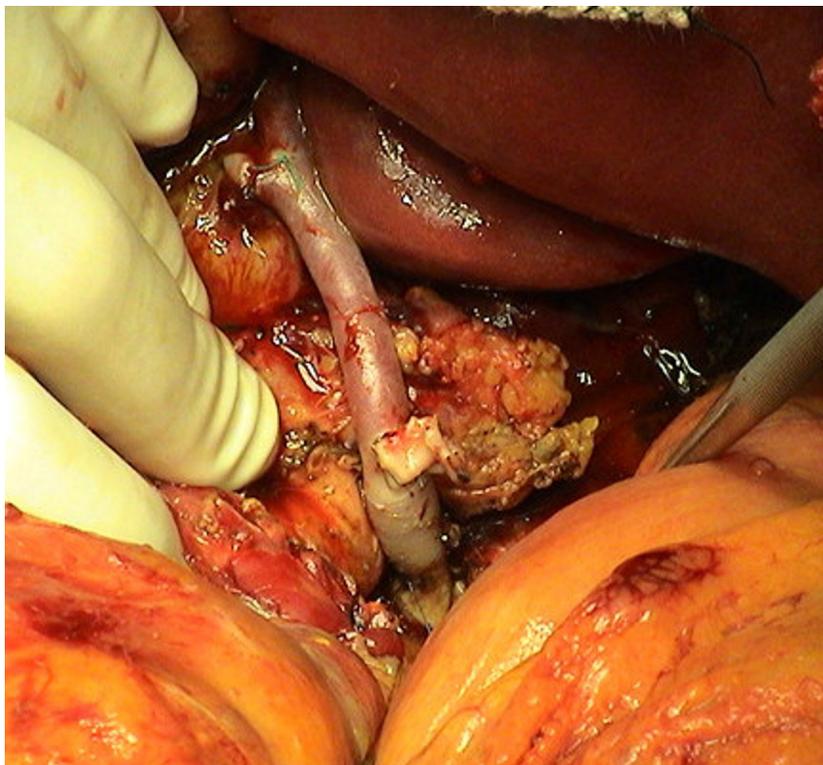


Figura 43 QR Appr 3.13 Anastomosi tra il tripode celiaco del donatore ed l'aorta sovraceliaca del ricevente.

PRINCIPALI RICOSTRUZIONI ARTERIOSE DURANTE LA CHIRURGIA DI BANCO

Data l'estrema variabilità della vascolarizzazione arteriosa del fegato, durante la chirurgia di banco potrà essere necessario procedere a ricostruzione dell'asse arterioso principale del graft anastomizzando le eventuali arterie epatiche accessorie individuate.

Le condizioni più frequentemente riscontrate nel graft sono:

- arteria epatica destra accessoria: si procede ad anastomosi tra l'arteria epatica accessoria e il tronco principale dell'arteria epatica comune a livello del primo tratto dell'arteria gastroduodenale, mediante sutura continua in punti di polipropilene 7/0 o 8/0.
- arteria epatica sinistra accessoria: si può procedere ad anastomosi tra l'arteria epatica accessoria e il tronco principale epatico utilizzando l'origine dell'arteria gastroduodenale; in alternativa è possibile preservare per tutta la sua lunghezza la arteria epatica sinistra accessoria e la arteria gastrica sinistra fino alla sua origine dal tripode celiaco, eseguendo un'unica anastomosi tra il tripode celiaco del donatore e l'arteria epatica del ricevente.

ANASTOMOSI BILIARE

L'alto tasso di complicanze correlato alla ricostruzione della via biliare nel trapianto di fegato, insieme alla morbilità e mortalità correlate, rende ragione della definizione di Sir Roy Calne che nel 1977 la descrisse come il "tallone d'Achille" del trapianto di fegato. Le tecniche originali di ricostruzione della via biliare mediante colecisti-duodenoanastomosi e colecisti-digiunoanastomosi, gravate da un alto tasso di fistole e stenosi, sono ormai definitivamente abbandonate. Le due modalità principali di confezionamento dell'anastomosi biliare prevedono l'utilizzo della via biliare del donatore e del ricevente - che possono essere anastomizzate secondo diverse tecniche e con vari tipi di drenaggio - o il confezionamento di un'anastomosi bilio-digestiva epatico-digiunale.

Numerosi studi dimostrano come le complicanze biliari non possano essere riconducibili unicamente a dei dettagli meramente tecnici di confezionamento dell'anastomosi, intervenendo nel loro sviluppo anche fattori di ordine immunologico, gli esiti di preservazione e la vascolarizzazione della via biliare stessa. Durante il prelievo è opportuno ridurre al minimo l'isolamento e la manipolazione della via biliare, conservandone allo stesso tempo la massima lunghezza. Un abbondante lavaggio è essenziale al fine di ridurre lesioni da preservazione sulle vie biliari intraepatiche. Durante la preparazione su banco la dissezione della via biliare del donatore deve essere ugualmente limitata al minimo, avendo cura di preservarne il più possibile la vascolarizzazione. Il dotto cistico deva essere sezionato previa legatura a circa 12 mm dal suo sbocco in via biliare principale in modo da non determinare stenosi né favorire la formazione di un cistocele che potrebbe esercitare un effetto compressivo sulla via biliare.

L'anastomosi può essere confezionata tra diversi tratti delle vie biliari di donatore e ricevente potendosi descrivere come anastomosi epatico-coledocica, coledoco-epatica, epatico-epatica o, coledoco-coledocica. Per evitare confusione è preferibile definirla anastomosi T-T tra le vie biliari di donatore e ricevente, indipendentemente dal livello a cui venga confezionata.

L'anastomosi viene confezionata con fili riassorbibili monofilamento (ad esempio polidioxanone) di calibro variabile a seconda delle dimensioni della via biliare (5/0, 6/0, 7/0). L'uso di una sutura continua piuttosto che di punti staccati conferiscono risultati paragonabili. Nel caso si decida di non posizionare il drenaggio di Kehr, si confeziona la parete anteriore dell'anastomosi con gli stessi principi seguiti per quella posteriore. Sono descritte alcune varianti tecniche di preparazione dei monconi che possono essere profilati a becco di flauto per aumentare il calibro dell'anastomosi o migliorarne l'accostamento. Una eventuale disparità di calibro può essere risolta incidendo longitudinalmente uno o entrambi i monconi che vengono aperti a libro anteriormente o posteriormente in modo da poter successivamente accostare due bocche della medesima ampiezza. L'uso del drenaggio di Kehr è stato messo in discussione da numerosi studi che hanno evidenziato un aumento delle complicanze correlate con il suo posizionamento (fistole biliari, colangiti, ostruzioni, peritoniti biliari) e di un aumento dei costi di gestione. I vantaggi sono la possibilità di monitorizzare la qualità della bile ed un facile accesso per procedure diagnostiche e prelievi per esami colturali.

Confezionata la parete posteriore dell'anastomosi si pratica una piccola incisione sulla parete anteriore della via biliare del ricevente attraverso cui viene introdotto il drenaggio di Kehr. La branca distale viene posizionata verso la papilla duodenale mentre quella prossimale oltrepassa il piano dell'anastomosi di circa 1 cm. Dopo confezionamento della parete anteriore dell'anastomosi, particolare cura deva essere posta nel chiudere ermeticamente il punto di ingresso del tubo di Kehr in via biliare con due punti in filo monofilamento riassorbibile; il tubo a T viene fatto fuoriuscire in sede epigastrica o in ipocondrio destro, chiuso nel postoperatorio e rimosso dopo circa tre mesi previa colangiografia di controllo.



Figura 43 QR Appr 3.14 Anastomosi biliare termino-terminale protetta da tubo di Kehr; Rx colangiografia di controllo prima della rimozione del drenaggio di Kehr.

ANASTOMOSI BILIARE L-L

Allo scopo di ridurre il tasso di complicanze biliari che caratterizzano la ricostruzione con anastomosi T-T, alcuni autori - ed in particolare la scuola di Berlino di Neuhaus - hanno proposto di confezionare tale anastomosi in modo latero-laterale. Per eseguire l'anastomosi biliare secondo tale tecnica è necessario isolare sufficientemente la via biliare del donatore e del ricevente in modo da poter accostare i due monconi per una lunghezza di 1,5-2 cm. L'estremità dei due monconi viene chiusa con due sopraggitti in monofilamento ed i due monconi aperti lateralmente per una lunghezza di circa 1,5 cm. L'anastomosi viene realizzata mediante due sopraggitti in monofilamento riassorbibile. Anche in questo caso è possibile posizionare un drenaggio di Kehr in modo analogo all'anastomosi T-T.

ANASTOMOSI EPATICO-DIGIUNALE T-L

È l'anastomosi che viene confezionata in prima istanza in caso di indicazioni particolari (colangite sclerosante primitiva; pregressa chirurgia sulla via biliare) o come "rescue" dopo una prima anastomosi tra via biliare del donatore e del ricevente. Il digiuno viene sezionato a 30-40 cm dal Treitz con una suturatrice meccanica, il mesentere parzialmente sezionato in modo da permettere all'ansa di essere montata senza tensione ed il cul di sacco distale affondato con punti staccati. L'ansa viene montata sempre quando possibile per via transmesocolica. Si confeziona dunque un'anastomosi T-L in monofilamento riassorbibile (5/0, 6/0) tra il dotto epatico e l'ansa defunzionalizzata sec. Roux. Anche in questo caso è possibile utilizzare sia una sutura continua sia dei punti staccati. L'accostamento parietale deve essere perfetto per favorire una cicatrizzazione precoce. L'anastomosi digiuno-digiunale viene confezionato a circa 70 cm a valle dell'anastomosi bilio-digestiva per ridurre il tasso di colangiti da reflusso.



Figura 43 QR Appr 3.15 Anastomosi epatico-digiunale (Rx colangiografia di controllo trans drenaggio biliare).

TECNICHE DI SPLIT-LIVER

La riconosciuta efficacia del trapianto epatico quale procedura “salvavita” ha portato ad un incremento progressivo dei pazienti adulti in lista d’attesa senza una corrispettiva implementazione del numero di donatori cadaverici disponibili, e quindi ad un aumento della mortalità in lista. Il crescente divario tra domanda ed offerta ha indotto all’utilizzazione di diverse strategie con l’obiettivo di espandere il pool dei donatori come l’utilizzo di donatori prima considerati marginali per criteri di età o di sierologia virale, i trapianti domino, lo ‘split liver’ e l’utilizzo di donatori viventi.

L’evoluzione della chirurgia epatica e soprattutto l’evoluzione della tecnica di split liver hanno permesso di mettere a punto una metodologia sicura e applicabile di prelievo di parti del fegato a scopo di trapianto ponendo le basi tecniche e scientifiche alla possibilità della donazione da vivente. La procedura di split-liver adulto-pediatrico, tecnicamente molto più semplice ed effettuabile su un più ampio numero di donatori, ha virtualmente azzerato in Italia la lista di attesa per i pazienti pediatrici. Il trapianto di fegato da donatore vivente per ricevente adulto, sia in Europa che nei Centri USA ed asiatici, può essere invece considerata oggi la più importante risorsa terapeutica dopo il trapianto da donatore cadavere.

Per **split liver** si intende la divisione del fegato in due parti funzionalmente autonome e trapiantabili in due riceventi diversi. La procedura di divisione (splitting) può essere effettuata al banco dopo aver prelevato il fegato intero da cadavere (*split ex-situ*) oppure direttamente su donatore a cuore battente con fegato vascolarizzato (*split in-situ*).

La tecnica di splitting è stata impiegata per la prima volta da Pichlmayr e coll. ad Hannover nel 1988. In questa prima esperienza clinica, Pichlmayr divise il fegato su banco seguendo una linea di sezione che passava esattamente a metà del segmento 4 di Couinaud. La procedura era finalizzata ad ottenere graft epatici per riceventi pediatrici senza penalizzare la lista degli adulti. Nel 1990 Broelsch presentò una prima casistica di

30 procedure di split all'American Surgical Association dimostrando l'ampia possibilità di utilizzo di questa tecnica. Nel 1995 Rogiers ha descritto una differente tecnica di splitting derivante dall'esperienza di epatectomia su donatore vivente; la procedura di split viene praticata durante il prelievo su donatore cadavere a cuore battente, e ciò permette di ottimizzare la qualità dei due graft epatici limitando il tempo di ischemia fredda ed eliminando la potenzialmente dannosa manipolazione del graft durante la resezione su banco.

Sul piano anatomico-chirurgico esistono due tipi di procedure di splitting finalizzate a due obiettivi diversi:

- segmentectomia laterale sinistra: finalizzata al trapianto pediatrico, prevede la divisione del fegato secondo una linea che passa subito a destra del legamento falciforme e permette di ottenere un graft destro di dimensioni considerevoli (segmenti 4-5-6-7-8-1) pari al 75% del fegato del donatore ed adatto ad un ricevente adulto, ed un graft sinistro (segmenti 2-3) pari al 25% del parenchima epatico, adatto ad un ricevente pediatrico.
- epatectomia destra: finalizzata al trapianto di fegato per due riceventi adulti, e condotta secondo le regole dell'epatectomia destra e permette di ottenere un graft destro (segmenti 5-6-7-8) pari al 60% del parenchima del donatore ed uno sinistro (segmenti 1-2-3-4) pari al 40% del fegato intero entrambi potenzialmente adatti ad un ricevente adulto.

È importante sottolineare che non tutti i fegati provenienti da donatore cadavere possono essere splittati e per questa ragione sarà opportuno procedere ad una attenta valutazione del donatore prima di reputare il fegato splittabile; in ultimo sarà la valutazione intraoperatoria e la identificazione della anatomia epatica a poter permettere o meno la divisione del fegato in due graft per due riceventi.

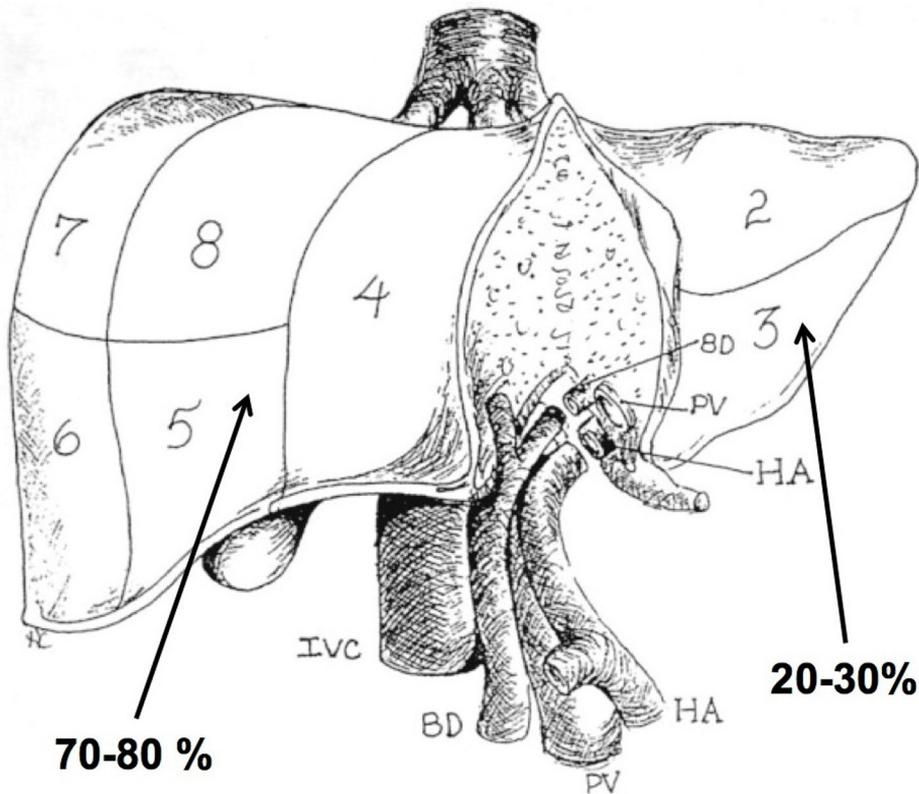


Figura 43 QR Appr 3.16 Split liver adulto-pediatrico. HA: arteria epatica; PV: vena porta; BD: via biliare; IVC: vena cava inferiore.

SPLIT IN-SITU ADULTO-PEDIATRICO

Le prime fasi del prelievo di fegato con tecnica di split-liver sono pressoché analoghe a quelle di prelievo di fegato intero. Successivamente si attueranno altre manovre volte a preparare i due graft che si otterranno, prima della perfusione con soluzione di preservazione

1. Isolamento dell'aorta sottorenale e sovraceliaca, e della vena cava inferiore sottorenale; mobilizzazione del fegato sinistro.
2. Controllo dell'ilo sovraepatico: identificazione della disposizione anatomica delle vene sovraepatiche.
3. Dissezione ilare: identificazione del ramo sinistro dell'arteria epatica e isolamento fino alla sua origine dall'arteria epatica propria; eventuali rami arteriosi per il segmento 4 a partenza dall'arteria epatica sinistra vanno isolati e risparmiati. È necessario valutare l'esistenza di una arteria epatica sinistra nel legamento gastroepatico che andrà preservata fino alla sua origine nell'arteria gastrica di sinistra.
4. Isolamento del legamento rotondo in tutta la sua lunghezza fino al recesso di Rex ed al ramo sinistro della vena porta (tale isolamento avviene lungo il margine destro del legamento stesso, con sezione dei corni destri del recesso di Rex). Procedendo in questo modo si giunge verso l'ilo sinistro ed al ramo sinistro della vena porta che viene caricato su vessel loop.
5. Isolamento del legamento di Aranzio liberando ulteriormente il ramo sinistro della vena porta, ed ottenendo un miglior controllo della vena sovraepatica sinistra. A questo punto si carica su vessel-loop la vena sovraepatica di sinistra.
6. Transezione del parenchima epatico: incisione della glissoniana con elettrobisturi seguendo il legamento falciforme sulla faccia anteriore del fegato e il dotto di Aranzio sulla faccia inferiore. La transezione potrà essere effettuata con bisturi ad ultrasuoni o con kellyclasia legando e sezionando i rami collaterali incontrati sul piano di sezione. In questo modo si giunge sulla placca ilare che viene caricata su vessel-loop. Esecuzione di una colangiografia intraoperatoria per stabilire il punto di sezione della via biliare preservando eventuali rami per il segmento 4 ed ottenendo un moncone biliare possibilmente unico e idoneo per la successiva anastomosi.
7. Clampaggio aortico e perfusione a freddo con soluzione di preservazione.
8. Separazione dei due graft uno destinato a un ricevente adulto ed uno a un ricevente pediatrico.

SPLIT IN-SITU ADULTO-ADULTO

La procedura è sovrapponibile alla tecnica attuata per l'epatectomia destra regolata e consiste:

1. Isolamento dell'aorta sottorenale e sovraceliaca, e della vena cava inferiore sottorenale.
2. Mobilizzazione dell'emifegato di destra e di sinistra
3. Controllo dell'ilo sovraepatico: identificazione della disposizione anatomica delle vene sovraepatiche.
4. Dissezione ilare: identificazione del ramo destro e sinistro dell'arteria epatica, della vena porta e della via biliare, caricati su vessel-loops.
5. Mobilizzazione del lobo destro rispetto alla cava ed isolamento e sospensione su vessel-loop della vena sovraepatica di destra.
6. Trasezione epatica sul piano di epatectomia destra evidenziato dalla decolorazione ischemica ottenuta dal clampaggio dei peduncoli vascolari destri. Identificazione del ramo per il segmento 5 della vena sovraepatica media.
7. Studio colangiografico della via biliare principale al fine di identificare il punto di sezione della stessa.
8. Clampaggio aortico e perfusione a freddo con soluzione di preservazione.
9. Separazione dei due grafts entrambi destinati a riceventi adulti.

SPLIT EX-SITU ADULTO-ADULTO E ADULTO-PEDIATRICO

La procedura di split viene effettuata su banco, con il fegato mantenuto a freddo, con le stesse modalità descritte per lo split in-situ. Il fegato prelevato da donatore cadavere con tecnica classica viene dapprima preparato per identificare le strutture ilari e sovraepatiche, e successivamente diviso nei due graft rispettivamente per riceventi adulto-adulto o adulto-pediatrico. Naturalmente con lo split ex-situ i tempi di ischemia si allungano.

LIVING-RELATED LIVER TRANSPLANTATION

Con questa definizione ci si riferisce al trapianto di fegato da donatore vivente; in altri termini il donatore del graft da impiantare è di norma un parente prossimo.

Tralasciando le implicazioni di tipo etico che la donazione da vivente implica, e lo studio del potenziale donatore (soprattutto da un punto di vista anatomico), da un punto di vista tecnico la procedura chirurgica è analoga a quella attuata su un donatore cadavere con lo split in-situ. Pertanto, sul donatore si potrà effettuare una lobectomia sinistra ottenendo un graft per ricevente pediatrico, o una epatectomia destra ottenendo un graft per ricevente adulto.

La procedura di prelievo da donatore vivente viene effettuata in molti centri con tecniche mini-invasive, sia laparoscopiche che robotiche

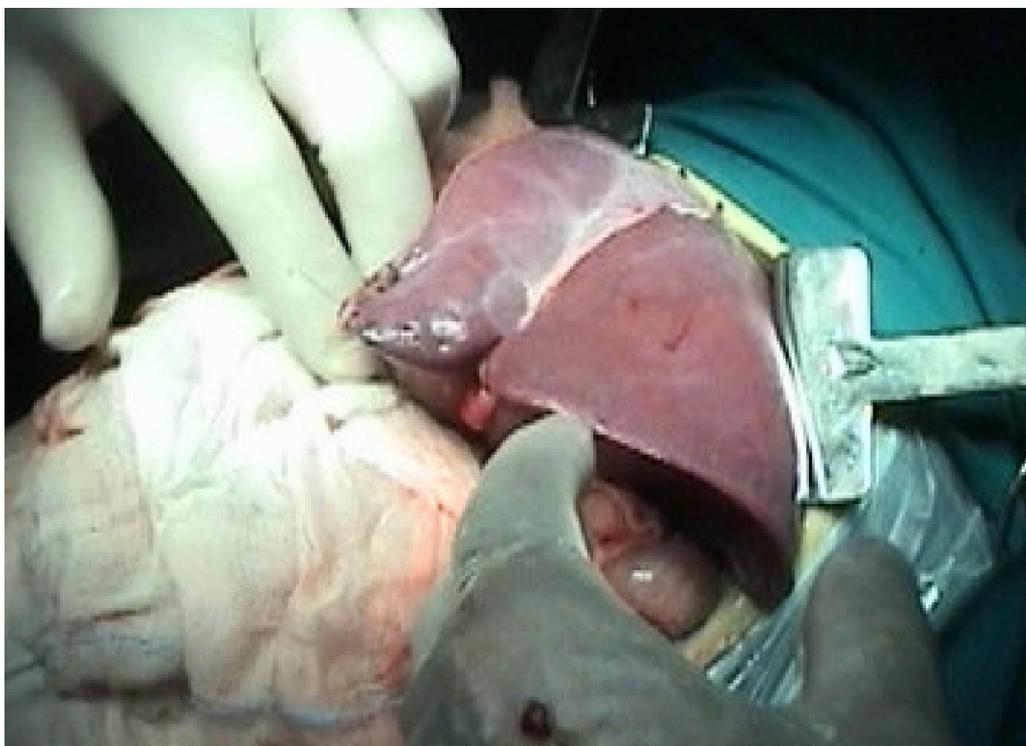


Figura 43 QR Appr 3.17 Split liver adulto-pediatrico da donatore vivente.

COMPLICANZE POST-TRAPIANTO DI FEGATO

1. COMPLICANZE TECNICHE

1.1 Emorragia addominale

Anastomotica → Immediata Clinica – Ecografia addome – TC addome +/- mdc

Sito di impianto del graft → Immediata Clinica – Ecografia addome – TC addome +/- mdc

1.2 Vascolari

Trombosi dell'arteria epatica → Precoce EcoDoppler epatico – TC addome mdc – Arteriografia

Stenosi dell'arteria epatica → Tardiva EcoDoppler epatico – TC addome mdc – Arteriografia

Trombosi portale → Precoce EcoDoppler epatico – TC addome mdc

Stenosi della vena porta → Immediata EcoDoppler epatico – TC addome mdc

Ostruzione della vena cava sovra-/sotto-epatica → Immediata EcoDoppler epatico – TC addome mdc – Cavografia

1.3 Biliari

Fistola biliare → Precoce Ecografia addome – TC addome +/- mdc – Colangio RM – Rx Colangiografia trans-Kehr (se disponibile tubo di Kehr)

Stenosi biliari → Tardive Ecografia addome – TC addome +/- mdc – Colangio RM – Rx Colangiografia trans-Kehr (se disponibile tubo di Kehr)

Stenosi della papilla di Vater → Precoce Ecografia addome – Colangio RM – Rx Colangiografia trans-Kehr (se disponibile tubo di Kehr) – ERCP

In presenza di complicanze biliari valutare sempre le eventuali coesistenti complicanze della vascolarizzazione arteriosa del graft.

1.4 Chirurgiche non specifiche

Infezioni e raccolte addominali → Precoci/Tardive Ecografia addome – TC addome +/- mdc – Esami microbiologici mirati

Occlusione intestinale → Precoce/Tardiva Rx diretta addome – TC addome +/- mdc

Lesione di organi intra-addominali → Immediata TC addome +/- mdc

Interventi chirurgici pregressi → Immediati TC addome +/- mdc

2. COMPLICANZE MEDICHE LEGATE AL GRAFT

3.1 Rigetto acuto Esami ematochimici – Biopsia epatica

3.2 Rigetto cronico Esami ematochimici – Biopsia epatica

3.3 Tossicità correlata all'immunosoppressione Esami ematochimici

3.4 Recidiva di epatite B o C Esami ematochimici e virologici mirati – Biopsia epatica

3.5 Recidiva di epatite autoimmune ed epatite autoimmune "de novo" Esami ematochimici – Dosaggio autoanticorpi – Biopsia epatica

3.6 Recidiva di epatopatie colestatiche Esami ematochimici – Biopsia epatica – Colangio RM (colangiti sclerosanti)

3.7 Recidiva di epatocarcinoma Esami ematochimici – Markers tumorali – TC torace-addome con mdc

3. COMPLICANZE MEDICHE NON LEGATE AL GRAFT

2.1 Infezioni post-operatorie (batteriche/virali)

2.2 Insufficienza renale

- Acuta

- Cronica

2.3 Complicanze metaboliche

- Diabete mellito

- Iperlipidemia

- Obesità

- Osteoporosi

2.4 Complicanze cardiovascolari

- Precoci/tardive

- Iperensione "de novo"

2.5 Complicanze ematologiche

2.6 Complicanze neuropsichiatriche

2.7 Tumori "de novo"

AUTOVALUTAZIONE

- 1. In quali casi l'epatocarcinoma può rappresentare una indicazione al trapianto di fegato?**
 - a. epatocarcinoma multifocale con più di 5 nodi.
 - b. epatocarcinoma bilobare con noduli di almeno 5 cm di diametro.
 - c. nodo singolo di 1 cm in assenza di cirrosi epatica.
 - d. nessuna delle precedenti.

- 2. Il trapianto di fegato è indicato:**
 - a. nei riceventi adulti affetti da cirrosi epatica a varia eziologia allo stadio terminale.
 - b. nei riceventi adulti affetti da cirrosi epatica, eventualmente complicata da epatocarcinoma allo stadio iniziale.
 - c. nei riceventi pediatrici affetti da epatoblastoma non suscettibile di resezione chirurgica.
 - d. tutte le precedenti.

- 3. Da un punto di vista tecnico, quando per l'impianto del nuovo organo durante il trapianto di fegato si prevede la sostituzione della vena cava retroepatica del ricevente (tecnica classica)?**
 - a. per ragioni oncologiche, in caso di lesioni neoplastiche a carico del lobo caudato.
 - b. nei pazienti con insufficienza renale.
 - c. in caso di cospicuo sanguinamento dalla regione retroepatica.
 - d. mai, preferendo tecniche di preservazione della vena cava retroepatica (piggy-back)

- 4. Controindicazioni a trapianto di fegato in caso di trombosi portale:**
 - a. trombosi portale di grado 1 secondo Yerdel.
 - b. trombosi neoplastica dei rami portalì intraepatici in presenza di epatocarcinoma.
 - c. trombosi portale yerdel 2 senza interessamento della vena mesenterica superiore.
 - d. trombosi portale Yerdel 3 in paziente in terapia anticoagulante.

Risposte corrette: 1/d – 2/d – 3/a – 4/b

BIBLIOGRAFIA

- Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675-688.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-485.
- Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210:649-652
- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659.
- Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R, Van Obbergh L, Veyckemans F, Carlier MA, De Kock M, Clement de Cleyt S, Clapuyt P, Sokal E, Lerut J, Delbeke I, Dierick V, Janssen M, Rosati R, Libert F, Pediatric liver transplantation: from the full-size liver graft to reduced, split, and living related liver transplantation, *Pediatr Surg Int.* 1998;13(5-6):308-18.

LETTURE PROPOSTE

Indicazioni a trapianto

- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR, A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease, *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
- Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen HL, Mutimer D, Pol S, Raimondo G, Dusheiko G, Lok A, Marcellin P. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-185.
- Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler N. Long-term Survival and Predictors of Relapse After Orthotopic Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Liver Transplant.* 2007;13:195-205.
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1790-1800.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-699.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394-1403.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl.* 2002;8(9):765-774.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35-43.
- Toso C, Trotter J, Wei A, et al. Total Tumor Volume Predicts Risk of Recurrence Following Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplant.* 2008;14:1107-1115.
- Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002;50(1):123-128.
- DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2011;13(1):24-32.

- Lesurtel M, M-Ilhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien P-A. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(11.:2644-2650.
- Roberts JP, Venook A, Kerlan R, Yao F. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transplant.* 2010;16(8.:925-929.
- Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology.* 2015;62(1.:158-165.
- Tung-Ping Poon R, Tat Fan S, Edin F, Mau Lo C, Leung Liu C, Wong J. Long-Term Survival and Pattern of Recurrence After Resection of Small Hepatocellular Carcinoma in Patients With Preserved Liver Function Implications for a Strategy of Salvage Transplantation. *Ann Surg.* 2002;235(3.:373-382.
- Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver Transplantation with Neoadjuvant Chemoradiation is More Effective than Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:451-461.
- Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007;47(4.:460-466.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2.:237-267.
- Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology.* 1989;10(1.:1-7.
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6.:2193-2213.
- Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology.* 2000;32(2.:185-192.
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985;313(20.:1256-1262.
- Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation.* 2004;77(1.:64-71.
- Kitchens WH. Domino liver transplantation: indications, techniques, and outcomes. *Transplant Rev (Orlando).* 2011;25(4.:167-177.
- Pirenne J, Aerts R, Yoong K, et al. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transplant* 2001;7(3.:238-245.
- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011;141(4.:1249-1253.
- Hakeem A, Cockbain A, Raza S, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transplant.* 2013;19(5.:551-562.
- Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(5.:686-693.
- Malik SM, DeVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant.* 2009;9(4.:782-793.
- Chen C-L, Cheng Y-F, Yu C-Y, et al. Living donor liver transplantation: the Asian perspective. *Transplantation.* 2014;97 Suppl 8:S3.
- Faraj W, Dar F, Bartlett A, et al. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure in children. *Ann Surg.* 2010;251(2.:351-356.
- Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplan-

- tation. *World J Hepatol.* 2015;7(11.:1509-20.
- Chung PHY, Wong KKY, Tam PKH. Predictors for failure after Kasai operation. *J Pediatr Surg.* 2015;50(2.:293-296.
 - Superina R, Magee JC, Brandt ML, et al. The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatoportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg.* 2011;254(4.:577-585.
 - Suchy F, Sokol R, Balistreri W. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: New York: Cambridge University Press, ed. *Liver Disease in Children.* 3rd Ed. ; 2007:247-269.
 - Emerick KM, Elizabeth EBR, Oldmuntz EG, Rantz IANDK. Features of Alagille Syndrome in 92 Patients : Frequency and Relation to Prognosis. *Hepatology.* 1999;29(3.:822-829.
 - Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology.* 2002;35(6.:1501-1506.
 - Perlmutter D. Alpha(1.-Antitrypsin Deficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000;3(6.:451-456.
 - Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol.* 2013;59(3.:595-612.
 - Van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology.* 1996;24(2.:311-315.
 - Farmer DG, Venick RS, McDiarmid S V, et al. Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center. *Ann Surg.* 2009;250(3.:484-493.
 - Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl.* 2004;10(11.:1364-1371.
 - Cheng EY, Busutil RW. Liver Transplantation for Pediatric Hepatoblastoma and Hepatocellular Carcinoma: Out of the Unknown. *JAMA Surg.* 2015;150(12.:1158-1159.
 - Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis.* 1970;3:282-298.
 - Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt F V, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12.:947-954.
 - O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342:273-275.
 - Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis.* 1986;6(2.:97-106.
 - Mochida S, Nakayama N, Ido A, et al. Revised Criteria for Classification of the Etiologies of Acute Liver Failure and Late-Onset Hepatic Failure in Japan: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan in 2015. *Hepatol Res.* November 2015.
 - Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26.:2525-2534.
 - Simpson K j, Bates CM, Henderson N c, et al. The Utilization of Liver Transplantation in the Management of Acute Liver Failure: Comparison Between Acetaminophen and Non-Acetaminophen Etiologies. *Liver Transplant.* 2009;15(6.:600-609.
 - O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97(2.:439-445.
 - Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD Position Paper : The Management of Acute Liver Failure : Update 2011. *Hepatology.* 2011.
 - Organ Distribution: Allocation of Livers, 2011.
 - Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplant Proc.* 2013;45(3.:854-859.
 - Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35(5.:666-678.
 - Féray C, Caccamo L, Alexander GJ, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP.

- Group. *Gastroenterology*. 1999;117(3):619-625.
- deLemos AS, Schmeltzer PA, Russo MW. Recurrent hepatitis C after liver transplant. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10668-10681.
 - Dumortier J, Boillot O, Scoazec J-Y. Natural history, treatment and prevention of hepatitis C recurrence after liver transplantation: past, present and future. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11069-11079.
 - Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology*. 2000;31(3):792-799.
 - Raczka J, Habior A, Pczek L, Foronczewicz B, Paweł A, Mucha K. Primary biliary cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Transplant*. 2014;19:488-493.
 - Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol*. 2015;63(6):1449-1458.
 - Parera A, Salcedo M, Vaquero J, et al. [Arterial complications after liver transplantation: early and late forms]. *Gastroenterol y Hepatol*. 1999;22(8):381-385.
 - Yang Y, Zhao J-C, Yan L-N, et al. Risk factors associated with early and late HAT after adult liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10545-10552.
 - Gunsar F. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003;9(6):605-611.
 - Franchello A, Ricchiuti A, Maffi L, Romagnoli R, Salizzoni M. Hyperbaric oxygen therapy in liver transplantation; is its use limited to the management of hepatic artery thrombosis? *Transpl Int*. 2010;23(9):e49-e50.

Tecnica chirurgica generale

- Starzl TE (with the assistance of CW Putnam.. Experience in Hepatic Transplantation. Philadelphia. WB Saunders, 1969.
- Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Seminars in Liver Disease* 1985; 5:349-356.
- Kokudo N, Imamura I, Sano K, et al. Ultrasonically assisted retrohepatic dissection for a liver hanging maneuver. *Ann Surg* 2005;242:651-654
- Sato TJ, Hirai I, Murakami G, et al. An anatomical study of short hepatic veins, with special reference to delineation of the caudate lobe for hanging maneuver of the liver without usual mobilization. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:55-60
- Hirai I, Murakami G, Kimura W, et al. How should we treat short hepatic veins and paracaval branches in anterior hepatectomy using the hanging maneuver without mobilization of the liver? An anatomical and experimental study. *Clinical Anatomy* 2003;16:224-232
- Margarit C, Lopez de Cenarruzabeita I, Lázaro JD, et al. Portocaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3896-3898
- Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback technique in adults. *Clin Transplant* 2004;18:686-693
- Polak WG, Nemes BA, Miyamoto S, et al. End-to-side caval anastomosis in adult piggyback liver transplantation. *Clin Transplant* 2006;20:609-616
- Aucejo F, Winans C, Henderson M, et al. Isolated right hepatic vein obstruction after piggyback liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:808-812
- Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, et al. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation* 1999;68(5):646-650

- Salizzoni M, Cerutti E, Romagnoli R, Lupo F, Franchello A, Zamboni F, Gennari F, Strignano P, Ricchiuti A, Brunati A, Schellino MM, Ottobrelli A, Marzano A, Lavezzo B, David E, Rizzetto M. The first one thousand liver transplants in Turin: a single-center experience in Italy. *Transpl Int.* 2005 Dec;18(12.:1328-35.
- NUOVO TRATTATO DI TECNICA CHIRURGICA 5° Vol. - Fegato, Vie Biliari, Asse Spleno-Portale - A.E. Paletto, UTET, 2004. Capitolo 28 pag 451 M. SALIZZONI

Vena cava

- Tzakis A, Todo S, Starzl TE., Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava, *Ann Surg* 1989; 210: 649.
- Salizzoni M, Andorno E, Bossuto E, et al. Piggyback techniques versus classical technique in orthotopic transplantation: a review of 75 cases. *Transplant Proc* 1994; 26: 3552.
- Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior venal caval occlusion, *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 271.
- Lerut J, Ciccarelli O, Laterre PF et al. Cavocaval adult liver transplantation and retransplantation without venovenous bypass and without portocaval shunting: a prospective feasibility study in adult liver transplantation, *Transplantation* 2003; 75: 1740.
- Dasgupta D., Sharpe J., Prasad K. R., Asthana S., Toogood G. J., Pollard S. G., Lodge J. P. A., Triangular and self-triangulating cavocavostomy for orthotopic liver transplantation without posterior suture lines: a modified surgical technique, *Transpl Int* 2006;19(2.:117-2119.
- Wu Y.M., Voigt M., Rayhill S., Katz D., Chenhsu R., Schmidt W., Miller R., Mitros F., Labrecque D., Suprahepatic venacavoplasty (cavaplasty. with retrohepatic cava extension in liver transplantation: experience with first 115 cases, *Transplantation* 2001;72(8.:1389-1394.
- Polak WG, Nemes BA, Miyamoto S, Peeters PMJG, de Jong KP, Porte RJ, Slooff MJH, End-to-side caval anastomosis in adult piggyback liver transplantation, *Clin Transplant* 2006;20: 609-616.
- Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, Peeters PMJG, de Jong KP, Porte RJ, van den Berg AP, Hendriks HG, Slooff MJH, Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults, *Clin Transplant* 2004; 18: 686-693.
- Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, et al. Hepato-venous reconstruction in orthotopic liver transplantation with preservation of the recipients' inferior vena cava and veno-venous bypass. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385:350-356
- Belghiti J., Ettorre G.M., Durand F, Sommacale D., Sauvanet A., Jerius J.T., Farges O., Feasibility and Limits of Caval-Flow Preservation During Liver Transplantation, *Liver Transplantation* 2001; 7(11.: 983-987.
- Salizzoni M., Romagnoli R, Zamboni F., Extracorporeal suture technique for suprahepatic caval anastomosis in liver transplantation, *Am J Surg* 2002; 183:156-159.

Vena porta

- Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation.* 2000 15;69(9.:1873-81.
- Hibi T, Nishida S, Levi DM, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, Ruiz P, Tzakis AG. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg.* 2014;259(4.:760-6.
- Brems JJ, Takiff H, et al. Systemic versus nonsystemic reperfusion of the transplanted liver. *Transplantation* 1993;55:527.
- Aggarwal S, Kang Y, Freeman YA, et al. Post-reperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care* 1993;8:154.

- Carmichael FJ, Lindop MJ, Barman JV. Anesthesia for hepatic transplantation: cardiovascular and metabolic alterations and their management. *Anesth Analg* 1985;64:108-16.
- Aggarwal S, Kang Y, Freeman YA, et al. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transpl Proc* 1987;19:54.
- Fukuzawa K, Schwartz ME, Mor E, et al. Flushing with autologous blood improves intraoperative hemodynamic stability and early graft function in clinical hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 1994;178:541-7.
- Millis JM, Melinek J, Csete M, et al. Randomized controlled trial to evaluate flush and reperfusion techniques in liver transplantation. *Transplantation* 1997;63:397-403.
- Nakasuji M, Bookallil MJ. Pathophysiological mechanisms of postrevascularization hyperkalemia in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 2000;91:1351-5.

Arteria

- R.R. Desphande, N.D. Heaton and M. Rela, Surgical anatomy of segmental liver transplantation, *Br J Surg*. 2002;89(9):1078-88.
- S. Saadaldin Abdullah, J. Mabrut, V. Garbit et al. Anatomical variation of the hepatic artery: study of 932 cases in liver transplantation. *Surg Radiol Anat*. 2006;28(5):468-73.
- P. Uva, A. Arvelakis, G. Rodriguez-Laiz, S. Lerner, S. Emre, G. Gondolesi. Common hepatic artery arising from the left gastric artery: a rare anatomic variation identified on a cadaveric liver donor. *Surg Radiol Anat*. 2007;29(1):93-5.
- M. Takatsuki, Y. Chiang, T. Lin, C. Wang, A. Concejero, C. Lin, T. Huang, Y. Cheng, C. Chen. Anatomical and technical aspects of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. *Surgery*. 2006;140(5):824-8.
- O. Aramaki, Y. Sugawara, N. Kokudo, T. Takayama and M. Makuuchi. Branch patch reconstruction in living donor liver transplantation: arterialization of grafts with replaced type arteries. *Transplantation*. 2006 15;82(11):1541-3.
- Melada, U. Maggi, G. Rossi, L. Caccamo, S. Gatti, G. Paone, P. Reggiani, E. Brigati and L. R. Fassati. Back-table arterial reconstructions in liver transplantation: single-center experience. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2587-8.
- K. Ishigami, Y. Zhang, S. Rayhill, D. Katz, A. Stolpen. Does variant hepatic artery anatomy in a liver transplant recipient increase the risk of hepatic artery complications after transplantation? *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1577-84.
- P. Hevelke, M. Grodzicki, P. Nyckowski, K. Zieniewicz, w. Patkowski, A. Alsharabi, L. Paczek and M. Krawczyk. Hepatic artery reconstruction prior to orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2253-5.
- J.J. Brems, J.M. Millis, J.R. Hiatt, et al. Hepatic reconstruction during liver transplantations. *Transplantation* 1989;47(2):403-6.

Via biliare

- Seiler ChA. The bile duct anastomosis in liver transplantation. *Dig Surg* 1999;16:102-106
- Dalgic A, Moray G, Emiroglu R, et al. Duct-to-duct biliary anastomosis with a "corner-saving suture" technique in living-related liver transplantation. *Transpl Proc* 2005;37:3137-3140
- Buczkowski AK, Schaeffer DF, Kim PTW, et al. Spatulated end-to-end bile duct reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:7-12.
- Scatton O, Meunier B, Cherqui D, et al. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001;233(3):432-437.
- Shimoda M, Saab S, Morrisey M, et al. A cost-effectiveness analysis of biliary anastomosis with or without T-tube after orthotopic liver transplantation, *Am J Transplant*. 2001;1(2):157-61.

- Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, et al. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 liver transplants. *Ann Surg* 1994;219:426-434.
- Davidson BR, Rai R, Kurzwinski L, et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg* 1999;86:447-452.

Split

- Ringe B, Burdelski M, Rodeck B, Pichlmayr R., Experience with partial liver transplantation in Hannover, *Clin Transpl.* 1990:135-44.
- de Ville de Goyet J, Split liver transplantation in Europe--1988 to 1993, *Transplantation.* 1995 May 27;59(10.:1371-6.
- Slooff MJ., Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, and living related liver transplantation in relation to the donor organ shortage, *Transpl Int.* 1995;8(1.:65-8.
- Malagó M, Rogiers X, Broelsch CE, Reduced-size hepatic allografts, *Annu Rev Med.* 1995;46:507-12.
- Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, Johann M., Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy, *Ann Surg.* 1996;224(6.:737-46; discussion 746-8.
- Rogiers X, Malagó M, Gawad K, Jauch KW, Olausson M, Knoefel WT, Gundlach M, Bassas A, Fischer L, Sterneck M, Burdelski M, Broelsch CE, In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool, *Ann Surg.* 1996;224(3.:331-9; discussion 339-41.
- Malagó M, Rogiers X, Broelsch CE, Liver splitting and living donor techniques, *Br Med Bull.* 1997;53(4.:860-7.
- Busuttil RW, Goss JA., Split liver transplantation, *Ann Surg.* 1999;229(3.:313-21.
- Azoulay D, Marin-Hargreaves G, Castaing D, Bismuth H., Ex situ splitting of the liver: the versatile Paul Brousse technique, *Arch Surg.* 2001;136(8.:956-61.
- Abouljoud M, Yoshida A, Dagher F, Moonka D, Brown K., Living donor and split-liver transplantation: an overview, *Transplant Proc.* 2003;35(7.:2772-4.
- Andorno E, Bottino G, Morelli N, Antonucci A, Mondello R, Valente R, Santori G, Ravazzoni F, Di Domenico S, Valente U., Split liver transplantation in Italy, *Transplant Proc.* 2004;36(3.:518-9.
- Settmacher U, Theruvath T, Pascher A, Neuhaus P., Living-donor liver transplantation--European experiences, *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 4:iv16-21.
- Yan JQ, Becker T, Peng CH, Li HW, Klempnauer J., Split liver transplantation: a reliable approach to expand donor pool, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(3.:339-44.
- Neuhaus P., Live donor/split liver grafts for adult recipients: when should we use them?, *Liver Transpl.* 2005;11(Suppl 2.:S6-9.