

Ai Direttori Generali  
Ai Direttori Sanitari delle Aziende  
Sanitarie dell'Emilia - Romagna  
Al Commissario Straordinario  
Al Direttore Sanitario degli Istituti  
Ortopedici Rizzoli  
Ai Coordinatori Locali  
Ai Responsabili dei Centri Trapianto  
Ai Responsabili delle Banche Tessuti  
dell'Emilia-Romagna

Oggetto: Linee Guida per la valutazione della sicurezza del donatore e degli organi donati

La presente circolare, di cui il documento allegato è parte integrante, reca indicazioni sul complesso delle modalità operative relative alla sicurezza del donatore e degli organi donati per trapianto terapeutico. I contenuti tecnici sono stati sviluppati grazie alla costruttiva collaborazione dei Professionisti coinvolti nelle attività di trapianto di organi e tessuti.

L'obiettivo che l'Assessorato, il Centro Riferimento Trapianti ed i Professionisti coinvolti nelle attività di prelievo e trapianto di organi e tessuti si sono posti nel formulare le Linee Guida, è stato di tendere, in sintonia con i contenuti della bozza di decreto ministeriale in materia di criteri e modalità per la certificazione dell'idoneità degli organi prelevati al trapianto, predisposta in attuazione di quanto previsto all'art. 14, comma 5 legge 1 aprile 1999, n.91, ed in sintonia con le raccomandazioni del Consiglio d'Europa in materia, alla omogeneizzazione e razionalizzazione delle procedure attuate nella fase di valutazione dell'idoneità del donatore ed in quella di prelievo degli organi donati, e tendenti a garantire il massimo livello di sicurezza.

Il contenuto delle Linee Guida va nella direzione di ottimizzare ulteriormente la risposta alla richiesta di salute dei cittadini iscritti in lista d'attesa per trapianto, obiettivo perseguito in questa regione fin dalla promulgazione della legge regionale n. 53 del 1995.

Le Aziende Sanitarie dell'Emilia-Romagna, gli Istituti Ortopedici Rizzoli sono tenuti a garantire, per quanto di competenza, l'applicazione della presente circolare.

Consapevoli oltre che del valore dei contenuti, dell'impegno richiesto alle Aziende, questo Assessorato e il CRT cureranno il monitoraggio dell'andamento di applicazione delle Linee Guida in oggetto impegnandosi in modo particolare nelle attività di coordinamento su tale tema della rete regionale trapianti.

L'Assessore alla Sanità  
(Giovanni Bissoni)

# LINEE GUIDA REGIONALI PER LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEL DONATORE E DEGLI ORGANI DONATI

Centro Riferimento Trapianti  
Regione Emilia - Romagna

## PREMESSE GENERALI ALLA ELABORAZIONE DI UNA CHECK-LIST PER LA SICUREZZA DEL DONATORE E DEGLI ORGANI DONATI

### Introduzione

La presente check list fa seguito a quella elaborata il 20/7/2000. La necessità d'integrazione è conseguente a quanto previsto nella bozza del Decreto Ministeriale relativo alla sicurezza dei donatori e tiene conto delle raccomandazioni del Consiglio d'Europa emanate nel 1997 e nel 2000.

In particolare il Decreto Ministeriale in materia di criteri e modalità per la certificazione dell'idoneità degli organi prelevati per trapianto (Art. 14, Comma 5, Legge 1 Aprile 1999, N° 91), in merito al problema della relazione fra tumori maligni e potenziali donatori recita testualmente:

*“Articolo 9 (Tumori presenti e pregressi nel potenziale donatore d'organo)*

- 1) La presenza di eventuali tumori nel donatore va ricercata con la massima cura, attraverso la raccolta dei dati anamnestici, l'esame obiettivo e, se del caso, l'esecuzione di analisi di laboratorio.*
- 2) Qualora dalla valutazione di idoneità del potenziale donatore emerga la presenza di una neoplasia, è consentito il trapianto degli organi secondo le modalità definite nelle linee guida di cui all'art. 1 comma 4.*
- 3) L'eventuale utilizzazione di donatori i cui dati anamnestici evidenzino un eventuale tumore guarito – atteso che la lunghezza del periodo di tempo senza la sintomatologia clinica riferibile al tumore riduce, ma non annulla il rischio di trasmissione con il trapianto – può essere consentita secondo le modalità definite dalle linee guida di cui all'art. 1 comma 4”.*

Ne consegue che la nuova check-list deve riferirsi al donatore convenzionale a rischio standard, con l'aggiunta di una parte specifica relativa alla possibilità di utilizzare, anche

se “solo per casi urgenti” donatori con anamnesi positiva per tumore maligno con potenzialità metastatizzanti.

### ***Check-list per donatore convenzionale***

Una check-list per la valutazione della sicurezza del donatore di organi ha come finalità quella di identificare una serie di elementi che permettano di definire il profilo specifico di rischio per malattie trasmissibili (Consiglio d'Europa, 2000).

Le malattie infettive ed i tumori maligni con potenzialità metastatica rappresentano le due principali categorie di malattie trasmissibili. Questi ultimi assumono una maggiore rilevanza anche in funzione dell'utilizzo di donatori di età avanzata. Come noto, infatti, l'incidenza di tumori con potenzialità metastatica più o meno rilevante aumenta con l'aumentare dell'età. Sempre nei soggetti anziani, particolarmente importante è il problema rappresentato dalla possibile presenza di lesioni neoplastiche clinicamente latenti. In studi recenti, il rapporto fra tumori clinicamente evidenti e tumori latenti è 50:23 per il polmone, 45:20 per lo stomaco, 40:30 per il colon, 1:40 per la prostata e 15:3 per la mammella. Una capillare revisione della Letteratura, sommata all'esperienza diretta del NITp e dell'AIRT permette di rilevare come i tumori clinicamente silenti che sono stati rinvenuti o durante o dopo il prelievo e l'utilizzo di organi, riguardano i seguenti organi o apparati:

- encefalo
- tiroide
- polmone
- linfonodi
- mammella
- colon
- rene
- utero

## Premesse generali

La riduzione massima del rischio di utilizzare donatori portatori di malattie trasmissibile implica una serie di procedure correlabili alle diverse fasi dell'iter della donazione, anche se il donatore di organi a rischio zero non esiste (Consiglio d'Europa, 1997).

Fase della osservazione: Durante la fase della osservazione è compito del rianimatore raccogliere un'anamnesi accurata, effettuare un esame obiettivo generale, richiedere una serie di esami colturali e sierologici specifici e fare effettuare indagini strumentali mirate. L'anamnesi fisiologica, patologica e familiare deve essere volta a escludere eventuali malattie non diagnosticate che possano incidere sulla qualità degli organi da utilizzare. La fonte, che deve essere sempre specificata, può essere il medico curante oppure parenti e conoscenti del potenziale donatore.

In condizioni ottimali, non facilmente realizzabili, i dati anamnestici dovrebbero comprendere:

- Malattie ereditarie
- Familiarità per neoplasie
- Irregolarità mestruali
- Abitudini di vita a rischio (tossicodipendenza, abitudini sessuali etc.)
- Consumo di alcool e tabacco
- Assunzione di farmaci
- Trasfusioni
- Ricoveri ospedalieri
- Patologie organiche (malattie autoimmuni, diabete, ipertensione etc.)
- Vaccinazioni recenti (in donatori pediatrici)
- Provenienza da zone endemiche per malattie trasmissibili (da effettuare con particolare cura in caso di donatori di recente naturalizzazione)
- Pregresse malattie infettive e neoplastiche

Per queste ultime sarebbe opportuna la disponibilità dei preparati istologici.

L'esame obiettivo clinico e strumentale riveste particolare importanza nel rilevare eventuali malattie trasmissibili sia di natura infettiva che neoplastica. Per le prime sono già standardizzate una serie di valutazioni microbiologiche. Si raccomanda, comunque, il dosaggio di IgM e IgG anti CMV, EBV, Toxoplasma, etc., fondamentali per controllo nel decorso post trapianto. L'infezione TBC attiva è condizione di esclusione organo specifica

e il prelievo di organi da donatori portatori di questo tipo di affezione dovrebbe essere riservato a condizioni di particolare urgenza. Analogamente può essere considerata l'infezione luetica, anche se la trasmissione attraverso organi trapiantati è improbabile. Meno definite appaiono le linee guida per quanto riguarda le patologie neoplastiche ad eccezione dei tumori cerebrali per i quali esistono linee guida condivise. Queste linee guida, che risalgono a oltre 5 anni fa, sono state oggetto di revisione ed aggiornamento da parte di un gruppo di esperti coordinati dal Prof. Felice Giangaspero dell'Università degli studi di Bologna e vengono qui riportate.

#### Gruppi particolari di neoplasie maligne: tumori primitivi intracranici

Le neoplasie del sistema nervoso centrale (CNS) raramente provocano metastasi extraneurali e per questo motivo i portatori di tali tumori vengono in genere considerati idonei come donatori di organi: si pensa che i fattori che contribuiscono a questa bassa incidenza di metastasi siano la presenza della dura madre, di consistenza molto densa, la spessa membrana basale che circonda i vasi sanguigni intracerebrali, l'assenza di un vero sistema linfatico nel cervello, le particolari esigenze metaboliche delle cellule e la limitata sopravvivenza dei pazienti. In realtà i tumori primitivi del CNS metastatizzano nello 0,5-2.3% dei casi per via ematogena, o attraverso i prolungamenti nervosi e il fluido cerebro-spinale. Un aumento del rischio dei tumori del CNS di produrre metastasi è associato ad alcuni fattori: tipo cellulare e grado del tumore (i più comuni sono il glioblastoma degli adulti ed il medulloblastoma dei bambini), durata della malattia, pregressa terapia radiante, uso di deviazioni ventricolo-sistemiche e pregressa craniotomia.

Colquhoun et al. hanno seguito per sette anni 43 (1,3%) donatori con tumori del CNS su 2680 donatori totali. Delle 83 persone che avevano ricevuto organi dai donatori con tumori del CNS (64 da donatori che erano stati sottoposti a craniotomia e 19 da 8 donatori con glioblastoma). Si è verificata la trasmissione del tumore da parte di un solo donatore con glioblastoma. Non è stato riportato nessun altro caso di trasmissione del tumore dagli altri donatori con glioblastoma, ependimoblastoma, astrocitoma, medulloblastoma, oligodendroglioma, glioma del nervo ottico, meningioma, craniofaringioma, neuroblastoma o cordoma. Più recentemente Jonas et al. hanno riportato una casistica in cui il 3,8% dei donatori di fegato (13/142) era portatore di tumori primitivi del CNS. In questa serie vi è stata trasmissione della malattia da parte di uno solo dei 4 donatori morti per glioblastoma;

non si è avuta nessuna trasmissione del tumore da parte degli altri donatori con glioblastoma, meningioma, astrocitoma, angioma, neurocitoma o ependimoma.

Dai pochi dati di cui siamo oggi in possesso, sembra che il 12,5-25% dei pazienti portatori di glioblastoma, possano trasmettere il loro tumore.

La possibilità che i pazienti portatori di tumori del CNS possano donare i propri organi rappresenta un serio problema etico e clinico. Infatti le limitazioni devono essere attentamente valutate a causa della scarsità di organi disponibili. Secondo dati provenienti dagli USA, se si scartassero tutti gli individui con tumori del CNS si negherebbe la possibilità di vivere a circa 47 persone all'anno; queste persone rappresentano lo 0,5% delle liste d'attesa ed il 30% dei pazienti in emergenza (epatite acuta fulminante). Se invece si scartassero solo i pazienti con glioblastoma, rimarrebbero senza trapianto circa 10 persone all'anno.

I dati europei su questo problema sono scarsi, sebbene Detry et al., commentando il lavoro di Jonas, abbiano sottolineato che in quello studio, se si escludeva il caso disastroso del glioblastoma trasmesso con il trapianto di fegato, gli organi prelevati da 13 donatori con tumori del CNS erano stati 20 reni, 13 fegati, 8 cuori, 2 pancreas, 1 rene-pancreas, 1 cuore-polmoni ed 1 polmone singolo. Fra tutti questi riceventi, in un periodo medio di follow-up di 43 mesi, non vi era stata una sola recidiva. Sulla base di queste considerazioni è iniziato un dibattito sull'argomento ed i suggerimenti da parte dei diversi gruppi di studio è che, fino a quando non saremo in possesso di dati più specifici, **portatori di tumori del NSC ad alto grado (grado III e IV) dovrebbero essere considerati "donatori marginali", cioè gli organi di questi donatori possono essere usati, previo consenso informato, per le persone in pericolo di vita in assenza di un trapianto immediato.** Dal gruppo dei donatori marginali dovrebbero però essere esclusi i portatori di neoplasie intracraniche con alta incidenza di metastasi sistemiche spontanee, come il meningioma maligno, l'emangiopericitoma, il cordoma ed i linfomi.

Lo scopo di questa relazione è di offrire una guida pratica ai medici che si occupano di trapianti per valutare la trapiantabilità di organi di pazienti con tumore cerebrale, mentre vengono raccolti i dati nell'Eurotransplant database.

Secondo la recente classificazione WHO 2000 dei tumori cerebrali, per ogni tumore il grado (I, II, III, IV) indica una sorta di scala di malignità. In particolare i tumori a basso grado sono quelli indicati come I e II nella classificazione WHO, mentre quelli ad alto grado sono il III ed il IV.

I dati della letteratura indicano inoltre che la disseminazione sistemica può essere conseguenza di una disseminazione ventricolo-peritoneale, sia nelle neoplasie del CNS ad alto grado che in quelle a basso grado. Per questo motivo **i pazienti con una neoplasia primitiva del CNS di qualsiasi tipo, che abbiano subito una deviazione ventricolo-sistemica, NON devono essere presi in considerazione come donatori di organi.**

**Tumori del CNS di “basso grado” (grado I o II secondo la classificazione WHO) giudicati IDONEI per la donazione di organi**

### **Tumori gliali**

- Astrocitoma diffuso (II)
- Astrocitomi pilocitici (I)
- Xantoastrocitoma pleomorfo (II)
- Astrocitoma subependimale a cellule giganti (I)
- Oligodendroglioma (II)
- Oligoastrocitoma (II)
- Ependimoma (II)
- Ependimoma mixopapillare (I)
- Subependimoma (I)
- Papilloma del plesso coroide (I)
- Glioma coroide del 3° ventricolo (II)

### **Tumori neuronali e neuronali-gliali misti**

- Gangliocitoma (I)
- Gangliocitoma displastico cerebellare
- Astrocitoma/ganglioglioma desmoplastico infantile (I)
- Tumore neuroembrionale desmoplastico (I)
- Ganglioglioma (I)
- Neurocitoma centrale (II)
- Liponeurocitoma cerebellare (II)



## **Meningiomi**

- Meningiomi (meningoteliale, fibroblastico, transizionale, psammomatoso, angiomaso, microcistico, secretorio, linfoplasmacellulare, metaplasico) (I)
- Meningioma atipico
- Meningioma a cellule chiare
- Meningioma coroide

## **Vari**

- Craniofaringiomi (I)
- Emangioblastomi (non associati alla Sindrome di Von Hippel-Lindau) (I)
- Schwannomi dell'acustico (I)
- Pinealocitoma (II)
- Teratoma maturo

**Tumori del SNC ad alto grado (grado III e IV) i cui portatori sono da considerare come “donatori marginali”**

## **Tumori gliali**

- Astrocitoma anaplastico (III)
- Glioblastoma (IV)
- Oligodendroglioma anaplastico (III)
- Oligoastrocitoma anaplastico (III)
- Ependimoma anaplastico (III)
- Carcinoma del plesso coroide (III)
- Gliomatosis cerebri (III)

## **Neoplasie embrionali**

- Pinealoblastoma (IV)
- Medulloblastoma (IV)
- Tumore neuroectodermico primitivo sopratentorio (PNET) (IV)
- Tumore atipico teratoide/rabdoide (IV)
- Medulloepitelioma
- Ependimoblastoma

## **Tumori delle cellule germinali**

- Germinoma
- Carcinoma embrionale
- Tumore del sacco vitellino
- Coriocarcinoma
- Teratoma immaturo
- Teratoma in trasformazione maligna

**Tumori maligni intracranici i cui portatori NON devono essere presi in considerazione per la donazione di organi, a causa dell'alta percentuale di metastasi spontanee extraneurali**

- Meningiomi maligni
- Emangiopericitoma
- Sarcomi meningei
- Cordoma
- Linfomi maligni

In base a quanto citato nell'introduzione, particolarmente accurato deve essere l'esame obiettivo generale finalizzato ad evidenziare la presenza di cicatrici da pregresso intervento chirurgico, linfadenopatie superficiali, lesioni erpetiche e lesioni pigmentate di equivoca interpretazione a carico di cute e mucose.

*“The donor appearance should be documented with respect to the medical and behavioural history, including the signs of obvious medical intervention, scars, skin or mucosal lesions”.* (Consiglio d’Europa, 2000).

All’esame obiettivo deve fare seguito una serie di indagini strumentali la cui importanza è correlabile anche al tipo di donatore in funzione dei rilievi anamnestici del sesso e dell’età. L’ecografia è l’esame strumentale obbligatorio per evidenziare masse neoplastiche in organi parenchimatosi sia superficiali (tiroide, mammella e testicolo), sia profondi (fegato, rene e milza). A questa dovrebbe fare seguito una ecografia di tutti gli organi addominali e pelvici ed un Rx del torace. La relativa sensibilità dell’ecografia addominale e pelvica nel rilevare lesioni nodulari di piccole dimensioni in organi profondi presuppone ulteriori indagini durante le fasi successive dell’iter della donazione. Da rilevare, inoltre, che gli organi sopra-diaframmatici profondi sono difficilmente indagabili con il solo Rx del torace specialmente in pazienti traumatizzati o in rianimazione. L’ecografia degli organi profondi è finalizzata unicamente ad escludere processi patologici in stadio avanzato, grossolanamente evidenti.

Fase chirurgica: Prima di procedere al prelievo degli organi, l’equipe chirurgica deve, attraverso manovre cruente con l’ausilio di esami isto-citopatologici in urgenza, chiarire tutti i quesiti che si sono presentati durante il periodo di osservazione e durante l’esame obiettivo (masse tiroidee, lesioni pigmentate, linfadenopatie superficiali). Particolare riguardo necessitano le lesioni nodulari della mammella. In caso di anamnesi positiva per familiarità per carcinoma mammario è indispensabile l’esame istologico in urgenza di tutte le lesioni nodulari sospette all’esame obiettivo ed a quello ecografico. Nella fase di prelievo, la cavità toracica deve essere sempre indagata indipendentemente dal prelievo di organi toracici.

*“During the organ retrieval process surgeons should examine all solid organs and all other parts of the body they have access to, in order to look for malignancies or abnormally large lymphadenopathies”* (Consiglio d’Europa, 1997).

L’attenzione deve essere rivolta a evidenziare:

- versamenti pleuro-pericardici
- masse mediastiniche
- linfadenopatie solitarie o multiple ilari e mediastiniche
- ispessimenti circoscritti della pleura e del pericardio

In tutti questi casi e’ indispensabile un esame cito-istologico in urgenza.

Un problema a parte è quello dei carcinomi latenti del polmone a localizzazione diversa da quella sub-pleurica, dove il coinvolgimento pleurico permette un sospetto macroscopico. L'evidenziazione di tumori polmonari latenti può essere fatta solo con l'identificazione e l'esame istologico in urgenza di tutte le lesioni nodulari intraparenchimali. Ne consegue che il chirurgo deve effettuare un'accurata palpazione dei polmoni e richiedere l'esame istologico in urgenza di eventuali lesioni nodulari, anche per escludere eventuali focolai di TBC attiva.

Nella fase di prelievo degli organi addominali valgono in parte gli accorgimenti utilizzati per le cavità diaframmatiche. In particolare devono essere indagati con esami istocitopatologici in urgenza, versamenti, masse addominali, linfadenopatie solitarie o multiple, ispessimenti localizzati dei rivestimenti sierosi (glissoniana, perisplenio, sierosa peritoneale). Particolari accorgimenti devono essere adottati per gli organi parenchimatosi e gli organi cavi.

*"If a suspicious nodule or lymphadenopathy of malignancy is found while retrieving, biopsy must be made and examined in a prompt frozen section before any organ can be transplanted. The results of the histological examination could be available within 30 minutes or 1 hour". (Consiglio d'Europa, 1997).*

Per i primi sarebbe opportuna la ripetizione di un controllo ecografico ad addome aperto a carico della milza, soprattutto se di dimensioni aumentate, del fegato dei reni, surreni e del pancreas. L'esame ecografico in questo caso ha una sensibilità molto più elevata nei confronti di lesioni di piccole dimensioni rispetto a quello eseguito durante il periodo di osservazione.

***"Intraoperative ultrasound would be advisable to locate hidden tumors when the macroscopic examination shows abnormal findings. Obviously, neither test can detect small metastasis or micrometastasis". (Consiglio d'Europa, 1997).***

Le ovaie possono presentare sulla superficie piccole escrescenze papillari come unica manifestazione di carcinomi particolarmente aggressivi. Le patologie degli organi cavi, stomaco, intestino, utero e vescica implicano problematiche diverse. Normalmente le lesioni neoplastiche maligne di utero e vescica si accompagnano a sintomi clinici precoci rilevabili da una anamnesi accurata. Al contrario, per stomaco, tenue e colon spesso mancano sintomi precoci, e carcinomi particolarmente aggressivi possono manifestarsi con masse di piccole dimensioni che si accrescono prevalentemente a carico della parete con crescita endoluminale irrilevante. In tutti questi casi una palpazione accurata, l'osservazione attenta della superficie sierosa spesso macroscopicamente alterata negli

stadi avanzati delle neoplasie, e l'ausilio di una ecografia ad addome aperto possono ridurre il rischio di non evidenziare neoplasie maligne.

**Centro Riferimento Trapianti  
Regione Emilia - Romagna**

**Check-list per la valutazione della sicurezza del donatore di organi**

**Parte di competenza del rianimatore**

Ospedale:

Donatore:

Data di nascita:

Data prelievo:

Inizio prelievo ore:

Fine prelievo ore:

**Anamnesi**

Situazioni a rischio per  
malattie trasmissibili?

Se sì, specificare: \_\_\_\_\_

*“The donor appearance should be documented with respect to the medical and behavioural history, including the signs of obvious medical intervention, scars, skin or mucosal lesions.” (Consiglio d’Europa, 2000).*

**L’Esame obiettivo generale ha portato a rilevare**

Lesioni pigmentate

cutanee o mucose

Si

No

Linfoadenopatie superficiali

Si

No

Cicatrici riferibili a pregressi  
interventi chirurgici non chiariti  
dai dati anamnestici

Si

No

Lesioni erpetiche

Si

No

Se sì, specificare: \_\_\_\_\_

**Valutazione microbiologica:**

Gli esami colturali eseguiti  non hanno  hanno  sono in corso  
evidenziato agenti patogeni potenzialmente trasmissibili

Se positivi, specificare: \_\_\_\_\_

**Valutazione sierologica obbligatoria:**

HIV	positivo ( )	negativo ( )
HBsAg	positivo ( )	negativo ( )
HCV	positivo ( )	negativo ( )
VDRL	positivo ( )	negativo ( )

**Valutazioni d'urgenza in tutti i donatori RER (programma regionale sicurezza)**

(eseguibili 24/24 ore presso l'Istituto di Microbiologia del S. Orsola di Bologna, responsabile Prof. Ssa M. P. Landini):

HIVp24	positivo ( )	negativo ( )
HBV anticore	positivo ( )	negativo ( )

**Valutazioni d'urgenza, su indicazione clinica (programma regionale sicurezza)**

(eseguibili 24/24 ore presso il Laboratorio Centralizzato del S. Orsola di Bologna, responsabile Dr. ssa P. Boni):

PSA (verificare eventuale assunzione di finasteride)      positivo ( )    negativo ( )

HβHCG (su urine)      positivo ( )    negativo ( )

Altro (in funzione della patologia del donatore) \_\_\_\_\_

Specificare: \_\_\_\_\_

**Valutazioni strumentali: (Consiglio d'Europa, 1997)**

Su indicazione clinica, indagini ecografiche aggiuntive:

Tiroide                      eseguito ( )    non eseguito ( )                      positivo ( )    negativo ( )

Mammella                  eseguito ( )    non eseguito ( )                      positivo ( )    negativo ( )

(obbligatorio in donatrici con familiarità per carcinoma mammario)

Testicolo                  eseguito ( )    non eseguito ( )                      positivo ( )    negativo ( )

Organi pelvici            eseguito ( )    non eseguito ( )                      positivo ( )    negativo ( )

Note: \_\_\_\_\_

*Firma del rianimatore:* \_\_\_\_\_

**Parte di competenza della equipe chirurgica:**

- Accertamento della natura di lesioni sospette evidenziate dal rianimatore:

Lesioni pigmentate                      eseguito ( )                      assenti ( )

Noduli tiroidei                              eseguito ( )                      assenti ( )

Noduli mammari                              eseguito ( )                      assenti ( )

Masse testicolari                            eseguito ( )                      assenti ( )

Se presenti, specificare: \_\_\_\_\_

- Fase di prelievo I

Esplorazione della cavità pleuro-pericardica e del mediastino anteriore (da effettuarsi indipendentemente dal prelievo di organi toracici). Eseguita ( ) Non eseguita ( )

Versamenti pleuro-pericardici Presenti ( ) Assenti ( )  
(Devono essere cospicui e con le caratteristiche del versamento neoplastico, cioè non limpidi, vischiosi o ematici)

Masse mediastiniche Presenti ( ) Assenti ( )

Linfoadenopatie ilari e mediastiniche Presenti ( ) Assenti ( )

Ispessimenti circoscritti della pleura e del pericardio Presenti ( ) Assenti ( )

Lesioni nodulari polmonari evidenziate alla palpazione Presenti ( ) Assenti ( )

Se presenti, esame istocitopatologico in urgenza:

Esito: \_\_\_\_\_

- Fase di prelievo II

Esplorazione della cavità addominale e pelvica Eseguita ( )

Versamenti addominali Presenti ( ) Assenti ( )

Masse addominali Presenti ( ) Assenti ( )

Linfoadenopatie Presenti ( ) Assenti ( )

Ispessimenti localizzati dei rivestimenti sierosi Presenti ( ) Assenti ( )

(glissoniana, perisplenio, sierosa peritoneale)

Specificare: \_\_\_\_\_

Controllo ecografico ad addome aperto (solo in casi particolari concordati):

Fegato eseguito ( ) non eseguito ( )

Pancreas eseguito ( ) non eseguito ( )



Reni e surreni	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Milza	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Ovaia	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Prostata	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Vescica	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Utero	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Palpazione visceri cavi	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Stomaco	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Tenue	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Colon	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )
Appendice	<input type="checkbox"/> eseguito ( )	<input type="checkbox"/> non eseguito ( )

Esame istocitopatologico in urgenza, se indicato:

Esito: \_\_\_\_\_

Note:

\_\_\_\_\_

Verrà eseguita autopsia            (SI)    (NO)

Valutazione conclusiva

Donatore a rischio standard             Donatore a rischio aumentato

Note \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*Firma dei chirurghi prelevatori:*

\_\_\_\_\_

- Fase di prelievo III

## **PRELIEVO DEI RENI**

***-- I reni vengono sempre prelevati con tutta la capsula adiposa***

Il prelievo può anche essere fatto in blocco separando successivamente i due reni al banco. Tuttavia, **la tecnica raccomandabile è quella del prelievo separato dei due reni secondo lo schema seguente:**

- A) **Sezione della vena del rene sinistro alla sua origine dalla cava senza patch.**
- B) **Sezione trasversa della vena cava sopra e sotto le vene renali** in modo tale che la cava rimanga in continuità con la vena renale destra, come si è già detto, per una eventuale plastica di allungamento.
- C) **Prelievo delle arterie: è importante dividere longitudinalmente l'aorta a partire dal punto in cui essa è stata incannulata a valle dell'origine delle arterie renali,** in modo che ciascuno dei due reni abbia con se tutta la lunghezza della parete laterale del vaso per rendere possibile, **nella preparazione del rene al banco, che verrà fatta dalla equipe che farà il trapianto, il riconoscimento e il rispetto di eventuali arterie polari** che siano sfuggite all'ispezione precedente, conservando anche un patch aortico all'origine dei vasi.
- D) **Prelievo degli ureteri: gli ureteri devono essere scheletrizzati il minimo indispensabile tenendosi se possibile ad almeno 2-3 cm di distanza dal loro margine. Se parte della dissezione avviene a cuore battente non deve mai essere utilizzato il bisturi elettrico in loro vicinanza (è preferibile lasciarli sanguinare perché si tratta di perdite modeste) e nell'eseguire il loro isolamento non si devono esercitare su di essi trazioni di alcun genere poiché la vascolarizzazione dell'uretere è soprattutto sottomucosa la trazione eccessiva causa più danni della dissezione ravvicinata.**

La sezione deve essere effettuata il più distalmente possibile e comunque non sopra l'incrocio con le arterie iliache. **È particolarmente utile sezionare gli ureteri oltre questo limite se il donatore è di piccole dimensioni.**

**-- Perfusioni al banco dei reni prelevati e separati : si effettua un lavaggio al banco con almeno 500 cc di liquido di conservazione freddo per ogni rene. La perfusione deve essere fatta personalmente dall'operatore o sotto il suo diretto controllo a caduta e senza utilizzare lacci attorno alla arteria renale e con lo stesso liquido utilizzato per la perfusione in situ: il metodo più sicuro ed atraumatico è quello di mantenere la cannula in posizione con una delicata digitopressione. Piccoli traumi sulla arteria si traducono in stenosi della stessa dopo il trapianto. **L'operatore deve osservare la velocità e la regolarità del lavaggio e segnalare eventuali difficoltà o ostacoli.** L'operatore è altresì tenuto durante questo tempo a:**

- A) togliere la capsula adiposa dal rene fino all'ilo, che verrà viceversa preparato da chi trapianterà i reni
- B) ispezionare e palpare tutta la superficie dell'organo ed eseguire biopsie su eventuali neoformazioni sospette

**-- *Biopsia del parenchima renale per valutare le idoneità o meno degli organi.* Nei donatori anziani o ipertesi, e comunque nei casi in cui viene richiesta dalla équipe di trapianto, occorre eseguire un prelievo di parenchima renale per permettere una valutazione istologica della qualità dell'organo,**

**Le tecniche possibili sono molteplici ma i chirurghi della regione hanno concordato che quella che sembra preferibile per la sua semplicità e per l'alto numero di glomeruli che riesce invariabilmente ad ottenere è la seguente:**

**Con un bisturi libero a punta piccola acuta o arrotondata si può sezionare ed asportare una piccola asola di parenchima renale superficiale (circa 2 cm di lunghezza per 0,5 cm di larghezza e 0,5 di profondità) sempre in corrispondenza dell'apice del polo inferiore e in direzione latero mediale. L'emostasi dell'area è compito del chirurgo che effettuerà il trapianto.**

È importantissimo che venga inviata all'anatomo-patologo una quantità sufficiente di tessuto corticale renale poiché, sempre più spesso, la decisione di utilizzare o meno i reni è demandata alla biopsia e se il tessuto prelevato è insufficiente occorre ripetere il prelievo biotico generalmente a metà della notte con notevoli disagi e perdite di tempo per gli anatomo-patologi, tecnici e medici, che devono decidere sulla idoneità dei reni da trapiantare e con notevole allungamento dei tempi di ischemia fredda del trapianto perciò

è preferibile ripetere la biopsia (ovvero allargare il prelievo nella stessa sede) piuttosto che rischiare di inviare un frustolo renale insufficiente.

Il campione immerso nel fissativo di Serra deve essere inviato all'Unità Operativa di Anatomia Patologica dell'Ospedale S. Orsola di Bologna (tel. 051 – 6364546 )

**-- Confezionamento dei sacchetti sterili destinati a contenere i reni durante il trasporto e loro spedizione.** (3 sacchetti uno dentro l'altro)

**Vengono confezionati i sacchetti per la spedizione dei reni e di tale procedura è diretto responsabile il chirurgo che ha prelevato i reni.**

- A) **In un primo sacchetto** viene introdotto il rene durante la perfusione al banco. L'organo rimarrà immerso nel liquido effluente che avrà un tenue colorito roseo per il sangue che si mescola al liquido. **Deve esserci circa mezzo litro di liquido di lavaggio e conservazione in questo primo sacchetto (non aggiungere altri liquidi e non porre assolutamente ghiaccio a diretto contatto con il parenchima renale)**
- B) **Nel secondo sacchetto vanno il primo sacchetto chiuso ermeticamente, soluzione fisiologica e ghiaccio sterile** (almeno due sacche da 500 cc.). Anche questo sacchetto va chiuso ermeticamente.
- C) **Nel terzo sacchetto vanno posti i primi due. È il sacchetto che garantisce la sterilità.** (Questo sacchetto può a sua volta essere avvolto o meno in un telo verde non sterile da sala operatoria).

Il rene così confezionato va posto in un contenitore termico di adeguate dimensioni, uno per ciascun rene, poiché i due reni possono andare ad equipie differenti, e ricoperto da ghiaccio non sterile assieme ad un prelievo di milza e/o linfonodi in soluzione fisiologica contenuti in un recipiente non necessariamente sterile ma obbligatoriamente munito di etichetta con Nome e Cognome del donatore.

All'esterno della confezione di ciascun rene vanno attaccati saldamente

- **Cognome e Nome del donatore**
- **La scritta RENE DESTRO o RENE SINISTRO**

- **Il Necrokidney, ovvero un Modulo (allegato) che va compilato dal chirurgo che ha prelevato i reni e che riassume le caratteristiche dell'organo da trapiantare ed è di estrema utilità per il chirurgo che deve effettuare il trapianto.**

### ***Check list per donatore con anamnesi positiva per tumore maligno con potenzialità metastatiche***

Questa possibilità, offerta dalla bozza del Decreto Ministeriale, può certamente contribuire ad aumentare la possibilità di utilizzare organi "salvavita" in percentuale più rilevante, ma implica una serie di problematiche scientifiche, cliniche e medico-legali di non facile soluzione.

#### Brevi premesse scientifiche

Prendendo spunto dal testo del Decreto Ministeriale (Articolo 14, comma 5 Legge 1° Aprile 1999, n° 91), appare opportuno puntualizzare il problema relativo alle c.d. "dormant cells" e quello che attualmente la scienza e la pratica clinica mettono a disposizione per il relativo controllo.

#### **"DORMANT CELLS"**

Le metastasi tumorali rappresentano la maggior causa di mortalità nei pazienti affetti da neoplasia. Al momento della diagnosi di tumore primario però solo in una minoranza dei pazienti tali lesioni sono identificabili. I tumori secondari possono infatti rimanere clinicamente asintomatici e non rilevabili per mesi o addirittura per anni dalla loro prima manifestazione, per poi ripresentarsi anche dopo trattamenti oncologici o dopo la rimozione del tumore primario avvenuti con successo.

In numerosi studi clinici è stato dimostrato una ripresa della malattia dopo lunghi intervalli di tempo in pazienti affetti da diverse neoplasie maligne che comprendono melanoma [1], retinoblastoma [2], tumore della mammella [3,4], tumore del polmone NSCLC [5], neuroblastoma [6], pineocitoma [7], timoma [8], tumore del colon [9], tumore dell'ovaio [10].

Questi dati supporterebbero l'ipotesi dell'esistenza di uno stato di sonno o quiescenza del tumore (dormant cells), definito come quello in cui le cellule tumorali persistono in un

ospite clinicamente normale, per un periodo prolungato, con nessun incremento o con soltanto un minimo incremento della dimensione del tumore ( $\leq 1-2$  mm di diametro). Una limitazione della capacità di espansione del tumore è infatti una caratteristica fondamentale del tumore convenzionale. Tali cellule dormant possono esistere come cellule singole o come piccoli gruppi di cellule (micrometastasi dormant) e sono una conseguenza dell'inefficienza del processo metastatico. Tale processo infatti è per fortuna un processo inefficiente, in quanto, come dimostrato da studi sperimentali, solo circa lo 0.01% delle cellule tumorali rilasciate in circolo sono in grado di sviluppare metastasi. Studi eseguiti su modelli animali per indagare la progressione metastatica nel fegato e nel polmone [11,12] mostrano che gli steps meno efficienti non sono quelli più precoci, (che prevedono la sopravvivenza in circolo, arresto e fuoriuscita dai vasi delle cellule neoplastiche) ma quelli più tardivi che riguardano il fallimento nell'inizio della crescita delle cellule solitarie e l'impossibilità delle micrometastasi precoci a continuare a crescere e a diventare tumori macroscopici. Tali micrometastasi dormant sono però costituite da cellule vitali, che sono in grado di esprimere il loro potenziale tumorigenico anche dopo lunghi intervalli di tempo e pongono il paziente ad un continuo rischio di recidive.

Per quanto riguarda la collocazione delle metastasi (incluse quelle che andranno incontro a dormancy) le cellule tumorali sono portate nei siti secondari sia guidate da meccanismi circolatori, sia da una particolare configurazione presente sulle membrane cellulari che determinano l'"homing" e il riconoscimento di un microambiente compatibile. Studi sullo sviluppo di metastasi polmonari [12] hanno dimostrato che la distribuzione iniziale di cellule tumorali solitarie o di piccoli foci multicellulari si presenta uniforme e random all'interno del polmone, dalla superficie alle strutture interne, mentre la metastasi che inizia la sua progressione presenta una crescita del tumore preferenziale in determinati siti, ed esattamente nelle immediate adiacenze ai vasi venosi e arteriosi e vicino alla superficie pleurica.

Poco comunque è noto riguardo ai meccanismi cellulari e molecolari che controllano le cellule tumorali maligne durante la quiescenza. Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare questo importante fenomeno inclusi effetti ormonali, immunitari e di regolazione del ciclo cellulare, e probabilmente numerose e concomitanti sono le cause coinvolte nella induzione e nel mantenimento della dormancy.

Una prima spiegazione a favore dell'insaturarsi della situazione di dormant cells sarebbe da imputare ad un meccanismo di protezione dalle difese dell'ospite che le cellule tumorali cercano di ottenere o impiantandosi in un sito isolato o assumendo una configurazione

resistente tipo spora [3]. In questo stato le cellule dormienti ricoperte di tessuto connettivo (fibrina) rimangono in stato  $G_0$  in cui non avviene sintesi di DNA de novo ma solo una trascrizione di RNA limitata alla produzione delle proteine necessarie per il mantenimento delle funzioni vegetative che sostengono la vitalità cellulare.

Più di recente, l'idea che le cellule tumorali dormienti si trovino in uno stato di prolungata fase  $G_0$  senza divisione cellulare, sembra dover essere modificata in vista degli esperimenti effettuati su modelli animali dal gruppo del Prof. Folkman [13]. Da questi studi, l'indice di proliferazione cellulare misurato in metastasi in fase di crescita e in quelle dormanti non differiva in modo significativo, al contrario le cellule tumorali delle micrometastasi dormanti esprimevano un indice apoptotico più elevato. La ragione quindi per cui tali tumori quiescenti non aumentavano in dimensioni sarebbe da imputare ad un bilancio tra proliferazione e morte cellulare programmata e, secondo questi autori questo bilancio critico sarebbe legato allo stato angiogenetico; inibitori dell'angiogenesi controllerebbero la crescita metastatica indirettamente aumentando l'apoptosi nelle cellule tumorali.

Sicuramente un ruolo importante nel contenere la crescita maligna è da attribuire infine al sistema immunitario; persone immunocompromesse hanno un aumentato rischio di sviluppare certi tipi di tumori; inoltre le neoplasie oltre ad essere più frequenti presentano anche caratteristiche particolari come una maggiore aggressività, localizzazioni inusuali, resistenze ai trattamenti [14]. Il ruolo maggiore nell'induzione della dormancy sembra attribuibile all'immunità umorale come riportato in numerosi lavori effettuati sul modello murino (BCL<sub>1</sub>) [15], ma più di recente è emerso anche il ruolo delle cellule T CD8 positive [16].

Ipotizzati i meccanismi che inducono uno stato di quiescenza, si può capire come questo sottile equilibrio tra ospite e tumore possa venire turbato da cambiamenti che avvengono sia all'interno del tumore stesso o nel microambiente e che portino ad una riattivazione di tali cellule. Quindi micrometastasi possono uscire dallo stato di dormant cells perché emergono varianti genetiche non suscettibili alla sorveglianza del sistema immunitario [15], perché si assiste ad uno switching del fenotipo cellulare verso un fenotipo angiogenico o perché dopo la rimozione del tumore primario si assiste ad una scomparsa degli inibitori dell'angiogenesi circolanti [13] o ad un aumento dei fattori di crescita stimolati la proliferazione [17].

Infine anche lo stato di salute dell'ospite è importante; molti casi clinici di ritorno di malattia dopo una fase di quiescenza si sono infatti verificati in pazienti con un precedente

trattamento con farmaci particolari o **per una sopraggiunta situazione di immunosoppressione ( per esempio nei trapiantati d'organo) [5]**, inoltre lo stesso avanzare dell'età potrebbe rendere l'individuo più vulnerabile alle infezioni e ad altri agenti in grado di stimolare una proliferazione cellulare.

Grandi sforzi si stanno compiendo nei laboratori di ricerca sia clinica che di base, per capire i meccanismi molecolari implicati nel fenomeno della dormancy tumorale; riuscire infatti ad identificare e caratterizzare le cellule tumorali isolate sarebbe utile per attuare un monitoraggio molecolare del paziente per la stima della prognosi e per permettere la creazione di nuovi agenti terapeutici, o per accertare la definitiva guarigione da una neoplasia maligna [18].

### **Proposte operative**

L'unica procedura per una quantizzazione del profilo specifico di rischio in un donatore con anamnesi positiva per tumore maligno appare, a nostro avviso, quella finalizzata alla identificazione delle cellule tumorali circolanti (CTCs) prima di procedere al prelievo degli organi. La correlazione fra la presenza di cellule tumorali circolanti (CTCs) e lo sviluppo di metastasi era già stata descritta nel 1869 da Ashworth ed è stata oggetto di interesse anche negli anni attorno al 1950 (Engell, 1955), con scarsi risultati dato il numero esiguo di CTCs. In seguito, con l'avvento dell'immunoistochimica questa metodica è stata nuovamente presa in esame, ma è stato soprattutto per merito della PCR, che permette di amplificare la risposta fino all'identificazione di 1 cellula tumorale su  $10^{6-7}$  cellule, cioè di 1-10 cellule/1 ml di sangue, che gli studiosi si sono di nuovo interessati alla determinazione delle CTCs (Ghossein, 1999).

Sono stati infatti selezionati diversi markers in base alla loro specificità nei confronti di partitolari organi e tessuti:

#### Tipi di tumore

Mammella

Melanoma

Gastrointestinali

Epatocarcinomi

Polmone

Vescica

#### Target molecolari

EGF-R, CEA, CK 19

Tyrosinase, MART1

EGF-R, CEA, CK 20

AFP, Albumina

CEA, EGF-R, CK 19

PSA, PSMA, PTI-1



Tiroide	TGB, TPO
Cervice uterina	HPV E6-E7
Neuroendocrini	PGP 9.5, Tyrosine hydroxylase
Testicolo	B-HCG

L'identificazione delle CTCs rappresenta quindi un ulteriore parametro per valutare l'idoneità del donatore; ad esempio nel caso di pazienti clinicamente guariti da una neoplasia maligna è possibile testare il sangue del donatore con i markers specifici per tale neoplasia, mentre in caso di donatori anziani con possibili tumori clinicamente non evidenti, il test viene effettuato con i markers delle neoplasie più frequenti (polmone, vescica, mammella, colon).

L'impiego della metodica di RT-PCR richiede solo un prelievo di 10 ml di sangue dal donatore e fornisce la risposta nel giro di 6-7 ore.

Presso l'U.O. di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica (S. Orsola – Bologna, Prof. W. F. Grigioni) è operativa la possibilità di valutare, sul sangue dei potenziali donatori con anamnesi positiva per patologia tumorale, la presenza di cellule tumorali circolanti.

## **ALLEGATO**

**Istruzioni operative per l'accesso all'U.O. di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica (S. Orsola – Bologna, Prof. W.F. Grigioni) per la valutazione della sicurezza del donatore di organi e per la idoneità degli organi da trapiantare**

L'Unità Operativa è sita presso l'Istituto Oncologico "F. Addarii" del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Il Servizio di pronta disponibilità è attivo 24 ore su 24 e prevede la presenza di almeno un Patologo ed un Tecnico.

Durante le ore diurne (8-18) dei giorni feriali è possibile l'accesso diretto al Servizio ai seguenti recapiti:

Tel: 0516364546

Fax: 0516364403

e-mail: grigioni@med.unibo.it

Durante le ore notturne, prefestivi e festivi, il personale della U.O. è reperibile tramite il Centro di Riferimento Trapianti che possiede tutti i recapiti telefonici e i turni di reperibilità di Patologi e Tecnici.

Il servizio di pronta disponibilità è continuo anche se, quando possibile, è auspicabile un congruo preavviso.

Presso l'U.O. è attivo anche un servizio di citopatologia estemporaneo per la ricerca di cellule neoplastiche in liquidi, versamenti e citoaspirati.

**Nel caso in cui venga richiesta la sua consulenza il Patologo può recarsi presso la sede del prelievo.**

In caso di invio di materiale biologico all'U.O. tramite vettori, devono essere rispettate rigidamente le seguenti modalità:

- Tutto il materiale biologico, eccetto le biopsie renali, deve essere inviato **A FRESCO** (non fissato in formalina o altri fissativi) o in **SOLUZIONE FISIOLÓGICA**
- Solamente le biopsie renali devono essere inviate in **FISSATIVO DI SERRA** (disponibile presso l'U.O. o presso il Centro Riferimento Trapianti). Il frammento bioptico, per essere rappresentativo, deve contenere sostanza corticale ed almeno 20-25 glomeruli.
- Tutte le lesioni sospette devono essere inviate **IN TOTO** e, se possibile, è consigliato l'invio dell'intero organo.
- Liquidi e versamenti devono essere inviati **NON FISSATI**, materiale da agoaspirazione deve essere strisciato e fissato con citospray.
- **TUTTO IL MATERIALE BIOLOGICO DEVE PERVENIRE TEMPESTIVAMENTE.**

Orientativamente i tempi di risposta dal momento della ricezione del materiale biologico da esaminare variano da:

- 10' (esame al congelatore)
- 20' (esame citopatologico in urgenza)
- 2-3h (esami di piccoli frammenti biotici che richiedono processazione istologica ed aggiunta di colorazioni speciali).

Il personale dell'U.O. e' disponibile telefonicamente per qualsiasi chiarimento o consulenza riguardante la problematica del prelievo.

#### BIBLIOGRAFIA CHECK-LIST

- 1) Colquhoun SD et al.: Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. (1994), *Transplantation*; 57:970-974.
- 2) Detry O, Bonnet P, Honoré P, Meurisse M and Jacquet N.:What is the risk of transferral of an undetected neoplasm during organ transplantation? (1997), *Transplantation Proc.*; 29:2410-2411.
- 3) Detry O, Honoré P, Meurisse M, Bonnet P and Jacquet N.: Malignancy transplantation with graft: do patients with primary central nervous system tumors have to be excluded from the donor pool?. (1997), *Transpl. Int.*; 10:83-84.
- 4) Franck S et al.: Transmission of glioblastoma puntiforme through liver transplantation. (1998), *Lancet*; 352:31.
- 5) Gottesdiener KM.: Transplanted infections: donor to host transmission with the allograft. (1989), *Annals of Internal Medicine*; 110:1001-1016.
- 6) Healey PJ, Davie CL.: Transmission of tumours by transplantation. (1998), *Lancet*; 352:2-3.
- 7) Jonas S et al.: Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. (1996), *Transpl. Int.*; 9:426-429.
- 8) Kleihues and WK Cavane (eds) (2000): *Pathology & Genetic Tumours of the nervous system P.*, IARC Lyon.
- 9) Penn I.: Malignancy in transplanted organs.(1993), *Transpl. Int.*; 6:1-3.
- 10) Penn I.: Transmission of cancer from organ donors. (1995), *Nefrologia*;15(3):205-213.
- 11) Penn I.: Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. (1997), *Annals of Transplantation*; 2(4):14-15.
- 12) Penn I.: Transmission of cancer from organ donors. (1997), *Annals of Transplantation*; 2(4):7-12.
- 13) Penn I.: Overview of the problem of cancer in organ transplant recipients.(1997), *Annals of Transplantation*; 2(4):5-6.
- 14) Salvadori M and Zanazzi M.: Le neoplasie nei pazienti con trapianto renale. (2000), *Trapianti 2000*; 4:29-37.
- 15) Sells RA.: Informed consent from recipients of marginal donor organs. (1999), *Transplantation Proc.*; 31:1324-1325.
- 16) Soifer BE and Gelb AW: The multiple organ donor: identification and management. (1989), *Annals of Internal Medicine*; 110:814-823

- 17) Transplant Newsletter: International figures on organ donation and transplantation activities 1993-1996. Agreements of the select Committee of experts on the organisational aspects of cooperation in organ transplantation. Raphael Matesanz & Blanca Miranda Eds, Aula Médica, Madrid, 1997.
- 18) Veatch RM.: Routine inquiry about organ donation. An alternative to presumed consent". (1991) N.Engl. J.Med.; 325 (17): 1246-1249.
- 19) Veatch R.M.: Routine inquiry about organ donation. An alternative to presumed consent" (1991) N. Engl. J. Med. ; 325 (17): 1246-1249.

#### BIBLIOGRAFIA CTCs

- 1) Alexander JW, Vaughan Wk and Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation: the older and younger donors. Transplantation Proceedings 1991; 23(1):905.
- 2) Ashworth TR. A case of cancer in which similar to thos in the tumours were seen in the blood after death. Australian Med J 1869; 14:146.
- 3) Balducci and Lyman GH. Cancer in the elderly. Epidemiologic anc clinical implications. Clinics in Geriatric Med 1997; 13(1):1.
- 4) Engell HC. Cancer cells in circulating blood. Acta Chir Scand 1955; suppl : 201.
- 5) Ghossein RA, Bhattacharya S and Rosai J. Molecular detection of micrometastasis and circulating tumor cells in solid tumors. Clinical cancer Research 1999; 5:1950.
- 6) Hoffnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK et al. Donor age and outcome of liver transplantation. Hepathology 1996; 24(1):89.
- 7) Imaida K, Hasegava R, Kato T et al. Clinicopathological analysis on cancers on autopsy cases in a geriatric hospital. Clinical Pathology International 1997; 47:293.
- 8) Jacobbi LM, McBride VA, Etheridge EE et al. The risk, benefits and costs of expanding donors criteria. Transplantation 1995; 60(12): 1941.
- 9) Karpinski J, Lajoie G, Cattran D et al. Outcome of kidney transplantation from high-donors is determined by both structure and function. Transplantation 1999; 67(8): 1162.
- 10) Mazziotti A, Cescon M, Grazi GL et al. Successful liver transplantation using an 87 year-old donor. Hepato-Gastroenterology 1999; 46:1819.
- 11) Penn I. Overview of the problem of cancer in organ transplant recipients. Annals of Transplantation 1997; 2(4):5.
- 12) Transplant Newsletter. International figures on organ donation and transplantation activities 1993-1996. Agreement of select Committee of experts on the organisational aspects of cooperation in organ transplantation. Raphael Matesanz & Blanca Miranda Eds. 1997, Aula Medica, Madrid.
- 13) Wall WJ. Age and liver donation. Liver

#### BIBLIOGRAFIA DORMANT CELLS

- 1) Crowley N.J., Seigler H.F. Relationship between disease-free interval and survival in patients with recurrent melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:1303-1308.

- 2) Eagle R.C., Shields J.A., Donoso L., Milner R.S. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocytoma variant. *Ophthalmology* 1989, 96(9):1389-1395.
- 3) Meltzer A. Dormancy and breast cancer. *J Surg Oncol* 1990, 43:181-188.
- 4) Demicheli R., Abbattista A., Miceli r., Valagussa P., Bonadonna G. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat* 1996, 41(2):177-185.
- 5) Stewart T.H.M., Hollinshead A.C., Raman S. Tumor dormancy: initiation, maintenance and termination in animals and humans. *Can J Surg* 1991, 34(4):321-325.
- 6) Mir R., Phillips SL., Schwartz G., Mathur R., Khan LB., Metastatic neuroblastoma after 52 years of dormancy. *Cancer* 1987, 60(10):2510-2514.
- 7) Ito T., Takahashi H., Ikuta F., Sato H. Metastatic pineocytoma of the spinal cord after long-term dormancy. *Pathol Int* 1994, 44(12):860-864.
- 8) Masunaga A., Sugawara I., Yoshitake T., Nakamura H., Itoyama S., Shimoyama N., Ishidate T. A case of encapsulated non-invasive thymoma (stage I) with myasthenia gravis showing after a 2-year dormancy. *Surg Today* 1995, 25(4):369-372.
- 9) Mukai M., Tokunaga N., Yasuda S., Mukohyama S., Kameya T., Ishikawa K., Iwase H., Suzuki T., Ishida H., Sadahiro S., Makuuchi H. Long-term survival after immunochemotherapy for juvenile colon cancer with periodical dissemination: a case report. *Oncol Rep* 2000, 7(6):1343-1347.
- 10) Gyuris J., Poller I., Felber M. Spinal metastasis from ovarian granulosa cell tumor after 23 years. *Orv Hetil* 1994, 135(31):1701-1703.
- 11) Luzzi K.J., MacDonald I.C., Schmidt E.E., Kerkvliet N., Morris V., Chambers A.F., Groom A.C. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol* 1998, 153(3):865-873.
- 12) Cameron M.D., Schmidt E.E., Kerkvliet N., Nadkarni K.V., Morris V., Groom A.C., Chambers A.F., MacDonald I.C. Temporal progression of metastasis in lung: cell survival, dormancy, and location dependence of metastatic inefficiency. *Cancer Res* 2000, 60:2541-2546.
- 13) Holmgren L., O'Reilly M.S., Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med.* 1995, 1:149-153.
- 14) Ioachim H.L., Immunobiology of metastases. *Cancer Detect Prev* 1991, 15(2):127-131.
- 15) Vitetta E.S., Tucker T.F., Racila E., Huang Y.W., Marches R., Lane N., Scheurmann R.H., Street N.E., Watanabe T., Uhr J.W. Tumor dormancy and cell signalling. V. Regrowth of the BCL1 tumor after dormancy is established. *Blood* 1997, 89(12):4425-4436.
- 16) Farrar J.D., Katz K.H., Windsor J., Thrush G., Scheurmann R.H., Uhr J. W., Street N.E. Cancer dormancy. VII. A regulatory role for CD8+T cells and IFN- in establishing and maintaining the tumor-dormant state. *J Immunol* 1999, 162:2842-2849.
- 17) Fisher B., Gunduz N., Coile J., Rudock C., Saffer E. Presence of a growth-simulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989, 49:1996-2001.
- 18) Kostler W.J., Brodowicz T., Hejna M., Wiltshcke C., Zielinski CC. Detection of minimal residual disease in patients with cancer: a review of techniques, clinical implications, and emerging therapeutic consequences. *Canc Detect Prev* 2000, 24(4):376-403.

Alexander JW, Vaughan Wk and Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation: the older and younger donors. *Transplantation Proceedings* 1991; 23(1):905.