

# Sistema di allocazione degli organi per il trapianto di polmone\*

## Impatto sulla gravità della malattia e sulla sopravvivenza

Cynthia J. Gries, MD, MSc; Michael S. Mulligan, MD, FCCP;  
 Jeffrey D. Edelman, MD, FCCP; Ganesh Raghu, MD, FCCP;  
 J. Randall Curtis, MD, MPH, FCCP; Christopher H. Goss, MD, MSc, FCCP

**Introduzione:** Prima dell'introduzione del sistema di allocazione degli organi (LAS, Lung Allocation Score), l'allocazione dei polmoni da donatori era basata sulla durata del tempo in lista di attesa ed era potenzialmente influenzata dai criteri specifici di ogni centro. L'impatto del LAS sulle caratteristiche e la sopravvivenza dei pazienti è sconosciuto.

**Metodi:** I dati dell'United Network of Organ Sharing sono stati ottenuti per tutti i pazienti in lista di attesa candidati a trapianto e per tutti quelli già sottoposti a trapianto nella regione 6 tra il 4 maggio 2003 e il 4 maggio 2006. Ciascuna categoria era a sua volta suddivisa in due coorti: 2 anni prima dell'introduzione del LAS e 1 anno dopo l'introduzione del LAS. Il LAS è stato calcolato e comparato tra le coorti. Sono state esaminate le differenze pre-LAS e post-LAS riguardo alle caratteristiche dei pazienti. La sopravvivenza in lista di attesa e dopo il trapianto per ogni coorte è stata calcolata mediante i metodi di Kaplan-Meier e la regressione di Cox.

**Risultati:** Dopo l'introduzione del LAS, la distribuzione per patologia dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare si è modificata in modo significativo ( $p = 0,02$ ), mentre la distribuzione dei pazienti inseriti in lista non è cambiata ( $p = 0,17$ ). Le caratteristiche dei pazienti in lista di attesa erano simili, tranne che per una più alta percentuale di pazienti di razza non caucasica ( $p = 0,04$ ) e un minore valore di CVF ( $p < 0,001$ ) dopo l'introduzione del LAS. Ugualmente, le caratteristiche dei pazienti sottoposti a trapianto non sono cambiate, tranne che per una minore degenza dopo trapianto ( $p = 0,01$ ) dopo l'introduzione del LAS. Il LAS calcolato dopo la sua immissione risultava più elevato ( $p = 0,006$ ). Dopo le correzioni per età e diagnosi, non si sono rilevate differenze nella sopravvivenza in lista di attesa e dopo trapianto ( $p = 0,93$  e  $p = 0,81$ , rispettivamente).

**Conclusioni:** Dopo l'introduzione del LAS, la distribuzione per diagnosi nei riceventi trapianto di polmone si è modificata in modo significativo, diversamente da quella dei candidati a trapianto. La sopravvivenza post-trapianto e in lista di attesa non era influenzata dal sistema LAS; tuttavia, sono necessari ulteriori studi con più ampi campioni e un follow-up a lungo termine per determinare se il LAS consente di migliorare l'allocazione e la sopravvivenza dei pazienti in lista di attesa e di quelli sottoposti a trapianto polmonare.

(CHEST Edizione Italiana 2008; 2:25-32)

**Parole chiave:** lung allocation score; trapianto di polmone; allocazione dell'organo; allocazione delle risorse

**Abbreviazioni:** IC = intervallo di confidenza; FC = fibrosi cistica; HR = hazard ratio (rapporto di rischio); IPI = ipertensione polmonare idiopatica; RIQ = range interquartile; LAS = Lung Allocation Score (sistema di allocazione degli organi); NYHA = New York Heart Association; OPTN = Organ Procurement and Transplantation Network; AP = arteria polmonare; PPCI = pressione di incuneamento dei capillari polmonari (pressione di incuneamento); UNOS = United Network of Organ Sharing; T6MC = test dei 6 minuti di cammino.

Grazie ai miglioramenti nella terapia immunosoppressiva e nelle tecniche chirurgiche, il trapianto di polmone è diventato uno dei trattamenti di scelta in caso di patologia polmonare avanzata.<sup>1</sup> Prima

del maggio 2005, la priorità per l'allocazione dei polmoni era basata principalmente sul tempo trascorso in lista di attesa.<sup>2</sup> Tuttavia, vista la scarsità di organi, il numero crescente di pazienti in lista di attesa e

l'aumentato numero di decessi, si è reso necessario ideare un nuovo sistema di allocazione.<sup>3</sup> Nel maggio 2005, l'Organ Procurement Transplantation Network (OPTN) ha definito un punteggio composto, il Lung Allocation Score (LAS), che dà la priorità ai candidati in base alla sopravvivenza attesa post-trapianto e alla urgenza predetta in lista di attesa.<sup>4</sup> Prima del LAS, il tempo in lista di attesa variava ampiamente a causa delle differenti soglie e regole per l'immissione in lista specifiche di ogni centro. La Regione 6 include solo un centro di trapianto di polmone (Il Centro Medico dell'Università di Washington), per il quale i criteri non sono mutati dall'introduzione del LAS. Quindi, l'impatto regionale del LAS nella diagnosi e nella severità della malattia può essere valutato unicamente in questa regione dove non esistono fattori di confondimento inerenti a variazioni specifiche per centro riguardo alle soglie per le liste di attesa.

È stato dimostrato che la diagnosi è un importante fattore prognostico per la sopravvivenza sia in lista di attesa che post-trapianto.<sup>5,6</sup> Quindi, capire come il sistema LAS può influire sulla diagnosi del ricevente, sulla sopravvivenza post-trapianto e sul tasso di mortalità in lista di attesa per ogni gruppo di patologia è essenziale per i futuri miglioramenti del LAS. Inoltre, l'intento del LAS è di migliorare la sopravvivenza in lista di attesa eseguendo prima il trapianto nei pazienti con più alto rischio di mortalità e di aumentare la sopravvivenza post-trapianto evitando di sottoporre all'intervento i pazienti che hanno una più bassa probabilità di sopravvivenza dopo il trapianto.<sup>4</sup> Comunque, non è noto se il LAS ha effettivamente ottenuto tale bilancio.

Inoltre, l'algoritmo LAS è stato creato in base ai dati raccolti nel periodo pre-LAS. Se il sistema LAS influisce sulle caratteristiche e la sopravvivenza dei pazienti che sono inseriti in lista e che ricevono il

trapianto, i dati raccolti nel periodo pre-LAS non dovrebbero essere i migliori fattori predittivi della sopravvivenza post-LAS.<sup>6</sup> L'identificazione di questi cambiamenti può essere utile per ridefinire il sistema LAS.

In questo studio, abbiamo valutato gli effetti dell'introduzione del LAS sulla diagnosi dei pazienti, sulle caratteristiche dei pazienti e sui parametri clinici pre-trapianto quali la funzionalità polmonare e i valori emodinamici. Abbiamo ipotizzato che i pazienti sottoposti a trapianto polmonare dopo l'introduzione del LAS siano affetti con minor probabilità da BPCO e con maggiore probabilità da fibrosi cistica (FC) e fibrosi polmonare. Crediamo che capire l'impatto del LAS sia importante per ridefinire il sistema di allocazione e ottenere i massimi risultati sulla sopravvivenza in lista di attesa e dopo trapianto.

## MATERIALI E METODI

### *Raccolta dei dati*

Usando i dati ricavati dall'United Network of Organ Sharing (UNOS), abbiamo eseguito l'analisi di due differenti raccolte di dati disponibili al 5 maggio 2007: (1) 170 pazienti inseriti in lista presso l'Università di Washington tra il 4 maggio 2003 e il 3 maggio 2006; e (2) 127 pazienti sottoposti a trapianto polmonare nello stesso periodo. A sua volta, ogni raccolta di dati era suddivisa in due coorti: la pre-LAS che includeva i pazienti inseriti in lista (o sottoposti a trapianto) due anni prima dell'attivazione del LAS e la post-LAS che comprendeva i pazienti inseriti in lista (o sottoposti a trapianto) 1 anno dopo la sua attivazione (Figura 1). I criteri di immissione in lista di attesa per il trapianto seguivano le linee guida nazionali.<sup>7,8</sup> Le caratteristiche dei pazienti al momento dell'inserimento in lista e del trapianto erano ottenute dai dati dell'UNOS. Prima dell'acquisizione dei dati dell'UNOS, l'Università di Washington aveva richiesto e ottenuto l'approvazione per questo studio.

### *Composizione dei gruppi per diagnosi di patologia polmonare*

Utilizzando i codici di diagnosi del database dell'UNOS, abbiamo classificato i nostri dati in 6 gruppi: (1) BPCO/deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, (2) fibrosi polmonare, includendo la fibrosi polmonare idiopatica, la sarcoidosi, l'interessamento polmonare da artrite reumatoide, la sindrome CREST (calcinosi, fenomeno di Raynaud, dismotilità esofagea, sclerodattilia e teleangectasia), la sclerodermia, la sindrome di Sjogren e altre forme di fibrosi; (3) FC; (4) ipertensione polmonare idiopatica (IPI) ed ipertensione polmonare secondaria; (5) bronchiectasie; e (6) altre patologie, includendo la bronchiolite obliterante in pazienti ritrapiantati e no, il rigetto acuto dopo trapianto, la linfangioleiomiomatosi, la sindrome di Eisenmenger, l'emodiosiderosi polmonare.

### *Calcolo del LAS*

In entrambe le coorti sono stati calcolati i valori del LAS per i pazienti nelle raccolte di dati per i trapianti. Per tutti i soggetti, per i valori mancanti sono stati presi in considerazione di default dati tratti dall'OPTN<sup>9</sup> riguardo alla classe della New York Heart Association (NYHA) e alle distanze percorse nel test dei 6 minuti di cammino (T6MC), ossia la classe I NYHA e la distanza > 150 piedi nel T6MC. Ugualmente, nel calcolo del LAS sono stati con-

\*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Gries, Edelman, Raghu, and Goss), Division of Cardiothoracic Surgery (Dr. Mulligan), and Harborview Medical Center (Dr. Curtis), Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA.

Questo lavoro è stato eseguito presso l'Università di Washington, Seattle, WA.

Questo lavoro è stato supportato da Health Resources e Services Administration (contratto 234-2005-370011C). I contenuti sono sotto la responsabilità esclusiva degli autori e non rispecchiano necessariamente le politiche del Dipartimento di Risorse Sanitarie e Umane.

Gli autori non hanno conflitti di interesse.

Manoscritto ricevuto l'11 maggio 2007; revisione accettata il 15 agosto 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Cynthia J. Gries, MD, MSc, 1959 NE Pacific St, Box 356522, University of Washington, Seattle, WA 98195; e-mail: [cderuit1@u.washington.edu](mailto:cderuit1@u.washington.edu)

(CHEST 2007; 132:1954-1961)

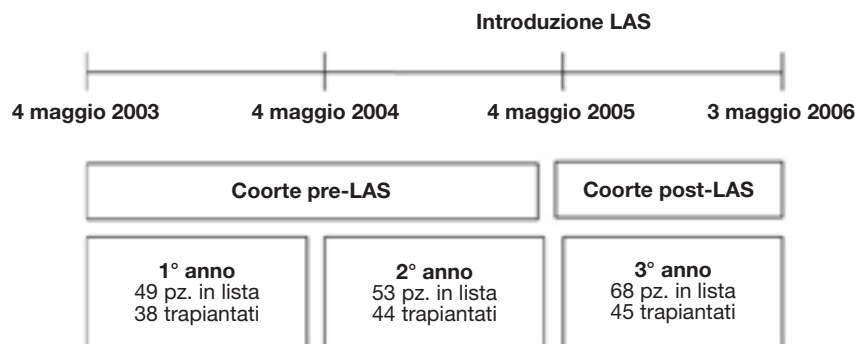


FIGURA 1. Divisione temporale delle coorti LAS per i pazienti sottoposti a trapianto e in lista di attesa.

siderati di default i dati dell'OPTN<sup>9</sup> riguardo ai valori emodinamici, quali la pressione sistolica in arteria polmonare, la pressione media in arteria polmonare e la pressione di incuneamento dei capillari polmonari (PI).

#### Analisi dei dati

Per quantificare le differenze tra le caratteristiche dei pazienti pre- e post-LAS nelle due coorti in entrambi i raggruppamenti, abbiamo eseguito il test del  $\chi^2$  (o il test esatto di Fisher) per le variabili qualitative, la comparazione delle medie tra due campioni per le variabili quantitative e il test della somma dei ranghi di Mann-Whitney per le variabili quantitative asimmetriche. Il test di Kruskal-Wallis è stato usato per determinare le differenze tra la distribuzione mediana del LAS tra le coorti pre- e post-LAS.

La stima della sopravvivenza per i pazienti inseriti in lista è stata calcolata dal momento dell'immissione in lista al decesso, al trapianto o al 360° giorno di follow-up. La stima della sopravvivenza nei pazienti sottoposti al trapianto è stata calcolata dal momento del trapianto al decesso o al 360° giorno di follow-up. Le sopravvivenze sono state calcolate secondo il metodo di Kaplan-Meier. L'analisi della regressione mediante il metodo proporzio-

nale di Cox è stata impiegata per valutare le differenze nella sopravvivenza tra le coorti LAS con e senza aggiustamento per potenziali fattori di confondimento (età e diagnosi). Il rischio proporzionale è stato testato mediante la valutazione dei grafici delle curve di sopravvivenza log-log [ $\ln(-\ln(S(t)))$  vs tempo] e la valutazione dei residui di Scheonfeld. La significatività era riportata per un valore di  $p < 0,05$  a due code per tutti i test. Un programma di statistica (STATA SE versione 9.0; StataCorp; College Station, TX; copyright dal 1984 al 2005) è stato utilizzato per tutte le analisi statistiche.

## RISULTATI

### Pazienti in lista di attesa

Centosettanta pazienti (coorte pre-LAS,  $n = 102$ ; coorte post-LAS,  $n = 68$ ) sono stati inseriti in lista di attesa per trapianto di polmone nella regione 6 tra il 4 maggio 2003 e il 3 maggio 2006 (Figura 1). Non sono state notate differenze nelle caratteristiche dei

**Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti al momento dell'inserimento in lista 2 anni prima e 1 anno dopo l'introduzione del LAS\***

Caratteristiche	Totale (n = 170)	Pre-LAS (n = 102)	Post-LAS (n = 68)	Valore di p
Età al momento dell'inserimento in lista, anni	50,1 ± 14,1	50,6 ± 14,3	49,2 ± 14,8	0,19
Sesso femminile	79 (46,5)	45 (44,12)	34 (50)	0,53
Razza				0,04
Bianca	153 (90)	96 (94,1)	57 (83,8)	
Nera	17 (10,0)	6 (5,9)	11 (16,2)	
Indice di massa corporea	25,0 ± 4,3	25,2 ± 4,33	24,6 ± 4,3	0,38
Gruppo sanguigno				0,053
A	66 (38,8)	33 (32,4)	33 (48,5)	
AB	5 (2,9)	5 (4,9)	0 (0)	
B	18 (10,6)	10 (9,8)	8 (11,8)	
O	81 (47,7)	54 (53,0)	27 (39,7)	
Diabete	29 (17,3)	17 (17)	12 (17,7)	0,54
Ossigeno (litri)	2 (2-4)	2 (2-3)	3 (2-4)	0,2
FEV <sub>1</sub> % predetto	33,3 ± 19,1	33,5 ± 20,3	33,1 ± 18,5	0,91
CVF % predetto	50,5 ± 16,9	54,1 ± 17	45,2 ± 15,5	0,0006
Pressione media, mm Hg	25 (20-30)	25 (20-30)	24 (20-29)	0,49
Pressione sistolica, mm Hg	36 (30-42)	36 (30-42)	36 (29-44,5)	0,9
PPCI, mm Hg	10 (7-13)	11 (8-13)	9 (7-12)	0,1
Durata in lista di attesa, giorni	72 (23-180)	60,5 (21-176)	76 (24-225)	0,36

\*I dati sono presentati come media ± DS, N.(%) o mediana (RIQ).

pazienti nelle due coorti, tranne che per: (1) una minore quantità di pazienti di razza bianca sono stati inseriti in lista nella coorte post-LAS rispetto alla coorte pre-LAS (coorte pre-LAS 94%; vs coorte post-LAS 84%;  $p = 0,04$ ); e (2) i pazienti in lista dopo l'immissione del LAS presentavano una minore CVF media del predetto (coorte pre-LAS 54,1% vs coorte post-LAS 45,2%;  $p < 0,001$ ) [Tabella 1]. Dopo la stratificazione per la diagnosi, i pazienti affetti da BPCO/deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina restavano più a lungo in lista di attesa [mediana 57,5 giorni; range interquartile (RIQ) da 22 a 133 giorni vs mediana 137 giorni; RIQ da 49 a 357 giorni;  $p = 0,02$ ] e i pazienti FC post-LAS presentavano un minore valore di CVF percentuale del predetto ( $48,8 \pm 13,2\%$  del predetto vs  $36,3 \pm 9,9\%$  del predetto;  $p = 0,007$ ).

Non c'era una differenza significativa nell'immissione in lista per diagnosi tra le coorti pre- e post-LAS ( $p = 0,17$ ). La percentuale di pazienti con BPCO/deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina inseriti in lista è diminuita dal 45,1 al 26,5%, mentre la percentuale dei pazienti affetti da fibrosi polmonare e FC è rispettivamente aumentata dal 27,5 al 41,2% e dal 15,7 al 20,6% (Tabella 2).

La proporzione dei pazienti pre-LAS che sono sopravvissuti in lista dal momento dell'inserimento al decesso, al trapianto o al 360° giorno di follow-up era dello 0,69 [intervallo di confidenza (IC) del 95%, da 0,47 a 0,83] nella coorte pre-LAS rispetto allo 0,84 nella coorte post-LAS (IC del 95%, da 0,72 a 0,92) [Tabella 3, Figura 2]. La regressione di Cox non ha dimostrato differenze significative nella sopravvivenza in lista di attesa tra le due coorti senza aggiustamenti [hazard ratio (HR, rapporto di rischio) 0,92; IC al 95%, da 0,39 a 2,15;  $p = 0,85$ ] e con aggiustamenti per età e diagnosi (HR 0,93; IC al 95%, da 0,40 a 2,21;  $p = 0,93$ ). L'ipotesi del rischio proporzionale non è stata confutata.

**Tabella 3—Sopravvivenza dei candidati a trapianto stratificati per coorti in lista di attesa a 90, 180 e 360 giorni\***

Variabili	90 giorni	180 giorni	360 giorni
Pre-LAS	0,88 (0,79-0,94)	0,80 (0,67-0,89)	0,69 (0,47-0,83)
Post-LAS	0,84 (0,72-0,92)	0,84 (0,72-0,92)	0,84 (0,72-0,92)
Totale	0,87 (0,80-0,92)	0,82 (0,72-0,89)	0,77 (0,64-0,85)

\*I dati sono presentati come mediana (RIQ).

### Pazienti trapiantati

Centoventisette pazienti (coorte pre-LAS,  $n = 82$ ; coorte post-LAS,  $n = 45$ ) sono stati sottoposti a trapianto polmonare tra il 4 maggio 2003 e il 3 maggio 2006 (Figura 1). Non sono state riscontrate differenze significative riguardo alle caratteristiche dei pazienti delle due coorti, tranne che per i valori di creatinina che risultavano più bassi nella coorte post-LAS ( $p = 0,04$ ) e nella durata dell'ospedalizzazione dopo il trapianto che era minore nella coorte post-LAS ( $p = 0,01$ ) [Tabella 4]. Escludendo i pazienti deceduti, la durata dell'ospedalizzazione dopo il trapianto risultava ancora significativamente minore dopo l'immissione del LAS [coorte pre-LAS, 13 giorni (RIQ da 10 a 17,5 giorni) vs coorte post-LAS 10 giorni (RIQ da 8 a 15 giorni),  $p = 0,02$ ]. Il tempo medio in lista di attesa nella coorte pre-LAS era di 58 giorni (RIQ da 19 a 137 giorni) mentre nella coorte post-LAS era di 72 giorni (RIQ da 28 a 139 giorni). Questo dato non risultava statisticamente significativo. Nessuna differenza è stata osservata tra le due coorti dopo la stratificazione per la diagnosi tranne che per la diagnosi di fibrosi polmonare. Tra questi pazienti, infatti, sono state osservate differenze riguardo all'età, aumentata dopo l'immissione del LAS (coorte pre-LAS  $53,2 \pm 9,0$  anni vs coorte post-LAS  $59,8 \pm 5,7$  anni,  $p =$

**Tabella 2—Distribuzione delle patologie in lista di attesa 2 anni prima e 1 anno dopo l'introduzione del LAS\***

Diagnosi	Totale (n = 170)	Pre-LAS (n = 102)	Post-LAS (n = 68)
BPCO/deficit $\alpha_1$ -antitripsina	64 (37,7)	46 (45,1)	18 (26,5)
Fibrosi polmonare (Idiopatica: pre-LAS, n = 20; post-LAS, n = 15)†	56 (32,9)	28 (27,5)	28 (41,2)
FC	30 (17,7)	16 (15,7)	14 (20,6)
Ipertensione polmonare (Idiopatica: pre-LAS, n = 4; post-LAS, n = 2)‡	7 (4,1)	5 (4,9)	2 (2,9)
Bronchiectasie	8 (4,7)	4 (3,9)	4 (5,9)
Altre§	5 (2,9)	3 (2,9)	2 (2,9)

\*Per tutte le diagnosi è stato usato il test esatto di Fisher ( $p = 0,17$ ). I dati sono presentati come N. (%).

†Fibrosi polmonare: fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, CREST (calcinosi, fenomeno di Raynaud, dismotilità esofagea, sclerodattilia e teleangectasia), interessamento polmonare da artrite reumatoide, altre.

‡Ipertensione polmonare: PPI, ipertensione polmonare secondaria.

§Altre pre-LAS: ritrapianto da bronchiolite obliterante, bronchiolite obliterante, rigetto acuto dopo trapianto.

|| Altre post-LAS: linfangioleiomiomatosi, sindrome di Eisenmenger.

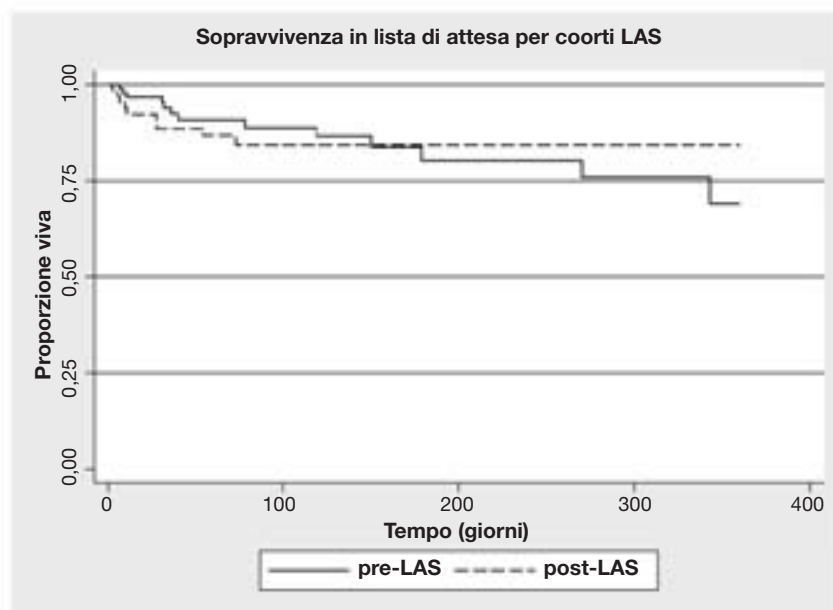


FIGURA 2. Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier calcolata dal momento dell'inserimento in lista d'attesa fino al decesso, al trapianto o al termine del follow-up (360° giorno) dei pazienti sottoposti al trapianto 2 anni prima (pre-LAS) e 1 anno dopo (post-LAS) l'introduzione del LAS.

0,01) e alla prevalenza del diabete, minore nella coorte post-LAS (30% vs 0%,  $p = 0,02$ ). Dopo l'introduzione del LAS, sono cambiate le patologie in lista di attesa ( $p = 0,02$ ); la percentuale di pazienti con BPCO/deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina è diminuita dal 50,0 al 26,7% e quella dei pazienti con fibrosi polmonare è aumentata dal 24,4 al 37,8% (Tabella 5).

Il LAS medio era significativamente più basso prima dell'introduzione del LAS rispetto a dopo [coorte pre-LAS 33,1 (RIQ da 32,2 a 35,2) vs coorte post-LAS 35,0 (RIQ da 33,0 a 37,4),  $p = 0,006$ ]. Tuttavia, nessuna differenza significativa è stata notata riguardo al LAS tra i pazienti di uno specifico gruppo di patologia (Tabella 6). I pazienti affetti da BPCO/

**Tabella 4— Caratteristiche dei pazienti al momento del trapianto 2 anni prima e 1 anno dopo l'introduzione del LAS\***

Caratteristiche	Totale (n = 127)	Pre-LAS (n = 82)	Post-LAS (n = 45)	Valore di p
Età, anni	51 ± 13,7	50 ± 13,72	51,5 ± 13,74	0,76
Sesso maschile	73 (57,5)	48 (58,5)	25 (55,6)	0,85
Razza				0,61
Bianca	124 (96,9)	80 (97,6)	43 (95,6)	
Nera	4 (3,1)	2 (2,4)	2 (4,4)	
Indice di massa corporea	25 ± 4,4	25 ± 4,3	25 ± 4,7	0,93
Gruppo sanguigno				0,57
A	46 (36,2)	29 (35,4)	17 (37,8)	
AB	5 (3,9)	4 (4,9)	1 (2,2)	
B	14 (11,0)	7 (8,5)	9 (15,6)	
O	62 (48,8)	42 (51,2)	20 (44,4)	
Diabete	20 (15,9)	14 (17,0)	6 (13,6)	0,80
Ossigeno (litri)	2 (2-4)	2 (2-3)	3 (2-4)	0,36
FEV <sub>1</sub> % predetto	33,9 ± 20,3	33,1 ± 21,1	35,1 ± 19	0,60
FVC % predetto	51,8 ± 16,1	53,4 ± 17,0	48,7 ± 14,3	0,12
Pressione media AP, mm Hg	25 (20-30)	25,5 (20-31)	23,5 (20-29)	0,61
Pressione sistolica AP, mm Hg	36 (30-44)	36 (30-46)	35 (30-40,5)	0,57
PPCI, mm Hg	10 (8-13)	10 (7-13)	11 (8-14)	0,44
Creatinina, mg/dL	0,85 ± 0,23	0,82 ± 0,20	0,90 ± 0,27	0,04
Degenza, giorni	13 (9-20)	13 (8-23)	10 (8-15)	0,01
Degenza sopravvissuti, giorni	12 (9-16)	13 (10-17,5)	10 (8,15)	0,02
Durata in lista di attesa, giorni	64 (22-139)	57,5 (19-137)	72 (28-139)	0,30

\*I dati sono presentati come media ± DS, N. (%) o mediana (RIQ).

**Tabella 5— Distribuzione delle patologie dei pazienti trapiantati 2 anni prima e 1 anno dopo l'introduzione del LAS\***

Diagnosi	Totale (n = 127)	Pre-LAS (n = 82)	Post-LAS (n = 45)
BPCO/deficit $\alpha_1$ -antitripsina	53 (41,7)	41 (50)	12 (26,7)
Fibrosi polmonare (solo idiopatica: pre-LAS, n = 14; post-LAS, n = 2)†	37 (29,1)	20 (24,4)	17 (37,8)
FC	22 (17,3)	14 (17,1)	8 (17,8)
Ipertensione polmonare (solo idiopatica: pre-LAS, n = 4; post-LAS, n = 2)‡	7 (5,5)	5 (6,1)	2 (4,4)
Bronchiectasie	5 (3,9)	2 (2,4)	3 (6,7)
Altre§	3 (2,4)	0 (0)	3 (6,7)

\*Per tutte le diagnosi è stato usato il test esatto di Fisher ( $p = 0,02$ ). I dati sono presentati come N. (%). Si veda la tabella 2 per le abbreviazioni.

†Fibrosi polmonare: fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, sindrome di Sjogren, sclerodermia, interessamento polmonare da artrite reumatoide, altre.

‡Ipertensione polmonare: PPI, ipertensione polmonare secondaria.

§Altre, coorte post-LAS: linfangioleiomiomatosi (n = 2), emosiderosi polmonare.

deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina avevano un LAS mediano più basso rispetto agli altri.

La sopravvivenza dopo trapianto era simile nelle due coorti (Tabella 7, Figura 3). Non abbiamo riscontrato differenze significative nella sopravvivenza pre-LAS rispetto alla sopravvivenza post-LAS sia aggiustando per l'età e la diagnosi (HR 1,10; IC al 95%, da 0,50 a 2,43,  $p = 0,81$ ) che no (HR 1,13; IC al 95% da 0,52 a 2,45,  $p = 0,76$ ). L'ipotesi del rischio proporzionale non è stata confutata.

#### Dati mancanti

Il calcolo del LAS in entrambi i periodi è risultato complicato a causa di dati mancanti. La classe NYHA era mancante in tutti i pazienti; pertanto, per tutti è stata inserita di default la classe I NYHA tratta dall'OPTN.<sup>9</sup> I risultati del T6MC erano mancanti in una grande percentuale di pazienti della coorte pre-LAS rispetto alla coorte post-LAS (coorte pre-LAS 96% vs coorte post-LAS 38%). Quindi, per evitare errori, abbiamo inserito di default per tutti i pazienti

il valore > 150 piedi tratto dall'OPTN. Di tutti i pazienti di cui eravamo in possesso di un valore del T6MC, solo 2 su 74 (2,7%) avevano percorso una distanza < 150 piedi.

Quattordici pazienti trapiantati pre-LAS (17%) e 4 trapiantati post-LAS (9%) non avevano dati riguardanti l'emodinamica. Anche in questo caso, per i valori mancanti sono stati inseriti di default valori tratti dall'OPTN<sup>9</sup> nel calcolo del LAS. Per evitare errori, abbiamo comparato i pazienti con dati mancanti con i pazienti senza dati mancanti all'interno di ciascuna coorte LAS. Nella coorte pre-LAS, i pazienti con dati completi presentavano un LAS mediano di 33,53 (RIQ da 32,25 a 35,79) che non era significativamente differente rispetto ai pazienti con dati mancanti (32,94, RIQ da 31,95 a 33,75,  $p = 0,23$ ). Nella coorte post-LAS, i pazienti con dati completi avevano un LAS mediano di 35,04 (RIQ da 32,97 a 37,25) mentre i pazienti con dati mancanti presentavano un LAS mediano di 32,94 (RIQ da 31,95 a 33,75) [ $p = 0,19$ ].

Inoltre, per ottenere un'analisi sensibile abbiamo

**Tabella 6— Calcolo del LAS prima e dopo l'introduzione del LAS nella diagnosi pretrapianto\***

Diagnosi	Totale	Pre-LAS	Post-LAS	Valore di p
BPCO/deficit $\alpha_1$ -antitripsina	33,2 (31,7-34,4)	32,3 (31,6-32,9)	33,2 (31,8-34,4)	0,23
Fibrosi polmonare†	37,2 (35,2-38,8)	37,3 (34,8-38,3)	36,8 (35,7-40,7)	0,74
FC	33,7 (33,0-35,2)	33,5 (32,9-34,6)	36,0 (33,1-39,6)	0,17
Ipertensione polmonare‡	34,1 (32,4-35,6)	34,1 (32,4-35,6)	34,3 (33,6-35,0)	1,0
Bronchiectasie	33,7 (32,6-36,0)	33,1 (32,6-33,7)	36,0 (31,8-38,0)	0,56
Altre§	32,28 (32,2-33,6)		32,28 (32,2-33,6)	
Totale	33,7 (32,3-36,2)	33,1 (32,2-35,2)	35,0 (33,0-37,4)	0,006

\*I dati sono presentati come mediana (RIQ).

†Fibrosi polmonare: fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, CREST (calcinosi, fenomeno di Raynaud, dismotilità esofagea, sclerodattilia e telegectasia), sindrome di Sjogren, sclerodermia, interessamento polmonare da artrite reumatoide, altre.

‡Ipertensione polmonare: PPI, ipertensione polmonare secondaria.

§Altre pre-LAS: ritrapianto per bronchiolite obliterante, bronchiolite obliterante, rigetto acuto dopo trapianto.

||Altre post-LAS: linfangioleiomiomatosi, sindrome di Eisenmenger, emosiderosi polmonare.

**Tabella 7—Sopravvivenza dei candidati a trapianto di polmone stratificati per coorte LAS in lista di attesa a 90, 180 e 360 giorni\***

Variabili	Sopravvivenza a 90 giorni	Sopravvivenza a 180 giorni	Sopravvivenza a 360 giorni
Pre-LAS	0,91 (0,84–0,96)	0,87 (0,79–0,93)	0,85 (0,76–0,91)
Post-LAS	0,91 (0,78–0,97)	0,89 (0,75–0,95)	0,82 (0,68–0,91)
Totali	0,91 (0,85–0,95)	0,88 (0,81–0,93)	0,84 (0,77–0,90)

\*I dati sono presentati come HR (IC del 95%).

estrapolato valori dal 95° percentile per i dati mancanti. Per i dati emodinamici mancanti abbiamo utilizzato valori di pressione sistolica in arteria polmonare, di pressione media in arteria polmonare e di pressione di incuneamento pari rispettivamente a 71 mm Hg, 46 mm Hg e 18 mm Hg. Con questi valori, il LAS mediano nella coorte pre-LAS era pari a 33,77 (RIQ da 32,30 a 36,52) e nella coorte post-LAS era pari a 35,18 (RIQ da 33,01 a 37,51). Con l'analisi della sensibilità, la differenza dei punteggi LAS tra le due coorti rimaneva significativa (test di Kruskal Wallis,  $p = 0,046$ ). Infine, per valutare ulteriormente se ci fossero errori nel nostro calcolo, dovuti all'utilizzo di valori di default, abbiamo comparato il nostro punteggio LAS con quello calcolato dall'UNOS e non si sono osservate differenze statisticamente significative (LAS mediano calcolato da noi 35,04 [RIQ da 33,01 a 37,37] vs LAS mediano calcolato dall'UNOS 34,87 [RIQ da 33,62 a 38,4],  $p = 0,55$ ).

## DISCUSSIONE

I nostri risultati suggeriscono che l'introduzione del sistema LAS abbia portato a significative differenze nelle diagnosi per i pazienti sottoposti al trapianto; tuttavia, non si sono osservati cambiamenti nelle diagnosi in lista. Sia nelle caratteristiche dei pazienti sottoposti a trapianto sia in quelle dei candidati sono state riscontrate poche modificazioni clinicamente significative tra le coorti pre-LAS e post-LAS, anche quando si è effettuata la stratificazione per patologia. Inoltre, abbiamo osservato che i riceventi nella coorte pre-LAS avevano un LAS mediano inferiore a quello dei riceventi post-LAS. Infine, non sono state riscontrate differenze nella sopravvivenza tra le due coorti, anche se gli IC al 95% sono relativamente ampi.

I nostri risultati dimostrano che il sistema LAS ha significativamente aumentato il LAS mediano tra le due coorti pre-LAS e post-LAS. Questo effetto è stato osservato nel caso del numero più elevato di pazienti inseriti in lista per FC e fibrosi polmonare, mentre il numero di pazienti con BPCO in lista è rimasto relativamente costante. Poiché i nostri criteri di immissione in lista non sono stati modificati dopo l'introduzione del LAS,<sup>7</sup> questo significa che un numero maggiore di pazienti con FC e fibrosi polmonare sono stati inviati al nostro centro per il trapianto. Una spiegazione per questa tendenza potrebbe essere che i centri di riferimento che prima del LAS consideravano alcuni malati con FC o con fibrosi polmonare in condizioni troppo scadenti per attendere in lista, ora li sottopongono alla nostra attenzione.

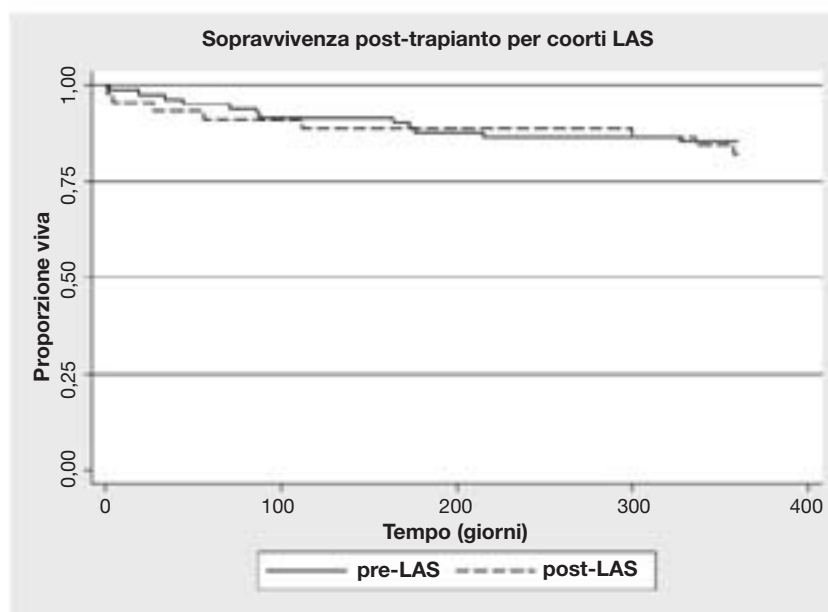


FIGURA 3. Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier calcolata dal momento del trapianto fino a quello del decesso o al termine del follow-up (360° giorno) dei pazienti sottoposti al trapianto 2 anni prima (pre-LAS) e 1 anno dopo (post-LAS) l'introduzione del LAS.

ne poiché un più alto punteggio del LAS può accelerare i tempi per un trapianto.

Inoltre, un aumento del LAS mediano dopo l'introduzione del sistema LAS era associato con una riduzione dei pazienti affetti da BPCO che vengono sottoposti a trapianto, mentre si è verificato un aumento dei trapianti per fibrosi polmonare. Questi risultati rispecchiavano i cambiamenti che si erano osservati a livello nazionale, compresa la riduzione della percentuale di pazienti enfisematosi (dal 60 al 45%) e l'incremento dei pazienti affetti da fibrosi polmonare (dal 12 al 28%).<sup>10</sup> Inoltre, questi risultati sono stati osservati anche in una simulazione<sup>11</sup> tra pazienti in lista di attesa valutati con e senza il sistema LAS. In questo studio, Lingaraju e coll.<sup>11</sup> hanno dimostrato che, se comparato al sistema di allocazione basato sul tempo in lista di attesa, il sistema LAS ha inserito in lista un numero maggiore di pazienti con fibrosi polmonare e un numero minore di pazienti enfisematosi. Poiché i pazienti con fibrosi polmonare hanno un più alto rischio di decesso in lista di attesa rispetto ai pazienti con BPCO, questi risultati suggeriscono che il sistema LAS abbia permesso di aiutare il gruppo di pazienti con la più alta mortalità in lista di attesa mentre attendono di essere sottoposti a trapianto.<sup>2</sup>

Sebbene il ridotto campione di pazienti rappresentasse un limite per determinare differenze significative, abbiamo osservato sopravvivenze simili in lista e dopo il trapianto tra le due coorti LAS. Inoltre, le nostre sopravvivenze rispecchiavano quelle riportate dall'OPTN nel 2004.<sup>3</sup> È interessante l'osservazione di stime di sopravvivenza simili tra le coorti LAS nonostante ci fossero pazienti più gravi inseriti in lista con maggiore frequenza dopo l'implementazione del LAS. Una potenziale spiegazione di ciò è che i pazienti con un più alto grado di severità di malattia hanno meno probabilità di morire in lista perché hanno una maggiore probabilità di essere sottoposti al trapianto. Poiché i pazienti nella coorte post-LAS avevano una sopravvivenza simile dopo il trapianto rispetto alla coorte pre-LAS, la nostra analisi suggerisce che l'esecuzione di trapianto nei pazienti con un LAS più alto e con un grado severo di malattia non presuppone necessariamente un risultato peggiore. Come ulteriore supporto a questa tesi, altri centri hanno riportato una diminuzione nel tasso di mortalità (dal 10 al 3%) dopo l'introduzione del LAS.<sup>12</sup>

Il nostro studio presenta diversi limiti. Anche se abbiamo realizzato questo studio retrospettivo per osservare le modificazioni regionali non influenzate dai cambiamenti nei criteri di allocazione diversi dal LAS, la nostra capacità nel determinare le differenze nella sopravvivenza e nelle caratteristiche tra le varie patologie è limitata dal campione esiguo, dai dati

mancanti nel database UNOS e da un periodo breve di follow-up. Un altro limite è rappresentato dal fatto che, anche se questi dati riportano gli effetti del LAS a livello regionale, rappresentano in effetti i dati di un singolo centro e quindi la generalizzazione potrebbe essere riduttiva. Nonostante questi limiti, i nostri risultati forniscono utili informazioni riguardo l'impatto del LAS sulla sopravvivenza dei pazienti da sottoporre a trapianto di polmone e possono aiutare ad identificare i nuovi sviluppi del modello LAS.

In conclusione, l'introduzione del LAS è stata associata ad una differente distribuzione delle patologie per le quali eseguire il trapianto presso il nostro centro. Anche se i nostri criteri di immissione di lista non sono cambiati, il LAS mediano è aumentato dopo la sua introduzione. Sono necessari ulteriori studi su un campione di pazienti più alto e con un follow-up a lungo termine per determinare il reale impatto sulla sopravvivenza in lista di attesa e dopo il trapianto.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplant report-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:880-892
- 2 Pierson RN III, Barr ML, McCullough KP, et al. Thoracic organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(suppl 9):93-105
- 3 Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network: final rule, 42 CFR-Part 121. *Federal Register*, October 20, 1999; 56649-56661
- 4 Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2006; 6:1212-1227
- 5 Coke M, Edwards LB. Current status of thoracic organ transplantation and allocation in the United States. *Clin Transplant* 2004; 17-26
- 6 Egan TM, Kotloff RM. Pro/con debate: lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time. *Chest* 2005; 128:407-415
- 7 International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998; 66:951-956
- 8 Orens JB, Esteene M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplantation candidates: 2006 update; a consensus report from the Pulmonary Scientific Council for the International Society of Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:745-755
- 9 A guide to calculating the lung allocation score. Available at: [http://www.unos.org/SharedContentDocuments/Calculation\\_Guide.pdf](http://www.unos.org/SharedContentDocuments/Calculation_Guide.pdf). Accessed September 8, 2007.
- 10 Hachem R, Meyers B, Yusef R, et al. Impact of the new lung allocation system in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:S65-S66
- 11 Lingaraju R, Blumenthal NP, Kotloff RM, et al. Effects of lung allocation score on waiting list rankings and transplant procedures. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1167-1170
- 12 McCue JD, Herrington CS, Hertz II, et al. 90 day lung transplant mortality following new organ allocation guidelines. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:S126-S127