

Un paziente con tumore può essere un donatore di organi?

In depth review

Prof. Antonio Amoroso

Centro Regionale Trapianti Regione Piemonte e
SC Immunogenetica e Biologia dei Trapianti
Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

Corrispondenza a:

Antonio Amoroso
Via Santena, 19 - 10126 Torino – Italy
E-mail: antonio.amoroso@unito.it
<http://www.trapiantipiemonte.it/>

ABSTRACT

La potenziale trasmissione di neoplasie da donatore a ricevente è un rischio noto nell'ambito del trapianto d'organi. Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) ha adottato delle linee guida specifiche per la valutazione dell'idoneità di potenziali donatori d'organo con storia di neoplasia. Il CNT fornisce inoltre un servizio di Second Opinion Oncologica per la valutazione dei donatori con storia oncologica e potenziale rischio di trasmissione di neoplasia al ricevente. L'obiettivo del CNT è minimizzare i rischi di trasmissione di malattia da donatore a ricevente.

Secondo le linee guida CNT, il donatore è definito "standard" se non presenta neoplasie attive o in anamnesi al momento della donazione. Donatori non idonei per "rischio inaccettabile" sono quei pazienti che presentano al momento della donazione o in anamnesi una neoplasia con rischio di trasmissione eccessivamente elevato, pertanto inaccettabile. Avere una neoplasia in sé non costituisce una controindicazione assoluta alla donazione, ma ogni caso deve essere valutato singolarmente.

Il CNT ha istituito un registro per eventi avversi (EA) dopo il trapianto. Dal 2012, con 10.493 donatori utilizzati e 34.193 trapianti effettuati, sono stati registrati 283 EA, che corrispondono a circa il 3% dei processi di donazione e l'1% dei trapianti. Il 13% erano EA oncologici. Nella maggior parte dei casi, EA oncologici derivano da una mancata diagnosi al procurement dell'organo, durante la chirurgia da banco o al trapianto.

Le linee guida, il servizio di Second Opinion Oncologica e il registro per EA hanno aiutato a minimizzare il rischio di trasmissione di neoplasie da donatore a ricevente d'organi.

PAROLE CHIAVE: tumore, donatore d'organo, trapianto

Introduzione

La donazione di organi può comportare, con il beneficio del trapianto, anche il rischio di trasmissione di una patologia presente nel donatore. Nel caso di donazione da donatore deceduto, il tempo disponibile è limitato a poche ore, e deve essere fatto ogni sforzo per escludere la presenza di quelle patologie che potrebbero costituire un danno al paziente superiore al beneficio del trapianto. Non si tratta solo della presenza di tumori – di cui si tratterà in maggior dettaglio – ma pure di infezioni gravi, patologie immunitarie o genetiche che – se presenti nel donatore – potrebbero essere di grave danno per i riceventi.

Il divario tra richiesta di organi e l'offerta è, a tutt'oggi, molto elevato. Per quanto sia sempre maggiore l'impegno profuso dalla Rete Nazionale Trapianti, coordinata dal Centro Nazionale Trapianti (CNT), il numero di persone che muoiono in lista di attesa è sempre elevato. Nel 2022 a fronte di 3.887 organi trapiantati, derivanti da 1.830 donatori deceduti/viventi, risultavano ancora in lista al 31.12.22 più di 8.000 pazienti. Per alcuni organi, principalmente il rene, la situazione è sicuramente meno critica considerando le possibilità di terapie alternative, per altri organi invece le difficoltà sono evidenti e questo spinge a dover ampliare sempre di più il pool di donatori e a cercare di utilizzare sempre di più donatori un tempo ritenuti marginali se non addirittura non idonei.

Al fine di ampliare il numero di potenziali donatori, a partire dal 2004 il CNT si è avvalso di una commissione nazionale per la sicurezza che ha il compito di fornire alla Rete Nazionale Trapianti (RNT) un supporto ed un punto di riferimento dal punto di vista medico-legale, infettivologico, anatomo-patologico, immunologico, genetico ed ematologico. Questa task-force di esperti, cosiddetta Second Opinion, garantisce supporto 7 giorni su 7, h24, e contribuisce a rafforzare ulteriormente la qualità e la sicurezza di tutto il percorso della donazione di organi solidi.

In particolare, la Second Opinion Oncologica (SOO) rappresenta lo strumento consultivo cui i Centri Regionali Trapianto (CRT) possono rivolgersi durante la valutazione di idoneità organo/donatore in presenza di un rischio di trasmissione di una neoplasia al ricevente.

La valutazione di idoneità del donatore è un processo dinamico che si basa sia su informazioni clinico-strumentali del donatore in corso di procurement sia sulle caratteristiche cliniche dei potenziali riceventi.

Sono principalmente due i momenti, durante il percorso di donazione, in cui la SOO può essere chiamata in causa, durante il procurement per valutare neoplasie presenti nell'anamnesi del donatore e quindi indicare il rischio oncologico pre-sala, oppure al momento del prelievo degli organi se viene riscontrata una lesione sospetta per neoplasia e si deve valutare la necessità di eseguire un esame istologico estemporaneo e successivamente indicarne il livello di rischio.

Le linee guida nazionali di idoneità del donatore d'organi

La rete italiana si è dotata di una normativa di riferimento: "Valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche (tumori solidi)" approvata in Accordo Stato-Regioni (ASR 24) nel gennaio 2018 (Rep. atti 17/CSR). Più recentemente queste linee guida sono state aggiornate (Versione 2.0 approvata nella seduta CNT-Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti il 17 marzo 2022, e disponibili al link:

https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_480_allegato.pdf).

Nelle raccomandazioni di questo documento, i due momenti sono, dove possibile, tenuti distinti in linea con quanto suggerito nelle Linee Guida della Comunità Europea, dove è ben evidente la differenza tra neoplasia diagnosticata al momento del prelievo e una neoplasia presente in

anamnesi. Nel primo caso, bisogna essere molto scrupolosi ed accurati nei confronti di qualsiasi lesione sospetta per malignità identificata all'esame clinico o con metodiche imaging ed effettuare una verifica attraverso una diagnosi al congelatore in corso del processo donativo. Nel caso di una neoplasia presente in anamnesi si è chiamati ad esprimere un giudizio sul tipo di neoplasia ma si deve tenere ben presenti anche altri fattori, tra cui: intervento chirurgico radicale, stadiazione della neoplasia, follow-up regolare e documentato, eventuali ricorrenze cliniche o biochimiche di malattia. In questi casi è doveroso attendere che siano trascorsi almeno 5 anni dall'intervento chirurgico, tenendo per il momento da parte il carcinoma della mammella ed il melanoma, per i quali probabilmente sarà più prudente attendere un periodo di tempo maggiore, e che siano disponibili quante più possibili notizie inerenti al follow-up svolto dal donatore. In questa revisione delle linee guida è stata introdotta anche un'altra novità inerente al rischio non standard accettabile, infatti all'interno di questa categoria si sono distinte due sotto-categorie: accettabile a basso e ad alto rischio.

La valutazione di idoneità del donatore d'organi e di tessuto

Questa procedura è finalizzata a ridurre al minimo il rischio di trasmissione di malattie dal donatore al ricevente in seguito al trapianto. Nelle linee si definisce *donatore idoneo o standard* un donatore che non presenta, sulla base di tutte le informazioni/evidenze cliniche disponibili al momento della donazione o nella storia anamnestica, segni di neoplasia maligna. Situazione opposta, *donatore non idoneo*, rischio inaccettabile, quando si identificano al momento della donazione o nel raccordo anamnestico evidenze di un processo neoplastico maligno che comporterebbe un rischio troppo elevato di trasmissione neoplastica e che tale rischio è grandemente più elevato rispetto al rischio connesso al mantenimento in lista di attesa del potenziale ricevente. Tra queste due categorie di donatori esiste un'ampia area intermedia che racchiude una molteplicità di situazioni per le quali il rischio non è completamente assente, ma non è neanche così elevato da dover escludere a priori la possibilità di utilizzo degli organi. Questo gruppo viene definito *donatori non standard*. Nelle ultime due decadi, grazie ai dati della letteratura e all'enorme lavoro di raccolta di informazioni inerenti i donatori non standard svolto dal CNT, unitamente alle second opinion nazionali e ai vari CRT, è stato possibile rivedere e dettare delle sicure raccomandazioni per l'utilizzo degli organi di questo ampio numero di donatori e si è altresì compreso che non ci sono differenze, per quanto riguarda la qualità dell'organo, tra organi di donatore a rischio standard rispetto a quelli di un donatore a rischio non standard. Con tale affermazione si intende precisare che a parità di caratteristiche cliniche, in genere, la presenza di una neoplasia al momento della donazione o nella storia anamnestica del donatore, non altera la morfologia e la funzione dell'organo. Numerosi dati in letteratura, infatti, dimostrano che, ad esempio, l'utilizzo di organi da donatori con patologia neoplastica pregressa o in atto del sistema nervoso centrale, non inficia in alcun modo la qualità dell'organo e non altera l'outcome del ricevente. Risultati analoghi sono presenti anche per quanto riguarda l'utilizzo di reni con piccole neoplasie, previa la loro escissione radicale, come sottolineato dal gruppo di ricerca australiano [1] o anche dal gruppo di ricerca cinese [2]. Secondo le indicazioni più recenti, i donatori idonei a rischio non standard possono rientrare in una delle seguenti categorie: *non standard trascurabile*, *non standard accettabile a basso rischio* (si tratta di un donatore che presenta una neoplasia maligna in anamnesi oppure è stata diagnosticata al momento del prelievo degli organi, per la quale sono definibili con certezza istotipo, grado e stadio) e *non standard accettabile ad alto rischio* (si tratta di un donatore che presenta una neoplasia maligna in anamnesi che potrebbe avere un rischio di trasmissione dal 4 al 10%. In questa categoria sono contemplati gli organi utilizzabili solo per pazienti in gravi condizioni cliniche). Per ognuna di queste categorie, il trapianto può essere effettuato ma in riceventi che abbiano caratteristiche particolari, per i quali il beneficio del trapianto

supera il rischio di trasmissione della patologia neoplastica. Nella Tabella I vengono sintetizzate le tipologie di tumori che rientrano in ciascuna di queste categorie.

Rischio standard	Non standard trascurabile	Non standard accettabile		Rischio inaccettabile
		Basso rischio	Alto rischio	
<ul style="list-style-type: none"> • i tumori benigni • le lesioni precancerose • Le lesioni displastiche. • Papillomi o adenomi • CIN/SIL (cervice uterina); • PIN di alto e di basso grado della prostata; • qualsiasi lesione precedentemente e rimossa con diagnosi di displasia • diagnosi di displasia al momento del prelievo organi (esame istologico estemporaneo) 	<ul style="list-style-type: none"> • carcinoma <i>in situ</i> di qualsiasi organo, escluso quello di alto grado della mammella; • carcinoma basocellulare cutaneo; • carcinoma spinocellulare/squamoso cutaneo; • carcinoma uroteliale papillifero intraepiteliale di basso grado; • carcinoma prostatico: • micro-carcinoma papillifero della tiroide (dimensioni massime < 1 cm); • carcinoma del rene (a cellule chiare/papillifero/cromofobo) a basso grado (grado 1-2) < 4 cm (pT1a sec. WHO 2016) basso stadio • IPMN pancreas di basso grado secondo WHO 2019; • GIST ≤2 cm con meno di 5 mitosi/50 hpf (vedi tabella GIST); • adenocarcinoma polmonare in situ o minimamente invasivo (pT1a-mi) con almeno 5 anni di follow-up; • neoplasie cerebrali benigne; • neoplasie cerebrali maligne a basso grado di malignità/WHO grado 1-2. 	<ul style="list-style-type: none"> • carcinoma gastrico EGC-pT1/N0 (trascorsi più di 5 anni) • carcinoma intestinale del colon-retto pT1-2/N0, senza invasione vascolare/perineural e (trascorsi più di 5 anni) • IPMN pancreas con displasia di alto grado /carcinoma in situ secondo WHO 2019 • carcinoma prostatico o dopo esame istologico completo durante procurement: ≤pT2 con score di Gleason =7 (4+3); o prostatectomia in anamnesi: dosaggio del PSA <0,2 ng/ml con <pT2 con Gleason score >7 e sono trascorsi più di 5 anni o Rischio pre-sala nei casi che attendono l'esito dell'esame istologico in corso di procurement • carcinoide tipico polmonare pT1/N0 (trascorsi più di 5 anni) • Melanoma infiltrante ≤0,5 mm (trascorsi più di 5 anni) • GIST ≤10 cm con meno di 5 mitosi /50 hpf 	<ul style="list-style-type: none"> • carcinoma gastrico pT2/N0, senza invasione vascolare perineurale (trascorsi almeno 5 anni e con TAC attuale negativa); • carcinoma intestinale del colon-retto pT3/N0 senza invasione vascolare/perineural e (trascorsi almeno 5 anni e con TAC attuale negativa); • Carcinoma prostatico o dopo esame istologico completo durante procurement: ≤pT2 con score di Gleason >7 oppure >pT2 e score di Gleason =7 (4+3); o prostatectomia in anamnesi: PSA <0,2 ng/ml con >pT2 e Gleason score >7 e sono trascorsi almeno 5 anni e la TAC attuale è negativa; post-radioterapia: PSA >2 ng/ml nadir con ≤pT2 e Gleason score >7; oppure >pT2 e Gleason score=7 (4+3) e sono trascorsi almeno 5 anni con TAC attuale negativa. • carcinoma della mammella; • melanoma infiltrante ≤0,8 mm e con linfonodo sentinella negativo (sono trascorsi almeno 5 anni e con TAC attuale negativa); • GIST > 10 cm con meno di 5 mitosi /50 hpf (sono trascorsi almeno 5 anni e con TAC attuale negativa). 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualsiasi tipo di neoplasia epiteliale con stadio pT1-4 /N+/- diagnosticata al momento della donazione con esclusione delle neoplasie riportate al punto B1 profilo di rischio trascurabile; • carcinoma prostatico dopo esame istologico completo durante procurement: >pT2 e score di Gleason >7; o prostatectomia in anamnesi: PSA >0,2 ng/ml o con >pT2, Gleason score >7 e non sono trascorsi 5 anni; o post-radioterapia: PSA >2 ng/ml nadir con >pT2 e Gleason score >7 • carcinoma della mammella con meno di 10-15 anni di follow-up • IPMN con componente di adenocarcinoma infiltrante • GIST con più di 5 mitosi per hpf (vedi tabella GIST) • Tumori SNC con neoplasie primitive gliali sec. WHO di alto grado con almeno uno dei fattori di rischio clinici: carcinomi (ex. carcinoma dei plessi corioidei) / medulloblastoma/ cordomi /tumori embrionari /pineoblastoma • melanomi primitivi • linfomi • tumore fibroso solitario/emangiopericoma grado 3 WHO/sarcomi delle meningi • processi metastatici

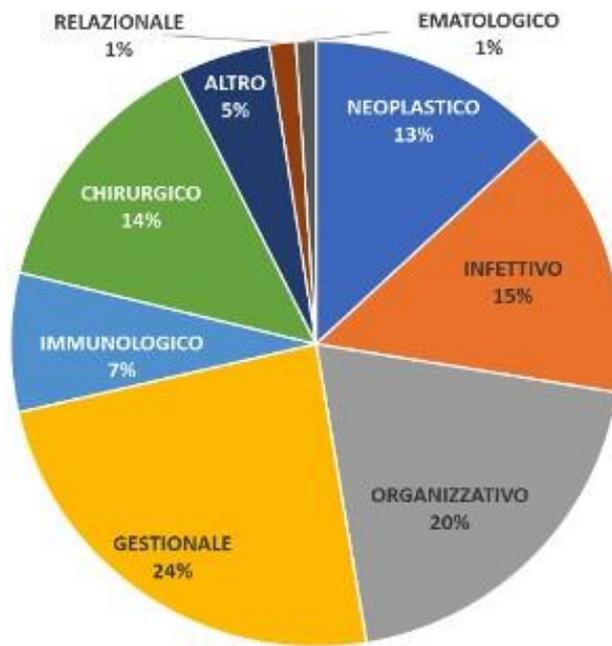
Tabella I. Il livello di rischio di trasmissione di un tumore, secondo quanto indicato dalle linee guida nazionali.

Quando non viene identificato il rischio oncologico

Pur seguendo le indicazioni della buona pratica clinica, può non essere identificato un rischio oncologico del potenziale donatore. La rete nazionale per questo si è dotata di uno strumento in grado di raccogliere tutti gli eventi non previsti che hanno riguardato la donazione e il trapianto di organi. La gestione del rischio clinico nazionale prevede che ogni CRT debba segnalare Eventi Avversi (EA, che non comportano un rischio di morte per il ricevente) o Reazioni Avverse (RA, che possono essere causa di decesso) che abbiano riguardato il processo di donazione e trapianto. Dal 2012, il CNT ha raccolto 283 segnalazioni di EA/RA. Nello stesso periodo il numero di donatori di organo è stato pari a 10.493, mentre il numero dei trapianti effettuati 34.193. In sintesi, in circa 1% dei trapianti effettuati e in circa 3% dei processi di donazione si è verificata un EA o una RA. Questi rischi non sono diversi da quelli segnalati in letteratura per le varie discipline mediche [3]. La Figura 1 illustra le diverse tipologie di rischio che sono state raccolte: quelle oncologiche rappresentano circa il 13% di tutte le segnalazioni. Il più delle volte la fase del processo nella quale si è generata una EA/RA è quella della chirurgia da banco, o del trapianto o del prelievo. Questo vale anche per le EA/RA oncologiche, è il caso ad esempio un tumore renale non intercettato in fase di monitoraggio del donatore ma di cui ci si accorge solo al momento del prelievo o della chirurgia da banco. Se si intercetta un tumore nella fase della chirurgia da banco o del trapianto di rene, gli altri organi salvavita sono già stati trapiantati. Più di rado, il tumore di origine del donatore viene accertato solo nel follow-up del trapianto, quando più riceventi di organi dello stesso donatore risultano poi ammalarsi dello stesso tumore. È questo il caso, ad esempio, di una leucemia mieloide acuta (LMA) che è stata diagnostica ai 2 riceventi di rene e al ricevente di fegato dello stesso donatore. La LMA non era in alcun modo identificabile nel donatore, che non presentava parametri alterati. Questo caso molto raro di trasmissione di un tumore dal donatore al ricevente è stato approfondito con l'analisi genomica del donatore (utilizzando il campione di DNA a disposizione del CRT) e quello dei riceventi prima e dopo il trapianto, al momento della comparsa della LMA. Queste analisi hanno consentito di comprendere che la LMA era già presente nel donatore, in una quota del 15% circa delle cellule circolanti. Le caratteristiche dei tumori nei riceventi erano quelle del donatore (i profili genetici riconducevano al profilo del donatore), con le stesse mutazioni (ad esempio quella del gene NPM1) presenti nel donatore. Le ulteriori mutazioni del tumore erano però evolute in maniera indipendente nei pazienti trapiantati, come ad esempio la mutazione del gene FLT3, presente in uno solo dei riceventi. Infine, l'analisi genomica ha dimostrato che l'aggressività del tumore nei riceventi trovava spiegazione non solo dalla terapia immunosoppressiva a cui erano sottoposti ma anche dalla delezione di alcuni geni HLA che conferivano al tumore la capacità di sfuggire alla sorveglianza immunitaria [4].

In questo caso non è stato possibile introdurre azioni correttive nella procedura di gestione del donatore, per escludere il ripetersi di questo evento. Infatti, non sono ancora disponibili test molecolari veloci compatibili con le tempistiche della donazione per intercettare potenziali donatori portatori di una LMA che non abbia dato ancora manifestazioni cliniche. In altre situazioni, è stato possibile introdurre elementi correttivi grazie alla raccolta e analisi degli EA/RA. È questo il caso, non in relazione al rischio oncologico, che riguarda la corretta conservazione dei reni durante il loro trasporto. Nella Figura 2 viene illustrato come in 10 anni siano stati segnalati 15 EA per problematiche sorte per un confezionamento non adeguato dei reni, soprattutto in relazione al mantenimento della temperatura di trasporto dell'organo. Per questo il 15 luglio 2021 è stata licenziata una procedura CNT per il confezionamento, conservazione e trasporto dei reni e dei campioni biologici a scopo di trapianto [5]. È interessante notare come da quel momento non siano più stati segnalati dalla rete italiana eventi avversi relativi a questo processo, configurandosi un buon esempio di come la gestione del rischio clinico consenta di apportare azioni correttive importanti e utili.

Panel A



Panel B

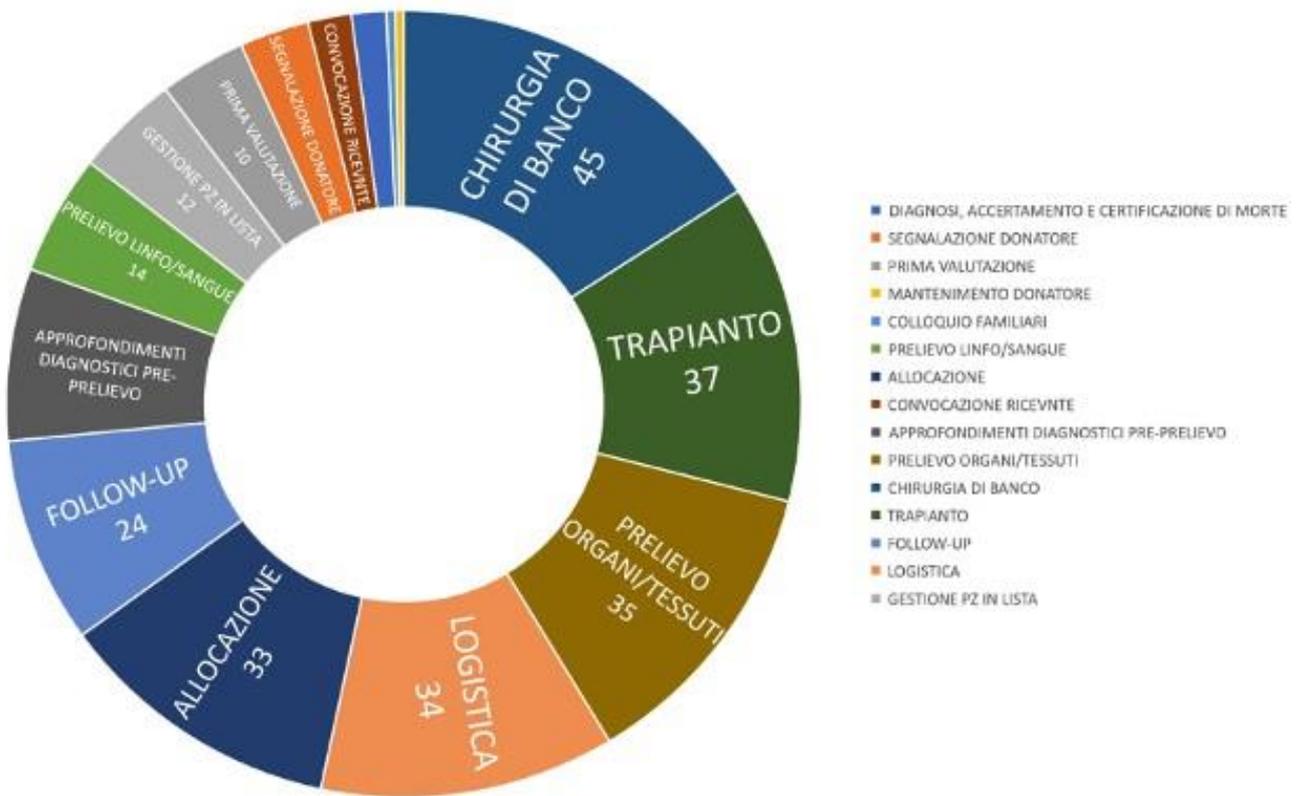


Figura 1. Eventi o Reazioni avverse che sono state raccolte dal CNT tra il 2012 e il 2021 in relazione alla tipologia di rischio (panel A) o alla fase del processo in cui sono state intercettate (panel B).

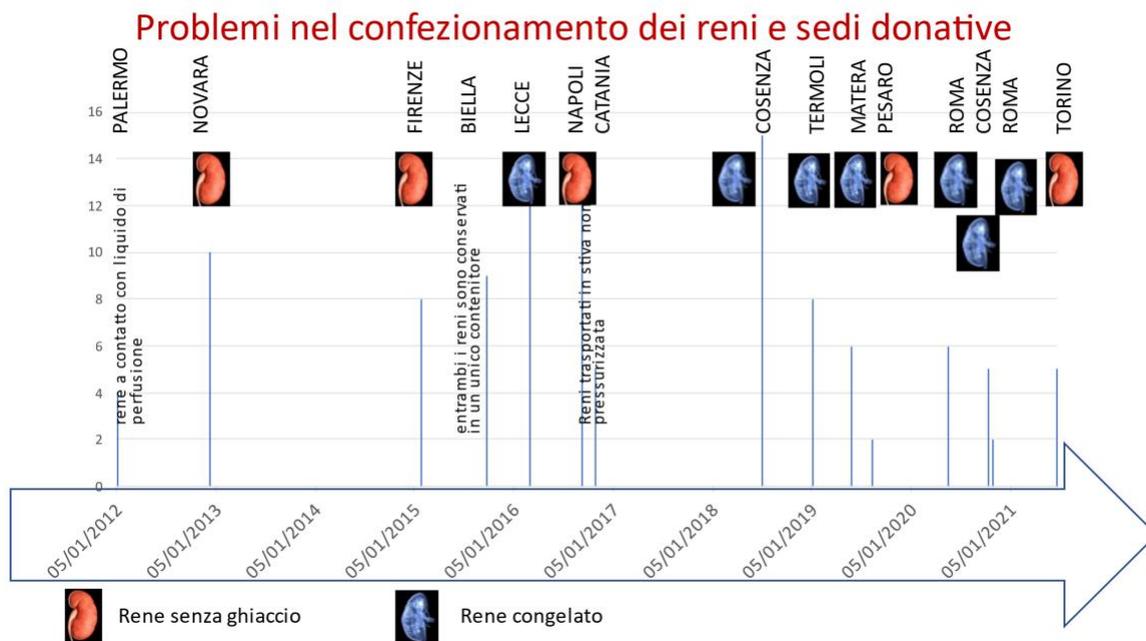


Figura 2. Le reazioni avverse segnalate in 10 anni dalla rete italiana in relazione al confezionamento e/o trasporto dei reni destinati a trapianto.

Conclusioni

La diagnosi pregressa o attuale di un tumore nel potenziale donatore non costituisce di per sé una controindicazione assoluta al prelievo e trapianto degli organi. La rete nazionale trapianti si è dotata di linee guida per facilitare la classificazione dei donatori in relazione al rischio di trasmissione di tumore. Inoltre, mette a disposizione dei “second opinion” per facilitare la valutazione del rischio oncologico. Le analisi preliminari della rete italiana dei trapianti indicano che le sopravvivenze degli organi che provengono da donatori non standard non sono diverse da quelle di donatori classificati come standard. La rete nazionale trapianti si è inoltre dotata di uno strumento per la gestione del rischio clinico, che consente di sorvegliare tutti gli eventi avversi che sono stati segnalati dalla rete. Questo consente una periodica revisione delle linee guida e procedure in atto, per diminuire il rischio di ripetizione degli eventi avversi. Va da sé che le attuali disposizioni in merito al rischio di trasmissione di tumori dal donatore con neoplasia ai riceventi sono dinamiche, e vanno rivalutate alla luce dell’esperienza maturata nella rete e dalla comunità scientifica internazionale. Ad esempio, uno studio recente ha determinato il rischio di trasmissione del cancro associato ai trapianti di organi da donatori deceduti con tumori cerebrali primari. Questo studio ha incluso un totale di 282 donatori con tumori cerebrali primari che avevano reso possibile 887 trapianti. 262 trapianti di essi provenivano da donatori con tumori ad alto grado e 494 da donatori con precedente intervento neurochirurgico o radioterapia. Tra gli 83 tumori maligni post-trapianto che si sono verificati in media dopo 6 anni in 79 riceventi di trapianti da donatori con tumori cerebrali, nessuno era di tipo istologico corrispondente al tumore cerebrale del donatore. La sopravvivenza del trapianto era equivalente a quella dei controlli abbinati. I risultati di questo studio di coorte suggeriscono quindi che il rischio di trasmissione del cancro nei trapianti da donatori deceduti con tumori cerebrali primari era inferiore a quanto si pensasse in precedenza, anche nel contesto di donatori considerati a rischio più elevato. Gli esiti del trapianto a lungo termine sono favorevoli [6].

Questi risultati suggeriscono che potrebbe essere possibile espandere in modo sicuro l’utilizzo di organi da questo gruppo di donatori [7].

BIBLIOGRAFIA

1. DL et al. Kidney from patients with small renal tumors: a novel source of kidneys for transplantation. *BJU Int* 2008; 102:188–192 <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07562.x>.
2. Wang X, Zhang X, Men T, et al. Kidneys With Small Renal Cell Carcinoma Used in Transplantation After Ex Vivo Partial Nephrectomy. *Transplant Proc.* 2018 Jan-Feb;50 (1):48-52. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.12.006>.
3. Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D, et al. Malpractice risk according to physician specialty. *N Engl J Med.* 2011 Aug 18;365(7):629-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1012370>.
4. Marchionni L, Lobo FP, A. Amoroso et al. Donor-derived acute myeloid leukemia in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2022 Dec;22(12):3111-3119. <https://doi.org/10.1111/ajt.17174>.
5. Centro Nazionale Trapianti – Istituto Superiore di Sanità – 2021 “Procedura nazionale confezionamento, conservazione, trasporto di reni e campioni biologici a scopo di trapianto” https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPublicazioni_417_allegato.pdf.
6. Greenhall GHB, Rous BA, Robb ML, et al. Organ Transplants From Deceased Donors With Primary Brain Tumors and Risk of Cancer Transmission. *JAMA Surg.* 2023 May 1;158(5):504-513. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.8419>.
7. Fong Y. Expanding the Donor Pool for Organ Transplant Using Organs From Donors With Cancer. *JAMA Surg.* 2023 May 1;158(5):513-514. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.8427>.