



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi".

Rep. Atti n. *17/CSR del 24 gennaio 2018*

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 24 gennaio 2018:

VISTO l'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affida a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, in attuazione al principio di leale collaborazione al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 26 novembre 2003 (Rep. atti n. 1876/CSR) sul documento recante "Linee guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi" e i successivi aggiornamenti del documento effettuati dal Centro nazionale trapianti;

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 21 marzo 2002 (Rep. atti n. 1414/CSR) concernente "Linee guida per le attività di coordinamento per il reperimento di organi e di tessuti in ambito nazionale ai fini di trapianto con l'unito Allegato A "Linee Guida per uniformare le attività di coordinamento in ordine al reperimento di organi e tessuti in ambito nazionale";

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 14 febbraio 2002 (Rep. atti n. 1388/CSR) concernente i requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti sugli standard minimi di attività di cui all'articolo 16, comma 1, della citata legge 1° aprile 1999, n. 91;

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 29 aprile 2004 (Rep. atti n. 1966/CSR) sul documento recante "Linee guida per l'idoneità ed il funzionamento dei centri individuati dalle Regioni come strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti";

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 23 settembre 2004 (Rep. atti n. 2090/CSR) su "Linee guida per la gestione delle liste di attesa e l'assegnazione degli organi nel trapianto di fegato da donatore cadavere";

VISTA la nota del 22 novembre 2017, con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha trasmesso alle Regioni lo schema di accordo in argomento, pervenuto dal Ministero della salute con nota del 15 novembre 2017;

VISTA la nota del 18 gennaio 2018, con la quale il Coordinamento in sanità, Regione Piemonte, ha comunicato l'assenso tecnico all'accordo;

ACQUISITO, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo, delle Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano;



AP



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome nei seguenti termini:

CONSIDERATA:

- La necessità di procedere ad un ulteriore aggiornamento dei criteri e delle linee guida per la valutazione di idoneità dei donatori di organi a scopo di trapianto, in funzione del continuo sviluppo delle conoscenze scientifiche in ambito biomedico e delle pratiche terapeutiche e innovazioni tecnologiche e in coerenza con le indicazioni del decreto 19 novembre 2015, attuativo della direttiva 2010/53/UE relativa alle norme di qualità e sicurezza degli organi umani destinati ai trapianti;
- L'esigenza, in conformità a quanto previsto dall'articolo 4, comma 6, lettera b), del decreto 19 novembre 2015, di fornire le indicazioni o linee guida alle strutture sanitarie e ai professionisti e agli operatori che intervengono in tutte le fasi del processo che va dalla donazione al trapianto o all'eliminazione, al fine di rendere omogeneo il percorso di valutazione dell'idoneità del donatore di organi sul territorio nazionale;
- La documentazione elaborata dal Centro nazionale trapianti (CNT) relativa al "Protocollo per la valutazione dell'idoneità del donatore di organi solidi", con il quale sono stati ridefiniti e aggiornati i criteri generali e le modalità mediante i quali viene gestito il percorso di valutazione di idoneità del donatore di organi con la finalità di fornire agli operatori della rete nazionale trapianti le indicazioni per omogeneizzare il percorso di valutazione dell'idoneità del donatore di organi;

RITENUTO, ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto 2 agosto 2002, di rinnovare le Linee guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi predisposte dal Centro nazionale trapianti, contenute nell'accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante Linee guida per l'accertamento del donatore di organi, approvato con delibera del 26 novembre 2003, mediante apposito accordo in seno a questa Conferenza;

SI CONVIENE

1. E' approvato il documento "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi", Allegato A al presente accordo di cui costituisce parte integrante.
2. Il Centro nazionale trapianti, in base allo sviluppo di nuove conoscenze scientifiche, provvede all'aggiornamento dei documenti tecnici allegati al "Protocollo" e ne cura la diffusione attraverso i canali di informazione dei professionisti della Rete Nazionale Trapianti e la pubblicazione sul sito <http://www.trapianti.salute.gov.it/>.



AP



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

3. Per l'attuazione di quanto previsto nel presente atto si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

IL SEGRETARIO
Antonio Nardone



IL PRESIDENTE
Sottosegretario Gianclaudio Bressa

PP



Rete
Nazionale
Trapianti



Centro Nazionale Trapianti
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi¹ Versione 1.0 approvata nella seduta CNT del 23 febbraio 2017

ALLEGATO A

1 - Premessa e criteri generali

La valutazione d'idoneità del donatore di organi e tessuti è finalizzata a ridurre al minimo il rischio di trasmissione di malattie dal donatore al ricevente in seguito al trapianto.

Le malattie trasmissibili con il trapianto da donatore a ricevente possono essere essenzialmente di due tipi: infettive e neoplastiche. A queste si aggiungono le patologie trasmissibili in caso di decesso per alcune intossicazioni acute.

Usiamo l'espressione "*ridurre al minimo*" perché è evidente che il rischio zero non può esistere nelle condizioni di urgenza in cui il processo di procurement e di trapianto si svolge e deve essere attuato.

Ne consegue che il processo di valutazione d'idoneità del donatore deve essere inteso come un percorso orientato a raccogliere, attraverso l'anamnesi, le indagini di laboratorio, l'esame clinico e l'osservazione al tavolo operatorio, il maggior numero possibile di informazioni tese non ad **escludere** bensì ad **accertare** se esistano patologie trasmissibili dal donatore al ricevente. Per patologie "trasmissibili" devono intendersi tutte quelle per le quali le **evidenze scientifiche disponibili** attestino che il rischio di trasmissione è non "*possibile*" né "*presumibile*" ma "*attuale*".

Le presenti raccomandazioni intendono fornire indicazioni utili agli operatori della rete nazionale dei trapianti per la realizzazione in modo omogeneo e condiviso di questo percorso.

E' anche evidente, però, che non tutte le situazioni che si riscontrano nella pratica clinica possono essere sempre inquadrabili nelle situazioni espressamente previste dalle presenti raccomandazioni. In questi casi è raccomandata la consultazione della commissione di second opinion nazionale composta di esperti (infettivologo, anatomopatologo, ematologo) indicati dal Centro Nazionale Trapianti ai quali è demandato il compito di suggerire in base alla loro "esperienza" e a quanto riportato nella letteratura scientifica internazionale la più appropriata modalità di gestione della situazione rappresentata.

La commissione di second opinion, istituita per la prima volta con DM 27 ottobre 2004 per supportare i professionisti della rete trapiantologica nelle valutazioni di idoneità degli organi e di rischio di trasmissione di patologie da donatore a ricevente, ha consentito in questi anni di aumentare la sicurezza e la qualità dei trapianti.

Definita una condizione per la quale è possibile affermare che il donatore non presenta, sulla base delle informazioni disponibili, fattori idonei a trasmettere una patologia al ricevente (**donatore idoneo a rischio standard**), identificate altresì tutte le condizioni che, ove presenti, inducono a ritenere che le patologie eventualmente trasmesse comportano un rischio di insuccesso del trapianto e/o di mortalità del paziente talmente elevato da

¹ Il presente protocollo sostituisce integralmente tutti i precedenti



superare ampiamente il rischio connesso al mantenimento in lista di attesa del potenziale ricevente (**donatore non idoneo**), esiste, tuttavia, un'area intermedia che racchiude un insieme di situazioni per le quali tale rischio non è completamente assente ma non è nemmeno tale da indurre a escludere a priori la possibilità di utilizzo (del tutto o in parte), degli organi di quel donatore.

In quest'area si collocano condizioni che sono state esplorate nel corso degli ultimi 10 anni dal CNT attraverso l'adozione di specifici protocolli e di indicazioni operative contenute nelle precedenti linee guida (ed. 2015) che hanno consentito di raccogliere informazioni in merito all'esito dei trapianti eseguiti con organi provenienti da tali donatori. Sulla base di queste informazioni è stato possibile dimostrare con metodo statistico che, ove si rispettino le raccomandazioni e le prescrizioni contenute nei protocolli adottati e vi sia una corretta trasmissione dei dati da parte dei Centri Trapianto, non si registrano differenze significative in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato tra i pazienti che hanno ricevuto organi da donatori a rischio "standard" rispetto a quelli i cui trapianti sono stati effettuati con organi provenienti da donatori a rischio "non standard".

Per questi motivi è possibile oggi estendere nella pratica routinaria l'utilizzo di questi donatori mantenendo, ove indicate, una serie di restrizioni o di raccomandazioni che sono state applicate in questi dieci anni.

Si deve inoltre sottolineare che compete sempre e in ultima istanza al clinico che gestisce un determinato paziente in attesa di trapianto valutare quale sia il differenziale di rischio tra il permanere in lista per un tempo indeterminabile con sufficiente probabilità e quello di ricevere un organo potenzialmente in grado di trasmettere una determinata patologia.

Perciò, il compito della struttura di coordinamento è di "procurare" al clinico il maggior numero di informazioni possibile utili a valutare il rischio di trasmissione di patologia ma resta in capo al team che deve gestire il trapianto, la decisione finale se utilizzare o no un determinato organo.

Sulla base delle informazioni consistenti e conclusive in nostro possesso è possibile pertanto aggiornare i criteri e le linee guida del Centro Nazionale Trapianti per la valutazione d'idoneità alla donazione degli organi a scopo di trapianto per come illustrato nel presente documento.

Alle seguenti raccomandazioni, che definiscono i criteri generali e le modalità con le quali deve essere gestito il percorso di valutazione di idoneità del potenziale donatore, sono allegati documenti tecnici, redatti dagli esperti della c.d. second opinion nazionale. In questi documenti tecnici vengono elencate e definite dettagliatamente le procedure da adottare per la valutazione di idoneità del potenziale donatore in relazione alla trasmissione di patologia rispettivamente infettiva, neoplastica o ematologica.

Ai documenti tecnici sopra indicati, che per la loro stessa natura possono essere oggetto di periodica revisione in relazione al continuo evolversi delle conoscenze e delle pratiche terapeutiche, sono altresì allegate alcune appendici contenenti informazioni tecniche, richiamate nel presente documento.



2- Modalità operative del processo di valutazione del donatore

- a) I Rianimatori e i Coordinatori locali devono segnalare alla struttura di coordinamento regionale per i trapianti individuata dalla propria Regione (d'ora in avanti Coordinamento Regionale per i trapianti) ogni soggetto sottoposto ad accertamento di morte.
- b) Tutti gli operatori faranno riferimento al proprio coordinatore locale per i trapianti e questi al Coordinamento Regionale per i trapianti per quanto attiene alle procedure di segnalazione del potenziale donatore.
- c) Il processo che porta alla valutazione dell'idoneità del donatore di organi è un processo multifasico e multidisciplinare. Il Rianimatore e il Coordinatore locale valutano, congiuntamente al Coordinamento Regionale per i trapianti, l'idoneità del donatore da avviare al prelievo di organi, seguendo la procedura presentata nelle presenti raccomandazioni.
- d) L'eziologia della lesione cerebrale deve essere sempre diagnosticata e la valutazione d'idoneità del donatore si deve basare, in tutti i casi, su:

- Anamnesi

L'anamnesi deve indagare la possibile presenza di malattie infettive diffuse e di patologia neoplastica pregressa o in atto e deve essere raccolta utilizzando tutte le fonti di informazione disponibili (medico curante, familiari, conoscenti, personale di assistenza, ecc.), riguarderà almeno i seguenti punti: abitudini sessuali, uso di sostanze stupefacenti, occupazione e attività ricreative, viaggi in aree endemiche per specifiche patologie (malaria, west nile, tripanosomiasi, etc.), morsi di animali (cani, pipistrelli, criceti, etc.), malattie preesistenti quali malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche, malattie a eziologia completamente o parzialmente sconosciuta. Un elenco delle informazioni da raccogliere è riportata nei documenti tecnici (Appendice 4).

- Esame obiettivo esterno

L'esame obiettivo esterno ha lo scopo di evidenziare segni riferibili a malattie trasmissibili e deve vertere in particolare sull'esame di cicatrici cutanee, lesioni cutanee o mucose con particolare attenzione alle lesioni pigmentate, tatuaggi e piercing, ittero, esantemi (in particolare in età pediatrica), linfo-adenomegalie, segni palesi di uso di stupefacenti. Si raccomanda la palpazione della tiroide, della mammella, dei testicoli, di stazioni linfonodali superficiali e l'esplorazione rettale, se il donatore ha superato l'età di 50 anni.

- Esami strumentali e di laboratorio

Un elenco dettagliato delle indagini di laboratorio consigliate per la valutazione di idoneità è riportato nei documenti tecnici (Appendice 1).

Si sottolinea la necessità che qualora il potenziale donatore abbia subito trattamenti che comportino emodiluizione e non sia possibile recuperare campioni di sangue precedenti, per la valutazione degli esami di laboratorio venga effettuato il calcolo della emodiluizione, per il quale devono essere utilizzati gli algoritmi disponibili sui software in uso ai Centri Regionali (per es. GEDON).

Qualora non fosse possibile effettuare il calcolo, si è tenuti a segnalare l'avvenuta somministrazione di fluidi (colloidi, cristalloidi), sangue o emoderivati poiché le sierologie potrebbero risultare falsamente negative o positive. In ogni caso il CRT



deve garantire la conservazione a lungo termine di un campione di sangue intero o Buffy Coat del donatore e del ricevente secondo le modalità riportate nei documenti tecnici (Appendice 3).

- **Valutazione del rischio al tavolo operatorio**

Durante l'intervento di prelievo i componenti dell'equipe chirurgica procederanno, all'ispezione e palpazione degli organi toracici (compresa l'esplorazione e la palpazione delle principali stazioni linfonodali profonde), all'ispezione e palpazione degli organi addominali (compresa quella dei reni previa apertura e rimozione della capsula del Gerota e del grasso pararenale, e ispezione della superficie convessa del rene sino al grasso ilare), a rilevare elementi ulteriori in merito alle patologie trasmissibili rilevate nelle fasi precedenti e potranno disporre ulteriori indagini necessarie alla valutazione di anomalie riscontrate durante il prelievo.

- e) Ai fini della definizione del profilo di rischio del donatore gli elementi così raccolti devono essere valutati alla luce delle raccomandazioni e delle indicazioni contenute nei documenti tecnici.
- f) Il giudizio definitivo di idoneità e la definizione del profilo di rischio attribuito al donatore competono al Coordinamento Regionale per i trapianti di riferimento della sede del donatore e devono essere condivisi dal CNT Operativo.
- g) In tutti i casi nei quali la valutazione di idoneità del donatore non è immediatamente e chiaramente definibile sulla base delle indicazioni fornite dalle presenti raccomandazioni e, in particolare, dai documenti tecnici, è fortemente raccomandato il ricorso ai consulenti indicati dal Centro Nazionale Trapianti ("Second Opinion Nazionale"). La Second opinion nazionale può essere richiesta esclusivamente dal CRT che ha in gestione il donatore e/o dal CNT operativo. In caso di cessioni di organi ad altro CRT per urgenze nazionali, anticipi, eccedenze e restituzioni, l'eventuale divergenza di vedute in merito alla valutazione del rischio del donatore tra CRT cedente e CRT ricevente sarà rimessa al CNT; il responsabile del CNTO, in accordo con il Direttore medico, o il Direttore Generale del CNT, provvederà, se del caso, a consultare la second opinion e a definire il livello di rischio del donatore.
- h) In caso di discordanza di valutazione tra la Second Opinion nazionale e gli altri attori coinvolti nel processo di donazione e trapianto sull'utilizzazione di un donatore, qualora il parere della Second Opinion fosse più restrittivo rispetto a quello del coordinamento, dovrà essere applicato il parere della Second Opinion che è tenuta a inviare al CNT e al Coordinamento regionale competente una dettagliata motivazione scritta della scelta effettuata.
- i) Tutte le informazioni, anche quelle eventualmente acquisite dopo la definizione del profilo di rischio di un donatore, devono essere comunicate tempestivamente ai Coordinamenti regionali coinvolti nel processo di donazione.



3 – Definizione dell'idoneità e del profilo di rischio del donatore

In base ai dati anamnestici, clinici, biochimici e strumentali raccolti, il potenziale donatore potrà essere classificato come:

A–Donatore idoneo a rischio standard

In questa classe di rischio rientrano tutti quei donatori per i quali dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio di trasmissione di malattia dal donatore al ricevente.

B–Donatore idoneo a rischio non standard

B.1 Donatore con profilo di rischio trascurabile

Rientrano in questo livello di rischio i casi in cui sono presenti nel donatore fattori di rischio per trasmissione di patologia. Le malattie in questione, tuttavia, non sono di natura tale da implicare alcuna restrizione nella selezione dei riceventi in quanto, qualora effettivamente trasmesse, risultano facilmente trattabili e non comportano, comunque, una diversa probabilità di sopravvivenza dell'organo o del paziente rispetto ai riceventi di organi da donatore a rischio standard. Si raccomanda, tuttavia, la sottoscrizione di un consenso informato dettagliato e appropriato al caso specifico al momento del trapianto.

B.2 Donatore non standard con profilo di rischio accettabile

Rientrano in quest'ambito i casi in cui il processo di valutazione evidenzia la presenza di fattori di rischio di trasmissione di patologie tali da comportare determinate specifiche restrizioni o raccomandazioni. In questi casi, l'utilizzo degli organi di questi donatori è giustificato dal fatto che la particolare condizione clinica del ricevente e/o la possibilità di fronteggiare efficacemente la patologia eventualmente trasmessa, rendono il rischio di morbosità e di mortalità connesso all'eventuale trasmissione di malattia dal donatore al ricevente sensibilmente inferiore rispetto al medesimo rischio conseguente alla permanenza in lista di attesa del potenziale ricevente.

Per l'utilizzo di organi provenienti da donatori con profilo di rischio accettabile, indipendentemente dallo stato clinico del ricevente, al momento dell'iscrizione in lista ovvero al momento in cui le condizioni cliniche del paziente vengono giudicate tali da indicare anche l'utilizzo di un organo da donatore a rischio non standard ma accettabile, deve essere sottoscritto un modulo di corretta informazione di cui viene fornito uno schema esemplificativo nei documenti tecnici (Appendice 2 - *Modulo di corretta informazione dei pazienti candidati a ricevere organi da donatore a rischio non standard accettabile*) e successivamente, al momento del trapianto, e prima dell'intervento, un consenso informato dettagliato e appropriato al caso.

Le condizioni la cui presenza comporta un profilo di donatore non standard a rischio trascurabile o accettabile sono schematicamente riassunte nei documenti tecnici.



Rientrano nelle ipotesi B.1. e B.2 **anche** donatori con fattori di rischio di trasmissione di patologia grave, per lo più neoplastica, e che, tuttavia, a giudizio degli esperti nazionali possono essere considerati a rischio accettabile, con ulteriori limitazioni, per pazienti in condizioni cliniche tali che il rischio di morte o di evoluzione di gravi patologie connesso al mantenimento in lista di attesa rende accettabile quello conseguente alla eventuale trasmissione di patologia donatore - ricevente.

In questi casi il donatore sarà definito idoneo con rischio **accettabile solo per pazienti in gravi condizioni cliniche**, o meglio **"in condizione di urgenza clinica relativa"**, cioè le cui condizioni cliniche che, a giudizio del team medico responsabile del trapianto, giustificano l'esistenza di un potenziale beneficio per il paziente nonostante il maggiore rischio di trasmissione di patologia conseguente alle specifiche caratteristiche del donatore in esame.

La definizione di **"urgenza clinica relativa"** è connessa ad un criterio clinico che può fare riferimento a situazioni diverse, compresa quella relativa all'imminente pericolo di vita, anche in rapporto alla diversa tipologia di organo da trapiantare. Tale criterio sarà formulato dal responsabile del paziente e connesso al consenso che il paziente stesso ha firmato al momento dell'ingresso in lista o successivamente.

La identificazione di donatori idonei **"per pazienti in condizione di urgenza clinica relativa"** è di competenza esclusiva delle second opinion nazionali che devono essere obbligatoriamente consultate a questo scopo dal CRT competente o dal CNT operativo, e potrà essere ristretta solo all'utilizzo di alcuni organi e richiede il parere favorevole del Direttore medico e/o del Direttore del CNT.

C - donatore non idoneo

È **non idoneo il donatore che** in presenza di fattori che comportano un rischio di trasmissione di patologia da donatore a ricevente la cui gravità supera il beneficio atteso dal trapianto o il rischio di mortalità conseguente alla permanenza in lista del potenziale ricevente.

Tra questi fattori, in particolare, vanno considerati alcuni casi con patologia neoplastica (es. neoplasia maligna metastatizzata) che non possono essere accettati in nessun caso (**donatore inaccettabile**). Queste condizioni di non idoneità alla donazione di alcuni o tutti gli organi sono declinate nei documenti tecnici.



VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE

A fronte dei criteri generali riportati nel documento "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi", sono stati definiti dalle second opinion nazionali dei criteri specifici per la valutazione di idoneità del donatore in relazione alla presenza di patologie infettive, neoplastiche o di diversa e varia natura, potenzialmente trasmissibili. Per la definizione dei livelli di rischio si fa riferimento al documento "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi".

Di seguito sono riportati i **criteri assoluti di esclusione** che riguardano **solo patologie neoplastiche** e non le altre patologie infettive, ematologiche, immunologiche e genetiche.

Per le patologie infettive è da considerare criterio assoluto di esclusione la Sieropositività per HIV 1 o 2, nelle more di adozione del decreto di modifica dell'articolo 3 del decreto 2 agosto 2002.

Criteri assoluti di esclusione

L'esclusione di un donatore per rischio inaccettabile a **causa di patologia neoplastica**, senza contattare la second opinion, può essere effettuata a seguito di un evidente e documentato riscontro diagnostico nei seguenti casi:

1. neoplasie maligne metastatizzate;
2. carcinoma in atto, ad eccezione di:
 - a) carcinoma della prostata,
 - b) carcinoma della vescica,
 - c) carcinoma del rene,
 - d) carcinoma micro papillifero della tiroideper i quali è necessario contattare la second opinion.
3. microcitoma polmonare;
4. melanoma diagnosticato con un follow-up inferiore a 5 anni;
5. leucemia acuta in atto;
6. linfomi in atto;
7. mieloma multiplo in atto.

In questi casi l'esclusione è assoluta, senza rivedibilità da parte della second opinion, fino ad eventuale revisione dell'elenco sopra riportato.

Per tutti gli altri tipi di neoplasie con caratteri di malignità sarà necessario contattare la second opinion e avvisare il CNTO.

In tutti i casi dovrà comunque essere avvisato il CNTO.

Valutazione dei livelli di rischio

Sono state distinte **3** tipologie di valutazione dei livelli di rischio da parte delle second opinion nazionali. In base alla natura della patologia, si distinguono pertanto:

- 1) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche (tumori solidi);
- 2) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie infettive;
- 3) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a malattie ematologiche.

Si sottolinea che l'elenco delle patologie riportate negli allegati relativi ad ogni tipo di valutazione ed il livello di rischio ad esse attribuito, non possono essere esaustivi, pertanto tali documenti potranno



essere oggetto di revisione in relazione al continuo evolversi delle conoscenze e delle pratiche terapeutiche.

L'elenco delle indagini di laboratorio da eseguire in tutti i potenziali donatori al fine della valutazione dell'idoneità è riportato nell'**Appendice 1**, nell'**Appendice 2** è riportato uno schema esemplificativo del modulo di corretta informazione per il paziente candidato a ricevere organi da donatore a rischio non standard ma accettabile, nell'**Appendice 3** è riportata la procedura consigliata per l'archiviazione dei campioni biologici del donatore di organi e nell'**Appendice 4** è indicata la lista di controllo delle informazioni anamnestiche da raccogliere sui possibili donatori di organi.

Per tutte le patologie neoplastiche non elencate come criterio di esclusione assoluta e per tutte le patologie non neoplastiche la valutazione del rischio che configuri un "rischio inaccettabile" deve essere comunque effettuata contattando la second opinion e avvisando il CNTO.



1. VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE NEOPLASTICHE (TUMORI SOLIDI)

Il rischio di trasmissione neoplastica nel trapianto di organi è attualmente valutato come molto basso (0,01-0,05%) (1-2), grazie all'adozione sia a criteri stringenti nella selezione dei donatori, sia allo scrupoloso controllo dei dati anamnestici e alla valutazione degli organi durante il prelievo.

Due importanti lavori in letteratura (3-4) riportano dati riguardo l'utilizzo di donatori con storia di neoplasia maligna considerata anche a rischio inaccettabile e non segnalano trasmissione nei riceventi (a parte un caso di trasmissione di melanoma nella casistica di OPTN/UNOS) (4). Sempre questi due lavori evidenziano come la mortalità dei pazienti in lista di attesa sia rilevante fino al 2% per candidati in attesa di rene e fino al 17% per candidati in attesa di polmone (3).

Molti casi di trasmissione di neoplasie da donatori a riceventi riportate in letteratura sono spesso correlate ad un'insufficiente anamnesi, ad un non scrupoloso inquadramento clinico del donatore al momento della valutazione di idoneità, o ad una non corretta valutazione degli organi al momento del prelievo (6-19).

Queste osservazioni hanno indotto la comunità scientifica pertinente a rivalutare i criteri di accettabilità degli organi in base alla storia clinica di ogni singolo donatore, alla evidenza di ripresa di malattia e alle caratteristiche delle singole neoplasie valutate secondo i criteri della organizzazione mondiale della sanità (WHO).

PROFILI DI RISCHIO

Indipendentemente dalle indicazioni sotto riportate, in caso di neoplasia presente al momento del prelievo o in anamnesi, il profilo di rischio deve essere discusso con il Centro Nazionale Trapianti e/o con la Second Opinion, in base alle caratteristiche del tumore: tipo istologico, grado, stadio, tempo intercorso dalla comparsa della neoplasia e follow-up disponibile.

1 DONATORE IDONEO A RISCHIO STANDARD: per donatore standard si intende un donatore che non presenti al momento della donazione o nell'anamnesi storia di neoplasia.

Nel concetto di donatore standard rientrano anche tutte le condizioni di *precancerosi e displasia*.

In molti donatori viene rilevata al momento della donazione o segnalata nell'anamnesi la presenza di *precancerosi* epiteliali. La *precancerosi* in sé rappresenta un evento preneoplastico e, se rimossa, non induce progressione neoplastica, né tantomeno rischio di diffusione metastatica. Le *precancerosi* epiteliali vengono recentemente appellate con il suffisso IN acronimo di Neoplasia Intraepiteliale e un prefisso che riconosce la topografia della *precancerosi* (es- PIN Prostate Intraepithelial Neoplasia, CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia).

Le *precancerosi* più frequenti in corso di donazione o nella storia clinica dei donatori sono rappresentate da:

- 1) tutte le proliferazioni epiteliali della mucosa dell'apparato respiratorio superiore e digerente appellate come *Papillomi* o *Adenomi* con displasia sia di alto sia di basso grado (precedentemente gradata come di grado lieve, moderato e severo);
- 2) CIN/SIL (neoplasia cervicale intraepiteliale/lesione squamosa) della cervice dell'utero;
- 3) PIN prostatica (Prostate Intraepithelial Neoplasia) sia di basso sia di alto grado;
- 4) tutte le lesioni precedentemente rimosse nelle quali la diagnosi istologica al momento del prelievo o nella storia clinica riferisca di un processo DISPLASTICO.



N.B. Donatori con evidenza di displasia al momento del prelievo sono da ritenersi DONATORI STANDARD, mentre per i donatori con anamnesi positiva per displasia in qualsiasi distretto è necessario conoscere il follow-up.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO NON STANDARD: la presenza di una neoplasia accertata al momento del prelievo o presente nella anamnesi del donatore deve essere valutata cercando di inquadrare al meglio le caratteristiche istologiche della stessa e i parametri prognostici rappresentati da grado e stadio secondo WHO/AJCC ed eventuale terapia eseguita.

L'inquadramento nosografico della neoplasia è fondamentale per definire il profilo di rischio della stessa e per rendere utilizzabili gli organi.

La presenza di una neoplasia definita maligna al momento del prelievo o presente nell'anamnesi di un donatore non inficia in assoluto l'utilizzo degli organi. Il donatore con neoplasia maligna accertata al momento della donazione può essere ritenuto un DONATORE IDONEO NON STANDARD, la valutazione del PROFILO DI RISCHIO (parametro necessario all'utilizzazione del donatore ed alla scelta candidato ricevente) deve essere posta sulla valutazione dell'inquadramento nosologico della neoplasia ed ai corrispettivi parametri di grado e stadio.

Riferendoci alle neoplasie extra sistema nervoso centrale (CNS) potremmo definire il profilo di rischio come TRASCURABILE, ACCETTABILE, INACCETTABILE, in base al potenziale rischio di trasmissione come prospettato dai dati della letteratura.

2.1. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO TRASCURABILE

Rientrano in questa categoria i donatori affetti dalle seguenti neoplasie:

- Carcinoma in situ di qualsiasi organo (escluso carcinoma in situ ad alto grado della mammella);
- Carcinoma basocellulare cutaneo;
- Carcinoma spinocellulare cutaneo;
- Carcinoma urotelialepapillifero intraepiteliale di **basso grado** (pTa) o infiltrante il chorion(pT1) sec. WHO 2016.*
- Carcinoma prostatico con score di Gleason \leq a 6;
- Micro carcinomapapillifero della tiroide (carcinoma < 1 cm);
- Carcinoma del rene (a cellule chiare, papillifero o cromofobo) a **basso grado (grado 1-2)** < 4 cm (PT1a secondo WHO 2016) basso stadio.**

*Se il donatore ha in anamnesi una storia di **carcinoma urotelialepapillifero** di basso grado pTa o pT1 è necessario conoscere il **follow-up**.

Per quanto riguarda le **neoplasie renali la valutazione di rischio trascurabile richiede la conoscenza delle dimensioni reali della neoplasia, l'istotipo e il grado nucleolare. A tal fine la procedura di valutazione deve essere fatta da un anatomopatologo sulla lesione interamente asportata. Il patologo dovrà riportare nel report alcuni parametri:

- dimensioni della neoplasia;
- aspetto macroscopico (colore, presenza di emorragia o necrosi);
- presenza di rima parenchimale libera da neoplasia;
- grado nucleolare (con i limiti legati alla frozensection).

Le **lesioni renali** che vengono individuate al momento del prelievo o nella preparazione "a banco" dell'organo NON devono essere resecate a pezzetti, questo preclude una corretta misurazione della lesione e, quindi, lo stadio e possono indurre alterazioni del tessuto che rendono difficile la lettura del preparato in frozensection.



2.2. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO ACCETTABILE

Rientrano in questa categoria i donatori che presentano al momento del prelievo o nella storia clinica DEL donatore una neoplasia maligna, diversa per tipologia e stadio di malattia da quelle per le quali è stato definito un rischio inaccettabile. Possono essere inserite in questo gruppo quelle lesioni neoplastiche accertate al momento del prelievo per le quali sono definibili con certezza istotipo, grado e stadio e per le quali si possa definire un profilo di rischio di progressione metastatica in rapporto a quanto succede nella popolazione generale. In questa categoria possono essere inclusi carcinomi diagnosticati come di basso grado e basso stadio (esclusi i carcinomi della mammella).

2.3. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO ACCETTABILE SOLO PER PAZIENTI IN GRAVI CONDIZIONI CLINICHE

Rientrano in questa categoria i donatori che presentano al momento del prelievo o nella storia clinica neoplasie maligne per le quali il profilo di rischio pur rientrando nei criteri di inaccettabilità, quali ad esempio neoplasie infiltranti, può essere rivalutato in rapporto al rischio/beneficio per pazienti in gravi condizioni cliniche.

Se nell'anamnesi del potenziale donatore viene segnalata una neoplasia potenzialmente trasmissibile con il trapianto, definita oncologicamente guarita***, gli organi non sono in nessun caso utilizzabili per trapianto (donatore a rischio inaccettabile) nel caso in cui siano trascorsi meno di 10 anni dalla diagnosi di guarigione a meno che non si tratti di neoplasie che anche quando in atto permettono di considerare il donatore idoneo ma a rischio accettabile o trascurabile (necessaria segnalazione al CNT e/o alla second opinion).

***In relazione alla segnalazione in letteratura di casi di ripresa di malattia neoplastica anche dopo 10 o 15 anni dalla rimozione del tumore primitivo, il concetto di guarigione clinica oncologica (generalmente classificata come assenza di ripresa di malattia da oltre 10 anni) non può essere inteso come rischio 0 di trasmissione neoplastica in ambito trapiantologico. In questo senso un donatore che ha avuto una storia di neoplasia maligna, anche se "oncologicamente guarita" non può essere ritenuto come standard ma deve essere classificato come non standard con un profilo di rischio che verrà definito in base ai parametri anatomo-clinici, di terapia eseguita e di follow-up.

Nei casi di utilizzo di donatori con neoplasia maligna è raccomandata la conservazione a lungo termine di un campione della neoplasia, elemento di confronto utile per la biosorveglianza post-trapianto. Analoga raccomandazione riguarda la conservazione di campioni biologici prelevati dai riceventi che abbiano sviluppato una neoplasia nel corso del follow-up post trapianto.

VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE NEOPLASTICHE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Facendo riferimento alla classificazione WHO (OMS 2016) e ai più recenti dati della letteratura il rischio di trasmissione donatore/ricevente per le neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) può essere in tal modo suddiviso:

a) Donatore Non Standard con Rischio Trascurabile (portatori di neoplasia cerebrale giudicati idonei per la donazione di organi)

- neoplasie cerebrali benigne;
- neoplasie cerebrali a basso grado di malignità (grado 1,2 e 3 WHO).

b) Donatore Non Standard con Rischio Accettabile



- neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO (con eccezione dei tumori embrionari, glioblastoma e gliosarcoma) *in assenza di fattori di rischio clinici*##

c) **Donatore non idoneo per Rischio Inaccettabile (##)**

- neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO a maggior rischio di trasmissibilità tumorale *in presenza di almeno uno dei fattori di rischio clinici* (#)
- tumori embrionari
- glioblastoma
- gliosarcoma
- melanomi (anche in assenza di fattori di rischio clinici)
- linfomi maligni (anche in assenza di fattori di rischio clinici)
- processi metastatici

Fattori di rischio clinici: lunga durata della malattia, precedenti interventi chirurgici, craniotomia, (shunt ventricolari) e/o i trattamenti radioterapici intensivi. Fanno eccezione gli interventi chirurgici cerebrali e le craniotomie eseguite a fini diagnostici contestualmente al prelievo o in un momento immediatamente precedente, cioè nel corso del ricovero che è esitato in exitus del paziente.

In presenza di queste patologie, la definizione di rischio inaccettabile, a differenza di quelle condizioni neoplastiche che sono state definite come criteri assoluti di esclusione, è compito della second opinion.

CASI PARTICOLARI

Donatore positivo per PSA

E' raccomandata la determinazione del PSA totale e del rapporto PSA libero/PSA totale in maschi di oltre 50 anni di età. L'esame dovrebbe essere eseguito sul campione di siero prelevato all'ingresso in ospedale, o possibilmente prima del cateterismo vescicale. Per soggetti di età superiore ai 50 anni, senza anamnesi positiva per patologia neoplastica prostatica si assume il seguente comportamento:

- valori di PSA totale al di sotto di 4ng/ml consentono il prelievo di organi a scopo di trapianto con classe di **rischio standard**;
- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati a un valore del rapporto PSA libero/PSA totale maggiore di 25% consente il prelievo di organi a scopo di trapianto con classe di **rischio standard**;
- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati a un valore del rapporto PSA libero/PSA totale minore di 25% così come valori superiori a 10 ng/ml vanno valutati all'interno di un contesto più ampio, considerando che il valore del PSA può essere alterato per cause anche non correlate alla presenza di una neoplasia. In questo caso è necessaria una visita urologica, meglio se accompagnato dall'apposito modulo redatto dal CNT, un'ecografia transrettale su indicazione dell'urologo ed un eventuale accertamento biptico se sono stati rilevati noduli sospetti in senso neoplastico, possono dare esito negativo e in questo caso il donatore sarà classificato a rischio standard.
- Qualora l'esame istologico abbia evidenziato la presenza di un adenocarcinoma confinato all'interno della ghiandola prostatica ed esteso a uno o a entrambi i lobi e tutti i campioni esaminati abbiano uno score di Gleason inferiore o uguale a 6, **il donatore può essere considerato idoneo con classe di rischio non standard ma trascurabile**. Quando uno o più campioni presentano un prevalente grado di Gleason > 6 e/o segni clinici, strumentali o istopatologici di estensione locale della neoplasia fuori della ghiandola prostatica il donatore viene considerato con **classe di rischio non standard ma accettabile**.



Neoplasia mucinosa intraduttale del pancreas (IPMN)

Secondo la definizione della WHO 2010 le IPMN sono Neoplasie Mucino Papillari Intraduttali del pancreas, e per essere definite tali devono avere una parte cistica e/o solida intraduttale di almeno 1 cm di asse maggiore. La formazione cistica e/o le formazioni cistiche devono essere comunicanti con il dotto pancreatico principale e/o con le sue diramazioni periferiche.

Le IPMN non sono una patologia infrequente. Globalmente rappresentano il 20% delle lesioni cistiche del pancreas. Questo dato non è da sottovalutare nell'ambito dell'attività trapiantologica relativa alla valutazione della qualità degli organi in quanto sempre maggiormente si ricorre a donatori anziani che rientrano nei c.d. "extended donor criteria".

Nell'ambito dell'attività trapiantologica, le IPMN possono identificare tre categorie di rischio:

1. IPMN con displasia di basso grado sec. WHO 2010: **rischio non standard, trascurabile**;
2. IPMN con displasia di alto grado /carcinoma in situ sec. WHO 2010: **rischio non standard, accettabile**;
3. IPMN con componente di adenocarcinoma infiltrante: **rischio inaccettabile**.

Un'attenta valutazione anamnestica e dei fattori di rischio e una valutazione macroscopica dell'organo (profilo del pancreas irregolare con cisti singola o multiple, valutazione del processo uncinato del pancreas, presenza o meno di fuoriuscita di muco dalla papilla di Vater, atrofia corpo-coda con area di consistenza aumentata a livello della testa/corpo), possono essere importanti per riconoscere la patologia. Di importanza fondamentale rimane lo studio radiologico ECO/TC/RM con la valutazione del diametro del dotto pancreatico principale, la presenza di aree nodulari, di formazioni cistiche comunicanti /non comunicanti con il dotto principale.

In caso di dubbio o in caso di dover escludere una componente infiltrante, è necessario un prelievo biotico per diagnosi estemporanea. Di importanza fondamentale è il materiale da inviare:

1. se cisti singola periferica occorre eseguire una resezione completa della formazione cistica mantenendo l'integrità della parete della cisti;
2. se il sospetto è di IPMN o LESIONI MULTIPLE: pancreasectomia completa.

Il ruolo del Patologo è dare una diagnosi istologica che rientri nella definizione della WHO 2010 dei tumori cistici del pancreas.

In caso di CISTI SINGOLA:

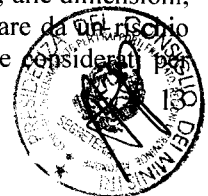
- valutare il contenuto, se possibile (muco, liquido sieroso, materiale ematico e fibrina);
- valutare le dimensioni;
- valutazione macroscopica della parete della cisti: spessore, proiezioni endofitiche, noduli murali;
- campionamento della parete per esame al congelatore con plurimi prelievi per diagnosi estemporanea da aree differenti.

In caso di PANCREASECTOMIA TOTALE :

- È necessario per ridurre la tempistica eseguire un accurato esame macroscopico di tutto il pancreas con sezioni seriate a partire dalla testa fino alla coda, valutando il dotto pancreatico principale (diametro, contenuto, proiezioni endofitiche, spessore parete) e i dotti pancreatici periferici (diametro, comunicazione con MPD, proiezioni endofitiche).
- L'esame al congelatore non può essere eseguito su tutto il pancreas, si ritiene necessario però eseguire prelievi multipli con campionamento del dotto pancreatico principale e dei dotti periferici (le IPMN possono avere carattere di segmentarietà).

Tumori stromali gastro-intestinali (GIST)

Sono un gruppo di neoplasie con caratteristiche biologiche correlate alla sede di insorgenza, alle dimensioni, alla presenza di mitosi e necrosi e da cui dipende la valutazione del rischio, che può andare da un rischio trascurabile ad accettabile. In considerazione dei parametri morfologici che devono essere



definire il rischio è indispensabile che la lesione venga inviata al patologo intera, per la valutazione del diametro massimo e per la corretta valutazione di necrosi e mitosi. Pertanto, si raccomanda che la valutazione del rischio in tali situazioni debba essere effettuata caso per caso e sempre condivisa con la second opinion neoplastica. Si allega la tabella della classificazione biologica dei Gist secondo Miettinen.

Table 4. Risk classification for primary GIST by mitotic index, size, and tumor site. Adapted by NCCN from Miettinen and Lasota, Seminars in Diagnostic Pathology 2006; 23 (2) 70 -83.					
Tumor Parameters		Risk of Progressive Disease ^a			
Mitotic index	Size	Stomach	Duodenum	Jejunum or ileum	Rectum
≤ 5 per 50 hpf	≤ 2cm	None	None	None	None
	> 2 ≤ 5 cm	Very low (1,9%)	Low (8,3%)	Low (4,4%)	Low (8,5%)
	> 5 ≤ 10 cm	Low	Insufficient data	Moderate (24%)	Insufficient data
	>10 cm	Moderate (10%)	High (34%)	High (52%)	High (57%)
> 5 per 50 hpf	≤ 2cm	None ^b	Insufficient data	None ^b	High (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	Moderate (16%)	High (50%)	High (73%)	High (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	High (55%)	Insufficient data	High (85%)	Insufficient data
	>10 cm	High (86%)	High (86%)	High (90%)	High (71%)

^a defined as metastasis or tumor – related death

^b denotes small number of cases

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donor related malignancies. Transplantation 2002; 74: 358–362.
- 2) Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. Transplantation 2012; 94: 1200–1207.
- 3) Desai R, Collett D., Watson CJE, Johnson P, Evans T, Neuberger J: Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. BJS 2014; 101: 768–774.
- 4) Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto, DW. Deceased donor with a past history of malignancy: an Organ Procurement and Transplantation Network/United Network of Organ Sharing update. Transplantation 2007; 84: 272–274.
- 5) Sack FU, Lange R, Mehmanesh H, Amman K, Schnabel P, Zimmermann R, Dengler T, Otto HF, Hagl S: Transferral of extrathoracic donor neoplasm by the cardiac allograft. J Heart Lung Transplant. 16(3):298-301, 1997.
- 6) Barrou B, Bitker MO, Delcourt A, Ourahma S, Richard F: Fate of renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. Transplantation 72 (3): 540-541, 2001.
- 7) Llamas F, Gallego E, Salinas A, Virseda J, Pérez J, Ortega A, Nam SH, Gómez C: Sarcomatoid renal cell carcinoma in a renal transplant recipient. TransplantProc. Dec 41(10):4422-4424, 2009.
- 8) Ferreira GF, Azevedo de Oliveira R, Jorge LB, Nahas WC, Saldanha LB, Ianhez LE, Srougi M: Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 25: 641-643, 2010.
- 9) Forbes GB, Goggin MJ, Dische FE, Saeed IT, Parsons V, Harding MJ, Bewick M, Rudge CT: Accidental transplantation of bronchial carcinoma from a cadaver donor to two recipients of renal allografts. J ClinPathol. 1981 Feb; 34 (2):109-15.
- 10) Winter TC, Keller PR, Lee FT Jr, Pozniak MA. Donor-derived malignancy: transmission of small-cell lung cancer via renal transplantation. J Ultrasound Med. 2001 May; 20(5):559-62.



- 11) Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T, Jones KD, Ascher NL, Feng S.: Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. *Liver Transpl.* 2003 Oct; 9 (10):1102-7.
- 12) Nair BT, Bhat SH, Narayan UV, Sukumar S, Saheed M, Kurien G, Sudhindran S: Donate organs not malignancies: postoperative small cell lung carcinoma in a marginal living kidney donor. *Transplant Proc.* 2007 Dec; 39 (10):3477-80.
- 13) Zelinkova Z, Geurts-Giele I, Verheij J, Metselaar H, Dinjens W, Dubbink HJ, Taimr P: Donor-transmitted metastasis of colorectal carcinoma in a transplanted liver. *Transpl Int* Jan; 25(1):e10-15, 2012.
- 14) Ison MG, Nalesnik MA: An uptade on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transpl.* 2011, 11: 1123-1130.
- 15) Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, Patel MJ, Brown MD, Proby CM, Euvrard S, Otle CC, Stasko T; Melanoma Working Group of The International Transplant Skin Cancer Collaborative and Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe: Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* May;10 (5):1297-304, 2010.
- 16) Strauss DC, Thomas M: Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol.* 11: 790-796, 2010.
- 17) MacKie RM, Reid R, Junor B: Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med*, 348: 567-568, 2003.
- 18) Bajai NS, Watt C, Hadjiliadis D, Gillespie C, Haas AR, Pochettino A, Mendez J, Sterman DH, Schuchter LM, Christie JD, Lee JC, Ahya VN: Donor transmission of malignant melanoma in a lung transplant recipient 32 years after curative resection. *Transpl Int.* Jul; 23 (7):e26-31, 2010.
- 19) Braun-Parvez L, Charlin E, Caillard S, Ducloux D, Wolf P, Rolle F, Golfier F, Flicoteaux H, Bergerat JP, Moulin B. Gestational choriocarcinoma transmission following multiorgan donation. *Am J Transplant.* Nov; 10 (11):2541-6, 2010.
- 20) IARC, 4° Edition. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, 2010.
- 21) Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology.* 2012;12:183 –197.
- 22) Perez-CuadradoRobles et al. Accuracy of 2012 International Consensus Guidelines for the prediction of malignancy of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *United European Gastroenterology Journal* 2016, Vol. 4(4) 580–586.
- 23) Clifford S. et al. Preoperative Classification of Pancreatic Cystic Neoplasms: The Clinical Significance of Diagnostic Inaccuracy. *Ann SurgOncol.* 2013; 20(9): 3112–3119.



2 VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A MALATTIE EMATOLOGICHE

PROFILI DI RISCHIO

1. DONATORE STANDARD

1.1. Gammopatie monoclonali di incerto significato (M-GUS -Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance)

1.1.1. Rilevazione casuale di M-GUS con Componente Monoclonale inferiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore di organi abbia **un'anamnesi negativa** per M-GUS, ma si evidenzi la presenza di una componente monoclonale (CM) per la prima volta, mediante analisi elettroforetica delle proteine durante il ricovero (*esame non richiesto nella valutazione dell'idoneità del donatore e da non richiedere, salvo anamnesi positiva*), inferiore a 1,5 g/dL il donatore è da considerare a **rischio standard**.

1.1.2. Donatore con anamnesi positiva per M-GUS con Componente Monoclonale inferiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore abbia **un'anamnesi positiva** per M-GUS è necessario valutare la concentrazione della CM (componente monoclonale) e il dosaggio quantitativo delle sottofrazioni immunoglobuliniche (IgG, IgA, IgM). Nel caso in cui la **CM sia inferiore a 1,5 g/dL**, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica, indipendentemente dalla frazione immunoglobulinica presente, il donatore è da considerare a **rischio standard**.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE

2.1. Gammopatie monoclonali di incerto significato (M-GUS -Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance)

2.1.1. Rilevazione casuale di M-GUS con Componente Monoclonale maggiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore di organi abbia **un'anamnesi negativa** per M-GUS, ma si evidenzi la presenza di una componente monoclonale (CM) per la prima volta, mediante analisi elettroforetica delle proteine durante il ricovero (*esame non richiesto nella valutazione dell'idoneità del donatore e*



da non richiedere, salvo anamnesi positiva), maggiore a 1,5 g/dL il donatore è idoneo con livello di rischio non standard trascurabile, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica.

2.1.2. Donatore con anamnesi positiva per M-GUS con Componente Monoclonale superiore a 1.5 g/dL

Nel caso in cui il donatore abbia un'anamnesi positiva per M-GUS è necessario valutare la concentrazione della CM (componente monoclonale) e il dosaggio quantitativo delle sottofrazioni immunoglobuliniche (IgG, IgA, IgM). Nel caso in cui la CM sia superiore a 1,5 g/dL, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica, indipendentemente dalla frazione immunoglobulinica presente, il donatore è da considerare idoneo con livello di rischio non standard trascurabile.

2.1.3. Donatore con anamnesi positiva per policitemia vera o trombocitemia essenziale)

In letteratura pochi sono dati a disposizione per una reale valutazione del rischio di trasmissione di queste patologie, anche se non vi sono evidenze della loro trasmissione mediante trapianto di organi. Le cellule staminali clonogeniche, che caratterizzano tali patologie, si trovano soprattutto nel midollo osseo, ma possono circolare nel sangue periferico e quindi possono accumularsi nella milza e nel fegato. Non si può inoltre escludere che aderiscano alle pareti dei vasi, anche dopo la perfusione dell'organo durante la donazione e che vengano successivamente rilasciati nel sangue del ricevente durante la riperfusione. Da sottolineare, tuttavia, che in letteratura è riportato un caso di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in ambito familiare, nel quale la sorella donatrice era affetta da trombocitemia essenziale. Al follow-up il ricevente (fratello) non ha mostrato sviluppo della patologia da cui era affetta la sorella.

Pertanto in base a quanto riportato, si raccomanda che la valutazione del rischio in tali situazioni venga sempre condivisa con la second opinion ematologica. Indicativamente il livello di rischio può essere così definito:

- a) in caso di anamnesi positiva del donatore per policitemia vera o per trombocitemia essenziale, senza necessità di trattamento o nei casi in cui la diagnosi sia stata confermata da anni e in buon controllo terapeutico, il donatore può essere considerato idoneo con un profilo di rischio non standard trascurabile o accettabile. La disponibilità dei risultati di esami (quali emocromo + formula leucocitaria - effettuata su striscio di sangue periferico, aspirato e/o biopsia midollare, esami di biologia molecolare o genetici, ecografia addominale), effettuati in precedenza, e di informazioni relative alla data di diagnosi e alla risposta alla terapia effettuata o in corso, possono essere utili per definire il livello di rischio del donatore. Tuttavia, indipendentemente dalla disponibilità dei risultati di tali indagini e/o informazioni, per una corretta valutazione del rischio dovrebbero essere disponibili i seguenti esami: **emocromo + formula leucocitaria, effettuata su striscio di sangue periferico e aspirato midollare**, per escludere la presenza di blasti in circolo e/o a livello midollare al momento della donazione. Importanti risultano anche l'ecografia addominale per escludere la presenza di epato-splenomegalia ed eventualmente una biopsia epatica e/o renale.

3. DONATORIA RISCHIO ACCETTABILE

In caso di storia anamnestica positiva per linfoma di Hodgking e non Hodgking trattati con chemio/radioterapia e in remissione da oltre 10 anni dalla fine del trattamento, il donatore può essere considerato idoneo con una classe di rischio non standard. L'ulteriore definizione del profilo di rischio in



accettabile o accettabile solo per pazienti in gravi condizioni cliniche, deve essere condivisa con la second opinion ematologica.

4. DONATORIA RISCHIO ACCETTABILE SOLO PER PAZIENTI IN GRAVI CONDIZIONI CLINICHE

4.1. La presenza di **mielofibrosi primaria** potrebbe essere un quadro a rischio più elevato di trasmissione a causa di una maggiore percentuale di blasti circolanti rispetto alla policitemia vera e alla trombocitemia essenziale. In questo caso il livello di rischio potrebbe essere **non standard accettabile per pazienti in gravi condizioni cliniche**. In quest'ultimo caso la disponibilità di esami effettuati durante iter diagnostico precedente, le informazioni relative alle caratteristiche della patologia (data di diagnosi, terapia e risposta ad essa), ma soprattutto i risultati degli esami effettuati al momento della donazione (emocromo + formula leucocitaria, effettuata su striscio di sangue periferico e aspirato midollare, ecografia addominale ed eventualmente una biopsia epatica e/o renale), risultano indispensabili per l'attribuzione del livello di rischio.

5. DONATORE NON IDONEO PER RISCHIO INACCETTABILE

- a) In caso di nuova diagnosi di **policitemia vera, trombocitemia essenziale o mielofibrosi primaria** durante la valutazione/donazione, il donatore deve essere considerato **non idoneo per rischio inaccettabile**, dal momento che la tempistica del prelievo non consente di effettuare uno screening diagnostico completo della patologia.
- b) In caso di **leucemia mieloide o linfatica cronica** in atto o pregressa, anche se trattata, il donatore deve essere considerato **non idoneo per rischio inaccettabile**.

In questi è comunque necessario consultare la second opinion.

Casi particolari

Nel caso in cui l'anamnesi del donatore sia positiva per una **sindrome mielodisplastica** è indicato effettuare **una formula leucocitaria su striscio di sangue periferico e un aspirato midollare**, ove ritenuto necessario. E' necessario comunque contattare la second opinion per la valutazione dell'idoneità del donatore e il livello di rischio.

Bibliografia

- 1) Haldar D, Chen F, Byron J, Elsharkawy AM, Perera MT. Is it time to revisit contraindications to organ donation from donors with a JAK-2 mutation? Safe use of a liver allograft from a donor with essential thrombocythaemia. Transpl Int. 2015 Jul; 28 (7):881-3.
- 2) Chee L, Spearing RL, Morris CM, McDonald M, Hanrahan V, Ebbett A, Scott R, Florkowski C, Walmsley T, Patton WN. Acquired myeloma-associated Type III hyperlipidaemia treated by nonmyeloablative HLA-identical sibling allogeneic stem cell transplant using a donor with essential thrombocythaemia (ET): evidence of engraftment without manifestation of ET in recipient. Bone Marrow Transplant. 2005 Jun; 35 (12):1213-4.



3 VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE INFETTIVE

La prevenzione della trasmissione di infezioni con un trapianto d'organo richiede il rispetto di un percorso ben delineato che consenta di ridurre al minimo il rischio per il ricevente. Le linee guida consentono di armonizzare l'approccio metodologico anche se spesso è necessario adattarle a specifiche situazioni. La creazione della rete per la sicurezza voluta dal Centro Nazionale Trapianti e la disponibilità della "second opinion" può aiutare a risolvere situazioni complesse o controverse. Garantire un adeguato livello di sicurezza cercando di incrementare contemporaneamente il numero di organi disponibili per il trapianto è uno degli obiettivi prioritari della Rete Nazionale per i Trapianti ma rappresenta certamente una notevole sfida che richiede professionalità, impegno e volontà di superamento delle conflittualità che la gestione di una materia così complessa inevitabilmente determina. Il rispetto delle raccomandazioni e l'adeguata gestione dei flussi informativi consente l'acquisizione di adeguata messe di dati tale da garantire la validazione o la modifica delle linee guida che rappresentano uno strumento dinamico che si adatta alle nuove sfide epidemiologiche e alla disponibilità di farmaci in grado di controllare infezioni per le quali oggi esistono solo limitate opzioni terapeutiche.

Profili di rischio

Nel caso in cui un potenziale donatore mostri segni o sintomi di un processo infettivo, documentato o meno dalla positività di esami sierologici/molecolari o colturali o dall'anamnesi emerga una positività per patologie infettive o comportamenti a rischio per infezione, il donatore può essere considerato idoneo ma con un livello di rischio non standard, trascurabile o accettabile. Le specifiche dei profili di rischio sono di seguito riportate, con indicazione delle raccomandazioni e restrizioni relative ai pazienti.

1. DONATORE IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE

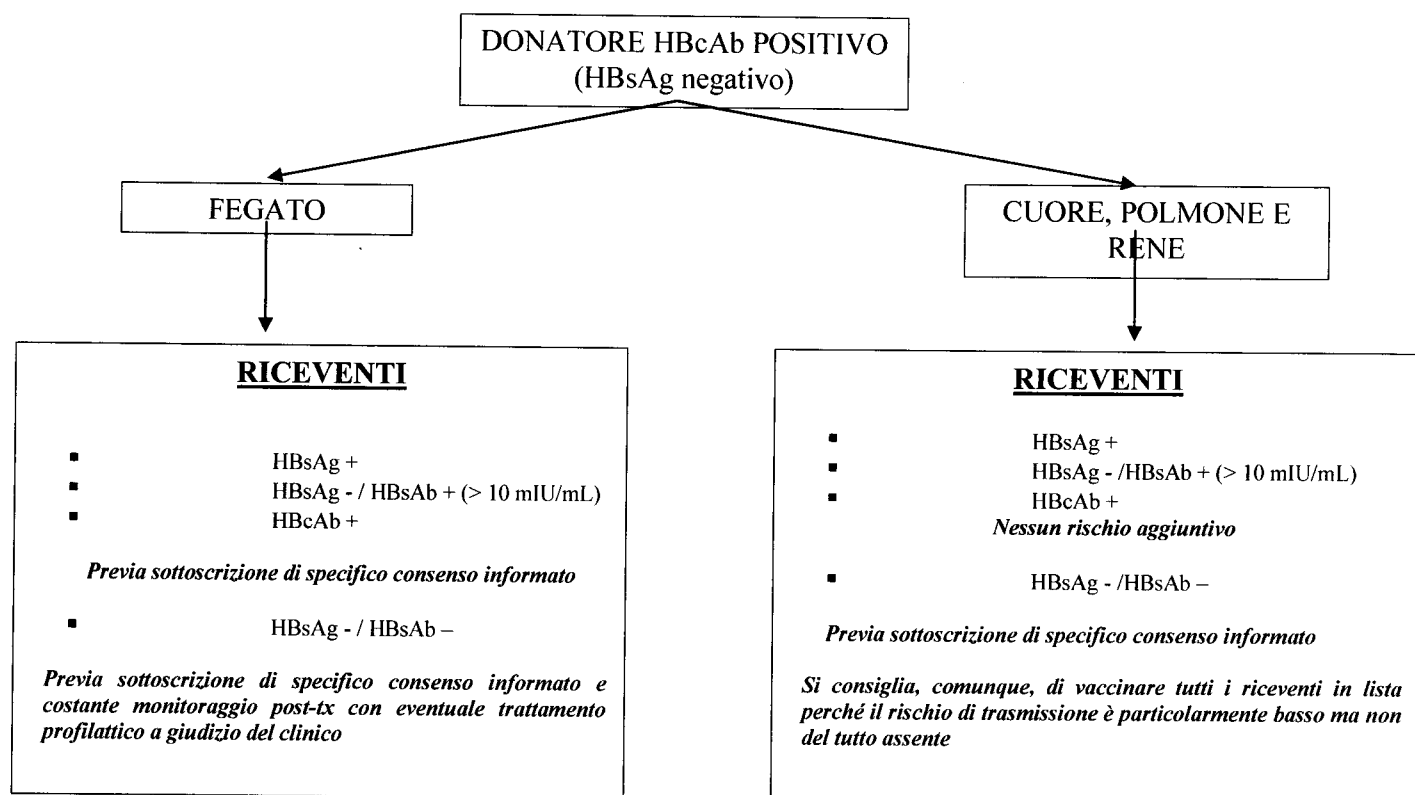
1.1. Donatori con positività degli anticorpi anti HBcAb

- Il fegato di questi donatori ha un rischio elevato (mediamente intorno al 50%) di trasmissione di epatite B al ricevente.
- **Il trapianto di fegato** da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anticore del virus B è consentito a favore sia di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi e positivi per HBsAb con titolo uguale o > 10 e nei pazienti HBsAg negativi e anti-HBc positivi; è comunque preferibile che il ricevente abbia un quadro sierologico indicativo di pregresso contatto con l'HBV. Il trapianto di fegato nei **pazienti HBsAg negativi e HBsAb negativi** è, comunque, possibile ma si raccomanda un monitoraggio costante nel tempo nel post-trapianto ed un eventuale trattamento profilattico a giudizio del clinico (Strong recommendation, moderate quality of evidence). In entrambi i casi, è necessario che i riceventi sottoscrivano uno specifico modulo di consenso informato.
- **Il trapianto di rene, cuore, polmone** da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anticore del virus B non comporta un rischio ulteriore a favore di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi nel caso in cui questi ultimi siano stati vaccinati per l'infezione da virus B. Il trapianto di rene, cuore e polmone da donatori HBcAb positivi in **pazienti HBsAg e HBsAb negativi** non vaccinati o vaccinati con documentata assenza di risposta "non responder", presenta un rischio particolarmente basso di trasmissione di epatite B al ricevente, ma tale rischio non è assente ed è, pertanto, necessario far sottoscrivere specifico modulo di consenso informato. Va, comunque, sottolineata



l'opportunità di sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti in attesa di trapianto. (Strong recommendation, moderate quality of evidence). Si raccomanda il follow-up di tali riceventi almeno per il primo anno, oltre che per confermare il rischio realmente trascurabile di trasmissione, anche allo scopo di evitare possibili contenziosi a fronte di infezioni da HBV che il paziente può acquisire per via sessuale o altra via, indipendentemente dalla positività degli anti-HBc del donatore.

FLOW-CHART DONATORE HBcAb POSITIVO



1.2. Donatori anti-HCV positivi con HCVRNA negativo per riceventi di cuore, polmoni e reni (vedi paragrafo 2.1)

1.3. Lue

Nota sulla sierodiagnosi luetica.

Se il test TPHA (o altro test treponemico) risulta positivo è necessario eseguire anche un test non treponemico (usualmente VDRL o RPR). La positività del test treponemico esprime la memoria immunologica di un pregresso contatto con l'agente eziologico della sifilide, ma non fornisce indicazioni riguardo al periodo in cui il contatto è avvenuto. La contemporanea positività del test treponemico e del test VDRL o RPR potrebbe invece indicare un'infezione recente o in atto. Questo non pregiudica l'idoneità del donatore, ma richiede un trattamento profilattico nei riceventi. Il rischio del donatore sarà, pertanto, non standard trascurabile. Nel caso in cui risultasse positivo solo il TPHA (VDRL negativa) il rischio del donatore sarà standard. Poiché il riscontro di un'infezione luetica recente o in atto potrebbe indicare



l'esposizione del donatore ad altre malattie sessualmente trasmissibili è necessario un approfondimento anamnestico e eseguire esami più approfonditi per escludere altre infezioni sessualmente trasmissibili, in particolare la ricerca di HIV, HBV e HCV con metodiche biomolecolari. I riceventi devono essere dettagliatamente informati al momento del trapianto e devono sottoscrivere appropriato e dettagliato consenso informato.

1.4. Meningite in trattamento >24hr

Ci sono numerosi dati che documentano che donatori con meningite causata da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* possono essere utilizzati, anche se batteriemici, purchè sia il donatore che i riceventi vengano trattati con farmaci attivi. I riceventi devono essere trattati con farmaci attivi per almeno 10 giorni, se il donatore è anche batteriemico, e comunque almeno fino all'esito delle emocolture del donatore.

1.5. Batteriemie con isolamento e antibiogramma

Organi da donatori batteriemici posso essere trapiantati senza complicanze se il donatore e il ricevente vengono trattati con farmaci antimicrobici mirati nei confronti del patogeno responsabile. L'uso di organi da donatori con endocardite infettiva rimane controverso per il rischio di infezioni metastatiche ma possono comunque essere utilizzati a discrezione del centro trapianti. Il ricevente deve proseguire il trattamento per almeno 10-14 giorni con farmaci attivi, la cui scelta e durata va modulata in funzione dell'esito delle emocolture del donatore.

1.6. TBC non disseminata

Non infrequente è il riscontro di potenziali donatori con storia di pregressa infezione tubercolare, della quale spesso non è semplice ricostruire il trattamento, o con reperti radiografici polmonari suggestivi per pregressa infezione tubercolare (noduli calcifici). In presenza di una tubercolosi anamnestica è raccomandato un adeguato follow up dei riceventi; a questo scopo si consiglia di effettuare controlli con cadenza settimanale per il primo mese post-trapianto proseguendo quindi con cadenza quindicinale sino al terzo mese, con ricerca mediante esame microscopico diretto, esame colturale e amplificazione genica su urine, espettorato o altre secrezioni respiratorie, sangue (non biomolecolare) o campioni biotici.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE

2.1. DONATORE ANTI-HCV POSITIVO

Ogni volta che venga segnalato un donatore HCV positivo è obbligatoria l'esecuzione dell'HCV-RNA qualitativo e/o quantitativo:

- a) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA positivo**: il trapianto di organi da questi donatori può essere effettuato in tutti i potenziali riceventi che risultino anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi. Il donatore è da considerarsi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE**.

Il trapianto di organi in riceventi HCV-RNA negativi può attualmente essere effettuato solo per organi salvavita e in condizioni di urgenza clinica (Raccomandazione forte, evidenza di livello medio).

Il trapianto di rene o di organi salvavita in condizioni elettive può essere effettuato solo nell'ambito di studi clinici.

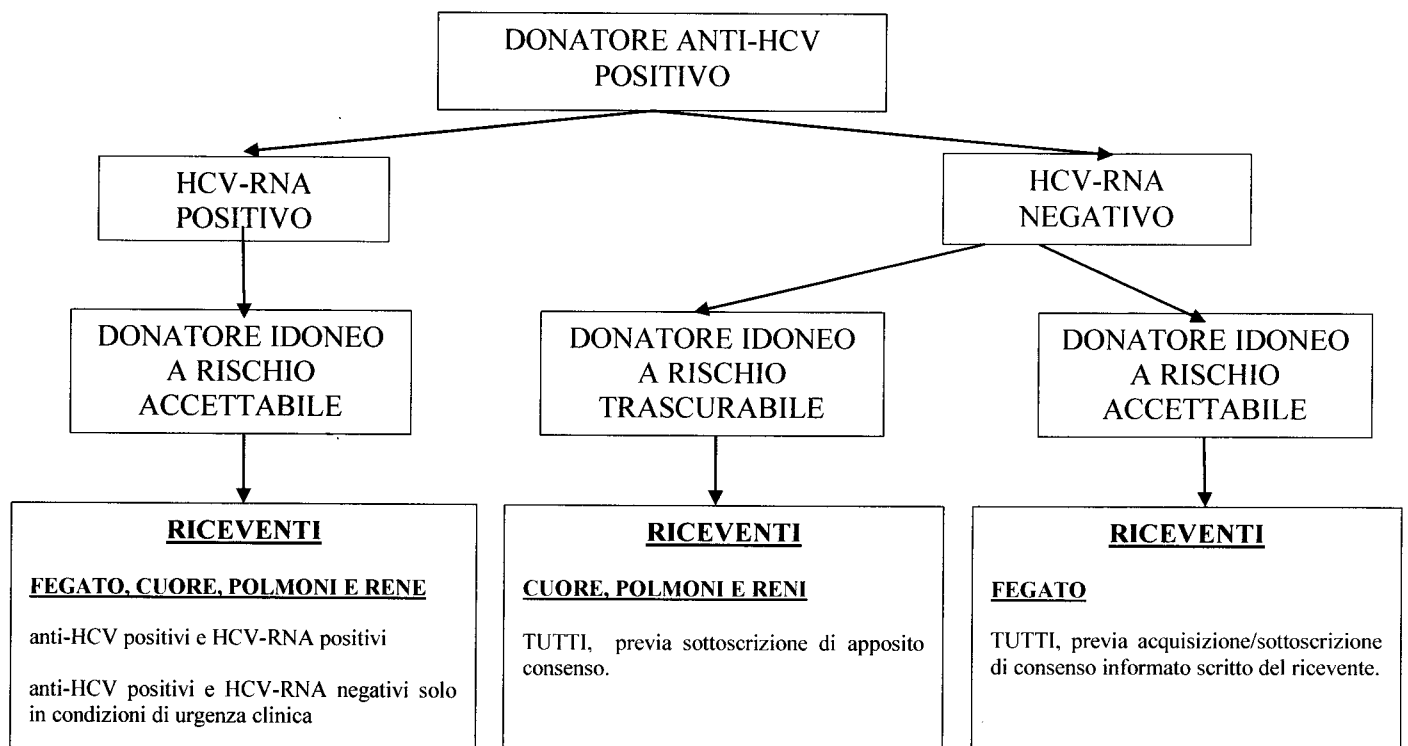
- b) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA negativo** (in seguito a trattamento antivirale



o per guarigione spontanea):

- Il trapianto di **fegato** da questi donatori può essere effettuato in tutti i riceventi, previa acquisizione e sottoscrizione di consenso informato scritto del ricevente. Il donatore è da considerarsi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE**.
 - Il trapianto di **cuore, polmone e reni** si associa ad un rischio particolarmente basso di trasmissione e può essere effettuato in tutti i riceventi, previa acquisizione e sottoscrizione di apposito consenso. In questo caso il donatore è da ritenersi **IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE**.
- c) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA impossibile da ottenere prima delle operazione di allocazione/prelievo d'organo**: è da ritenersi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE** e segue le considerazioni di cui al punto a).
- d) Tutti i riceventi di organi da donatori anti-HCV positivi (HCV-RNA positivi o negativi) devono essere monitorati mediante determinazione di HCV-RNA quantitativo su sangue periferico a 1, 2, 4, 8 e 12 settimane dopo il trapianto. I risultati devono essere trasmessi al CNT mediante inserimento obbligatorio nel SIT.

FLOW-CHART DONATORE HCV POSITIVO



2.2. Donatore positivo per il virus B (HBsAg+)

L'accertata presenza di infezione HBV nel donatore richiede sempre la determinazione del virus Delta.



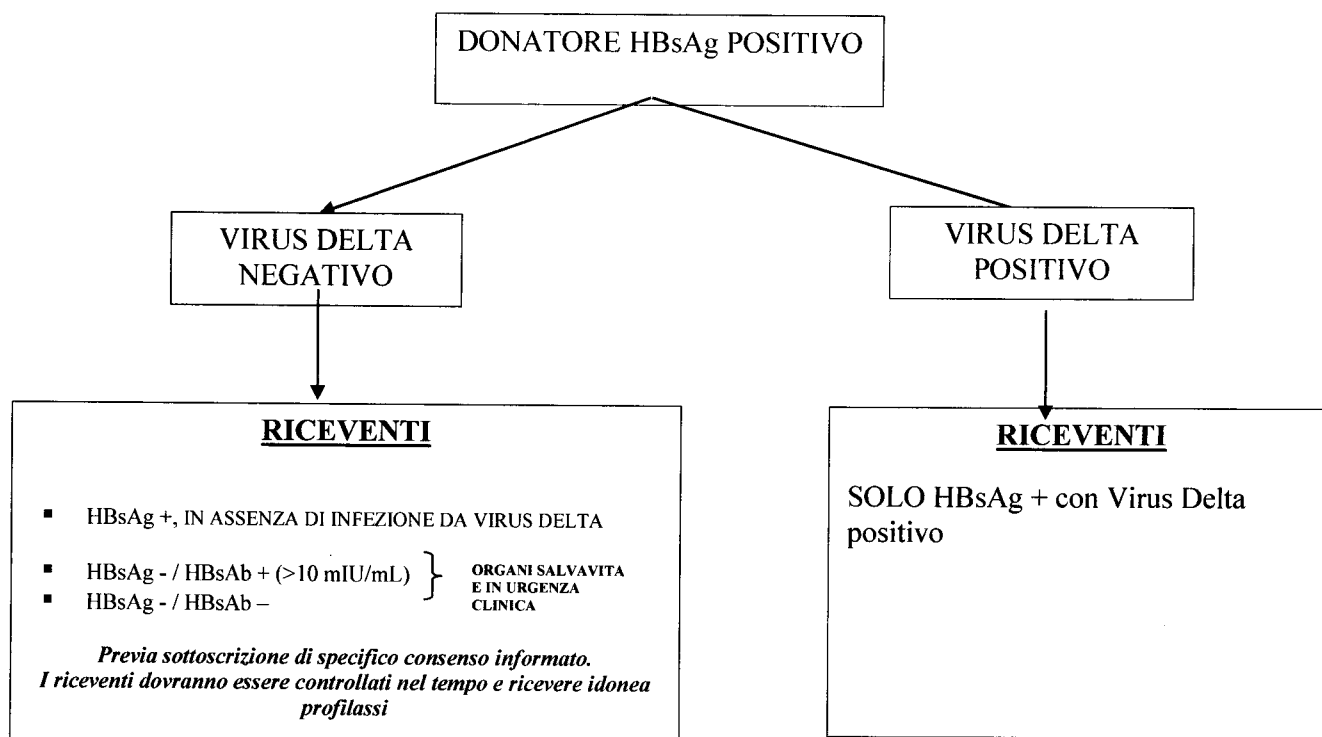
Determinazione virus Delta.

L'infezione da virus Delta è documentata dalla positività dell'antigene HDV o dalla positività delle IgM anti-HDV o delle IgG anti-HDV con titolo >1:100 o comunque significativo in base al test utilizzato, o dell'HDV-RNA (la negatività delle sole IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta).

Una volta determinato il virus Delta, si aprono le seguenti opzioni:

- 1) HBsAg positivo con virus Delta positivo: il trapianto è consentito unicamente in riceventi HBsAg positivi e Delta positivi
- 2) HBsAg positivo con virus Delta negativo. Il trapianto è consentito secondo le seguenti modalità:
 - in un ricevente HBsAg positivo, purché il ricevente di fegato non presenti co-infezione da virus delta.
 - in un ricevente HBsAg negativo, sprovvisto di anticorpi verso il virus B o con anticorpi a titolo considerato protettivo (uguale o superiore a 10 mIU/mL), solo per organi salva vita e in condizioni di urgenza clinica. I riceventi dovranno comunque ricevere idonea profilassi peri- e post-trapianto e l'andamento del trapianto deve essere seguito nel tempo.

FLOW-CHART DONATORE HBsAg POSITIVO



2.3. Comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive

Nei casi in cui il processo di valutazione non permette un'adeguata classificazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione e nei casi in cui il donatore ha tenuto nelle quattro settimane precedenti la donazione riferiti o documentati comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive, la cui eventuale presenza non è rilevabile anche con l'utilizzo delle più sensibili metodiche di biologia molecolare il donatore è da ritenere a rischio non standard accettabile.

I comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive sono:

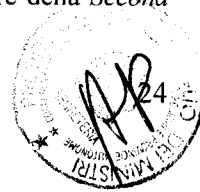
- a) Uso di droghe per via parenterale o per via inalatoria;
- b) Esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV sia mediante inoculo che per contaminazione di ferite cutanee o mucose;
- c) Detenzione in ambiente carcerario;
- d) Abitudini sessuali che possono aumentare il rischio di trasmissione di malattie e che di seguito si riportano a titolo indicativo:
 - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con persone affette o sospette di essere affette da infezione HIV, HCV, HBV.
 - Persone il cui comportamento sessuale abituale e reiterato (promiscuità, occasionalità, rapporti sessuali con scambio di denaro o droga) li espone ad elevato rischio di contrarre malattie infettive trasmissibili con il sangue o altri liquidi biologici.
 - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con persone con storia di rapporti sessuali mercenari cioè in cambio di denaro o droghe.
 - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con soggetti che hanno fatto uso di droghe per via e.v., i.m., s.c. o inalatoria.
 - Persone che hanno avuto diagnosticato o sono stati in trattamento medico per sifilide, gonorrea, Clamidia o ulcere genitali.

In questi casi l'utilizzo del donatore non è precluso a priori. L'utilizzo degli organi deve essere valutato caso per caso, in funzione delle informazioni disponibili e/o delle particolari condizioni dei riceventi (~~in gravi condizioni cliniche~~) che abbiano sottoscritto il modulo di corretta informazione. Tali pazienti devono essere sottoposti ad adeguato specifico follow-up.

2.4. Infezioni da batteri multi antibiotico resistenti

Lo sviluppo di infezioni sostenute da batteri multi-resistenti nei reparti di terapia intensiva rappresenta un problema emergente nel mondo occidentale. Epidemie nosocomiali sostenute da *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* o altri ente robatteri con profili di multi- o pan-resistenza, vengono infatti sempre più frequentemente riportate. Recentemente sono stati descritti casi di trasmissione con il trapianto d'organo di microrganismi multi- o pan-resistenti con gravi conseguenze per i riceventi. In presenza di segni e sintomi clinici di infezione durante la degenza in terapia intensiva, per determinare l'eventuale agente patogeno con relativo antibiogramma ed escludere la presenza di batteri multi - resistenti è necessario disporre dei risultati degli accertamenti microbiologici al momento della donazione.

Nel caso in cui non siano disponibili risultati di esami microbiologici al momento della donazione, in presenza di segni e sintomi clinici (in particolare febbre elevata) e di alterazione dei parametri di laboratorio (leucocitosi neutrofila, sedimento urinario con leucociti, nitriti, batteri, espettorato purulento, etc.) suggestivi per la presenza di un processo infettivo in atto, il livello di rischio del donatore deve essere attentamente valutato acquisendo, se ritenuto necessario, il parere della *Second Opinion* infettivologica.



L'accertata presenza di *infezioni sistemiche* (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili pur costituendo in linea di principio un criterio di esclusione assoluta dalla donazione, necessita il parere della second opinion. Per infezioni *localizzate* (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, etc.), in assenza di batteriemia, l'esclusione si applica unicamente agli organi interessati dal processo infettivo. La semplice positività del tampone rettale per batteri multi antibiotico resistenti (*Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemici) non rappresenta criterio di esclusione dalla donazione, fatta eccezione per la donazione di intestino. La documentata colonizzazione (positività del tampone rettale) impone comunque il massimo rispetto delle procedure di asepsi al fine di evitare la contaminazione degli organi prelevati.

Raccomandazioni:

1. In tutti i potenziali donatori vanno effettuati gli accertamenti microbiologici su *sangue, urine, tracheo aspirato o BAL e tampone rettale* cui vanno aggiunti, in presenza di specifiche situazioni, *liquor o altri campioni biologici ritenuti significativi*, i cui risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale e al Centro Nazionale Trapianti Operativo
2. In caso di evidenziazione, all'anamnesi, di situazioni a particolare rischio per infezione da HIV è indispensabile eseguire indagini biomolecolari mirate a restringere il più possibile il "periodo finestra". Il donatore potrà essere utilizzato solo in casi di urgenza, o per pazienti con infezione HIV oppure di particolari condizioni del ricevente, previa sottoscrizione, al momento dell'iscrizione in lista, del modulo di corretta informazione e, al momento del trapianto, di consenso informato dettagliato e appropriato al caso. E' comunque raccomandata, in questi casi, la consultazione della Second Opinion nazionale.
3. E' obbligatoria la ricerca di anticorpi di classe IgG anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV-1, anti-HSV-2, anti-VZV e anti-Toxoplasma. Sebbene la disponibilità dei risultati non sia richiesta al momento del trapianto, deve essere sempre effettuata e i risultati tempestivamente comunicati ai centri che hanno effettuato i trapianti.
4. Si raccomanda l'effettuazione della ricerca dei plasmodi malarici in donatori di etnia africana per i quali non sia possibile escludere un recente soggiorno nel paese d'origine. In ogni caso l'etnia e la provenienza geografica del donatore deve essere sempre comunicata ai centri trapianto per consentire loro la messa in atto di indagini tese a diagnosticare precocemente eventuali problematiche che dovessero sviluppare i riceventi.

Donatori provenienti da aree endemiche per la malattia di Chagas (Sudamerica)

La tripanosomiasi americana o Malattia di Chagas (M.d.C.) è endemica in 22 nazioni nell'emisfero occidentale continentale, ed è causata dal protozoo *Trypanosomacruzi*. La M.d.C., ritenuta fino ad oggi un problema di sanità pubblica dell'America latina, è stato definito un problema globale da parte dell'Ufficio Regionale del Sud America della WHO.

Questo è l'elenco delle nazioni del Centro e Sud America dove l'infezione è attualmente endemica: Argentina, Belize, Bolivia, Brasile, Cile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Georgia del Sud e Isole Sandwich Meridionali, Guatemala, Guyana Francese, Guyana, Honduras, Isole Falkland, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Suriname, Uruguay, Venezuela.

Il trapianto d'organi in pazienti con malattia di Chagas e l'utilizzo di organi da donatori infetti è stato oggetto di controversia per molti anni nelle aree endemiche. Negli anni più recenti il crescente numero di individui infetti che ora vivono in aree non endemiche ha fatto crescere la



possibilità che questi soggetti possano diventare candidati al trapianto o donatori d'organo. In particolare il ricevente di cuore da donatore infetto può presentare un elevato rischio *quoad vitam* mentre l'utilizzo di altri organi si associa a un rischio minimo e per di più sono disponibili test diagnostici e trattamenti efficaci per prevenire lo sviluppo della malattia.

Alla luce del crescente numero di soggetti latino- americani immigrati nel nostro paese, è opportuno attenersi alle seguenti raccomandazioni operative:

- Per i potenziali donatori nati o che abbiano vissuto per periodi prolungati o che siano nati da madre originaria di uno dei Paesi dove la malattia di Chagas è endemica, è opportuno attuare lo screening sierologico, il cui risultato sia disponibile indicativamente entro 10 giorni dal trapianto al fine di effettuare un monitoraggio e un eventuale trattamento efficace e tempestivo del ricevente. (Strong recommendation, moderate quality of evidence).
- Il CNT potrà essere di supporto ai CRT nell'individuare i laboratori di riferimento cui far effettuare in tempo utile le indagini sierologiche e/o parassitologiche.
- Tutti i riceventi di organi da donatori sieropositivi per Chagas dovranno essere sottoposti a monitoraggio sierologico e parassitologico con test diretti (Strout) e/o PCR. Controverso è l'uso della profilassi post- trapianto e la maggior parte dei centri si limita al monitoraggio parassitologico. I riceventi per i quali venisse documentata la trasmissione dell'infezione dovranno essere trattati con Benzonidazolo per 60-90 giorni.

Per quanto riguarda il WNV, la febbre Dengue, Chikungunya e Zika virus e l'HTLV-1 si rimanda alle specifiche indicazioni che periodicamente vengono inoltrate dal CNT in base all'andamento epidemiologico della patologia.

Nelle situazioni sotto riportate è necessario per la definizione dell'idoneità del donatore contattare comunque la second opinion infettivologica:

- Infezioni sistemiche (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili.
- Sieropositività per HIV1 o 2**.
- Rabbia in atto (esclude la donazione senza necessità di contattare la second opinion. E', tuttavia, necessario acquisire la documentazione relativa all'accertamento della patologia).
- Malattia da prioni accertata (esclude la donazione senza necessità di contattare la second opinion. E', tuttavia, necessario acquisire la documentazione relativa all'accertamento della patologia).
- Tubercolosi disseminata in atto, intesa come l'infezione tubercolare che interessa più di un organo (polmoni, linfonodi, organi addominali, etc) che fa presupporre la disseminazione ematogena o la positività delle emocolture per *Mycobacterium tuberculosis*.

** la condizione di esclusione potrà variare a seguito della prossima adozione del decreto che modifica l'articolo 3 del decreto 2 agosto 2002. Comunque in ogni caso è indispensabile acquisire il parere della second opinion per verificare l'eventuale idoneità del donatore.



Appendice 1

ELENCO DELLE INDAGINI DA ESEGUIRE IN TUTTI I SOGGETTI SOTTOPOSTI A VALUTAZIONE DI IDONEITA' ALLA DONAZIONE DI ORGANI A SCOPO DI TRAPIANTO

Valutazione sierologica

- HIV (anticorpi),
 - **Se positivo**, contattare la second opinion infettivologica,
- HCV (anticorpi),
 - **Se positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
 - HCV-RNA qualitativo e/o quantitativo
 - Se positivo:**
 - Genotipo (Il risultato non è vincolante ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto ma deve essere acquisito appena possibile),
- HBV (HBsAg, HBcAb, su prelievo di sangue pre-trasfusione),
 - **Se HBsAg e/o HBcAb positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
 - HBsAb,
 - HBV-DNA qualitativo e/o quantitativo
 - (I risultati di tali test non sono vincolanti ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto ma devono essere acquisiti appena possibile),
- HDV (indispensabile nei pazienti HBsAg positivi: HDV-IgG o HDVAg o HDV-RNA),
- TPHA o altro test treponemico di screening (VDRL o RPR se positivo il test di screening),
- CMV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- HSV-1 e 2 (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- EBV (anticorpi VCA-IgG ed EBNA - NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- VZV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- Toxoplasma (anticorpi-IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- Ricerca HSV-DNA, VZV-DNA, HHV-6-DNA, CMV-DNA, EBV-DNA, Ente-rovirus-RNA, West Nile Virus-RNA nei mesi estivi su sangue e liquor per donatori con sintomi neurologici e sospetta diagnosi di encefalite.

Indagini biomolecolari supplementari da effettuare a donatori per i quali l'anamnesi, l'esame obiettivo o i risultati di esami di laboratorio facciano emergere dubbi:

- HIV-RNA e/o
- HCV-RNA e/o
- HBV-DNA
- HEV- RNA (su sangue e tessuto epatico solo in caso di donatori con epatite ad



eziologia non determinata).

Per i donatori la cui anamnesi sia positiva per viaggi e/o provenienza da paesi in cui siano endemici gli agenti microbici sottoportati, in assenza di specifiche indicazioni da parte del CNT, è obbligatorio contattare la second opinion nazionale:

- West Nile Virus
- Zika virus
- Tripanosoma Cruzi (malattia di Chagas)
- Plasmodi malarici
- Flaviviridae (Febbre Dengue, Chikungunya, etc)
- Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV1)

Esami Colturali

Da effettuare su sangue, urine, escreato o altro campione respiratorio, tampone rettale (anche in assenza di segni clinici di infezione, il giorno della donazione), I risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale).

Valutazione biochimica

- Standard (da eseguire sempre)
 - Emocromo con formula
 - Piastrine
 - Creatininemia, Azotemia
 - Sodio, Potassio, Calcio e Cloro
 - Protidemia totale
 - Albuminemia
 - CPK – CPK-MB
 - Troponina
 - Glicemia
 - LDH
 - GOT
 - GPT
 - Bilirubina totale e diretta
 - Fosfatasi alcalina
 - gammaGT
 - Amilasi e lipasi
 - INR, PTT e Fibrinogeno
 - Esame urine completo
 - Emogasanalisi di base e al 100% di ossigeno
 - PSA (total/free) nei maschi di età > 50 anni
 - β HCG: la valutazione di β HCG ematica dovrebbe essere condotta in tutte le donne in età fertile decedute per emorragia cerebrale da causa sconosciuta. Nel caso in cui il dosaggio di β HCG venga effettuato al di fuori di queste indicazioni deve essere tenuto presente che nelle donne in post-menopausa si possono avere delle fluttuazioni dei valori di β HCG con lievi aumenti; in tali pazienti è preferibile spostare il cut-off di positività a 14 mUI/ml, ovvero è da considerarsi nel range di normalità un valore compreso tra 0 e 14 mUI/ml.



- Non Standard (da eseguire su richiesta)

Qualunque ulteriore esame verrà eseguito su richiesta del CRT/Centro Trapianti interessato concordandolo con il CNT Operativo.

Esami strumentali (da eseguire sempre)

- ECG
- Ecocardiogramma con valutazione della FE e del SIV
- Rx Torace
- Ecoaddome



Appendice 2

MODULO DI CORRETTA INFORMAZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A RICEVERE ORGANI DA DONATORE A RISCHIO NON STANDARD ACCETTABILE

Io sottoscritto/a _____ nato a _____ il _____ candidato al trapianto di _____ presso _____ il
centro di _____ dichiaro che sono stato/a esaurientemente informato/a dal Dott. _____ su
quanto segue:

La valutazione d'idoneità del donatore di organi ha come obiettivo di escludere sulla base delle informazioni disponibili la presenza di fattori idonei a trasmettere una patologia infettiva e/o neoplastica e di identificare tutte le condizioni che, ove presenti, inducono a ritenere che il rischio di trasmissione di gra-

vi patologie sia talmente elevato da superare ampiamente il rischio connesso al mantenimento in lista di attesa del potenziale ricevente.

Tale valutazione è sempre eseguita collegialmente in tutti i centri Italiani dai sanitari coinvolti nelle attività di prelievo e trapianto in collaborazione con il rispettivo Centro regionale per i Trapianti e con la struttura operativa del Centro Nazionale Trapianti.

Secondo quanto previsto dalla normativa vigente, il processo di valutazione d'idoneità segue l'apposito schema e le raccomandazioni emanate dal Centro Nazionale Trapianti.

Tale schema prevede che venga raccolta attentamente l'anamnesi prossima e remota (ottenuta dai familiari e comprensiva di eventuali esami ematochimici/strumentali eseguiti precedentemente), che venga eseguito uno scrupoloso esame obiettivo e che vengano eseguiti gli esami di laboratorio e gli esami strumentali (es.: ecografia, esami Rx, ecc...) ritenuti necessari dai medici responsabili per escludere la presenza di fattori di rischio oltre alle indagini effettuate nel corso del prelievo.

In base a questo processo i potenziali donatori di organi possono essere giudicati idonei alla donazione quando non presentano fattori idonei a trasmettere una patologia infettiva o neoplastica o di altra natura (e che pertanto vengono definiti come donatori idonei con rischio "standard") oppure non idonei quando, sulla base delle informazioni disponibili, risultino presenti fattori che rendano possibile la trasmissione di malattie in grado di ridurre drasticamente o addirittura annullare il beneficio atteso dall'intervento di trapianto.

Vi sono, tuttavia, una serie di condizioni per le quali tale rischio non è completamente assente ma non è nemmeno tale da indurre a escludere a priori la possibilità di utilizzo (del tutto o in parte), degli organi di quel donatore.

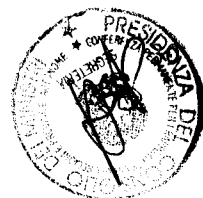
In quest'area si collocano una serie di condizioni e di situazioni che sono state esplorate nel corso degli ultimi 10 anni dal Centro Nazionale Trapianti attraverso l'adozione di specifici protocolli di studio (donatori con patologie infettive) e di linee guida (donatori con patologia neoplastica o donatori con elementi anamnestici tali da indurre a ritenere possibile o probabile la trasmissione di patologie infettive, ancorché non identificate o identificabili al momento del prelievo degli organi) che hanno consentito di raccogliere informazioni in merito all'esito dei trapianti eseguiti con organi provenienti da tali donatori a rischio non standard.

L'esperienza condotta in questi dieci anni con questa tipologia di donatori (che si possono definire idonei ma con rischio "non standard") ha consentito di dimostrare che, ove si rispettino le prescrizioni contenute nei protocolli e nelle linee guida adottati dal Centro Nazionale Trapianti, non si registrano differenze significative in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato rispetto ai pazienti che hanno ricevuto organi da donatori a rischio standard. Per questi motivi è possibile oggi estendere nella pratica routinaria l'utilizzo di questi donatori, seppure mantenendo, ove indicate, una serie di restrizioni o di raccomandazioni che sono state applicate in questi dieci anni.

Secondo le raccomandazioni del Centro Nazionale trapianti è possibile pertanto distinguere i seguenti profili di rischio dei donatori di organi:

In base ai dati anamnestici, clinici, biochimici e strumentali raccolti il potenziale donatore potrà essere classificato come:

- idoneo in assenza di elementi noti che comportino un rischio di trasmissione di patologia oppure in presenza di fattori di rischio noti che non impediscono l'utilizzo degli organi a scopo di trapianto ma che implicano restrizioni nella selezione dei riceventi o il rispetto di alcune raccomandazioni;
- non idoneo in presenza di fattori che invece comportano un rischio inaccettabile di trasmissione di patologia tra donatore e ricevente



La classe di rischio di un donatore potrà essere pertanto essere definita come segue:

A - STANDARD

In questa classe di rischio rientrano tutti quei donatori per i quali dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio per malattie trasmissibili.

B - NON STANDARD

B.1 con Rischio Trascurabile

Rientrano in questo livello di rischio non standard i casi in cui sono presenti dei fattori di rischio nel donatore ma tali fattori, non implicano alcuna restrizione nella selezione dei riceventi in quanto non sono tali da determinare insorgenza di patologia correlata idonea a comportare un aumentato rischio di insuccesso del trapianto e/o di mortalità del ricevente.

B.2 con Rischio Accettabile

Rientrano in quest'ambito i casi in cui, sebbene il processo di valutazione evidenzi la presenza di agenti patogeni o patologie trasmissibili, l'utilizzo degli organi di questi donatori è giustificato dal fatto che, a patto di rispettare determinate restrizioni o raccomandazioni, ciò non comporta alcuna variazione della probabilità di successo del trapianto e/o della sopravvivenza del paziente; inoltre questi organi possono essere utilizzati in riceventi la cui particolare condizione clinica rende il rischio del non trapianto sensibilmente superiore rispetto al rischio del trapianto. In questi casi il profilo specifico di rischio viene valutato comparando il rischio intrinseco del donatore, il tipo di organo o organi donati con i relativi rischi e le caratteristiche cliniche del ricevente.

Preso atto di tutto quanto sopra esposto, io sottoscritto/a
il candidato al trapianto di _____ nato a _____ presso il centro di _____

sottoscrivo che la mia firma apposta oggi non è un consenso a ricevere il trapianto, ma indica solo ed esclusivamente che ho ricevuto le informazioni e i dati che identificano i livelli, le tipologie del rischio del donatore e degli organi. Ho compreso che i medici del centro trapianti valuteranno tali livelli di rischio sulla base delle mie necessità secondo le procedure descritte in questo documento.

Ho capito che la disponibilità di organi prelevati da donatori con profili di rischio non standard mi verrà segnalata solo se io firmo la richiesta sotto riportata e solo per le condizioni indicate.

L'autorizzazione a ricevere un trapianto con organi a rischio non standard ma accettabile è del tutto volontaria e non implica alcun svantaggio nell'assegnazione degli organi: in caso di compatibilità con un donatore a rischio standard avrò infatti le stesse probabilità di assegnazione degli altri pazienti in lista.

Ho capito che prima di propormi l'organo a rischio non standard ma accettabile, i medici del centro trapianti in ogni caso valuteranno preventivamente se lo stesso organo sia adeguato alle mie condizioni e possa essere appropriato per il trapianto.

E' obbligo del medico presentarmi, al momento della convocazione per il trapianto, il modulo che descrive ogni specifica condizione del donatore e spiegarmi le circostanze e le valutazioni mediche che mi identificano come possibile ricevente.

Se accetto, dovrò firmare il consenso al trapianto e a sottopormi a tutte le indagini previste dopo l'intervento. Sono stato informato che potrò ritirare la mia disponibilità al programma in ogni momento senza che questo possa pregiudicare il proseguimento delle cure mediche o la eventuale assegnazione di un altro organo.

Dichiaro quindi di aver ricevuto e compreso tutte le informazioni relative al trapianto con organi da donatore a rischio non standard ma accettabile e quanto sopra descritto.

Data

Firma del candidato al trapianto

Firma del Medico



PROCEDURA CONSIGLIATA PER L'ARCHIVIAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI DEL DONATORE DI ORGANI

Raccomandazioni generali

Prelevare i campioni biologici del donatore d'organi identificando le provette con nome, cognome, data di nascita, data di prelievo e sede ospedaliera di prelievo.

Utilizzare per l'archiviazione dei campioni provette resistenti alle temperature di conservazione del campione.

Tipo di provette consigliate:

- ✓ provette da 2 ml con tappo a vite in plastica (tipo Micro tube 2ml with cap);
- ✓ provette coniche da 1,5 ml con tappo a pressione in plastica (tipo Eppendorf);
- ✓ cryovials da 1.8 ml con tappo a vite con guarnizione in plastica (tipo NUNC).

Identificare le provette da archiviare tramite etichette resistenti alle temperature di conservazione e riportanti come codice il numero seriale del Centro Nazionale Trapianti, la data di prelievo e la tipologia di campione.

Per garantire una corretta conservazione dei campioni i contenitori di archiviazione devono essere dotati di sistemi di monitoraggio della temperatura e di sistemi di allarme. E' necessario prevedere sistemi di sicurezza per la conservazione dei campioni in caso di guasto al contenitore, mancanza di alimentazione elettrica, mancanza di alimentazione di azoto liquido dove pertinente.

Set minimo di campioni da conservare (obbligatorio)

1 - Prelevare un campione di almeno 8/10 ml di sangue periferico trattato con EDTA.

Archiviare:

n° 2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **PLASMA** ciascuna.. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a -40°C;

n° 2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **SANGUE INTERO** o **BUFFY COAT** ciascuna. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a -40°C.

2 - Prelevare un campione di almeno 8 ml di sangue periferico senza anticoagulante.

Archiviare n° 2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **SIERO** ciascuna. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a -40°C.

I campioni biologici vanno conservati per un periodo minimo di 10 anni.



Appendice 4

LISTA DI CONTROLLO DELLE INFORMAZIONI ANAMNESTICHE DA RACCOGLIERE SUI POSSIBILI DONATORI DI ORGANI

Notizie anamnestiche disponibili	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Rischio per HIV/epatite	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> SI	
Malattie infettive pregresse	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Uso di sostanze stupefacenti	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> SI	
Neoplasie	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Familiarità per neoplasie	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Esecuzione recente di PSA				
Se il donatore ha più di 50 anni	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Anamnesi				
Interventi chirurgici	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Irregolarità mestruali	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Gravidanza in atto	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Aborto recente	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Cardiopatía	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Pneumopatía	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Epatopatía	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Nefropatia	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Diabete	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Altre malattie autoimmuni	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Ipertensione	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Uso cronico di farmaci	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Dislipidemie	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Etilismo	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Tabagismo	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Malattie a eziologia non nota	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Donatore pediatrico				
Esantemi	<input type="checkbox"/> N.N.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	
Quali?	Quando?			
Quali?	Quando?			

