

PNRR-MAD-2022-12375707 Hypothermic Oxygenated Perfusion to Reduce Tumour Recurrence after Liver Transplantation in Patients with Hepatocarcinoma

Responsabile scientifico: Prof. Salvatore Gruttadauria

Ente Finanziatore: Ministero della Salute

Avviso: Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Malattie Rare (MR) 3. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 3.1 Fattori di rischio e prevenzione 3.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia – nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU

Costo complessivo del progetto: 996.772 euro

Costi ISMETT: 400.000 euro

Contributo del Ministero: 400.000 euro

Soggetto capofila: IRCCS AOU S. Orsola Bologna

Durata: 24 mesi

Inizio attività: 20 maggio 2023

Background

Oggi il carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) rappresenta il quinto tumore più diffuso al mondo e la sua incidenza è di circa 850.000 nuovi casi all'anno. Il trattamento *gold standard* per l'HCC è il trapianto di fegato ma, nonostante il successo di questo intervento, i dati mostrano una comparsa di recidiva HCC nel 16% dei casi, con conseguente influenza negativa sulla prognosi dei pazienti e una sopravvivenza media post-recidiva stimata di un anno che vede la recidiva come la principale causa di mortalità (De Angelis et al., 2015; Bodzin et al., 2017). Eppure, i meccanismi che portano alla comparsa e allo sviluppo della recidiva rimangono non completamente compresi. Diversi fattori possono promuovere la crescita o la recidiva del cancro; sia le caratteristiche del tumore che le caratteristiche del ricevente sono ampiamente riconosciute come fattori di rischio per la recidiva di HCC dopo trapianto di fegato, oltre ai fattori di rischio del donatore. Inoltre, il danno da ischemia da riperfusione (*ischaemia - reperfusion injury*, IRI) è considerato uno dei principali determinanti del più alto tasso di recidiva di HCC associato al trapianto di organi cosiddetti *marginali* ottenuti da donatori con criteri estesi (*extended criteria donor*, ECD). In questo



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU



Italia domani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

campo, il trattamento dell'organo con la macchina di perfusione ha guadagnato una crescente attenzione all'interno della comunità dei trapianti come strumento utile per alleviare l'IRI, per valutare la funzionalità epatica prima del trapianto e potenzialmente ricondizionare gli organi marginali. La perfusione ipotermica ossigenata ex-situ (*hypothermic oxygenated perfusion*, HOPE) è stata studiata in diversi studi preclinici e clinici, che ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre la disfunzione dell'organo trapiantato con donatori ad alto rischio (Czigany et al., 2017; Ravaioli et al., 2020). Recentemente Mueller e colleghi (2019) hanno suggerito l'utilizzo della perfusione meccanica per proteggere dalla comparsa di recidiva HCC dopo trapianto.

Innovazione e impatto

Se l'ipotesi principale dello studio venisse confermata, la pratica clinica dei pazienti con HCC candidati a trapianto di fegato potrebbe cambiare con l'introduzione della perfusione ipotermica ossigenata ex-situ. In questo modo si potrebbe inoltre ampliare la platea dei candidati a trapianto a coloro che attualmente vengono esclusi in quanto presentano un elevato rischio di recidiva HCC, che con il trattamento proposto potrebbe essere ridotto.

Obiettivi dello studio

Il presente studio vuole verificare se il trattamento con HOPE ex-situ può proteggere i riceventi non solo dall'IRI e dalle complicanze post trapianto, ma anche dalla recidiva del cancro, che appare inevitabilmente legata alla qualità dell'organo.

Pubblicazioni/Risultati raggiunti

Attività in corso.

Bibliografia

- Bodzin A. S., Lunsford K. E., Markovic D., Harlander-Locke M. P., Busuttill R. W., Agopian V.G. (2017) Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Ann Surg.*, 266(1), 118-125. doi: 10.1097/SLA.0000000000001894.
- Czigany Z, Schöning W, Ulmer TF, Bednarsch J, Amygdalos I, Cramer T, Rogiers X, Popescu I, Botea F, Froněk J, Kroy D, Koch A, Tacke F, Trautwein C, Tolba RH, Hein M, Koek GH, Dejong CHC, Neumann UP, Lurje G. (2017) Hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) for orthotopic liver transplantation of human liver allografts from extended criteria donors (ECD) in donation after brain death (DBD): a prospective multicentre randomisedcontrolled trial (HOPE ECD-DBD). *BMJ Open* 7(10) doi: 10.1136/bmjopen-2017-017558.



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Italia domani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

- De Angelis N., Landi F., Carra M.C., Azoulay D. (2015) Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 21(39):11185-98. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11185.
- Mueller M, Kalisvaart M, O'Rourke J, Shetty S, Parente A, Muller X, Isaac J, Muellhaupt B, Muiesan P, Shah T, Clavien PA, Schlegel A, Dutkowski P. (2020) Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion (HOPE) Prevents Tumor Recurrence in Liver Transplantation From Donation After Circulatory Death. *Ann Surg.*, 272(5), 759-765. doi: 10.1097/SLA.0000000000004258.
- Ravaioli M, De Pace V, Angeletti A, Comai G, Vasuri F, Baldassarre M, Maroni L, Odaldi F, Fallani G, Caraceni P, Germinario G, Donadei C, Malvi D, Del Gaudio M, Bertuzzo VR, Siniscalchi A, Ranieri VM, D'Errico A, Pasquinelli G, Morelli MC, Pinna AD, Cescon M, La Manna G. (2020) Hypothermic Oxygenated New Machine Perfusion System in Liver and Kidney Transplantation of Extended Criteria Donors: First Italian Clinical Trial. *Sci Rep.*, 10(1), doi: 10.1038/s41598-020-62979-9.



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Italia domani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA