

Spis treści

| | |
|--|----|
| Spis treści..... | 1 |
| Wydanie trzecie uaktualnione..... | 3 |
| Zasady zapobiegania przeniesieniu nowotworu złośliwego od dawcy do biorcy przeszczepu. Oznaczenie markerów nowotworowych przy kwalifikacji dawców narządów. Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego | 3 |
| Third edition updated..... | 3 |
| Rules preventing the transfer of malignant tumor from organ donor to the recipient. Determination of tumor markers in donor evaluation. Polish Transplant Society Working Group Position Statement (PTS WG) | 3 |
| Członkowie Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (GR PTT) | 3 |
| Streszczenie | 4 |
| Abstract | 5 |
| Ryzyko przeniesienia nowotworu, dane rejestrowe | 5 |
| Ocena ryzyka przeniesienia nowotworu | 8 |
| Postępowanie z dawcą mające na celu zapobieganie transmisji nowotworu | 11 |
| Zmiany w systemie zaawansowania klinicznego nowotworów (staging system) i klasyfikacji nowotworów | 16 |
| Badania laboratoryjne, markery nowotworowe | 17 |
| Badania radiologiczne | 19 |
| Badanie dawcy oraz ocena jego narządów w czasie pobrania..... | 20 |
| Ocena histopatologiczna | 20 |
| Krążące komórki nowotworowe | 21 |
| Podejrzenie przeniesienia nowotworu w przeszczepionym narządzie | 22 |
| Postępowanie z biorcą narządu od dawcy z nowotworem..... | 24 |
| Postępowanie z biorcą w przypadku podejrzenia przeniesienia nowotworu..... | 25 |
| Nowotwory u dawcy..... | 26 |
| Guzy wyrostka robaczkowego (appendiceal tumors) | 26 |
| Rak nerki (renal cell carcinoma, RCC)..... | 27 |
| Guzy onkocytarne (oncocytic tumors) | 30 |
| Sarkomatoidalny i rabdoidalny RCC (sarcomatoid, rhabdoid RCC) | 30 |
| Nowotwory pęcherza moczowego (non-urothelial bladder cancer) | 31 |
| Nowotwory urotelialne (urothelial carcinomas UCs)..... | 31 |
| Rak gruczołu krokowego (Prostate cancer, PCa)..... | 32 |
| Rak piersi (breast cancer, BC)..... | 35 |

| | |
|---|----|
| Nowotwór płuca (lung cancer, LC) | 36 |
| Nowotwór jelita grubego (colorectal cancer, CRC) | 37 |
| Nowotwór przełyku (esophageal cancer), żołądka (gastric cancer), jelita (intestinal), trzustki (pancreatic adenocarcinoma), wątroby (hepatocellular carcinoma) i dróg żółciowych (biliary tract cancer) | 38 |
| Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors, GIST) | 39 |
| Rak tarczycy (thyroid cancer, TC) | 40 |
| Nowotwory jamy ustnej i gardła (oropharyngeal cancers, OPhC) | 41 |
| Nowotwór jajnika (ovarian cancer, OvC)..... | 41 |
| Nowotwór macicy (uterine cancer, UC), | 42 |
| Nowotwór szyjki macicy (cervical cancer (UCC)..... | 42 |
| Kosmówczak (choriocarcinoma, ChC) | 43 |
| Mięsaki (sarcomas)..... | 43 |
| Guzy neuroendokrynne (neuroendocrine tumors)..... | 44 |
| Czerniak (malignant melanoma, MM)..... | 45 |
| Nowotwory skóry nie będące czerniakiem (non-melanoma skin cancers)..... | 46 |
| Nowotwór in situ | 47 |
| Pancreatic intra-epithelial neoplasia, biliary intra-epithelial neoplasia (<i>PanIN, BillIN</i>) | 47 |
| Rak jądra (testicular cancer)..... | 48 |
| Nowotwory układu krwiotwórczego | 49 |
| Biaączka/chłoniak/szpiczak plazmocytowy (leukemia, lymphoma, plasmocytoma) (Leu/Lym/Pla) | 49 |
| Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (monoclonal gammopathy of undermined significance, MGUS)..... | 50 |
| Nowotwory mieloproliferacyjne (MPNs) | 50 |
| Pierwotne guzy centralnego układu nerwowego (primary central nervous system tumors, CNS) | 52 |
| Przegląd niektórych guzów centralnego układu nerwowego | 55 |
| Medulloblastomas..... | 55 |
| Gliomas..... | 56 |
| Astrocytomas..... | 56 |
| Pilocytic astrocytoma (WHO grade I) and low-grade astrocytomas (WHO grade II) | 56 |
| Anaplastic astrocytomas (WHO grade III) i glioblastoma (WHO grade IV) | 57 |
| Oligodendrogliomas | 58 |
| Mixed gliomas | 58 |
| Ependymomas..... | 59 |
| Choroid plexus tumors | 59 |

| | |
|---|----|
| Pineocytomas, Pineoblastomas..... | 60 |
| Inne guzy wewnątrzczaszkowe..... | 60 |
| Meningiomas..... | 60 |
| Złośliwe guzy mezenchymalne | 61 |
| Haemangiopericitomas | 61 |
| Hemangioblastomas..... | 61 |
| Guzy z komórek zarodkowych..... | 62 |
| Chordomas | 62 |
| Primary cerebral lymphomas | 63 |
| Ryzyko przeniesienia różnych typów nowotworów | 63 |
| Podsumowanie..... | 64 |
| Piśmiennictwo | 64 |

Wydanie trzecie uaktualnione

Zasady zapobiegania przeniesieniu nowotworu złośliwego od dawcy do biorcy przeszczepu. Oznaczanie markerów nowotworowych przy kwalifikacji dawców narządów. Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego

Third edition updated

Rules preventing the transfer of malignant tumor from organ donor to the recipient. Determination of tumor markers in donor evaluation. Polish Transplant Society Working Group Position Statement (PTS WG)

Członkowie Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (GR PTT)

Alicja Dębska-Ślizień - Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Jarosław Czerwiński - Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do spraw Transplantacji "Poltransplant", Zakład Medycyny Ratunkowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Leszek Domański - Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny

Maciej Kosieradzki - Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej. Warszawski Uniwersytet Medyczny

Krystyna Serkies - Klinika Onkologii i Radioterapii Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Przeniesienie nowotworu złośliwego od dawcy do biorcy przeszczepu zdarza się bardzo rzadko (6/10 000 transplantacji - ONT Registry Spain; 1,7/10 000 transplantacji - UNOS Registry USA); 6/10 000 - United Kingdom Transplant Registry), niesie za sobą jednak poważne konsekwencje. Z tego względu celem pomniejszenia ryzyka transmisji komórek nowotworu z przeszczepionym narządem obowiązkowa jest ocena dawcy pod kątem obecności choroby nowotworowej w czasie oceny potencjalnego dawcy lub w przeszłości. Przestrzeganie ogólnych zaleceń pozwala w dużej mierze uniknąć przeniesienia nowotworów, niemniej każdy potencjalny dawca, szczególnie dawca w podeszłym wieku, wymaga wnikliwej oceny pod tym kątem. Ryzyko przeniesienia zależy od rodzaju nowotworu (typ histopatologiczny i stopień zróżnicowania histopatologicznego; grading) oraz stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu (staging). W przypadku niektórych nowotworów jak rak podstawnokomórkowy (BCC) i płaskonabłonkowy skóry (SCC) ryzyko przerzutów narządowych jest znikome, stąd narządy od takich dawców mogą być akceptowane do przeszczepienia. W przypadku innych nowotworów, w tym nowotworów mózgu podejście zależy nie tylko od rodzaju nowotworu i jego zaawansowania, ale również od polityki ośrodka transplantacyjnego oraz sytuacji klinicznej biorcy.

W Europie nie ma jednolitych zaleceń odnośnie akceptacji dawców z nowotworem rozpoznany przed i w trakcie pobierania narządów.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono rekomendacje European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM), Council of Europe, Guide to the quality and safety of Organs for Transplantation 8th Edition z 2022 roku oraz stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (GR PTT) odnośnie tego zagadnienia. Grupa Robocza, ze względu na brak przyjętego w Europie standardu postępowania, niewielką liczbę doniesień o ryzyku przeniesienia nowotworu i niską wartość naukową publikacji epidemiologicznych na temat przeniesienia nowotworu z przeszczepianym narządem, formułuje jedynie stanowisko ekspertów a nie zalecenia postępowania.

Abstract

Transmission of cancer from donor to organ recipient is very rare (6/10 000 transplants - ONT Registry, Spain; 1.7/10 000 transplants - UNOS Registry USA; 6/10 000 - United Kingdom Transplant Registry), but carries serious consequences. It is therefore mandatory to evaluate the donor for the presence of cancer at the time of potential donor evaluation or in the past in order to reduce the risk of transmission of cancer cells with transplanted organ.

Following general recommendations largely avoids the transfer of cancer, however each potential donor, especially older donor requires careful evaluation in this regard.

The risk of transmission depends on the type of the cancer (histopathological type of the tumor and its histopathological grading) and clinical stage (staging).

For some cancers like basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma of the skin (SCC) organ metastasis risk is negligible, hence organs from such donors may be accepted for transplantation.

For other tumors, including brain tumors, donor acceptance depends not only on the type of the tumor and its severity (staging/grading) but also from the policy of transplant center and the clinical situation of the recipient. In Europe there are no uniform recommendations for the acceptance of donors diagnosed with cancer before and during organ procurement.

Below is a brief outline of recommendations of the European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM), Council of Europe, Guide to the quality and safety of Organs for Transplantation 8 Edition 2022 and the position of the Polish Transplant Society Working Group (PTS WG) on this issue.

Ryzyko przeniesienia nowotworu, dane rejestrowe

Przeniesienie nowotworu złośliwego od dawcy do biorcy przeszczepu zdarza się bardzo rzadko. Uaktualnione dane UNOS z lat 2000-2005 i analiza 1069 dawców z wywiadem nowotworu wykazały przeniesienie dwóch nowotworów (glioblastoma multiforme: aktywny nowotwór w chwili donacji został przeniesiony do 3 biorców i melanoma malignum: usunięty 32 lata wcześniej, który został przeniesiony do jednego z sześciu biorców) [1]. Wszyscy biorcy, u których doszło do przeniesienia zmarli.

Dwa rejestry UNOS koncentrowały się na guzach mózgu. W pierwszym (1992-1999) nie zaobserwowano przeniesienia nowotworu od 397 dawców z nowotworem lub nowotwór jako przyczyna zgonu do 1220 biorców. Histologia guza była znana u 75% dawców, wśród nich było dwóch z medulloblastoma, a 17 z glioblastoma [2].

W rejestrze UNOS (1987-2014) obejmującym 337 biorców narządów klatki piersiowej, którzy otrzymali organ od dawcy z guzem mózgu nie odnotowano przeniesienia [3].

Inne dane UNOS z lat 1994-2001 opisują przeniesienie nowotworu (non- CNS) do 15/0.017% z 108 016 biorców. Przeniesionymi nowotworami były: 1 czerniak złośliwy (4 biorców), 1 guz neuroendokryny (small cell) (2 biorców), 1 gruczolakorak, 1 rak trzustki, 1 niezróżnicowany rak kolczystokomórkowy, 2 raki płuca, 1 onkocytoma, 1 brodawkowaty guz nieznanego pochodzenia, 1 rak piersi, 1 rak prostaty (dawca z przerzutami raka do węzłów chłonnych). Przeniesienie zdiagnozowano w okresie 3-40 miesięcy po transplantacji (średnio 14.2 miesiące) [4].

W Danish Registry Data w czasie 27 lat obserwacji zdiagnozowano nowotwór u 13 (2%) spośród 626 dawców, w 8 (1,3%) przypadkach nowotwór wykryto po wszczepieniu narządów. Tylko w przypadku 1 z tych dawców (0,2%) doszło do przeniesienia czerniaka złośliwego [5].

W rejestrze Niemieckim (MALORY - Malignancy in Organ Donors and Recipient Safety) w 6 letniej analizie z lat 2006-2011 obejmującej 248 dawców z 254 nowotworami (702 narządy przeszczepiono 648 biorcom) nie obserwowano przeniesienia w przypadkach, gdy wiedzano o obecności nowotworu w chwili przeszczepiania narządów [6]. Nowotworami zdiagnozowanymi u dawców były: rak nerki (*renal cell carcinoma*, RCC) (35), rak piersi (15), rak jelita grubego (11), rak prostaty (12), rak tarczycy (9). Nowotwory te były w różnych stopniach zaawansowania klinicznego i dawcy mieścili się w kategorii od minimalnego do nieakceptowanego ryzyka. Wśród nowotworów CNS najczęściej rozpoznano glejaka wielopostaciowego WHO IV (16) i anaplastycznego gwiaździaka WHO III (12). W analizowanej grupie dawców obserwowano przeniesienie nowotworu w przypadku 7 dawców z nowotworem, o którego obecności nie wiedzano w chwili transplantacji (2 RCC, 2 guzy neuroendokryny, 1 rak piersi, 1 jelita grubego) do 13 biorców. Do października 2015, 7 z tych biorców zmarło w wyniku przeniesionego nowotworu (biorcy: 4 wątroba, 2 nerka, 1 płuco). Trzech biorców nerki (dawca z guzem neuroendokrynym i dawca z rakiem piersi) do października 2015 r. nie miało cech aktywnej choroby po leczeniu jej przerzutowej formy

usunięciem nerki, zaprzestaniem immunosupresji oraz chemioterapią. Trzech kolejnych biorców nerki z RCC nigdy nie ujawniło klinicznych objawów choroby, ale przeszli oni nefrektomię po transplantacji z powodu zakrzepicy naczyń nerkowych lub odrzucania i dopiero histopatologiczna ocena usuniętej nerki ujawniła obecność RCC.

United Kingdom Transplant Registry z lat 2000 -2010, zgromadził następujące dane: od 14 986 dawców zaobserwowano 15 transmisji nowotworu (0,06% wszystkich biorców) od 13 dawców z niezdiagnozowanym w chwili transplantacji nowotworem (6 RCC, 4 rak płuca, 1 chłoniak, guz neuroendokryny, i rak jelita grubego) i stwierdzono zgon u trzech z biorców [7]. W innej obserwacji 202 dawców (1,1% wszystkich dawców) z nowotworem z lat 1990 - 2008 włączając 61 dawców z nowotworami zakwalifikowanymi jako nieakceptowane lub z wysokim ryzykiem przeniesienia (25 - glejak, 6 - rdzeniak, 10 - rak płuca, 5 - chłoniak, 4 - mięsak, 3 - czerniak, 8 – inne nowotwory), nie stwierdzono transmisji u 133 biorców narządów od tych 61 dawców [8].

W ostatniej publikacji z ośrodka hiszpańskiego wśród 10076 wykorzystanych w latach 2013-2018 dawców narządów nowotwór zdiagnozowano u 349 (3,5%), w tym 275 dawców z nowotworem w wywiadzie oraz 107 zdiagnozowanych w okresie okołozgonnym. Dziesięciu dawców miało nowotwory z grupy wysokiego ryzyka transmisji. Narządy przeszczepiono 651 biorcom nie obserwując ani jednego przeniesienia w średnim okresie obserwacji 24 miesięcy. U dalszych 74 dawców nowotwór rozpoznano dopiero po przeszczepieniu narządów, spośród 151 biorców do przeniesienia doszło u 16 osób (narządy od 10 dawców): rak płuca (n=9), gruczolakorak dwunastnicy (n=2), RCC (n=2), rak dróg żółciowych (n=1), rak stercza (n=1) oraz 1 rak niezróżnicowany. Ryzyko przeniesienia nowotworu wyniosło zatem 6/10 000 przeszczepień [9]. Centro Nazionale Trapianti Registry (Włochy) podaje dane z lat 2006-2015 dotyczące 11 271 dawców wśród których 455 miało nowotwór w przeszłości lub w momencie transplantacji. Najczęstszymi nowotworami u dawców były: nowotwór prostaty (1120, jasnokomórkowy RCC (46), i papilarny RCC (17). W przypadku pięciu dawców doszło do przeniesienia nowotworu do dziesięciu z 29 858 biorców (0,003%) [10].

Jak wyżej udokumentowano istnieje ryzyko przeniesienia nowotworu, dlatego celem pomniejszenia ryzyka transmisji komórek nowotworu z przeszczepionym narządem dlatego obowiązkowa jest ocena dawcy pod kątem obecności choroby nowotworowej.

Przestrzeganie ogólnych zaleceń w dużej mierze pozwala uniknąć przeniesienia

nowotworów, niemniej każdy potencjalny dawca, w tym szczególnie dawca w podeszłym wieku, wymaga wnikliwej oceny pod tym kątem. Ryzyko przeniesienia zależy od rodzaju nowotworu (typ histopatologiczny i stopień zróżnicowania histologicznego; G1, G2, G3) oraz stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu. W przypadku niektórych nowotworów jak rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy skóry ryzyko przerzutów narządowych jest znikome, stąd ryzyko przeniesienia nowotworu minimalne. W przypadku innych nowotworów, w tym nowotworów mózgu podejście zależy nie tylko od rodzaju nowotworu i jego zaawansowania ale również od doświadczeń ośrodka transplantacyjnego oraz sytuacji klinicznej biorcy.

W Europie nie ma jednolitych zaleceń odnośnie akceptacji dawców z nowotworem rozpoznany przed i w trakcie pobierania narządów. Poniżej, w skrócie przedstawiono rekomendacje *European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM), Council of Europe* z 2022 **Guide to the quality and safety of organs for transplantation**, 8th Edition oraz stanowisko Grupy Roboczej PTT (GR PTT) odnośnie tego zagadnienia. Zwrócono również uwagę na interpretację wyników markerów nowotworowych w oparciu o rekomendacje EDQM i opracowanie Poltransplantu z 2009 roku [11,12].

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy narządu istnieje.

Rośnie liczba zaakceptowanych narządów od dawców z nowotworem wydaje się rosnąć, ale częstość udokumentowanych przypadków przeniesienia jest niska. Może to wynikać z nieraportowania przypadków przeniesienia.

Przypadki dawcy z nowotworem oraz przypadki przeniesienia powinny być zgłaszane do właściwych dla danego kraju rejestrów.

W Polsce taką instytucją jest Poltransplant <https://rejestrtyx.gov.pl/tx>

Ocena ryzyka przeniesienia nowotworu

Rozpoznanie nowotworu przed lub w trakcie oceny dawcy:

1. Stwierdzenie nowotworu w trakcie oceny dawcy (nowotwór aktywny), przed ewentualną decyzją o pobraniu narządów, wymaga określenia jego typu i stopnia histologicznego zróżnicowania (*grading; G1, G2, G3*) oraz stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu

(*staging*), zgodnie z AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition oraz 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Obecność przerzutów (przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty do odległych narządów) jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do pobrania i przeszczepienia narządów.

Świadome zaakceptowanie dawcy z nowotworem ma miejsce rzadko, bowiem istnieje niewiele nowotworów, przy których ryzyko dla biorcy jest możliwe do zaakceptowania.

2. W przypadku stwierdzenia nowotworu w wywiadzie, ewentualna akceptacja dawcy zależy od udokumentowanej w zależności od typu nowotworu, jego stadium klinicznego zaawansowania i stopnia złośliwości histologicznej 5 - 10 letniej, całkowitej remisji, oraz przyjętych w danym kraju zasad. Wnikliwa ocena rokowania z uwzględnieniem zmian w klasyfikacji nowotworów z 2016 roku jest konieczna.

Nie powinni być kwalifikowani jako dawcy chorzy nie leczeni radykalnie, bez udokumentowanego leczenia i okresu obserwacji, leczeni paliatywnie, za wyjątkiem *low-grade prostate cancer* pozostający w czynnej obserwacji (*active surveillance*) oraz niektórych guzów mózgu,

3. Pacjenci z nowotworem w wywiadzie powinni być ocenieni pod kątem nawrotu oraz innych *de novo* nowotworów (np. nowotwór jelita grubego predysponuje do rozwoju kolejnego nowotworu jelita grubego, napromienianie dużych powierzchni klatki piersiowej podczas leczenia chłoniaka predysponuje do raka piersi).

W większości nowotworów złośliwych (raki, mięsaki, nowotwory krwi, czerniak) ich rozpoznanie i leczenie w przeszłości jest przeciwwskazaniem do wykorzystania narządów do przeszczepienia, a bezpieczny okres pomiędzy leczeniem i dawstwem nie jest określony.

4. Potencjalni biorcy, podpisując zgodę na przeszczepienie narządu od dawcy z nowotworem, muszą być świadomi ryzyka. Dokładny bilans korzyści (np. w przypadku transplantacji ze wskazań życiowych) i ryzyka (ewentualne ryzyko przeniesienia nowotworu) powinien być przedstawiony biorcy.

W tabeli 1 przedstawiono rekomendacje oceny ryzyka transmisji nowotworu wg Council of Europe 2020.

Tabela 1. Rekomendacje oceny ryzyka transmisji nowotworu wg EDQM Council of Europe 2020.

| Stopień ryzyka | postępowanie w procesie kwalifikacji dawcy |
|------------------------------|---|
| minimalne ryzyko | - dawca akceptowalny do pobrania wszystkich narządów dla wszystkich biorców |
| ryzyko niskie do pośredniego | - dawca akceptowalny, przeszczepienie usprawiedliwione specyficzną sytuacją zdrowotną biorcy lub ciężkością jego stanu klinicznego, po przeprowadzeniu analizy ryzyka i korzyści i za świadomą zgodą biorcy |
| wysokie ryzyko | - akceptacja może być dyskutowana w wyjątkowych przypadkach i dla ratujących życie procedur transplantacyjnych przy braku żadnych innych możliwości leczenia, po przeprowadzeniu analizy ryzyka i korzyści i za świadomą zgodą biorcy |
| nieakceptowane ryzyko | - bezwzględne przeciwwskazanie do transplantacji z powodu aktywnego nowotworu i/lub obecności przerzutów |

Tabela 1 prezentuje aktualne międzynarodowe rekomendacje EDQM Council of Europe Guide 2020 dla oceny ryzyka transmisji nowotworu. Należy jednak podkreślić, że lekarz wykonujący transplantację (kwalifikujący dawcę) ponosi pełną odpowiedzialność za akceptację dawcy i wszczepienie narządu. Biorca musi wyrazić również świadomą zgodę na akceptację narządu od dawcy z nowotworem. Doryczy to również nowotworów skóry nie będących czerniakiem oraz nowotworów *in situ*.

W tabeli 2 zaprezentowano zagadnienia do rozważenia u dawcy z nowotworem w wywiadzie lub nowotworem rozpoznany w czasie kwalifikacji.

Tabela 2. Zagadnienia do rozważenia u dawcy z nowotworem rozpoznany w czasie kwalifikacji (nowotwór aktywny) lub z nowotworem w wywiadzie

| | | |
|------------------|----------------------|--|
| Zależne od dawcy | aktywny nowotwór | <ul style="list-style-type: none"> - rodzaj nowotworu - stopień zaawansowania klinicznego (<i>staging</i>) - stopień zaawansowania <i>histologicznego</i> (<i>grading</i>) - ryzyko transmisji w oparciu o obecną wiedzę |
| | nowotwór w wywiadzie | <ul style="list-style-type: none"> - wszystkie powyższe oraz: - data rozpoznania - czas jaki upłynął od radykalnego leczenia bez cech nawrotu - jaka jest skłonność guza do dawania późnych przerzutów - jaki jest oczekiwany 5letni okres przeżycia bez nawrotu - czy dawca otrzymał radykale leczenie - czy okres obserwacji jest wystarczający |

| | |
|-------------------|--|
| Zależne od biorcy | <ul style="list-style-type: none"> - jakie jest stanowisko biorcy; czy biorca rozumie ryzyko - jaki nadzór po transplantacji powinien być stosowany i jak długo - jakie są możliwości leczenia w przypadku transmisji nowotworu - czy jest inna forma leczenia niewydolności narządu (np. dializa) |
|-------------------|--|

Postępowanie z dawcą mające na celu zapobieganie transmisji nowotworu

W procesie oceny dawcy konieczne jest zebranie medycznego wywiadu:

1. Uzyskanie danych dotyczących uprzednio zdiagnozowanego nowotworu (dotyczy również guzów usuniętych bez dostępnej dokumentacji medycznej). Wszystkie możliwe informacje muszą być uzyskane i odnotowane w dokumentacji dawcy tj. data diagnozy, rodzaj nowotworu i pierwotne zaawansowanie (*staging*) oraz typ histologiczny i zróżnicowanie (*grading*), zastosowane leczenie, wynik leczenia (wyleczenie, nawroty choroby) oraz informacje o kontroli onkologicznej.

Dawcy z nowotworem w wywiadzie mogą mieć kolejny *de novo* nowotwór (np. kolejny gruczolakorak jelita grubego - metachromiczny), po wcześniejszym napromienianiu z powodu nowotworu piersi może rozwinąć się międzybłoniak opłucnej, a rak piersi jak wcześniej wspomniano może być skutkiem napromieniania dużej powierzchni ciała z powodu chłoniaka).

2. Wywiad dotyczący nieregularnego miesiączkowania po ciąży lub poronieniu u kobiet w wieku rozrodczym może świadczyć o obecności kosmówczaka (*choriocarcinoma*). Obowiązuje również zebranie danych od bliskich dawcy dotyczących stylu życia (np. palenie papierosów) oraz mogących świadczyć o obecności nowotworu np. niezamierzone chudnięcie oraz wywiadu rodzinnego dotyczącego predyspozycji do nowotworów.

3. Szczególna uwaga powinna być poświęcona dawcom HCV(+) / HBV(+) (również bez marskości wątroby), dawcom z alkoholową chorobą wątroby (ALD) i niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH) oraz wszystkim dawcom z marskością wątroby pod kątem HCC.

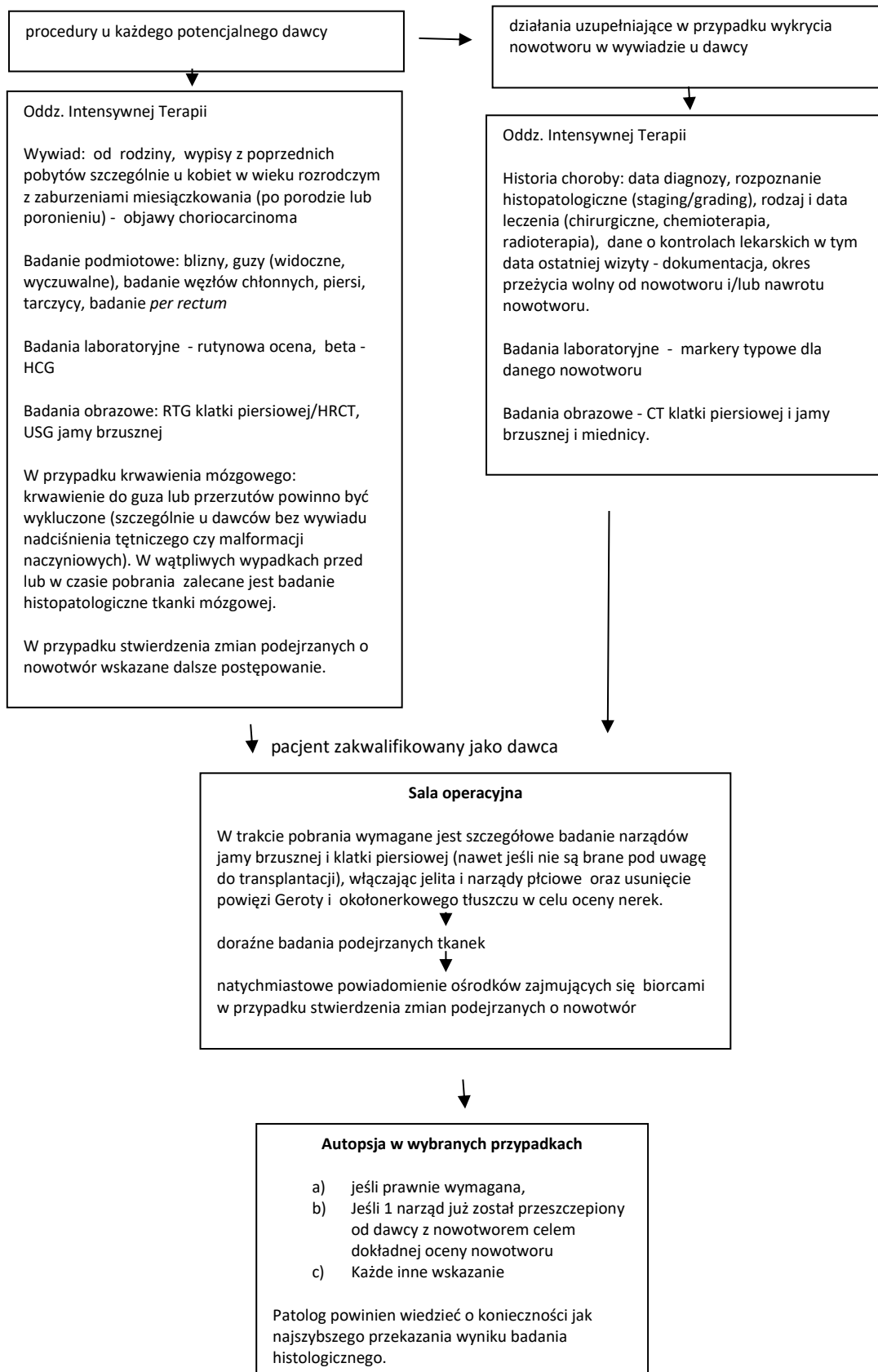
4. U dawców zmarłych z powodu udaru krwotocznego, bez wywiadu nadciśnienia tętniczego lub malformacji naczyniowych należy w każdym przypadku wykluczyć wewnątrzczaszkowe

guzy lub przerzuty. W wątpliwych przypadkach powinno być wykonane badanie tkanki mózgowej.

4. Należy przeprowadzić i udokumentować dokładne badanie przedmiotowe ze szczególnym zwróceniem uwagi na skórę (podejrzanę zmiany skórne, blizny po wcześniejszych zabiegach chirurgicznych), obwodowe węzły chłonne, gruczoły piersiowe, tarczycę oraz badanie *per rectum*. Dokumentacji badania przedmiotowego dawcy służy odpowiedni arkusz w module „Koordynacja CODI” narzędzia <https://rejstrytx.gov.pl/tx>

Poniżej przedstawiono z modyfikacją GR PTT, rekomendowane w EDQM Council of Europe z 2022 r. 8th Edition algorytmy postępowania przy wykrywaniu i ocenie nowotworu u potencjalnego dawcy oraz postępowania w przypadkach stwierdzenia nowotworu u dawcy przed lub po wszczepieniu jego narządów [11].

Algorytm 1. Działania mające na celu wykrycie/ocenę nowotworu u potencjalnego dawcy Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation, EDQM 8 Edition 2022; (z modyfikacją GR PTT)



Stanowisko GR PTT: GR zaleca stosowanie się do algorytmu EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022 z niewielkimi modyfikacjami GR PTT, obejmującego działania mające na celu wykrycie/ocenę nowotworu u potencjalnego dawcy.

Algorytm 2. Postępowanie w przypadku potwierdzenia nowotworu u dawcy w zależności od momentu zdiagnozowania nowotworu; nowotwór w wywiadzie, nowotwór zdiagnozowany w czasie oceny dawcy, nowotwór zdiagnozowany po wszczepieniu narządów Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation, EDQM 8th Edition 2022; (z modyfikacją GR PTT)

| Czas/okres zdiagnozowania nowotworu u dawcy | Sposób zdiagnozowania nowotworu | Zalecane postępowanie |
|--|---|--|
| nowotwór w wywiadzie medycznym | nowotwór potwierdzony w dokumentacji medycznej dawcy, informacja o przebytej chorobie nowotworowej uzyskana od rodziny informacja z rejestru zdarzeń medycznych System P1 (jeśli jest dostępna) | Jeżeli dawca jest zaakceptowany pomimo nowotworu wcześniej zdiagnozowanego: <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowe raporty z badania histologicznego z podaniem <i>staging, grading</i> - nowotworu, badania obrazowe, oraz wyniki aktualnych badań pod kątem nawrotu nowotworu - wszystkie aktualne wyniki badań diagnostycznych muszą znajdować się w dokumentacji dawcy - wskazana jest opinia onkologa odnośnie dawcy - ośrodki transplantacyjne podejmują decyzję o akceptacji lub dyskwalifikacji narządów - właściwe poinformowanie biorcy o istniejącym ryzyku i uzyskanie świadomej zgody na przeszczepienie* - dokładne udokumentowanie długoterminowego <i>follow-up</i> biorcy pamiętając, że przeniesienie nowotworu jest możliwe |
| nowotwór lub zmiana podejrzana o nowotwór stwierdzone przed przeszczepieniem | nowotwór lub zmiana podejrzana o nowotwór stwierdzone w czasie kwalifikacji dawcy, w trakcie pobrania, podczas przechowywania lub przygotowania narządu do wszczepienia | Jeżeli narządy są przeszczepiane pomimo takiej informacji obowiązuje <ul style="list-style-type: none"> - zgłoszenie SAE (Poltransplant) - wykonanie doraźnego badania histopatologicznego w celu ustalenia wstępnej diagnozy, dalsza ocena powinna być wykonana celem uzyskania pełnej diagnozy - natychmiastowe poinformowanie ośrodków transplantacyjnych zaangażowanych w pobranie i przeszczepienie innych narządów - opinia onkologa lub innego odpowiedniego specjalisty odnośnie dawcy - zgoda dobrze poinformowanego biorcy na przyjęcie takiego narządu - dokładne udokumentowanie długoterminowego <i>follow-up</i> biorcy pamiętając, że przeniesienie nowotworu jest możliwe |
| nowotwór zdiagnozowany po wszczepieniu przynajmniej jednego narządu | a) np. wycinek badany doraźnie oceniono jako zmianę łagodną a badanie w trybie zwykłym wykazało jednak zmianę złośliwą (np. rozpoznano wstępnie oncocytoma, a właściwa diagnoza renal cell carcinoma-RCC lub b) nowotwór znaleziony w czasie przygotowywania nerki do wszczepienia (inne narządy już wszczepione) lub c) nowotwór stwierdzony w sekcji zwłok dawcy wykonanej po wszczepieniu narządów lub d) diagnoza nowotworu u biorcy w różnym okresie czasu po transplantacji: | Jeżeli organy były zaakceptowane a nowotwór znaleziony po ich wszczepieniu obowiązuje: <ul style="list-style-type: none"> - natychmiastowe poinformowanie – Poltransplantu, wszystkich ośrodków transplantacyjnych oraz banków tkanek, do których przekazano narząd lub tkankę - zgłoszenie SAE - w sytuacji b) szczególnie jeśli są obecna przerzuty dokładna sekcja dawcy celem określenia typu i zasięgu nowotworu - natychmiastowe poinformowanie biorcy o zaistniałej sytuacji - decyzja biorcy i lekarzy prowadzących co do usunięcia (usuwalnego) lub nie narządu po przeprowadzeniu oceny ryzyka i korzyści |

| | | |
|--|--|---|
| | -nefrektomia z powodu zakrzepicy graftu (hist-pat RCC) -podejrzana zmiana w badaniu obrazowym (RTG, CT, USG) - objawowy nowotwór | - dokładne udokumentowanie długoterminowego <i>follow-up</i> biorcy |
|--|--|---|

* GR PTT proponuje stosowanie dokumentów pobranych ze strony Poltransplantu <https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/24.pdf> : „Informacja dla chorego na temat operacji przeszczepienia nerki oraz formularz świadomej zgody chorego na operację przeszczepienia nerki”

Stanowisko GR PTT: GR zaleca stosowanie się do algorytmu EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022 z niewielkimi modyfikacjami GR PTT dotyczącego postępowania w przypadku potwierdzenia nowotworu u dawcy.

Zmiany w systemie zaawansowania klinicznego nowotworów (staging system) i klasyfikacji nowotworów

Klasyfikacja nowotworów jest stale aktualizowana, zwłaszcza w następstwie postępów w fenotypowaniu molekularnym, z których wiele cech jest włączanych do klasyfikacji nowotworów. EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022 oparte jest o system klasyfikacji TNM opracowany w 2016 r. przez American Joint Committee on Cancer (AJCC 8 edition) i Union for International Cancer Control (UICC) [13]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zrewidowała klasyfikację guzów mózgu w 2016 r. [14], która teraz obejmuje zarówno cechy histologiczne, jak i molekularne (np. glejak wielopostaciowy, z/bez mutacji dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH)). Stąd w przypadku potencjalnych dawców narządów, którzy mieli rozpoznaną i leczoną chorobę nowotworową wiele lat wcześniej (np. > 5 lat), w momencie rozpoznania nowotworu mógł obowiązywać inny system oceny zaawansowania i klasyfikacji.

Klasyfikacja guzów jest stale poddawana przeglądowi, a stopień zaawansowania i klasyfikacja guzów ewoluuje. W przypadku kwalifikacji dawcy z nowotworem w wywiadzie obowiązuje ponowna ocena pierwotnego stopnia zaawansowania histopatologicznego (grading) i klinicznego (staging) w świetle najnowszej wiedzy.

Badania laboratoryjne, markery nowotworowe

Standardowe badania laboratoryjne powinny być wykonane u wszystkich potencjalnych dawców, co ma na celu zapewnienie bezpieczeństwa biorcy (np. wykrycie choroby w tym hematologicznej, która jest przeciwwskazaniem do pobrania i przeszczepienie narządów), właściwą alokację narządów i przewidywanie wyników przeszczepienia.

EDQM Council of Europe Guide 2022 nie zaleca rutynowego oznaczania markerów nowotworowych u dawców. Założeniem ewentualnego oznaczania markerów jest ich uwzględnienie w kompleksowej ocenie dawcy pod kątem zapobiegania transmisji nowotworu. Przytoczone powyżej algorytmy 1 i 2 są pomocne przy kwalifikacji dawcy. Jeżeli w historii choroby dawcy stwierdzono nowotwór, w celu oceny aktualnej sytuacji powinny zostać sprawdzone odpowiednie markery nowotworowe. Wyniki oznaczeń należy porównać z poprzednimi. Fałszywie dodatnie wyniki oznaczenia mogą prowadzić do niepotrzebnej dyskwalifikacji dawców i utraty narządów nadających się do przeszczepienia, dlatego wynik markera nie może być interpretowany w oderwaniu od innych cech dawcy, a decyzja o dyskwalifikacji narządu nie może być podjęta tylko na tej podstawie.

Znaczenie diagnostyczne ma oznaczenie gonadotropiny kosmówkowej (β HCG).

Gonadotropina kosmówkowa (β HCG) - powinna być określona u kobiet w wieku rozrodczym z wywiadem nieprawidłowości miesiączkowania lub poronień. β HCG jest czułym wskaźnikiem rozwoju kosmówczaka, który ma wysoki (93%) wskaźnik przeniesienia do biorcy i wysoki (64%) wskaźnik śmiertelności biorcy. Dlatego w przypadkach, w których istnieje podejrzenie kosmówczaka testy β HCG powinny być przeprowadzane. Rozpoznany na tej podstawie kosmówczak lub kosmówczak stwierdzony podczas pobrania narządów jest jednoznacznym przeciwwskazaniem do zakwalifikowania narządów do transplantacji. Również wywiad kosmówczaka jest przeciwwskazaniem do kwalifikacji dawcy. U młodych mężczyzn dodatni wynik β HCG (niezależnie od poziomu ponieważ zdrowy mężczyzna nie produkuje choriongonadotropiny) może świadczyć o obecności raka zarodkowego jądra lub innego guza jądra. β HCG powinien być również skontrolowany u potencjalnych biorców z gzem nowotworowym jądra w wywiadzie.

W połączeniu z badaniem klinicznym β HCG jest przydatnym markerem umożliwiającym wykluczenie dawcy nieakceptowanego ryzyka. Przerzuty kosmówczaka do mózgu mogą być

przyczyną zgonu potencjalnego dawcy. U dawców bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie i bez znanej przyczyny uszkodzenia mózgu np. malformacje naczyniowe, przerzuty (w tym właśnie kosmówczaka) powinny być wzięte pod uwagę. β HCG u dzieci może być produktem hepatoblastoma.

Alfafetoproteina AFP – oznaczanie może być przydatne podczas oceny dawcy z nowotworem jądra wywiadzie.

EDQM Council of Europe Guide 2022 nie odnosi się do oznaczania PSA (*prostate specific antigen, PSA*). Poglądy co do znaczenia PSA w wykrywaniu wczesnych stadiów raka prostaty w populacji ogólnej zmieniły się w ciągu ostatnich lat. Istnieje powszechna zgoda, że pojedyncze badanie nie ma dużej wartości diagnostycznej. Przydatność powtarzanych oznaczeń PSA pozostaje dyskusyjna. Zalecenia różnią się w zależności od kraju.

We Włoszech u mężczyzn, potencjalnych dawców > 50 roku życia powinno być wykonane DRE (*digital rectal examination*) i PSA. Poniżej algorytm postępowania:

- całkowity PSA < 10ng/ml i bez patologii w DRE – nie jest wskazane badanie histologiczne
- całkowity PSA \geq 10ng/ml nie jest jednoznacznym potwierdzeniem nowotworu jeśli w badaniu DRE nie stwierdza się niepokojących zmian i w tej sytuacji badanie histologiczne jest preferowane ale nie jest obligatoryjne
- wynik DRE budzący podejrzenie – wskazane badanie histologiczne

Z powyższego wynika, że pozytywny wynik badania DRE u mężczyzn > 50 roku życia nawet przy PSA <10ng/ml jest wskazaniem do oceny histologicznej.

Stanowisko GR PTT: u dawców > 50 roku życia niezależnie od podwyższonego (PSA \geq 10ng/ml) lub nie wskaźnika PSA (niezależnie od czasu cewnikowania pęcherza moczowego) zalecane jest badanie DRE i jeśli są wątpliwości to przezrektalne USG (TRUS). We wszystkich wątpliwych przypadkach (wyczuwalne lub widoczne guzki) wskazane jest badanie przez doświadczonego patologa mrożonych skrawków gruczołu i ewentualnie pobranych okolicznych węzłów chłonnych. Po stwierdzeniu nowotworu w badaniu doraźnym lub tylko w badaniu w trybie zwykłym GR PTT zaleca postępowanie wg algorytmu 2 i stosowania zaleceń dotyczących kwalifikacji dawcy z rakiem prostaty.

Podejście do oznaczania i interpretacji wyników innych markerów nowotworowych jest zgodne z zaproponowanym przez EDQM Council of Europe Guide 2022

Badania radiologiczne

Wszystkie badania radiologiczne wykonane u dawcy podczas pobytu w szpitalu powinny być przejrzane i przeanalizowane w łączności z badaniami laboratoryjnymi, badaniem fizykalnym oraz wywiadem chorobowym.

Preferowane jest badanie TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy (optymalnie z kontrastem, co najmniej bez kontrastu) u każdego dawcy.

TK mózgu dla ustalenia przyczyny śmierci w mechanizmie nieodwracalnego zatrzymania krążenia jest wykonywane u wszystkich potencjalnych dawców i może być rozszerzone o badanie innych okolic ciała.

Angio-TK naczyń mózgowych jest wykonywane u większości potencjalnych dawców dla potwierdzenia braku przepływu mózgowego i może być rozszerzone o badanie innych okolic ciała

TK klatki piersiowej HRCT jest wymagane u dawcy w związku z ryzykiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i może być uzupełnione o badanie innych okolic ciała.

U dawców zmarłych wskutek urazu czaszkowo-mózgowego TK całego ciała z zastosowaniem środka kontrastowego jest wykonywana zazwyczaj przy przyjęciu, potem celem kontroli pierwotnych obrażeń lub monitorowania leczenia. W tych przypadkach należy zwrócić uwagę nie tylko na znaleziska związane z urazem, ale także na patologię mogącą sugerować nowotwór.

U chorych z jakimkolwiek wywiadem nowotworu, aby zapewnić najwyższe możliwe bezpieczeństwo dla biorców badanie CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy powinno być wykonane.

Stanowisko GR PTT: GR Zaleca się dyskwalifikację wszystkich potencjalnych dawców z potwierdzonym w okresie około zgonnym nowotworem złośliwym w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej, zalecenia i stanowisko w przypadku nowotworu w wywiadzie w tej okolicy podano w dalszych częściach opracowania.

Badanie dawcy oraz ocena jego narządów w czasie pobrania

W czasie pobrania narządów chirurg powinien zbadać wszystkie narządy jamy brzusznej i klatki piersiowej (włącznie z całym jelitem i narządami płciowymi), niezależnie czy są one rozważane do przeszczepienia, aby wykryć ewentualne ukryte guzy lub patologiczne węzły chłonne. Każda podejrzana zmiana powinna podlegać doraźnemu badaniu zgodnie z algorytmem 1 i 2. Szczególnie dokładnie powinny być obejrzone nerki, ponieważ znaczna liczba guzów nerek jest znajdowana w czasie pobrania. Jest wymagane, aby zapewnić właściwą ocenę nerek na tym etapie. Wymagane jest usunięcie powięzi Geroty oraz okołonerkowego tłuszczu.

Należy podkreślić, że żadne z wymienionych badań (w tym śródoperacyjne badanie USG) nie pozwala wykryć małych zmian przerzutowych oraz mikroprzerzutów.

Stanowisko GR PTT: stanowisko GR jest zgodne z powyższymi rekomendacjami. Dodatkowo, obok wymienionych narządów ocenie palpacyjnej powinna podlegać tarczyca i w razie stwierdzenia w niej zmian guzowatych powinna być ona poddana badaniu doraźnemu. Ze względu na możliwość występowania grasiczaka, stwierdzona przy pobraniu powiększona grasicca powinna być przed wszczepieniem narządów zbadana histopatologicznie.

Ocena histopatologiczna

1. Jeżeli w czasie pobrania narządów znaleziona została jakakolwiek patologiczna masa lub limfadenopatia podejrzana o etiologię nowotworową, to badanie histopatologiczne należy wykonać i poznać jego wynik przed wszczepieniem narządów. Guz powinien być pobrany w całości z otaczającą tkanką wolną od nowotworu (resekcja R0).

2. Kwalifikacja dawcy z wewnątrzczaszkowym uszkodzeniem (*intracranial space occupying lesions* - ISOL) może być dokonana w oparciu o dane kliniczne i neuroradiologiczne. Jeśli jednak istnieje podejrzenie, że ISOL ma podłoże nowotworowe, to badanie histopatologiczne powinno być wykonane przed przeszczepieniem narządów. Co więcej w przypadku guzów, w których może współistnieć różny stopień zróżnicowania histologicznego, wykonane musi być badanie całego guza. Nie we wszystkich przypadkach badanie doraźne tkanki mózgowej może dać w pełni wiarygodne histogenetyczne i histologiczne rozpoznanie, dlatego aby określić bardziej precyzyjnie typ guza może być konieczne badanie skrawków utwardzonych

w parafinie przez 24 godz. Jeśli zmiana jest podejrzana o przerzut to dawca powinien być zdyskwalifikowany.

Jeśli nie ma możliwości określenia histologii patologicznej zmiany podejrzanej o nowotwór, to dawca co do zasady powinien być zdyskwalifikowany.

W wyjątkowych sytuacjach uzasadnionych wskazaniami życiowymi od powyższej zasady mogą nastąpić odstępstwa, pod warunkiem przedstawienia pełnej informacji biorcy, a ostateczna decyzja powinna być podjęta na podstawie analizy korzyści i ryzyka.

Jeżeli guz jest zdiagnozowany po wszczępieniu narządu, biorca powinien być poinformowany i brać udział w podejmowaniu decyzji co do ewentualnego usunięcia narządu i ewentualnej retransplantacji.

Wstępna ocena histologiczna skrawków mrożonych może nie pokrywać się z wynikiem uzyskanym w badaniu ostatecznym.

Jeśli wykonana jest sekcja dawcy, w przypadku stwierdzenia u dawcy jakichkolwiek zmian patologicznych mogących wpływać na bezpieczeństwo biorców, zespół odpowiedzialny za dawcę ma obowiązek natychmiastowego powiadomienia Poltransplantu, który następnie informuje zespoły, które opiekują się biorcami innych narządów lub tkanek wykorzystanych od tego dawcy (algorytm 2).

Stanowisko GR PTT: stanowisko GR jest zgodne z przedstawionymi powyżej rekomendacjami. Eksperti GR zachęcają do wykonywania badania autopsyjnego każdego zmarłego dawcy niezależnie od wystąpienia lub nie „alarmu nowotworowego”.

W przypadku podejrzenia raka prostaty do badania można pobrać obok gruczołu krokowego okoliczne węzły chłonne, mimo niskiej czułości ułatwia to podjęcie decyzji co do kwalifikacji dawcy.

Krążące komórki nowotworowe

Wykazano obecność krążących komórek nowotworowych w przypadku nawet ograniczonych form nowotworów piersi, jelita grubego, prostaty, glioblastoma). Ich znaczenie dla przebiegu choroby i rozwoju przerzutów w nowotworach na wczesnych stadiach nie jest ustalone. W zaawansowanych nowotworach ich obecność ma związek z rozsiewem i złym rokowaniem. W kontekście transplantacji badanie krążących komórek nowotworowych obecnie nie ma zastosowania.

Podejrzenie przeniesienia nowotworu w przeszczepionym narządzie

Nowotwór rozpoznany u biorcy może pochodzić zarówno z jego własnych komórek (np. *de novo* PTLD) jak i z komórek dawcy (np. *donor-transmitted lymphoma*). Ważne jest rozróżnienie między przeniesieniem komórek nowotworowych obecnych u dawcy z przeszczepionym narządem (*donor-transmitted*) od rozwinięcia się nowotworu w przeszczepionym narządzie (wolnym od komórek nowotworowych dawcy w momencie przeszczepiania, *donor-derived*), do czego może dojść w każdym czasie po transplantacji (np. *renal cell carcinoma* w przeszczepionej nerce 8 lat po transplantacji). Problemem może być decyzja czy RCC 2 lata po transplantacji był obecny w nerce w momencie transplantacji, czy rozwinął się później. Niezależnie, czy znany był fakt obecności nowotworu u dawcy w momencie pobrania narządów, stwierdzenie nowotworu u chorego po transplantacji powinno uwzględniać możliwość przeniesienia nowotworu nierozpoznanego wcześniej u dawcy.

Poniżej wymieniono sytuacje wymagające oceny i ewentualnej diagnostyki pod kątem przeniesienia.

1. Przeniesienie nowotworu może sugerować: nowotwór inny niż PTLD powstały w pierwszym roku po transplantacji. Włączając np. wykrycie w badaniu CT w przeszczepionej wątrobie lub nerce guza nowotworowego, który nie był zidentyfikowany w badaniach obrazowych u dawcy, ani nie był widoczny dla chirurga podczas pobrania i przeszczepienia.
2. Powstanie nowotworu w narządzie przeszczepionym u chorego bez wywiadu nowotworu w korespondującym narządzie własnym.
3. Powstanie przerzutowego nowotworu w przeszczepionym narządzie, w szczególności gdy nie znaleziono ogniska pierwotnego.
4. Obecność przerzutowego nowotworu w przeszczepionym narządzie (np. RCC) u biorcy bez wcześniejszego wywiadu tego nowotworu.
5. Pojawienie się nowotworu CUN w miejscu poza CUN u chorego bez wywiadu nowotworu CUN.
6. Pojawienie się nowotworu typowego dla płci np. choriocarcinoma u biorcy płci przeciwnej.

7. Pojawienie się nowotworu typowo występującego u dzieci u dorosłego biorcy lub na odwrót.
8. Pojawienie się nowotworu u biorcy, który otrzymał narząd od dawcy z nowotworem.

Nowotwór przeniesiony od dawcy pojawia się w przeszczepionym narządzie bez lub z obecnością przerzutów odległych. W wyjątkowych przypadkach w przeszczepionym narządzie można nie zaobserwować ogniska nowotworu. Dotyczyć to może np. mięsaka Kaposiego i białaczki, które masywnie rozprzestrzeniają się krwiopochodnie.

Większość przeniesionych nowotworów ujawnia się w okresie pierwszych 24 miesięcy po transplantacji. Jest mało prawdopodobne, jednak niewykluczone, że nowotwór przeniesiony od dawcy ujawnia się klinicznie po 5 latach od transplantacji. W przypadku podejrzenia nawrotu HCC w przeszczepionej wątrobie należy również mieć na uwadze, że guz mógł być przerzutem nowotworu dawcy przeszczepionym razem z wątrobą, zwłaszcza gdy ma niejednoznaczny obraz histopatologiczny.

Przegląd dostępnego piśmiennictwa dostarcza informacji o najczęstszej manifestacji i typowym rokowaniu w przypadku leczenia wielu różnych przeniesionych od dawcy nowotworów. Wyselekcjonowany zbiór piśmiennictwa jest prowadzony przez Centro Nazionale Trapianti, OCATT/ONT i WHO, i dostępny pod adresem www.notifylibrary.org.

Obecnie dostępne są molekularne metody cytogenetyczne porównujące materiał cytogenetyczny guza z DNA dawcy. Wskazane jest potwierdzenie pochodzenia DNA guza od dawcy dwiema metodami.

Metody:

1. FISH (*fluorescence in situ hybridization*) - w przypadku różnej płci dawcy i biorcy ta metoda pozwala odróżnić pary chromosomów płciowych XX lub XY w małej biopsji z guza.
2. *Microsatellite allelic analysis* - metoda pozwala na odróżnienie materiału genetycznego za pomocą oceny polimorfizmu genetycznego powtarzalnych sekwencji DNA.
3. CGH (*comparative genomic hybridization*) - metoda pozwala na równoległe porównanie wszystkich chromosomów guza i przeszczepionego narządu.

Postępowanie z biorcą narządu od dawcy z nowotworem

Biorców, którzy otrzymali narządy od dawców z potwierdzonym nowotworem złośliwym, należy ściśle obserwować, aby jak najszybciej wykryć jakąkolwiek transmisję. Możliwość transmisji powinno się również uwzględnić w przypadku dysfunkcji przeszczepu (biopsja narządu może ujawnić obecność nacieków nowotworowych). Nie istnieją oparte na dowodach wytyczne dotyczące monitorowania po przeszczepie takiego biorcy. Wskazane jest zachowanie równowagi między korzyściami wynikającymi z wczesnego wykrycia nowotworu a szkodami wynikającymi z nadmiernego stresu u biorcy w wyniku wykonywania badań dodatkowych, zwłaszcza w przypadku guzów o niskim ryzyku przeniesienia. W przypadku rozpoznania transmisji u biorcy innego narządu od tego samego dawcy lub rozpoznania guza u żywego dawcy wskazane jest jednak wnikliwe monitorowanie biorcy pod kątem przeniesienia nowotworu.

Obecnie nie istnieją oparte na dowodach dane wspierające zmianę protokołu immunosupresyjnego biorcy po przeszczepieniu narządu od dawcy z nowotworem, w szczególności na protokół oparty na mTOR.

Z sytuacją nieświadomego zakwalifikowania dawcy z nowotworem spotykamy się zazwyczaj w przypadku stwierdzenia nowotworu u dawcy podczas autopsyjnego badania pośmiertnego (sekcji zwłok), a zatem poza narządem, który był przeszczepiony (algorytm 2).

W takiej sytuacji należy wziąć pod uwagę rodzaj nowotworu u dawcy i ryzyko transmisji:

- przykład 1: astrocytoma WHO *Grade I* stwierdzony u dawcy stanowi minimalne ryzyko, a astroblastoma WHO *Grade IV* wysokie ryzyko transmisji;

- przykład 2: zlokalizowany G2 rak gruczołu krokowego u dawcy w skali Gleasona ≤ 6 stanowi tzw. minimalne ryzyko przeniesienia nowotworu, a rozsiały nieakceptowalne ryzyko (istnienie przerzutów u dawcy zwiększa ryzyko przeniesienia nowotworu do biorcy);

- przykład 3: czerniak złośliwy ujawniony jako przerzut do mózgu i będący przyczyną krwawienia śródmózgowego i zgonu dawcy stanowi nieakceptowalne ryzyko przeniesienia.

Trzeba również wziąć pod uwagę rodzaj przeszczepionego narządu. Ryzyko transmisji nowotworu wraz z przeszczepem serca jest znacznie mniejsze, niż w przypadku przeszczepu

wątroby lub płuc. O ile w przypadku raka prostaty i mózgu po powiadomieniu chorego o zaistniałej sytuacji można podjąć decyzję o obserwacji biorcy, to przypadku rozlanego czerniaka może być wskazane usunięcie narządów. Gdy nie ma innej metody leczenia niewydolności narządu (np. serca, wątroby) wskazana jest pilna re-transplantacja.

Postępowanie z biorcą w przypadku podejrzenia przeniesienia nowotworu

Przeniesienie nowotworu złośliwego jest uważane za poważną reakcję niepożądaną (*serious adverse event*, SAE) u biorcy, a podejrzewane przypadki przeniesienia wymagają zgłoszenia do wyznaczonego krajowego organu właściwego (w Polsce jest to Poltransplant) wraz z analizą takich przypadków. Działania te są obowiązkowe w krajach UE zgodnie z dyrektywą 2010/53/UE [15].

W przypadku podejrzenia przeniesienia choroby nowotworowej od dawcy do biorcy:

- należy poinformować Poltransplant, aby pokierował dalszym postępowaniem
- Poltransplant zobowiązany jest do poinformowania o SAE innych ośrodków transplantacyjnych i banków tkanek, które wykorzystały narządy i tkanki od tego zmarłego dawcy. Informacja o SAE powinna być udokumentowana w odpowiednim module narzędzia sieciowego <https://rejistrytx.gov.pl/tx>

Wskazane jest wykonanie badania histologicznego guza biorcy i porównanie tkanki guza i chromosomów płci biorcy (w przypadku przeszczepu niedopasowanego pod względem płci) lub innych cech genetycznych lub molekularnych, które umożliwiłyby odróżnienie tkanki dawcy od tkanki biorcy, w celu udowodnienia lub wykluczenia transmisji nowotworu złośliwego dawcy. Przed wykonaniem jakiegokolwiek analizy DNA tkanki ludzkiej należy sprawdzić prawo krajowe (np. wymagania dotyczące zgody).

Ścisła komunikacja między ośrodkami a koordynującymi agencjami/organami (zgodnie z organizacją administracyjną każdego ośrodka) jest konieczna nie tylko dla ostrzegania innych zespołów o potencjalnym ryzyku, które należy uważnie monitorować, ale także celem a określenia zakresu transmisji.

Kiedy potwierdzono transmisję biorca narządu powinien być rzetelnie i niezwłocznie poinformowany o zaistniałej sytuacji.

1. Ze względu na wielodyscyplinarność problemu plan postępowania oraz wszystkie decyzje powinny być podejmowane zespołowo np. z udziałem transplantologa klinicznego, chirurga, onkologa, urologa, radiologa. Przy podejmowaniu decyzji dotyczących utrzymania lub usunięcia przeszczepionego narządu konieczne jest wzięcie pod uwagę następujących czynników: rodzaj guza (staging i grading), stan pacjenta, rodzaj przeszczepionego narządu. Usunięcie nerki (nerki i trzustki) i odstawienie immunosupresji a następnie powrót do leczenia dializami i insuliną jest opcją, która może umożliwić skuteczne leczenie nowotworu. W przypadku innych narządów w zależności od stanu chorego do rozważenia jest re-transplantacja, bez gwarancji na eliminację nowotworu. Nowotwór powinien być leczony zgodnie z jego typem i stopniem zaawansowania (chemio-, radioterapia).
2. Ostateczną i świadomą decyzję o utrzymaniu lub usunięciu przeszczepu powinien podjąć sam biorca na podstawie otrzymanych od lekarzy rzetelnych informacji i po przedstawieniu możliwych i przewidywalnych następstw wybranego sposobu postępowania.
3. W razie takiej potrzeby, biorcy należy zapewnić opiekę i poradę psychologa klinicznego.
4. Biorcy innych narządów powinni być przebadani. Przy podejmowaniu decyzji należy wziąć pod uwagę rodzaj nowotworu u dawcy i fakt stwierdzenia lub nie nowotworu u biorcy.

Nowotwory u dawcy

Podejście do dawców z rozpoznaniem nowotworu różni się w poszczególnych europejskich krajach. Poniżej zaprezentowano rekomendacje zawarte w EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022 oraz stanowisko GR PTT.

Guzy wyrostka robaczkowego (appendiceal tumors)

Guzy wyrostka robaczkowego są zwykle guzami neuroendokrynnymi, ale występują również złośliwe gruczolakoraki oraz gruczolaki i torbielowate gruczolaki (cystadenoma). Rakowiaki wyrostka robaczkowego mniejsze niż 2 cm (pT1) rzadko dają przerzuty, nie odnotowano żadnego przypadku rozsiewu w grupie 127 opisanych pacjentów [16]. Torbielowate

gruczolaki występują wraz z *mucocele* wyrostka robaczkowego. Torbielowate gruczolaki są zwykle łagodne, jednak mogą zawierać cechy złośliwe.

Nie ma doniesień o dawcach z rakiem wyrostka robaczkowego lub guzami neuroendokrynnymi.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

| |
|---|
| Guz wyrostka robaczkowego zdiagnozowany w czasie pobrania narządów Jest przeciwskazaniem do donacji |
| Nieendokryne guzy wyrostka robaczkowego w wywiadzie Narządy od dawców z nie-neuroendokrynnymi guzami wyrostka robaczkowego mogą być wykorzystane w wybranych przypadkach tj. w przypadku pełnego leczenia z prawdopodobieństwem wyleczenia, okresu wolnego od nawrotu >5 lat. |
| Guz neuroendokryny wyrostka robaczkowego w wywiadzie Dobrze zróżnicowany rakowiak < 2 cm (pT1) bez zajęcia węzłów chłonnych lub przerzutów odległych uważa się, że ma niskie ryzyko przeniesienia po radykalnym wycięciu i przeżyciu wolnym od choroby > 5 lat. Ryzyko wzrasta wraz z rozmiarem/stopniem zaawansowania klinicznego. |

Rak nerki (renal cell carcinoma, RCC)

RCC należy do najczęściej rozpoznawanych u zmarłych dawców. Cztery zagadnienia dotyczące RCC są opisywane:

1. Nieumyślne przeszczepienie nerki z RCC nie rozpoznany podczas operacji

W rejestrze Penna z 1995 roku opisano 17 przypadków gdzie RCC stwierdzono w nerce wkrótce po jej przeszczepieniu. Spośród tych 17 biorców z RCC, dziewięciu usunięto nerkę wcześniej po przeszczepieniu z powodu innych powikłań i stwierdzono w niej guz nowotworowy (8 RCC, 1 guz urotelialny) a w dwóch przypadkach sekcja zwłok dawcy ujawniła rozsiany RCC. W kolejnym przypadku usunięto nerkę po 2 latach z powodu stwierdzanego w niej raka urotelialnego. Pozostał on bez nawrotu co najmniej 13 miesięcy

po nefrektomii. Pozostałych siedmiu pacjentów zmarło z powodu rozsianej choroby średnio 12 (zakres 3-47) miesięcy po przeszczepie [17].

W systematycznym przeglądzie Xiao i wsp. z 2013 roku opisano 20 przykładów transmisji RCC nierozpoznanego w czasie transplantacji [18].

W cytowanej już prospektywnej obserwacji hiszpańskiej po przeszczepieniu narządów RCC rozpoznano u 38 dawców, w tym 9 wysokiego ryzyka. Do przeniesienia nowotworu doszło u 2 biorców, obaj biorcy żyją po usunięciu przeszczepu [10].

Resekcja małego RCC a następnie przeszczepienie tej nerki

W 2011 r. UNOS DTAC po analizie dostępnych danych z literatury wysunął wnioski, że pojedyncze, dobrze zróżnicowane (stopień Fuhrmana I lub II) mniejsze niż 1 cm i całkowicie usunięte przed przeszczepieniem RCC były powiązane z minimalnym ryzykiem przeniesienia, te o średnicy 1 - 2,5 cm wiązały się z niskim ryzykiem, a o średnicy 2,5-7 cm z pośrednim ryzykiem przeniesienia. Duże guzy ≥ 7 cm uznano za guzy wysokiego ryzyka. Należy podkreślić, że nie ma jednak podstaw wspierających decyzje o akceptowaniu nerek z usuniętymi guzami powyżej 4 cm [19].

2. Przeszczep drugiej nerki lub innych narządów od dawcy z pojedynczym RCC

Skłonność RCC do dawania przerzutów jest pochodną jego wielkości i stopnia złośliwości. W badaniu obejmującym 1671 pacjentów poddanych radykalnej nefrektomii z powodu jasnokomórkowego RCC, Leibovich i wsp. [20] wykazali, 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynoszące 98,7% u pacjentów z guzem pT1a (< 4 cm) w stopniu III Fuhrmana lub niższym. W przypadku pT1a stopnia IV Fuhrmana przeżycie wynosiło 78,6%, pT1b (4 - 7 cm) stopnia I lub II Fuhrmana 5-letnie przeżycie wolne od nawrotów wynosiło 95,3%, i 78,6% dla RCC stopnia III Fuhrmana.

W OPTN registry nie odnotowano transmisji od 47 dawców z RCC od których druga nerka, oraz inne narządy (n= 198) były przeszczepione [21].

W rejestrze MALORY zarejestrowano 35 dawców z RCC (trzech w wywiadzie, 20 stwierdzonych podczas pobrania, 12 zdiagnozowanych przed transplantacją). Od tych

dawców przeszczepiono 28 wątrób, 18 nerek, 13 serc i 13 płuc, nerki z RCC nie zostały zaakceptowane. Po 2 latach nie zgłoszono żadnego przeniesienia nowotworu [6].

W przeciwieństwie do powyższych korzystnych raportów opisano dwa przypadki transmisji RCC dawcy, wykryte w momencie pobierania w trakcie trwającej transplantacji serca; obaj biorcy rok po przeszczepie ujawnili przerzuty do centralnego układu nerwowego [22, 23]. Barrou i wsp. opisali przeniesienie RCC na biorców serca i przeciwległej nerki [24]. Yu i wsp. spośród 21 nerek od dawców z RCC odnotowali 1 przeniesienie [25]. Buell i wsp. opisali przeniesienie RCC przerzutowego w momencie transplantacji (wykryte po wszczepieniu narządów) do biorcy płuca i serca/płuca – obaj biorcy zmarli w wyniku przerzutowej choroby nowotworowej [26].

3. Dawcy z historią RCC

W przeciwieństwie do doniesień o nowotworach wykrytych w momencie dawstwa, istnieje niewiele doniesień o dawcach z rakiem nerki w przeszłości. W szczególności brak doniesień o dawcach, u których wcześniej w dzieciństwie występował guz Wilmsa (nephroblastoma). Guzy Wilmsa są obustronne w 10% przypadków i zwykle pojawiają się przed ukończeniem 5. roku życia. Po nefrektomii i chemioterapii 90% dzieci przeżywa 5 lat, a nawrót zwykle występuje w ciągu pierwszych dwóch lat po leczeniu.

Ocena guza nerki

Ocena guza nerki w momencie pobrania powinna obejmować analizę histologiczną ponieważ zdarzają się zmiany łagodne (np. onkocytoma, angiomyolipoma), które mogą wyglądać jak RCC. Oprócz histologicznej diagnozy w przypadku RCC raport powinien zawierać informację o wielkości wyciętej zmiany (jeżeli pobierana jest tylko biopsja, chirurg powinien podać wielkość zmiany), ocenę wg WHO/ISUP (która zastąpiła stopień Fuhrmana) i informację dotyczącą marginesu resekcji. Szczegółowa diagnostyka guzów nerek jest trudna na zamrożonych skrawkach, za wyjątkiem rozpoznania *clear cell* lub *papillary* RCC. Stąd preferowana jest szybka ocena skrawka utrwalonego w parafinie, wraz z oceną stopnia zaawansowania histologicznego (*grading*).

System klasyfikacji WHO/ISUP 2016 dla *clear cell* RCC/*papillary* RCC opiera się na tzw. *nuclear grade* (grade 1-4) zamiast uprzednio stosowanego stopnia Fuhrman *grade* [27]. Zgodnie z

klasyfikacją *papillary renal neoplasm* wielkości < 1,5 cm należy uznać za *benign papillary adenomas*, chyba że patolog znajdzie w guzie cechy złośliwości [28].

RCC mogą być wielogniskowe i występować obustronnie w 5% przypadków. Celem wykluczenia wielogniskowej i obustronnej lokalizacji zwłaszcza w przypadku brodawkowatego RCC jest wskazana ocena w badaniu TK.

Guzy onkocytarne (oncocytic tumors)

Guzy onkocytarne są szczególnie problematyczne, nawet przy standardowej ocenie histologicznej, ponieważ zwykle wymagają oceny immunohistochemicznej.

Sarkomatoidalny i rabdoidalny RCC (sarcomatoid, rhabdoid RCC)

Sarkomatoidalna morfologia może występować w różnych typach RCC i wiąże się z gorszym rokowaniem. Ten morfologiczny składnik jest uznawany za stopień 4 wg WHO/ISUP. Rzadkie, czysto sarkomatoidalne nowotwory są zaliczane do „niesklasyfikowanej” kategorii RCC klasyfikacji WHO 2016. Są bardziej agresywne niż *clear cell* RCC, zazwyczaj stwierdza się przerzuty przy diagnozie.

Rabdoidalna morfologia też związana ze złym rokowaniem, i jest klasyfikowana jako WHO/ISUP stopień 4. Obecność rabdoidu lub cechy sarkomatoidalne w biopsji w czasie pobrania są przeciwwskazaniem do wykorzystania narządów od takich dawców. Lamy i wsp. opisali przeniesienie sarkomatoidalnego RCC u dwóch biorców nerek bez stwierdzenia nowotworu u dawcy w czasie pobrania i przeszczepienia [29].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Rak nerki (RCC) zdiagnozowany w czasie pobrania narządów

Celem uzyskania miarodajnego histologicznego zaawansowania całkowita resekcja guza (R0, *tu free margin*) jest wymagana do akceptacji wszystkich narządów. Dodatkowo tzw. *tumor free margin* jest niezbędny dla akceptacji dotkniętej nowotworem nerki do transplantacji. Ocena skrawków parafinowych jest bardziej miarodajna niż mrożonych. RCC < 1 cm (stage T1a AJCC 8th ed) i WHO/ISUP grade 1/2 (Fuhrman ngrade I/II) można uznać za minimalne ryzyko transmisji;

RCC 1-4 cm (stage T1a AJCC 8th ed) i WHO/ISUP grade 1/2 (Fuhrman ngrade I/II) są uważane za niskie ryzyko;

RCC > 4-7 cm (stage T1b AJCC 8th ed) i WHO/ ISUP grade 1/2 (Fuhrman ngrade I/II) są uważane za średnie ryzyko;

RCC > 7 cm (stage T2 AJCC 8th ed) i WHO/ISUP grade 1/2 (Fuhrman grade I/II) jest uważany za wysokiego ryzyka;

RCC z naciekiem poza nerkę (stadia T3/ T4 AJCC 8th ed) jest uważane za przeciwwskazanie do pobrania narządów;

Wszystkie RCC z oceną WHO/ISUP 3/4 (Fuhrman grade III/ IV) są uważane za obarczone wysokim ryzykiem przeniesienia;

Druga nerka powinna być oceniona pod kątem synchronicznego RCC (5% pacjentów).

Kontralateralne nerki i inne narządy, które są niezajęte przez nowotwór traktuje się jako minimalne ryzyko przeniesienia, gdy RCC w zajętej nerce ma 4 cm lub mniej i WHO/ISUP grade 1/2;

Obecność cech sarkomatoidalnych lub rabdoidalnych w badaniu histologicznym jest przeciwwskazaniem do użycia jakichkolwiek narządów od dawcy.

We wszystkich przypadkach akceptacji narządów pożądanym jest dalszy nadzór nad biorcą.

RCC w wywiadzie chorobowym u dawcy

Ryzyko przeniesienia leczonego RCC zależy od typu histologicznego guza i czasu obserwacji bez nawrotu. W ciągu pierwszych 5 lat po wstępnej diagnozie kategorie ryzyka odpowiadają wyżej podanym, jeśli nie ma podejrzenia nawrotu u dawcy. Po tym okresie ryzyko nawrotu wcześniej leczonej choroby maleje.

Stanowisko GR PTT - stwierdzenie RCC w trakcie kwalifikacji

- RCC > 4 cm dawca nieakceptowanego ryzyka i narządy nie powinny być akceptowane do przeszczepienia
- RCC ≤ 4 cm i Fuhrman I/II (nucleolar grade I/II): dawca niskiego ryzyka - nerka z RCC nie może być wykorzystana a druga nerka i pozostałe narządy mogą być wykorzystane do przeszczepienia
- RCC jednej nerki ≤ 4 cm i nieznanym stopniu zróżnicowania w skali Fuhrman (nucleolar grade): dawca pośredniego ryzyka i decyzję o wykorzystaniu drugiej nerki i innych narządów pozostawia się lekarzom z ośrodka transplantacyjnego

Stanowisko GR PTT - RCC w wywiadzie chorobowym u dawcy

- RCC wielkości <4 cm (pT1a; Fuhrman grade I/II/ nucleolar grade I/II) w chwili rozpoznania i remisją choroby > 10 lat: dawca pośredniego ryzyka

Nowotwory pęcherza moczowego (non-urothelial bladder cancer)

Okolo 5% takich nowotworów to raki kolczystokomórkowe (*squamous*). Nie ma doniesień o dawcach z tego typu nowotworami.

Nowotwory urotelialne (urothelial carcinomas UCs)

Doniesienia o przeniesieniu raka urotelialnego są rzadkie. Guzy te zwykle wywodzą się z miedniczki nerkowej/moczowodu przeszczepionej nerki.

We Włoszech zalecenia dotyczące dawców narządów traktują dawcę z nowo zdiagnozowanym pojedynczym rakiem low grade i low stage i (G1-2, pTa/pT1) *papillary urothelial cancers* jak również high-grade *in situ* urothelial carcinoma (pTis) jako znikome ryzyko przeniesienia (odpowiadający minimalnemu ryzyku w Council of Europe recommendations). Przeciwnie, wielogniskowe guzy (w

tym pT1), *high grade*, naciekający mięśniówkę rak urotelialny pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej, który nacieka mięsz nerki uważany jest za niedopuszczalne ryzyko dla dawstwa narządów.

Inne dowody wskazują jednakże, że *high grade* pTis może zawierać bardziej inwazyjne ogniska nowotworowe i może występować wielogniskowo stąd reprezentuje większe ryzyko w szczególności w przypadku przeszczepów nerek. Agresywne zachowanie i potencjalna wielogniskowość tych guzów musi być brana pod uwagę w każdej ocenie stosunku korzyści do ryzyka [30].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Nowotwór urotelialny (UCs) zdiagnozowany w czasie pobrania narządów

Nie ma rekomendacji w piśmiennictwie, dlatego zaleca się najwyższą ostrożność.

UCs w wywiadzie chorobowym u dawcy

Po usunięciu UC pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą z tego względu, że UCs mogą rozwijać się wielogniskowo i często nawracają z koniecznością wykonywania powtarzanych cystoskopii i TUR-B oraz ponownej oceny histologicznej, dlatego akceptacja dawcy nerki z UC w wywiadzie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem.

Po >5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu ryzyko transmisji inwazyjnego UC musi być rozpatrywane indywidualnie (brak danych literaturowych).

Non-muscle-invasive urothelial cancers, in situ urothelial cancer (pTis), intra-epithelial papillary urothelial carcinoma (pTa/G1-2) – wg. *AJCC, 8th edition [13]* – są traktowane jako minimalnego ryzyka dla biorców innych narządów niż nerka. Przeszczepy nerki od tych dawców należy traktować jako wysokiego ryzyka transmisji ze względu na często wielogniskowy charakter raków z komórek przejściowych (*transitional cell cancers*) i większe ryzyko raka w miedniczce nerkowej.

Stanowisko GR PTT: jest zgodne z EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Rak gruczołu krokowego (Prostate cancer, PCa)

Rak prostaty (PCa; *prostate cancer*) jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn w podeszłym wieku (>70 rż.) w Europie. Największą zapadalność stwierdza się w krajach Europy północnej i zachodniej, gdzie wynosi >200 zachorowań na 100 000. Sánchez-Chapado *i wsp.* opisał grupę 162 mężczyzn zmarłych wskutek urazu, u których w czasie autopsji rozpoznano PCa; u 23,8% 31,7% i 33,3% będących odpowiednio w wieku 50-59, 60-69 i 70-79 lat [31]. Yin *i wsp.* opisali adenocarcinoma PCa u 12 % (41/340) dawców uznawanych za zdrowych; 23.4% , 34.7 % i 45.5 % będących odpowiednio w wieku 50-59, 60-69 i 70-81 lat [32].

Poniżej przedstawione zostało stanowisko włoskiego towarzystwa transplantacyjnego [33] (patrz także rozdział „Badania laboratoryjne, markery nowotworowe”) dotyczący postępowania u potencjalnych dawców.

U mężczyzn > 50 roku życia zalecane jest DRE (*digital rectal examination*) i oznaczenia PSA.

Poniżej algorytm postępowania:

- całkowity PSA < 10 ng/ml i bez patologii w DRE – nie jest wskazane badanie histologiczne;
- całkowity PSA ≥ 10 ng/ml nie jest jednoznacznym potwierdzeniem nowotworu jeśli badaniem DRE nie stwierdza się niepokojących zmian. W takiej sytuacji badanie histologiczne jest preferowane, ale nie jest obligatoryjne
- wynik DRE budzący podejrzenie – wskazane badanie histologiczne

Z powyższego podejścia wynika, że pozytywny wynik badania DRE u mężczyzn >50 roku życia nawet przy PSA <10 ng/ml jest wskazaniem do oceny histologicznej.

Pojedynczy wynik PSA nie ma istotnego znaczenia prognostycznego. Oznaczenie PSA powinno być pobierane po przyjęciu na oddział, ponieważ późniejsze zabiegi cewnikowania wpływają na jego wartość.

Do oceny stopnia zróżnicowania histologicznego (*grading*) PCa stosowana jest prognostycznie skala Gleasona (ISUP WHO 2014 system) [34]. Opiera się ona na cechach architektury komórek ocenianych pierwotnie w skali od 1 do 5, a obecnie od 3 do 5 dwóch dominujących pod względem objętości ognisk nowotworu. PCa ma dużą różnorodność utkania. Wprowadzone przez Gleasona pojęcie sumy Gleasona (GS; Gleason score), określa dwa dominujące rodzaje komórek nowotworowych w danym preparacie (dawniej przedział 2 – 10, obecnie 6-10). Na wyniku badania histopatologicznego podawana jest suma GS np. Gleason 3 + 4 co oznacza, że w danym preparacie dominującą cechą histologiczną jest 3 a drugą co do częstości jest 4. Najgorzej rokujący jest wynik 10, który oznacza, że komórki raka są niskokozróżnicowane i mają duży potencjał do naciekania i dawania przerzutów. GS 6 wskazuje na niski stopień agresji nowotworu, GS 7 na umiarkowany stopień agresji nowotworu, a GS od 8 do 10 na wysoki stopień agresji nowotworu. Opisując wynik badania histopatologicznego PCa patomorfolog zapisuje go w postaci np. GS 4 + 3 = 7 co nie jest równoznaczne z zapisem 3 + 4 = 7. W pierwszym przypadku dominuje utkanie 4, które gorzej rokuje a w drugim lepiej rokujące 3. Tak więc suma najczęstszych typów wzrostu nie oznacza to samo - istotny jest wynik dominującego typu komórek w skali Gleasona, który zapisywany jest na pierwszej pozycji równania. GS jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym

przebiegu klinicznego i odpowiedzi na leczenie w PCa. GS jest podstawą podziału na grupy (grade group) (tabela 3).

Guzy grupy 1 są związane z niskim ryzykiem nawrotu, z grupy 2 i 3 z pośrednim ryzykiem; guzy z grupy 4 i 5 są wysokiego ryzyka. Grupa 4 i 5 to najsilniejsze histologiczne predyktory agresywności nowotworu i wznowy miejscowej lub odległej.

Tabela 3. Skala Gleasona wg ISUP WHO 2014 system [34].

| | |
|---------------|---|
| Grade Group 1 | Gleason ≤ 6 (e.g. 3+3, or 3+2, etc.) |
| Grade Group 2 | Gleason 3+4 |
| Grade Group 3 | Gleason 4+3 |
| Grade Group 4 | Gleason 4+4 |
| Grade Group 5 | Gleason 4+ 5, 5+4, 5+ 5 |

W zaktualizowanym raporcie z Włoch z 2019 roku obejmującym lata 2006-2015 opisano 112 (26,5%) dawców z Pca spośród 422 dawców z nowotworem złośliwym. Nie zgłoszono żadnego przeniesienia wcześniej rozpoznanych guzów po średnim okresie obserwacji wynoszącym 4,5 roku u wszystkich biorców przeszczepów.

Doerfler i wsp. udokumentowali 120 przeszczepów narządów od dawców z potwierdzonym rakiem prostaty bez dowodów na przeniesienie choroby [35]. Dodatkowo, metaanaliza piśmiennictwa dotyczącego transplantacji nerek od dawców z rakiem prostaty przeprowadzona przez Dholakia i wsp. stwierdza, że ryzyko przeniesienia raka stercza jest mniejsze niż ryzyko pozostania na liście oczekujących [36]. Jednak należy podkreślić, że akceptacja tych dawców wymaga starannej ich charakterystyki i selekcji.

Opisano dwa przypadki przeniesienia adenocarcinoma prostaty. Pierwszy dotyczył biorcy serca i miał miejsce w 1997 roku [37], drugi biorcy wątroby w 2013 [38]. Dawca serca miał nowotwór rozsiały do węzłów chłonnych i nadnercza. W drugim przypadku, dwa miesiące po transplantacji wykryto trzy zmiany guzkowe w przeszczepionej wątrobie. Biopsja wykazała dobrze zróżnicowanego gruczolakoraka prawdopodobnie pochodzenia sterczowego. Wobec braku jakiegokolwiek patologii guza stercza u biorcy, hormono- i chemioterapia początkowo ustabilizowały stan pacjenta. Pochodzenie przerzutów raka prostaty od dawcy zostało ostatecznie potwierdzone badaniami molekularnymi po hemihepatektomii trzy lata później. Wkrótce potem stwierdzono dodatkowe przerzuty do węzłów chłonnych okołoprzełykowych.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Rak prostaty (PCa) zdiagnozowany w czasie pobrania narządów

Jeżeli GS jest znany to:

PCa mały guz w obrębie prostaty w obrębie prostaty (nie nacieka torebki) *low grade* z Gleason Score ≤ 6 - ryzyko minimalne

PCa w obrębie prostaty (nie nacieka torebki) z Gleason Score 7 ryzyko niskie do pośredniego

PCa w obrębie prostaty (nie nacieka torebki) (pT2) z Gleason Score >7 wysokie ryzyko

Badanie histologiczne całej prostaty często nie jest osiągalne.

Dawcy z guzem przechodzącym poza torebkę gruczołu (extra-prostatic tumor) ryzyko nieakceptowane.

PCa w wywiadzie chorobowym u dawcy

Akceptowalny czas całkowitej remisji zależy od staging i grading (Gleason grade):

Dawcy z PCa leczonym radykalnie $\leq pT2$ (guz ograniczony do prostaty) i GS 3 + 3 jak również dawcy z bardzo małymi PCa i GS 3 + 3 podczas tzw. "czynnego nadzoru" mogą być akceptowani jako dawcy minimalnego ryzyka transmisji w każdym okresie po rozpoznaniu pod warunkiem, że byli pod "czynnym nadzorem"

Dawcy z PCa $\leq pT2$ (guz ograniczony do prostaty) i Gleason grade <7 po leczeniu radykalnymi remisji >5 lat uznawany jest za dawcę minimalnego ryzyka .

Wyższe staging i wyższy Gleason grade wymagają indywidualnego podejścia. Wywiad PCa rozprzestrzenionego poza prostatę stanowi wysokie ryzyko przeniesienia.

W przypadku przebytego PCa należy uzyskać aktualne wartości PSA w celu porównania z poprzednimi w celu oceny prawdopodobieństwa rozsiewu.

Stanowisko GR PTT: jest zgodne z EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

Rak piersi (breast cancer, BC)

Rak piersi ma wysoki potencjał do nawrotów i przerzutów, nawet po wielu latach całkowitej remisji, stąd dawca z rakiem piersi w wywiadzie może być zaakceptowany tylko w szczególnych sytuacjach i ze szczególną ostrożnością. Odnotowano przeniesienie BC w przypadku wielu transplantacji narządów unaczynionych (nerka, płuco) jak również rąbka rogówki (*kerato limbal allograft*) [39. 40].

Podobnie jak w przypadku czerniaka złośliwego, stan uśpiania komórek nowotworowych jest dobrze znanym zjawiskiem związanym z BC. Komórki nowotworowe wcześniej rozprzestrzeniają się w odległe miejsca podczas progresji raka. Mogą pozostać w stanie uśpiania i klinicznie być niewykrywalne po resekcji guza pierwotnego przez wiele lat. Przerzuty w BC zwykle objawiają się asynchronicznie z guzem pierwotnym i w różnym czasie od rozpoznania guza pierwotnego. Przed ewentualną akceptacją dawcy musi być wymagany długi okres wolny od raka w tym udokumentowany *follow-up* jak również powinno być wykonane

wnikliwe badania dawcy pod kątem przerzutów. Należy wziąć pod uwagę wyjściowe badanie histologiczne w tym stan receptorów E/P i HER.

Rak in situ jest nieinwazyjnym nowotworem, który nie przekroczył błony podstawnej (patrz rozdział nowotwory *in situ*). Rak zrazikowy *in situ* jest obecnie uważany za łagodną chorobę i został usunięty z ostatniej klasyfikacji TNM AJCC, jakkolwiek jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka inwazyjnego w przyszłości.

Uważa się, że rak piersi *in situ high nuclear grade* jest bardziej agresywny niż rak piersi in situ bez tej cechy ryzyka, wiąże się z ryzykiem niewykrucia raka mikroinwazyjnego, oraz niesie większe ryzyko rozwoju choroby inwazyjnej. Rak przewodowy *in situ* (DCIS) jest uważany za raka niskiego do średniego ryzyka przeniesienia.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

| |
|---|
| Rak piersi (BC) zdiagnozowany w czasie pobrania narządów BC zdiagnozowany w czasie pobrania stanowi nieakceptowane ryzyko |
| BC w wywiadzie chorobowym u dawcy Narządy od dawców z BC mogą być akceptowane w wybranych przypadkach: po pełnym leczeniu, w całkowitej remisji, w ścisłej obserwacji >5 lat, w zależności od stopniowania i ekspresji hormonalnych receptorów i zawsze z pamiętaniem o możliwości późnych przerzutów. Dawca z BC stage 1A (T1, N0; AJCC, 6th edition) po radykalnym leczeniu chirurgicznym i remisji > 5 lat bez cech nawrotu wydaje się, że może być traktowany jako niskiego lub pośredniego ryzyka. Wszystkie inne inwazyjne BC są uznawane jako wysokiego ryzyka transmisji niezależnie od czasu jaki upłynął od rozpoznania i leczenia oraz czasu wolnego od nowotworu. <i>High nuclear grade</i> DCIS jest uważany za ryzyko niskie do pośredniego. |

Stanowisko GR PTT: jest zgodne z EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Nowotwór płuca (lung cancer, LC)

W kilku rejestrach [4] opisano przeniesienie raka płuca od bezobjawowego dawcy (włączając raka drobnokomórkowego), w większości skutkujące śmiercią biorcy. Sugeruje to, że przeniesione od dawcy raki płuc zachowują się bardzo agresywnie u biorców narządów. Klinicysta zajmujący się transplantacją powinien być szczególnie świadomy tej możliwości w przypadku dawcy będącego nałogowym palaczem tytoniu.

Dwa oddzielne doniesienia o przeniesieniu raka płuc do biorców wątroby świadczą o złym rokowaniu w tej grupie biorców. W jednym przypadku sekcja zwłok przeprowadzona dzień

po pobraniu narządów od 63-letniego byłego palacza (10 paczkolet) ujawniła guza płuca z przerzutami do węzłów chłonnych. Retransplantację wątroby przeprowadzono w dniu 7, bez zidentyfikowania guza w eksplantowanej wątrobie dawcy. Jedenaście miesięcy później u biorcy rozwinął się gruczolakorak płuc z przerzutami, co do którego potwierdzono, że pochodzi od pierwszego dawcy; biorca zmarł cztery tygodnie później [41]. W innym przypadku, cztery miesiące po przeszczepieniu, u biorcy wątroby rozwinęły się ogniska przerzutowe nisko zróżnicowanego guza o mieszanych cechach raka drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego, zidentyfikowanego jako pochodzące od dawcy. Retransplantacji nie podjęto i wkrótce potem biorca zmarł z objawami rozsiewu nowotworu [42].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

| |
|--|
| Nowotwór płuca (LC) zdiagnozowany w czasie pobrania narządów |
| LC zdiagnozowany w czasie pobrania stanowi nieakceptowane ryzyko |
| LC w wywiadzie chorobowym u dawcy |
| Leczony LC jest traktowany jako nowotwór wysokiego ryzyka przeniesienia. Ryzyko może się zmniejszyć po radykalnej terapii bez nawrotu choroby i rosnącym z upływem czasu prawdopodobieństwem wyleczenia. |

Stanowisko GR PTT: LC stwierdzony w trakcie kwalifikacji lub w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko transplantacji.

Nowotwór jelita grubego (colorectal cancer, CRC)

Udokumentowano w piśmiennictwie przypadki przeniesienia biorcom wątroby CRC, nierozpoznanego przed pobraniem narządów. U pozostałych biorców (nerki, rogówki i zastawek serca) nie obserwowano przeniesienia nowotworu. Dawcy mieli odpowiednio 69 i 68 lat [43, 44]. Opisano też inne przypadki przeniesienia raka jelita do biorców [45, 46]. W związku z opisami przeniesienia wraz jego konsekwencjami dla chorych zaleca się zespołom pobierającym zbadanie wszystkich narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej pod kątem podejrzanych zmian, szczególnie u starszych dawców. U dawców z przebyłym rakiem jelita grubego, prawdopodobieństwo wystąpienia nowego raka jelita grubego – *guz metachroniczny*, jest wyższe, częstość występowania około 3% w okresie 10 lat.

Opisano również szereg przypadków dawców z CRC w wywiadzie, od których nie doszło do przeniesienia tego nowotworu.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

Nowotwór jelita grubego (CRC) zdiagnozowany w czasie pobrania narządów

Dawcy z pT1* (pT1 wg AJCC 8th edition mogą być jedynie akceptowani pod warunkiem zachowania najwyższej ostrożności i założeniem wysokiego ryzyka przeniesienia.

Pacjenci z wyższymi stadiami nowo zdiagnozowanego, aktywnego CRC nie powinni być akceptowani jako dawcy narządów (ryzyko nieakceptowalne).

CRC w wywiadzie chorobowym u dawcy

pT1/pT2 (Duke A or B) CRC (naciekanie submucosa / muscularis propria) u dawcy bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych uznawane jest jako niskiego ryzyka przeniesienia pod warunkiem przejścia odpowiedniego leczenia i > 5-letniej obserwacji bez cech nawrotu.

Ryzyko wzrasta wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu.

*Ostatnie dane kliniczne wskazują na istotny wpływ grubości naciekania warstwy podśluzowej (*submucosal infiltration* sm 1-3), zajęcia przestrzeni naczyniowych *lymphovascular invasion* (L0-1), intensywności pączkowania (*tumor budding*) oraz obecności niestabilności mikrosatelitarnej (*microsatellite instability*) na ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych w pT1. Takie dane nie są dostępne przy stwierdzeniu guza w czasie pobrania narządów.

Stanowisko GR PTT: CRC stwierdzony w trakcie kwalifikacji oraz w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko transplantacji wszystkich narządów.

Nowotwór przełyku (esophageal cancer), żołądka (gastric cancer), jelita (intestinal), trzustki (pancreatic adenocarcinoma), wątroby (hepatocellular carcinoma) i dróg żółciowych (biliary tract cancer)

Niewiele jest doniesień o transplantacjach narządów od dawców z wyżej wymienionymi nowotworami. Nie opisano jak dotąd przeniesienia od dawcy z rakiem przełyku i rakiem żołądka, jednak nie powinna to być wskazówka dla akceptacji dawcy z takimi agresywnymi nowotworami. Opisano przypadki przeniesienia raka trzustki [47, 48], raka wątrobowokomórkowego (HCC) [47], raka dróg żółciowych [49], gruczolaka jelita (prawdopodobnie jelita grubego) [45].

Uwagę należy poświęcić dawcom HCV i HBV dodatnim (nawet bez stwierdzonej marskości), starszym mężczyznom z alkoholowym lub niealkoholowym stłuszczeniem wątroby oraz z regionów o dużej zapadalności na HCC. U takich dawców wywiad odnośnie monitorowania stanu wątroby (USG, AFP), aktualne badanie obrazowe USG oraz aktualne stężenie AFP powinno być wykonane. Ogniskowe zmiany w wątrobie u takich dawców, nawet wyglądające

na łagodne powinny być ocenione pod kątem zasadności wykonania badania histopatologicznego. Zmiany podejrzane o HCC wymagają oceny histologicznej przed kwalifikacją narządów do transplantacji.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

| |
|---|
| Nowotwór przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, dróg żółciowych zdiagnozowane w czasie pobrania narządów Nieakceptowane ryzyko transplantacji |
| Nowotwór przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, dróg żółciowych w wywiadzie chorobowym u dawcy Wysokie ryzyko transmisji. Ryzyko może być mniejsze we wczesnych stadiach nowotworów, po radykalnym leczeniu, i remisji >5 lat (z rosnącym prawdopodobieństwem wyleczenia szczególnie w przypadku wieloletniej remisji). |

Stanowisko GR PTT – dawcy z nowotworem przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, dróg żółciowych i jelita są nieakceptowani niezależnie od czasu remisji.

Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors, GIST)

GIST należą do najczęstszych guzów mezenchymalnych i stanowią 5% wszystkich mięsaków (*sarcomas*). Najczęściej są wykrywane jako bardzo małe zmiany w ścianie żołądka i/lub jelita cienkiego, ale można je również znaleźć w okrężnicy lub odbytnicy. Ryzyko progresji i przerzutów jest skorelowane z czterema głównymi czynnikami prognostycznymi: wielkość, indeks mitotyczny, lokalizacja, uszkodzenie guza w czasie operacji.

GIST żołądka lub dwunastnicy < 2 cm, z indeksem mitotycznym < 5 (<na 50 dużych pól widzenia), mają niskie ryzyko przerzutów. Całkowite wycięcie jest akceptowane jako jedyne leczenie. Te GIST niekoniecznie stanowią przeciwwskazaniem do dawstwa narządów. GIST odbytnicy lub jelita czczego ≥ 2 cm lub indeksie mitotycznym ≥ 5, wiążą się z większym ryzykiem przerzutów i w konsekwencji wyższym ryzykiem przeniesienia. Badanie doraźnie mrożonych skrawków może pomóc w identyfikacji GIST o bardzo niskim ryzyku transmisji.

Ocena indeksu mitotycznego jak również oznaczanie obecności mutacji c-kit (obecność białka CD₁₁₇) lub DOG₁ metodami immunohistochemicznymi są przeprowadzane na stałych skrawkach, i zazwyczaj nie są dostępne w ocenie skrawków zamrożonych.

Podjęte zmiany, stwierdzone w badaniach radiologicznych lub podczas pobrania narządów w przełyku, żołądka i dwunastnicy powinny być zbadane histologicznie nie tylko w aspekcie najczęstszych nowotworów przewodu pokarmowego lub układu chłonnego, ale również pod kątem GIST. Nie opisano przeniesienia GIST do biorców przeszczepów.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

GIST zdiagnozowany w czasie pobrania narządów

GIST < 2 cm w żołądka lub dwunastnicy może być akceptowany z niskim do pośredniego ryzykiem transmisji. Indeks mitotyczny powinien być oznaczony, jednak istnieje niska szansa na wynik przed wszczęciem narządów. GIST >2 cm i innej lokalizacji oraz podwyższonym indeksem mitotycznym są związane z wysokim ryzykiem przerzutów i stanowią wysokie ryzyko transmisji.

GIST w wywiadzie chorobowym u dawcy

GIST < 2cm w żołądka lub dwunastnicy z indeksem mitotycznym <5%, może być akceptowany z niskim do pośredniego ryzykiem transmisji, a nawet minimalnym ryzykiem w zależności od terapii i okresu obserwacji od leczenia bez nawrotu.

Guzy GIST o innej lokalizacji, >2cm i z podwyższonym indeksem mitotycznym związane są z wyższym ryzykiem przerzutów i wysokim ryzykiem transmisji.

Stanowisko GR PTT: jest zgodne z prezentowanym przez EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

Rak tarczycy (thyroid cancer, TC)

Udokumentowano przeniesienie nowotworu od dawcy z rakiem tarczycy. Penn opisał przypadek potwierdzonej transmisji raka tarczycy [4]. W raporcie OPTN z lat 2005-9 odnotowano 7 dawców z możliwą, ale nie do końca potwierdzoną transmisją raka tarczycy, a kilka lat później dodano do rejestru kolejnych 6 dawców z możliwą transmisją raka tarczycy [50]. Raport z Włoch z 2019 roku obejmujący lata 2006-2015 odnotował 28 dawców z rakiem tarczycy, bez transmisji [51]. W prospektywnej obserwacji hiszpańskiej z lat 2013-2018 u żadnego z 12 biorców, którzy otrzymali narząd od dawcy z rakiem tarczycy nie doszło do transmisji [10].

Rekomendacje są oparte na charakterystyce nowotworu zależnej od jego budowy histologicznej (*follicular vs papillary*) oraz *staging/grading*.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

Rak tarczycy (TC) zdiagnozowany w czasie pobrania narządów

Pojedynczy brodawkowaty (*papillary carcinoma*) TC <0, 5cm jest uznawany za minimalne ryzyko a wielkości 0.5-2cm jako ryzyko niskie do pośredniego.

Minimalnie inwazyjny rak pęcherzykowaty (*follicular carcinoma*) TC (pT1a < 1 cm) może być uznany jako minimalne ryzyko, a wielkości 1-2cm jako ryzyko niskie do pośredniego.

Rak rdzeniasty (*medullary*) i anaplastyczny (*anaplastic*) stanowią nieakceptowane ryzyko dla dawstwa narządów.

TC w wywiadzie chorobowym u dawcy

Wyleczony, mały, zróżnicowany TC brodawkowaty i pęcherzykowaty ryzyko jak powyżej (doszczętność terapii i wystarczający okres obserwacji powinien być zapewniony).

Osoby z rakiem rdzeniastym i anaplastycznym, w związku z agresywną charakterystyką tych guzów, nie powinny być co do zasady akceptowane jako dawcy, niemniej w wybranych przypadkach ostrożna akceptacja może być brana pod uwagę, ale po wieloletnim okresie remisji bez nawrotu i po radykalnym leczeniu.

Stanowisko GR PTT - dotyczące TC brodawkowatego i pęcherzykowego jest zgodne z prezentowanym przez EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

TC rdzeniasty i anaplastyczny w wywiadzie stanowią nieakceptowane ryzyko donacji.

Nowotwory jamy ustnej i gardła (oropharyngeal cancers, OPhC)

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

Rak jamy ustnej i gardła (OPhC) zdiagnozowany w czasie pobierania narządów

Dawca nieakceptowanego ryzyka

OPhC w wywiadzie chorobowym u dawcy

Dawca z leczonym OPhC jest traktowany jako dawca wysokiego ryzyka. W zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania histologicznego i klinicznego, rodzaju terapii i czasu całkowitej remisji ryzyko przeniesienia OPhC może zmniejszyć się indywidualnie.

Stanowisko GR PTT: OPhC stwierdzony w trakcie kwalifikacji lub w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Nowotwór jajnika (ovarian cancer, OvC)

Opisano przypadek przeniesienia raka jajnika od jednego dawcy do dwóch biorców z gwałtownym przebiegiem choroby nowotworowej zakończonej zgonem [52]. Oraz jeden

przypadek potencjalnego niezaakceptowanego dawcy z OvC leczonego 10 lat wcześniej, kiedy to w czasie pobierania narządów stwierdzono nawrót nowotworu w miednicy mniejszej [53]. W raporcie UNOS opisano podejrzenia przeniesienia OvC [54].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

| |
|---|
| Nowotwór jajnika zdiagnozowany w czasie pobierania narządów Dawca nieakceptowanego ryzyka |
| OvC w wywiadzie chorobowym u dawcy Dawca z leczonym OvC jest traktowany jako dawca wysokiego ryzyka. W zależności od wyjściowego stopniowania i zróżnicowania, rodzaju terapii i czasu całkowitej remisji OvC kategoria ryzyka może zmniejszyć się indywidualnie. |

Stanowisko GR PTT: OvC stwierdzony w trakcie kwalifikacji lub w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

[Nowotwór macicy \(uterine cancer, UC\),](#)
[Nowotwór szyjki macicy \(cervical cancer \(UCC\)](#)
Nie ma danych dotyczących transmisji UC i UCC.

Rak *in situ* szyjki macicy nazywany jest obecnie jako śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) stopnia III. Łagodną lub umiarkowaną dysplazją szyjki macicy określa się odpowiednio jako I i II stopień CIN. W preparatach cytologicznych terminy śródnabłonkowe zmiany płaskonabłonkowe niskiego stopnia odpowiadają CIN I, a śródnabłonkowe zmiany płaskonabłonkowe wysokiego stopnia odpowiadają CIN II lub III. Wydaje się, że ryzyko przeniesienia nowotworu jest nieistotne w przypadku wszystkich postaci dysplazji i raka *in situ* szyjki macicy i nie odnotowano żadnych przeniesień.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

| |
|---|
| Rak trzonu macicy (UC), rak szyjki macicy (UCC) zdiagnozowany w trakcie pobierania narządów do przeszczepienia Obecność raka inwazyjnego stanowi nieakceptowane ryzyko. |
| UC, UCC w wywiadzie chorobowym u dawcy |

Po trwającej > 5 lat całkowitej remisji, ryzyko transmisji zależy od prawdopodobieństwa wyleczenia i powinno być oceniane indywidualnie przed akceptacją potencjalnego dawcy.

Uważa się, że rak szyjki macicy in situ (CINIII) stanowi minimalne ryzyko przeniesienia.

Stanowisko GR PTT: UC i UCC inwazyjne stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia niezależnie od czasu remisji. CIN III stanowi minimalne ryzyko.

Kosmówczak (choriocarcinoma, ChC)

Kosmówczak ma wysoki (93%) wskaźnik przeniesienia i wysoki (64%) wskaźnik śmiertelności w przypadku przeniesienia nowotworu do biorcy [46]. W przypadku podejrzenia ChC (nieregularne miesiączki, krwawienie mózgowie u kobiety bez czynników ryzyka) konieczne jest oznaczenia β HCG w moczu lub krwi. ChC w wywiadzie lub w czasie pobrania stanowi nieakceptowane ryzyko dla dawstwa narządów. Opisano pięć przypadków transmisji ChC u biorców nerki, które ujawniły się średnio jeden miesiąc po transplantacji [55].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Kosmówczak)ChC)

ChC zdiagnozowany w trakcie pobierania narządów do przeszczepienia stanowi nieakceptowane ryzyko.

ChC w wywiadzie chorobowym stanowi nieakceptowane ryzyko.

Stanowisko GR PTT jest zgodne ze stanowiskiem EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Mięsaki (sarcomas)

Mięsaki są grupą agresywnych nowotworów z dużym potencjałem do nawrotów i dawania przerzutów. Udokumentowane przypadki transmisji nowotworu zakończyły się zgonem biorców [56, 57].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Mięsak zdiagnozowany w trakcie pobierania narządów do przeszczepienia

W każdym stadium zaawansowania stanowi nieakceptowane ryzyko.

Mięsak w wywiadzie chorobowym u dawcy

W związku z agresywnym charakterem w większości stanowi nieakceptowane ryzyko. Po radykalnym leczeniu i remisji > 5lat nadal stanowi wysokie ryzyko transmisji.

Stanowisko GR PTT: Mięsak stwierdzony w trakcie kwalifikacji lub w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Guzy neuroendokrynne (neuroendocrine tumors)

W zaleceniach EDQM Council of Europe 2022 uwzględniono *high grade neuroendocrine carcinoma* (NEC), *low grade* (NETs), pheochromocytoma (PCC) i paraganglioma (PGL). NEC i NETs występują najczęściej w jelicie, płucu i trzustce ale można je znaleźć w wielu narządach. Opisano śmiertelne w skutkach transmisje NEC [58,50]. W przypadku stwierdzenia NEC u dawcy zalecane jest wyszczerpienie narządów i natychmiastowe retransplantacje w przypadku wątroby lub usunięcie nerki przeszczepionej po wcześniejszej redukcji immunosupresji. Nie opisano transmisji NET (e.g. *carcinoid tumor*). Stwierdzenie NEC w czasie pobrania jest przeciwwskazaniem do akceptacji dawcy.

Około 10% PCC i 15-35% PGL przebiega w formie złośliwej. PCC i PGL są guzami wydzielającymi katecholaminy. Kryterium złośliwości jest obecność się przerzutów. Późne przerzuty mogą pojawić się nawet 20 lat po usunięciu guza pierwotnego. Wyjątkowo trudno jest ocenić potencjał guza, gdy jest on rozpoznany w czasie pobierania narządów. Czynnikiem złym rokowniczo są: płeć męska, duża masa guza (średnio 383g dla złośliwego i 73g dla łagodnego), obecność rozlanej martwicy guza, inwazji naczyniowej oraz miejscowej. U dawców w guzem neuroendokrynnym w wywiadzie podwyższony poziom metanefryny w moczu i surowicy może świadczyć o aktywnej chorobie. Opisano 1 przypadek transplantacji od dawcy z PCC, i w dwuletniej obserwacji nie stwierdzono przeniesienia nowotworu. Opisano 1 przypadek transmisji PGL.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

| |
|---|
| Neuroendokrynnny guz zdiagnozowany w czasie pobierania narządów |
| NEC stanowi nieakceptowane ryzyko. |
| Inne guzy (NETs, carcinoid tumor, PCCs, PGLs) brak danych do zaleceń. W przypadku krytycznie chorych biorców decyzja po ocenie ryzyka i korzyści. |
| Neuroendokrynnny guz w wywiadzie chorobowym u dawcy |
| Wywiad NEC - wysokie ryzyko dla donacji. |
| NETs, carcinoid tumor, PCCs, PGLs - wywiad > 5 lat bez cech wznowy - wobec braku danych nadal wysokie ryzyko dla donacji. |

Stanowisko GR PTT: kiedykolwiek rozpoznane guzy neuroendokrynne u dawcy są przeciwwskazaniem do pobrania i przeszczepienia narządów.

Czerniak (malignant melanoma, MM)

Opisano 74% ryzyko transmisji i 60% śmiertelności z tego powodu u biorców, którzy otrzymali narząd od dawcy z MM (rejestr IPITTR). Ponad 60% przypadków przeniesienia MM opisano w sytuacji, gdy nie rozpoznano MM u dawcy przed pobraniem i przeszczepieniem.

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że pojedyncze komórki czerniaka złośliwego rozprzestrzeniają się w odległe miejsca dość wcześnie. Mogą pozostawać uśpione i niewykrywalne klinicznie po resekcji guza pierwotnego przez dziesięciolecia. Utrzymywanie w stanie uśpionia jest wynikiem złożonej interakcji między komórkami nowotworu a otaczającym je środowiskiem. Zmiana tego otoczenia, np. przeszczep organu z uśpionymi mikroprzerzutami czerniaka w nowe miejsce i do gospodarza z obniżoną odpornością może prowadzić do nawrotu i przerzutów. Obserwuje się dość rzadkie późne nawroty MM o grubości < 1 mm, u pacjentów nie otrzymujących immunosupresji z powodu transplantacji. Nieskórny czerniak błony naczyniowej oka ma tendencję do mikroprzerzutów bardzo wcześnie (przed wyłuszczeniem gałki) i często do wątroby, gdzie może pozostawać niewykryty klinicznie przez lata. Należy mieć na uwadze, że przyczyną zgonu dawcy z MM w wywiadzie może być krwawienie mózgowe do przerzutu.

Dane z piśmiennictwa nie są spójne. Dane IPITTR, zebrane na podstawie dobrowolnych zgłoszeń transmisji, są odmienne od danych w przeglądzie UNOS z 2007 r. [60]; na 140 przeszczepów od dawców, którzy w przeszłości chorowali na czerniaka, zgłoszono tylko jedną transmisję (biorca jednego płuca). Dawca miał resekcję czerniaka 32 lata przed pobraniem płuc. Nie zgłoszono żadnej transmisji u pozostałych pięciu biorców przeszczepów od tego dawcy. Analizowana grupa potwierdzonych dawców z MM bez transmisji obejmowała prawdopodobnie różne stadia czerniaka w tym przypadki *lentigo maligna / melanoma in situ* co może wyjaśnić niski wskaźnik transmisji w tej analizie.

Zmiana typu *lentigo maligna* jako *in situ* MM powinna być różnicowana z MM. W czasie kwalifikacji dawcy w przypadku stwierdzenia podejranej o MM zmiany skórnej konieczna jest konsultacja dermatologiczna. Narzędziem do wykorzystania przy łóżku chorego jest dermoskopia. Takie cechy znamienia barwinkowego jak obecność asymetrii, nierównego i postrzępionego brzegu, różnorodność kolorów i średnicy powyżej 6mm budzą podejrzenie MM. Powiększanie się znamienia, zmiana jego kształtu i zabarwienia, obecność stanu

zapalnego, sączenia bądź krwawienia zwiększają prawdopodobieństwo MM. Podejrzenia MM bez możliwości wykluczenia badaniem histopatologicznym dyskwalifikuje dawcę.

Opisano przeniesienie MM po przeszczepieniu komórek macierzystych rąbka rogówki (*ocular limbal stem-cell* [61, 62] od dawcy z przerzutowym MM. W USA nowotwór złośliwy (z wyjątkiem białaczki i chłoniaka) występujący poza gałką oczną nie był przeciwwskazaniem do pobrania tkanek oka. Po tym zdarzeniu Eye Bank Association of America zaktualizowało swoje kryteria dawcy, wykluczając dawców z jakąkolwiek historią czerniaka lub innego nowotworu z przerzutami do narządów mięszkowych z donacji tkanki naczyniowej oka (tkanka twardówki i alloprzeszczepy keratolimbalne). Dawcy z MM są wykluczeni z jakiegokolwiek dawstwa tkanek. European Eye Bank Minimal Medical Standards różnicuje dawstwo unaczynionych od nieunaczynionych tkanek z ograniczeniami dotyczącymi dawców z historią nowotworu złośliwego dla donacji unaczynionej tkanki.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

| |
|--|
| Czerniak złośliwy (MM) zdiagnozowany w czasie pobierania narządów Dawcy nieakceptowanego ryzyka. |
| MM w wywiadzie chorobowym u dawcy Ze względu na brak wyczerpujących danych, przeszczepianie narządów od dawców z leczonym czerniakiem złośliwym należy nadal uważać za obarczone wysokim ryzykiem transmisji. Jeśli dostępne są dokładne dane dawcy dotyczące stopnia zaawansowania, leczenia, obserwacji i przeżycia wolnego od nawrotu, a ocena przeprowadzona przez dermatologa-onkologa wykaże, że prawdopodobieństwo nawrotu i przerzutów jest niskie, można rozważyć oddanie narządów dla wybranych biorców. Czerniak in situ i lentigo maligna są uważane za czynniki o niskim lub średnim ryzyku przeniesienia. |

Stanowisko GR PTT: MM stwierdzony w trakcie kwalifikacji dawcy oraz w wywiadzie stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Nowotwory skóry nie będące czerniakiem (*non-melanoma skin cancers*)

Rak podstawnokomórkowy skóry (*basal cell carcinoma*, BCC), zazwyczaj nie daje przerzutów.

Rak płaskonabłonkowy skóry (*squamous cell carcinoma*, SCC) może dawać przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Chirurgiczne wycięcie SCC do 3 cm średnicy powoduje 90% wyleczeń. Obecność BCC lub SCC w historii dawcy lub ich diagnoza podczas pobierania powinna zatem wiązać się jedynie z minimalnym ryzykiem przeniesienia.

Nie raportowano przeniesienia BCC i SCC w czasie transplantacji.

Mięsak Kaposiego, Merkel cell carcinoma oraz mięsaki skóry są bardzo agresywnymi nowotworami skóry. Dawcy z tymi nowotworami nie mogą być akceptowani.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

| |
|---|
| <p>Nowotwory skóry nie będące czerniakiem zdiagnozowane w czasie pobierania narządów</p> <p>BCC i SCC są uznawane za minimalne ryzyko ze względu na bardzo rzadkie tworzenie przerzutów.</p> <p>Mięsak Kaposiego, Merkel cell carcinoma i mięsaki skóry ryzyko nieakceptowane.</p> |
| <p>NMSC w wywiadzie</p> <p>BCC i SCC są uznawane za minimalne ryzyko.</p> <p>Mięsak Kaposiego, Merkel cell carcinoma i mięsaki skóry ryzyko nieakceptowane.</p> |

Stanowisko GR PTT: zgodne z EDQM Council of Europe 2022. Ponadto w przypadku SCC stwierdzonego w trakcie kwalifikacji dawcy lub w wywiadzie warunkiem kwalifikacji jest wykluczenie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Nowotwór *in situ*

Pancreatic intra-epithelial neoplasia, biliary intra-epithelial neoplasia (*PanIN*, *BiIN*)

Nowotwór *in situ* oznacza nieinwazyjny guz pochodzenia nabłonkowego, który w swoim rozwoju nie przekroczył błony podstawnej. Na tym etapie nie ma potencjału do tworzenia przerzutów, ale może w miarę upływu czasu przekształcić się w formę inwazyjną.

W historycznych zaleceniach przeszczepy od potencjalnych dawców z bardzo agresywnymi nowotworami złośliwymi, takimi jak czerniak czy rak płuca, w każdym stadium choroby, nawet w przypadkach guzów *in situ* były przeciwwskazane.

Ponieważ rak *in situ* jest bardzo wczesnym, nieinwazyjnym stadium nowotworu, pacjenci z takimi rozpoznaniem mogą być z wysoką ostrożnością akceptowani jako dawcy narządów.

PanIN i BiIN są nieinwazyjnymi stanami przedrakowymi odpowiednio raka trzustki i dróg żółciowych.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

| |
|---|
| <p>Nowotwór <i>in situ</i>, PanIN i BiIN zdiagnozowany w czasie pobierania narządów lub w wywiadzie u dawcy</p> <p>Wiele nowotworów <i>in situ</i> np. rak szyjki macicy, jelita grubego, piersi (tylko <i>low grade</i>), rak skóry nie będący czerniakiem, strun głosowych i PanIN lub BiIN w przypadku nie stwierdzenia inwazyjnego nowotworu mogą być uznane za minimalne ryzyko. Transplantacja trzustki z PanIN i wątroby z BiIN nie jest rekomendowana.</p> |
|---|

Non-muscle-invasive urinary bladder cancers, *in situ* urothelial cancer (pTis) i intra-epithelial papillary urothelial carcinoma (pTa/G1-2) – wg AJCC, 8th edition – są uważane za minimalne ryzyko dla biorców innych narządów niż nerki. Przeszczepienie nerki od takich dawców powinno być traktowane jako wysokiego ryzyka przeniesienia, ze względu na często wieloogniskowy charakter raków z komórek przejściowych i większe ryzyko raka miedniczki nerkowej.

High-grade *in situ* rak piersi, *in situ* rak płuca and *in situ* czerniak/lentigo maligna są uznane za niskie do pośredniego ryzyka przeniesienia.

Stanowisko GR PTT: Narządy mogą być przeszczepione w przypadku następujących nowotworów *in situ*: szyjki macicy, skóry nie będący czerniakiem i strun głosowych. Stwierdzenie *in situ* urothelial cancer (pTis) i intra-epithelial papillary urothelial carcinoma (pTa/G1-2) jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki. Stwierdzenie PanIN jest przeciwwskazaniem do transplantacji trzustki, a BiIN do transplantacji wątroby i trzustki. W pozostałych przypadkach (rak piersi, rak jelita grubego, rak płuca, melanoma) pobranie narządów stanowi pośrednie ryzyko i transplantacja wybranych narządów może być akceptowane tylko w przypadku zagrożenia życia biorcy.

Rak jądra (testicular cancer)

W rejestrze UNOS obejmującym lata 2000-2005 opisano 28 przeszczepów od dawców z rakiem jądra, w tym 14 przeszczepów nerki, 10 przeszczepów wątroby, 3 przeszczepy serca i 2 płuc. Nie obserwowano przeniesienia w czasie obserwacji wynoszącej w większości przypadków >10 lat. Oerlemansa i wsp. opisują jeden przypadek potworniaka jądra rozpoznanego podczas pobrania, podczas którego stwierdzono jego rozprzestrzenienie się do przestrzeni zaotrzewnowej. Wyszczepianie serca u biorcy już przekroczyło punkt bez powrotu, kiedy rak został zidentyfikowany, więc przeszczep był kontynuowany; biorca zmarł z powodu przeniesienia raka trzy miesiące później. [63].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

Rak jądra (TC) zdiagnozowane w czasie pobrania

Absolutne przeciwwskazanie do donacji.

TC w wywiadzie

Biorąc pod uwagę dobrą odpowiedź na leczenie guzów jądra w ogóle, a w szczególności guzów w stadium 1, guz w stadium 1 z co najmniej 5-letnią obserwacją bez nawrotu prawdopodobnie wiąże się z minimalnym ryzykiem.

W przypadku pozostałych stadiów należy przyjąć wyższe ryzyko przeniesienia, choć wraz z czasem wolnym od nawrotu choroby i rosnącym prawdopodobieństwem wyleczenia ryzyko to będzie maleć.

Stanowisko GR PTT: zgodne z EDQM Council of Europe 8th Edition 2022 w przypadku guza stwierdzonego przy pobraniu. W przypadku wywiadu raka jądra konieczne sprawdzenie poziomu AFP i β HCG.

Nowotwory układu krwiotwórczego

Białaczka/chłoniak/szpiczak plazmocytowy (leukemia, lymphoma, plasmocytoma) (Leu/Lym/Pla)

Istnieją opisy przeniesienia chłoniaka w czasie transplantacji. Xiao i wsp. znaleźli 15 przykładów przeniesienia chłoniaka [55]. Opisano bardzo rzadki przypadek chłoniaka limfoblastycznego dawcy jako ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) u biorcy [64] i odwrotnie, białaczka dawcy prezentowała się jako guz lity (mięsak promielocytowy) u biorcy narządu [65]. Choroby układu krwiotwórczego należy traktować z największą ostrożnością w procesie dawstwa narządów, a dawcy zgłaszający się z takimi chorobami ze względu na ich ogólnoustrojowe rozprzestrzenianie się takich chorób nie powinni być akceptowani.

Opisano przeniesienie szpiczaka podczas transplantacji wątroby [66].

W Niemczech zaakceptowano jako dawcę wątroby pacjenta z chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości i udanym przeszczepem komórek macierzystych 4 lata wcześniej. Biorca wątroby pozostawał bez cech choroby nowotworowej 3 lata po przeszczepieniu [6].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Białaczka/chłoniak/szpiczak (Leu/Lym/Pla) zdiagnozowane w czasie pobierania narządów

Leu/Lim/Pla stanowią nieakceptowane ryzyko

Leu/Lym/Pla w wywiadzie chorobowym u dawcy

Aktywne **Leu/Lym/Pla** stanowią nieakceptowane ryzyko dla dawstwa narządów.

Dawcy leczeni z powodu Lym i Leu po udokumentowanym czasie remisji >10 lat mogą być rozważani jako potencjalni dawcy z uwzględnieniem wysokiego ryzyka przeniesienia.

Stanowisko GR PTT - Leu/Lym/Pla stanowią nieakceptowane ryzyko dla dawstwa narządów niezależnie od czasu ich stwierdzenia.

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (monoclonal gammopathy of undermined significance, MGUS)

MGUS należy mieć na uwadze u dawców w podeszłym wieku. Około 1% przypadków MGUS w ciągu roku ulega progresji do szpiczaka plazmocytozy lub pokrewnych schorzeń.

Czynniki ryzyka progresji złośliwej to obecność białka M, stężenie białka M > 15 g/l, zmieniony stosunek w surowicy wolnych łańcuchów lekkich (κ/λ) i stwierdzenie łańcuchów lekkich w moczu. Pomocnymi badaniami w przypadkach podejrzanych są elektroforeza białek.

Dawcy z MGUS mogą spowodować transmisję nowotworu za pośrednictwem limfocytów /komórek plazmatycznych przeniesionych wraz z narządem do biorców narządów mięsnych [67]. Z drugiej strony w literaturze istnieją doniesienia o żywych dawcach nerki ze znanym MGUS w momencie dawstwa bez dowodów progresji u biorców 36 i 42 miesiące po przeszczepieniu [68].

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8th Edition 2022

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) w wywiadzie chorobowym u dawcy

Pacjenta z wcześniej zdiagnozowanym MGUS w obserwacji bez progresji do szpiczaka mnogiego lub pokrewnych zaburzeń po okresie wolnym od choroby wynoszącym 5-10 lat można rozważyć jako dawcę narządów zakładając, że stwarza on niskie ryzyko przeniesienia.

Stanowisko GR PTT: jest zgodne z EDQM Council of Europe 2022

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPNs)

MPNs są chorobami przewlekłymi, spowodowanymi dysregulacją *multipotent hematopoietic stem cells* diagnozowanymi najczęściej po 50 roku życia, jakkolwiek około 20% przypadków dotyczy pacjentów w wieku poniżej 40 lat.

Najczęstsze prezentacje to:

- polycythaemia vera (PW): wszystkie linie komórkowe zwiększone (głównie erytrocyty, ale również z leukocyty i płytki);
- essential thrombocythemia (ET): zwiększona liczba płytek;

- chronic myeloid leukaemia (CML): zwiększona liczba leukocytów (granulocytów) i płytek.
- pierwotne zwłóknienie szpiku (PMF) - początkowo leuko-/trombocytoza i pojawienie się niedojrzałych krwinek we krwi obwodowej, później anemia a następnie pancytopenia.

MPNs mogą ulec przekształceniu do ostrej białaczki szpikowej lub do mielofibrozy.

Większość MPNs jest leczona objawowo. Całkowite wyleczenie nie jest możliwe. Jedyną skuteczną terapią może być przeszczepienie szpiku.

Nie ma dostępnych dowodów na prawidłowe oszacowanie ryzyka transmisji. Klonogenne komórki macierzyste są zlokalizowane głównie w szpiku kostnym, ale także krążą we krwi i mogą gromadzić się w śledzionie i wątrobie. Możliwe, że komórki macierzyste mogą przylegać do ściany naczyń nawet po perfuzji narządów i dlatego mogą zostać przeniesione biorcy podczas reperfuzji. Ze względu na brak doniesień, ryzyko przeniesienia nie może być właściwie ocenione i nie wiadomo, w jaki sposób przekazywane MPN zachowywałyby się u biorcy z obniżoną odpornością.

Stanowisko EDQM Council of Europe Guide 8 Edition 2022

Myeloproliferative neoplasms zdiagnozowane w czasie pobierania narządów

Ze względu na brak danych z piśmiennictwa, nie można ocenić ryzyka transmisji. Narządy od tych pacjentów powinny być przyjmowane wyłącznie z zachowaniem najwyższej ostrożności i wyłącznie po konsultacji z doświadczonym hematologiem. Wyniki biopsji szpiku kostnego należy oceniać bardzo ostrożnie.

Pacjent przyjęty z nieswoistymi, ale podejrzanymi objawami, takimi jak rozległa zakrzepica/erytro-/leukocytoza, powinien zostać przebadany pod kątem swoistych onkogenów we krwi i szpiku kostnym (komórki CD34+, BCR-ABL, JAK-2, mutacja V617F, mutacja MPL, kalretikulin- mutacja), aby odróżnić MPN od reaktywnej reakcji. Ponieważ zajmie to 2-3 dni robocze, może nie być przydatne w kontekście dawstwa narządów.

Myeloproliferative neoplasms w wywiadzie chorobowym u dawcy

Ze względu na ogólnoustrojowy i przewlekły charakter tych chorób oraz brak dowodów na ich zachowanie w warunkach przeszczepu narządu (i u biorcy z obniżoną odpornością), obecnie nie można ocenić ryzyka ich transmisji. Narządy od tych pacjentów należy przyjmować wyłącznie z najwyższą ostrożnością. Można wykonać następujące badania laboratoryjne w celu oceny rzeczywistego stanu wstępnie zdiagnozowanego MPN: morfologia krwi i rozmaz, enzymy wątrobowe, w tym LDH. Biopsja szpiku kostnego może pomóc wykluczyć reakcję szpiku w momencie dawstwa. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci ze spleno-/hepatomegalią. O ocenę zawsze należy poprosić doświadczonego hematologa.

U wybranych biorców zasadna może być akceptacja dawcy narządu z wcześniej rozpoznanym MPN, zwłaszcza w przypadku potwierdzonego MPN bez konieczności leczenia lub w przypadkach, gdy rozpoznanie zostało potwierdzone wiele lat temu i uzyskano dobre wyniki terapii. Wydaje się, że PMF jest bardziej ryzykowny ze względu na wyższy odsetek krążących blastów i może wiązać się z jeszcze większym ryzykiem transmisji.

Stanowisko GR PTT - MPNs stanowi nieakceptowanego ryzyko donacji narządów.

Pierwotne guzy centralnego układu nerwowego (primary central nervous system tumors, CNS)

Pierwotne nowotwory złośliwe OUN stanowią do 1,5% przyczyn zgonów dawców narządów. Przerzuty guzów OUN są rzadkie, ale zostały opisane, a najczęstszymi lokalizacjami rozsiewu są węzły chłonne szyjne, kości, płuca, opłucna, wątroba i węzły chłonne w klatce piersiowej i jamie brzusznej.

Czynnikami ryzyka pozamózgowego szerzenia się guzów mózgu są: określone histologiczne typy i wysoki stopień złośliwości (grade), obwodowe wewnątrzczaszkowe umiejscowienie, wcześniejsza historia kraniotomii lub chirurgii stereotaktycznej (wszelkie zabiegi diagnostyczne i lecznicze na tkance mózgowej), obecność zastawki komorowo-przedsionkowej, komorowo-otrzewnowej, wywiad chemioterapii lub radioterapii, oraz czas trwania choroby i czas przeżycia po leczeniu chirurgicznym.

Istnieją przykłady samoistnego rozsiewu do węzłów chłonnych czaszki i szyjnych, oraz przerzutów odległych. Szacuje się, że 10% przerzutów nowotworu występuje w przypadkach bez wcześniejszej interwencji chirurgicznej i nawet w okresie 3-6 miesięcy od rozpoznania nowotworu.

Poza nowotworami neuroektodermalnymi, które z największą częstością dają przerzuty poza jamą czaszki taki rozsiew występuje w *glioblastoma* i *medulloblastoma*. Przerzuty pozaczaszkowe opisano również w kilku innych niż glejak wielopostaciowy rodzajach glejaka (tj. *astrocytoma*, *ependymoma* i *oligodendroglioma*), a także guzów zarodkowych, łagodnych i złośliwych oponiakach i guzach zarodkowych.

Klasyfikacja guzów centralnego układu nerwowego
Aktualnie obowiązuje zmieniona w 2016 r. klasyfikacja WHO; system klasyfikuje nowotwory w skali od I do IV. Stopień WHO wskazuje na wybór terapii i określa rokowanie. Stopień I wg WHO dotyczy zmian o niskim potencjale proliferacyjnym i możliwości wyleczenia po samej resekcji chirurgicznej.

- Stopień II wg WHO dotyczy guzów na ogół o charakterze naciekającym, które pomimo niskiej aktywności proliferacyjnej często nawracają i przechodzą w wyższy stopień złośliwości, np. *low-grade diffuse astrocytoma* może przekształcić się w *anaplastic astrocytoma* i *glioblastoma*; podobna przemiana występuje z czasem w *oligodendroglioma*
- Stopień III wg WHO jest generalnie zarezerwowany dla zmian chorobowych z histologicznymi dowodami złośliwości, w tym atypią jądrową i wysoką aktywnością mitotyczną. W większości przypadków pacjenci z WHO guzami stopnia III otrzymują radioterapię uzupełniającą i/lub chemioterapię
- Stopień IV wg WHO to guz złośliwy, aktywny mitotycznie, z ogniskami martwicy w obrębie guza, typowo charakteryzujący się szybką przed i pooperacyjną progresją i złym rokowaniem. Naciekanie otaczającej tkanki i skłonność do rozsiewu czaszkowo-rdzeniowego charakteryzuje nowotwory złośliwe IV stopnia wg WHO, takie jak medulloblastoma, i choć rzadziej inne guzy w tym w glioblastoma.

Ocena ryzyka przeniesienia guza centralnego układu nerwowego

Dwa najważniejsze czynniki w ocenie ryzyka transmisji nowotworu OUN przez przeszczepiony narząd to: 1) histologicznie określony stopień WHO, 2). wszelkie interwencje przeprowadzone na guzie (chirurgia, zastawki, zastosowanie chemio- i radioterapii).

Wyższy stopień guza (stopień III lub IV według WHO) i więcej interwencji zwiększają ryzyko transmisji. Konkretnie rozpoznanie histologiczne stanowi dodatkową informację.

W oparciu o powyższe i przegląd dostępnej literatury SaBTO w Wielkiej Brytanii oszacowało ryzyko pozanerwowego rozprzestrzeniania się wszystkich typów histologicznych nowotworów OUN (z wyłączeniem przerzutów i chłoniaków) na 1,5% [69]. W przypadku guzów stopnia IV wg WHO oszacowano ryzyko 2,2%. Obecność zastawek komorowych oszacowano jako dodatkowe 1%, ryzyko. Wątpliwości co do oszacowania ryzyka dotyczyły wcześniejszej operacji, chemioterapii i/lub radioterapii.

W 2011 roku, na podstawie informacji dostępnych w czasie sporządzania raportu, DTAC Malignancy Subcommittee w USA zaliczył guzy OUN stopnia III-IV WHO oraz każdy inny guz OUN (niezależnie od grade), który miał inne czynniki ryzyka przenoszenia choroby do kategorii wysokiego ryzyka transmisji (> 10 %) [19]. Jednocześnie DTAC wskazuje, że niektóre guzy stopnia IV według WHO mogą stwarzać jedynie pośrednie ryzyko przeniesienia. Podobne podejście na podstawie angielskich danych krajowych opublikowało SaBTO; guzy stopnia IV wg WHO sklasyfikowano w grupie pośredniego ryzyka [69].

Na podstawie dostępnych danych zaproponowano klasyfikację guzów CNS pod kątem bezpieczeństwa wykorzystania narządów do przeszczepienia (Tabela 4).

Tabela 4. Klasyfikacja jakościowa guzów CNS pod kątem bezpieczeństwa wykorzystania narządów do przeszczepienia wg EDQM Council of Europe 2016 (z modyfikacją GR PTT i po uwzględnieniu zaleceń EDQM Council of Europe 2022)

| | |
|--|--|
| <p><i>WHO Grade I i II tumors</i></p> <p>Grade I - guzy o małym potencjale do progresji; możliwość wyleczenia po usunięciu chirurgicznym</p> <p>Grade II - guzy naciekające, pomimo małej aktywności proliferacyjnej często nawracają; niektóre ulegają progresji do wyższych stopni zaawansowania (niższych stopni zróżnicowania) np. <i>low grade diffuse astrocytoma do anaplastic astrocytoma</i></p> | <p><u>minimalne ryzyko</u> przeniesienia</p> <p>jeśli progresja do wyższych stopni to ocena ryzyka zgodnie z klasyfikacją guza (GR PTT)</p> |
| <p><i>WHO Grade III tumors</i></p> <p>Poprzednie klasyfikacje kategoryzowały te nowotwory jako guzy wysokiego ryzyka. Ostatnie analizy wskazują, że może to przeszacowywać ryzyko, a SaBTO/UK ocenia je jako niskie ryzyko przeniesienia nowotworu. Dopóki nie zostanie to poparte licześniejszymi dowodami w piśmiennictwie, nowotwory te powinny być akceptowane jako małe lub pośrednie ryzyko, jeśli nie występują czynniki ryzyka (resekcja, zastawka komorowo-otrzewnowa lub komorowo-przedsionkowa, chemio-/radioterapia). Ryzyko wzrasta do wysokiego ryzyka w obecności jakichkolwiek czynników ryzyka.</p> | <p><u>niskie lub pośrednie ryzyko</u>, jeśli nie występują czynniki ryzyka (resekcja, zastawka komorowo-otrzewnowa lub komorowo-przedsionkowa, chemio-/radioterapia).</p> <p><u>wysokie ryzyko w obecności jakichkolwiek czynników ryzyka transmisji</u></p> |
| <p><i>WHO Grade IV tumors</i></p> <p>Poprzednie klasyfikacje kategoryzowały te guzy jako niedopuszczalne ryzyko. Ostatnie analizy wskazują, że ryzyko może być</p> | <p>SaBTO/UK ocenia je jako <u>pośrednie ryzyko przeniesienia</u> nowotworu. Dopóki nie zostanie to poparte większymi dowodami w literaturze, te nowotwory złośliwe powinny być</p> |

| | |
|---|--|
| przeszacowane ryzyko, ponieważ pojawiły się doniesienia o przeszczepieniach bez transmisji. | akceptowane tylko w wybranych przypadkach z ostrożnością jako <u>pośrednie do wysokiego ryzyka</u> . Ryzyko <u>wzrasta do wysokiego w obecności jakichkolwiek czynników ryzyka transmisji</u> |
| Chłoniak CUN | <u>nieakceptowane</u> ryzyko przeniesienia |

Poza klasyfikacją WHO i czynnikami ryzyka wymienionymi powyżej należy dodatkowo przy kwalifikacji zapoznać się z dokumentacją wszystkich interwencji (resekcja/zastawki, chemio- i radioterapia). Podczas pobierania narządów zaleca się w celu wykluczenia wzrostu pozaczaszkowego wykonanie dokładnej laparotomii i torakotomii, ocenę węzłów chłonnych szyjnych, skóry głowy w każdym miejscu resekcji i ewentualnej zastawki.

Stanowisko GR PTT: zaleca ostrożność w kwalifikowaniu dawców z nowotworami Grade III i IV. Nie zaleca kwalifikowania dawców z nowotworem mózgu bez znanego rozpoznania histologicznego. Zaleca ostrożność w przypadku dawcy z krwawieniem mózgowym bez wyraźnej przyczyny naczyniowej, bowiem może to być krwawienie do guza nowotworowego pierwotnego lub przerzutowego.

Przegląd niektórych guzów centralnego układu nerwowego Medulloblastomas

Rdzeniak zarodkowy (*medulloblastoma*, MB) (stopień IV wg WHO) jest najczęstszym pierwotnym guzem neuroektodermalnym i stanowi 6% wszystkich glejaków wewnątrzczaszkowych oraz 44% glejaków u dzieci. MB występujące się w dzieciństwie są tymi, które najczęściej dają przerzuty poza oś mózgowo-rdzeniową. Przerzuty pozanerwowe obserwowano w 7% przypadków, wg niektórych autorów częstość ta może być wyższa. Najczęstsze lokalizacje przerzutów to kości, szpik kostny, szyjne węzły chłonne, rzadziej jama brzuszna i klatka piersiowa.

Udokumentowano transmisję nowotworu 5 miesięcy po przeszczepieniu od dawcy z MB do trzech biorców (serce, nerka, nerka-trzustka) [70]. W rejestrze IPITTR opisano siedmiu biorców narządów od trzech dawców z MB, wszyscy z zastawką komorowo-otrzewnową. Obecnie pacjenci z MB są dawcami narządów w wyjątkowych przypadkach.

Inne guzy neuroektodermalne należy traktować jak rdzeniaki.

Ocena ryzyka przeniesienia medulloblastoma

Uważa się, że narządy od potencjalnych dawców MB (WHO stopień IV) stwarzają pośrednie do wysokiego ryzyko przeniesienia nowotworu.

Mogą być akceptowane wyłącznie w przypadku przeszczepień, dla których ryzyko zgonu biorcy na liście oczekujących jest większe niż ryzyko przeniesienia nowotworu.

Stanowisko GR PTT - MB jest nowotworem nieakceptowanego ryzyka przeniesienia.

Gliomas

Glejaki (*gliomas*) obejmują gwiaździaki, skąpodrzewiaki i wyściółczaki (*astrocytoma*, *oligodendroglioma*, *ependymoma*). Przerzuty glejaków (głównie glioblastoma) poza obręb czaszki zdarzają się w 0,4-2,3%, głównie do płuc, opłucnej, węzłów chłonnych i wątroby.

Astrocytomas

Gwiaździaki (astrocytomas) dzielą się na:

- A. low grade astrocytomas:** pilocytic astrocytoma (gwiaździak pilocytarny) (WHO grade I) i diffuse astrocytoma (rozlany gwiaździak) (WHO grade II) stanowią 20% i 55% wszystkich glejaków wewnątrzczaszkowych o niskim stopniu złośliwości;
- B. złośliwe gwiaździaki:** anaplastic astrocytoma (gwiaździak anaplastyczny) (WHO stopnia III) i glioblastoma (WHO stopień IV); glioblastoma jest najczęstszym glejakiem wewnątrzczaszkowym

Pilocytic astrocytoma (WHO grade I) and low-grade astrocytomas (WHO grade II)

Do 30% low-grade astrocytomas (gwiaździaków) występuje utkanie wyższego stopnia (high grade of tumour) i wówczas ma tendencję do nawrotów.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z astrocytoma

Dawcy z *pilocytic astrocytoma Grade I*) mogą być rozważani jako dawcy z minimalnym ryzykiem przeniesienia.

Dawcy z *low grade astrocytomas (diffuse astrocytomas) (Grade II)* - opisano występowanie pozamózgowych przerzutów tego typu gwiaździaków, dlatego akceptacja dawcy zależy od rozpoznania histopatologicznego i miejscowego naciekania guza oraz obecności czynników ryzyka pozaczaszkowej ekspansji guza (zabieg

usunięcia i komorowo-otrzewnowa zastawka). W przypadku braku tych czynników dawca może być uznany za minimalnego ryzyka przeniesienia nowotworu.

Dokładne badanie histologiczne musi być wykonane celem wykluczenia obszarów o większej złośliwości.

Guzy z obszarami o wyższym stopniu złośliwości mają tendencję do nawrotów stąd w przypadku guza nawrotowego konieczna jest ponowna ocena stopnia złośliwości histologicznej (grade).

Jeśli guz zawiera obszary o większej złośliwości lub jest lokalnie naciekający to powinien być uznany za high grade co związane jest ze zwiększonym ryzykiem przeniesienia.

Stanowisko GR PTT - jest zgodne z EDQM Council of Europe 2022.

Anaplastic astrocytomas (WHO grade III) i glioblastoma (WHO grade IV)

Okolo 80% złośliwych glejaków stanowi glioblastoma (*WHO grade IV*). Jest on najbardziej złośliwym biologicznie typem guza CUN u dorosłych.

Glioblastoma może być zlokalizowany w dowolnej części mózgu, zazwyczaj znajduje się w półkulach mózgowych. Anaplastic astrocytomas (gwiazdki anaplastyczne) pojawiają się częściej u dorosłych po 30 roku życia, podczas gdy glioblastoma występuje częściej u dorosłych po 50 roku życia. Rozprzestrzenianiu się tych nowotworów sprzyja interwencja chirurgiczna, obecność zastawki komorowo-otrzewnowej lub przebyta radioterapia. Rozprzestrzenianie się obu guzów obserwowano również przy braku wcześniejszej operacji [70].

Opisano gliosarcoma, podtyp glioblastoma, który również daje przerzuty pozaczaszkowe [71].

Przeniesienie nowotworu od dawcy z glioblastoma udokumentowano w licznych doniesieniach [72, 73, 74, 75].

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z anaplastic astrocytomas i glioblastomas

Anaplastic astrocytoma Grade III (gwiazdzia anaplastyczny), *glioblastoma Grade IV*

Przerzuty poza CNS są rzadkie, ale opisywane. Częściej występują u chorych po interwencji chirurgicznej i z zastawkami komorowo-otrzewnowymi/-przedsionkowymi oraz chemo/radioterapii.

Potencjalni dawcy z *anaplastic astrocytoma Grade III* mogą być akceptowani. Ryzyko przy braku czynników ryzyka oceniane jest jako niskie do umiarkowanego.

Potencjalni dawcy z *glioblastoma multiforme Grade IV* w zależności od krajowych zaleceń uznawani są za pośrednie do wysokiego ryzyka przeniesienia . Ryzyko staje się wysokie przy obecności czynników ryzyka.

Stanowisko GR PTT - *anaplastic astrocytoma Grade III, glioblastoma Grade IV* stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia. Duże krwawienie mózgowe może być pierwszym objawem *glioblastoma* jak również *podtypu gliosarcoma*.

Oligodendrogliomas

Skąpodrzewiaki (*oligodendroglioma*) stanowią 5% wszystkich guzów mózgu. Wyróżnia się w zależności od histologicznej złośliwości 2 główne typy: *low grade oligodendrogliomas* (WHO Grade II) i *anaplastic oligodendrogliomas* (WHO Grade III).

Low grade oligodendrogliomas (WHO Grade II) są najczęstszą formą. Zwykle pojawiają się u dorosłych w wieku 20. i 30. lat. Rosną powoli, w sposób rozproszony naciekają istotę białą, korę mózgową, a nawet opony mózgowo-rdzeniowe i z czasem często przekształcają się w *anaplastic oligodendrogliomas* (stopień III wg WHO). Są one silnie unaczynione i mogą objawiać się spontanicznym krwotokiem mózgowym.

Anaplastic oligodendrogliomas to bardzo agresywne guzy, które zachowują się jak glioblastoma. Pozaczaskowe przerzuty *anaplastic oligodendrogliomas* obserwowano po przebytych wielu kraniotomiach, z typowymi miejscami obejmującymi skórę głowy, węzły chłonne, kości i szpik kostny. Do tej pory nie opublikowano żadnych przypadków przeniesienia skąpodrzewiaka do biorców narządów.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z oligodendrogliomas

Low grade oligodendrogliomas (WHO Grade II) stanowią minimalne ryzyko przeniesienia.

Anaplastic oligodendrogliomas (WHO Grade III) bez jakiegokolwiek czynnika ryzyka stanowią niskie do pośredniego ryzyko przeniesienia.

Obecność czynników ryzyka (resekcja guza, zastawka komorowo-otrzewnowa/-przedsionkowa, chemio/radioterapia domózgowa) zwiększają ryzyko przeniesienia do wysokiego.

Stanowisko GR PTT - jest zgodne z EDQM Council of Europe 2022.

Mixed gliomas

Te glejaki (*gliomas*) są WHO grade II/III i mają charakterystykę *oligodendrogliomas* i *astrocytomas*.

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z mixed glioblastomas

Ryzyko transmisji równoważne z innymi glejakami i jest klasyfikowane zgodnie z WHO grade nowotworu.
The 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System [174]

Ependymomas

Wyściółczaki (*ependymomas*) stanowią 6% glejaków. Rzadko dają przerzuty poza CUN (płuca, opłucna, wątroba, otrzewna, kości). Nie opisano przeniesienia *ependymoma* w czasie transplantacji narządu.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z ependymomas

Ryzyko przerzutów pozaczaskowych jest większe w guzach nawrotowych i obecności czynników ryzyka tj. przebyte chemo/radioterapia.

Ependymoma Grade I i II stanowią ryzyko minimalne.

Anaplastic ependymoma Grade III stanowi niskie do pośredniego ryzyko przeniesienia.

Ryzyko wzrasta do wysokiego w obecności czynników ryzyka ekspansji guza poza CUN (zabieg usunięcia, zasrawka, chemo/radioterapia).

Stanowisko GR PTT – jest zgodne z EDQM Council of Europe Guide 2022.

Choroid plexus tumors

Guzy splotu naczyniówkowego (*choroid plexus tumors*) mogą być łagodne jako *choroid plexus papilomas*, oraz jako *choroid plexus carcinomas (WHO Grade III)*, które są agresywnymi, złośliwymi guzami dającymi przerzuty poza CUN. Nie opisano przeniesienia tego typu guzów podczas transplantacji.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z choroid plexus tumors

Choroid plexus papilomas stanowią minimalne ryzyko przeniesienia.

Choroid plexus carcinomas (WHO grade III) bez jakiegokolwiek czynnika ryzyka ekspansji guza poza CUN stanowią niskie do pośredniego ryzyko przeniesienia.

Ryzyko wzrasta do wysokiego w przypadku obecności czynnika ryzyka.

Stanowisko GR PTT – Obecność czynników ryzyka niezależnie od typu guza (*papillomas/carcinomas*) stanowi nieakceptowane ryzyko transplantacji.

Pineocytomas, Pineoblastomas

Szyszyniaki są rzadkimi nowotworami, zalicza się do nich *pineocytoma (WHO Grade I)* i *pineoblastoma (WHO Grade IV)* oraz guzy o nieokreślonym zróżnicowaniu (*WHO Grade II lub III*). *Pineocytoma* ma charakter od łagodnego po agresywny z tendencją do dawania przerzutów. *Pineoblastoma* charakteryzuje agresywny przebieg biologicznie podobny jak *medulloblastomas*. z tendencją do rozprzestrzeniania się i dawania przerzutów poza CUN. Nie obserwowano przeniesienia ww. guzów podczas transplantacji.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z pineocytomas, pineoblastomas

Pineocytomas (WHO Grade I) stanowią minimalne ryzyko przeniesienia.

Pineoblastomas (WHO Grade IV) stanowią pośrednie do wysokiego ryzyko przeniesienia.

Guzy parenchymalne/szyszynki o nieokreślonym zróżnicowaniu (*WHO Grade II lub III*) bez czynników ryzyka i przy braku możliwości weryfikacji zróżnicowania powinny być traktowane jak *WHO Grade III*.

Ryzyko transmisji wzrasta do wysokiego przy obecności któregokolwiek z czynników ryzyka (wcześniejsze interwencje chirurgiczne, radio-/chemioterapia, zastawki).

Stanowisko GR PTT – jedynie guzy z minimalnym ryzykiem transmisji mogą być akceptowane.

Inne guzy wewnątrzczaszkowe

Meningiomas

Oponiaki są łagodne, atypowe i anaplastyczne (lub złośliwe) (*benign meningiomas, atypical meningiomas, anaplastic (or malignant) meningiomas*). Przerzuty łagodnych oponiaków poza CUN zdarzają się bardzo rzadko. Anaplastyczne oponiaki mają przebieg złośliwy przejawiający się nawrotami i ekspansją poza obręb czaszki (płuca, kości, wątroba).

Opisano przeniesienie *malignant meningiomas* (pierwotnie zdiagnozowanego jako astrocytoma WHO grade II) wraz z przeszczepioną nerką (z inwazją otrzewnej i przerzutami) [76]. Guz uległ regresji po nefrektomii i leczeniu interferonem alfa.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z meningiomas

Przerzuty poza obręb czaszki histologicznie łagodnych oponiaków występują bardzo rzadko.

Dawcy z potwierdzonymi histologicznie łagodnymi oponiakami stanowią minimalne ryzyko transplantacji.

Anaplastyczne lub złośliwe oponiaki (*WHO Grade III*) są bardziej agresywne i mogą szerzyć się poza obręb CUN. Stanowią niskie do pośredniego ryzyko przeniesienia nowotworu, w przypadku gdy nie występują

czynniki ryzyka. W przypadku obecności jakiegokolwiek z czynników ryzyka (interwencja chirurgiczna, zastawki, radio-/chemioterapia), anaplastyczne lub złośliwe oponiaki stanowią wysokie ryzyko przeniesienia nowotworu.

Stanowisko GR PTT - *anaplastic meningioma lub malignant meningioma* stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Złośliwe guzy mezenchymalne

Haemangiopericytomas

Anaplastyczny hemangiopericytoma (WHO III) to miejscowo agresywny guz opon mózgowo-rdzeniowych, któremu często towarzyszą liczne nawroty i przerzuty pozanerwowe (kości, płuca, wątroba, węzły chłonne).

Nie opisano przypadków przeniesienia hemangiopericytoma od dawcy narządu.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z anaplastic haemangiopericytomas

Narządy od potencjalnych dawców z anaplastic haemangiopericytomas (stopień III wg WHO) - średnie do wysokiego ryzyko transmisji

Narządy od potencjalnych dawców z haemangiopericytoma (WHO stopień II) bez żadnych czynników ryzyka stanowią minimalne lub pośrednie ryzyko przeniesienia.

Ryzyko transmisji od dawców z wszelkiego rodzaju haemangiopericytoma jest zwiększona w przypadkach z wcześniejszymi interwencjami, takimi jak resekcja guza, drenaż komorowo-otrzewnowy/przedsionkowy i/lub czaszkowy, chemio-/radioterapia.

Stanowisko GR PTT - jest zgodne z EDQM Council of Europe 2022

Hemangioblastomas

Hemangioblastoma to łagodne nowotwory naczyń krwionośnych, występują najczęściej w mózdzku. Rozprzestrzenianie się haemangioblastomy jest rzadkie, chociaż opisywane [77].

W 20% przypadków naczyniaki zarodkowe współistnieją z innymi nowotworami w tym często RCC w ramach zespołu von Hippel-Lindaua.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z haemangioblastoma

Haemangioblastoma - minimalne ryzyko przeniesienia nowotworu, pod warunkiem, wykluczenia innych współistniejących nowotworów i zespołu von Hippel-Lindaua.

W przypadku zespołu von Hippel-Lindau należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania innych nowotworów.

Stanowisko GR PTT - jest zgodne z EDQM Council of Europe 2022

Guzy z komórek zarodkowych

Guzy zarodkowe wewnątrzczaszkowe powstają Najczęściej w szyszynce, około połowa wszystkich guzów szyszynki to guzy zarodkowe. Do guzów zarodkowych zalicza się: germinoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumour, choriocarcinoma, mature i immature teratoma oraz teratocarcinoma (rozrodczak, rak zarodkowy, guz woreczka żółtkowego, rak kosmówki, potworniak dojrzały i niedojrzały i potworniak). Wiele z nich zawiera mieszany typ komórek z różnymi elementami guza zarodkowego. Są to histologicznie złośliwe, naciekające nowotwory,, które zwykle rozprzestrzeniają się przez komorę trzecią. Mogą być związane ze zwiększonym stężeniem ludzkiej choriogonadotropiny (HCG), alfa-fetoproteiny (AFP) i łożyskowej fosfatazy alkalicznej w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Pozagonadalny rak kosmówkowy jest rodzajem potworniaka występującym w okolicy szyszynki, jest wysoce złośliwy z tendencją do naciekania i dawania przerzutów pozaczaszkowych (płuca).

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z guzem zarodkowym

Narządy od potencjalnych dawców z dojrzałymi potworniakami stanowią minimalne ryzyko przeniesienia nowotworu.

Narządy od dawców z innymi nowotworami zarodkowymi stanowią średnie do wysokiego ryzyko transmisji nowotworu.

Ryzyko przeniesienia jest dodatkowo zwiększone w przypadkach z wcześniejszymi interwencjami, takimi jak resekcja guza, zastawki komorowo-otrzewnowe/przedsionkowe, chemo-/radioterapia.

Stanowisko GR PTT - jest zgodne z EDQM Council of Europe 2022

Chordomas

Struniaki (*chordomas*) są wolno rosnącymi, miejscowo inwazyjnymi nowotworami, które mogą dawać odległe przerzuty.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z chordomas

Potencjalnych dawców c chordomas należy prawdopodobnie uznać za grupę wysokiego ryzyka przeniesienia nowotworu,

Stanowisko GR PTT - struniaki stanowią nieakceptowalne ryzyko dla transplantacji.

Primary cerebral lymphomas

Pierwotne chłoniaki mózgu występują często u chorych poddawanych immunosupresji oraz chorych na AIDS. Chłoniaki mózgu rozprzestrzeniają się poza obręb czaszki. Opisano przypadki przeniesienia chłoniaka w czasie transplantacji narządów.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2022 jest następujące

Ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy z cerebral lymphomas

Narządy od dawców z pierwotnymi chłoniakami mózgu niosą ze sobą niedopuszczalne ryzyko przeniesienia nowotworu i nie powinny być brane pod uwagę do przeszczepu.

Stanowisko GR PTT - jest zgodne z EDQM Council of Europe 2022

Ryzyko przeniesienia różnych typów nowotworów

W tabeli 6 podsumowano ryzyko przeniesienia różnych typów nowotworów opracowane przez Nalesnik i wsp.(11)

Tabela 6. Ryzyko przeniesienia różnych typów nowotworów opracowane przez Nalesnik i wsp.[19].

| | |
|--|---|
| minimalne ryzyko przeniesienia < 0.1% | BCC SCC (bez przerzutów) rak szyjki macicy <i>in situ</i> rak krtani (<i>vocal cord carcinoma</i>) rak pęcherza moczowego (<i>noninvasive papillary carcinoma</i> ToNoMo) (narządy inne niż nerki) rak tarczycy (<i>solitary papillary</i> <0.5cm), <i>minimally invasive follicular carcinoma</i> <1.0cm usunięty pojedynczy <1.0cm <i>renal cell carcinoma</i> , dobrze zróżnicowany (Fuhrman 1-2) |
| niskie ryzyko przeniesienia 0.1-1% | usunięty pojedynczy <i>renal cell carcinoma</i> >1.0 cm ≤2.5 cm, dobrze zróżnicowany (Fuhrman 1–2) <i>low grade</i> CNS tumor (<i>WHO Grade I lub II</i>) pierwotny CNS (<i>mature teratoma</i>) rak tarczycy (<i>solitary papillary thyroid carcinoma</i> , 0.5–2.0 cm, <i>minimally invasive follicular thyroid carcinoma</i> , 1.0–2.0 cm) nowotwory (<i>non-CNS</i>) leczone z >99% prawdopodobieństwem wyleczenia i z co najmniej 5 letnim okresem obserwacji |
| pośrednie ryzyko przeniesienia 1-10% | rak piersi (<i>breast cancer stage 0 i.e. carcinoma in situ</i>) rak jelita grubego (<i>colon carcinoma stage 0 i.e. carcinoma in situ</i>) usunięty pojedynczy <i>renal cell carcinoma</i> T1b (4–7 cm) dobrze zróżnicowany (Fuhrman 1–2) stage I nowotwory (<i>non-CNS</i>) leczone z 90-99% prawdopodobieństwem wyleczenia i z co najmniej 5 letnim okresem obserwacji |
| wysokie ryzyko przeniesienia >10% | czerniak rak piersi (<i>breast carcinoma</i> >stage 0 (proces aktywny nowotwór) rak jelita grubego (<i>colon carcinoma</i> >stage 0 (proces aktywny nowotwór) kosmówczak (<i>choriocarcinoma</i>) guzy CNS (każdy z zastawkami, leczone chirurgicznie, napromienianiem, z przerzutami poza CNS, po powikłanych biopsjach) |

| | |
|--|---|
| | <p>guzy CNS WHO <i>Grade III lub IV</i> białaczki, chłoniaki wywiad: czerniaka, białaczki, chłoniaka, raka płuca (<i>small cell</i>), guza neuroendokrynnego</p> <p>każdy wywiad nowotworowy nowotworu poza CNS z 1) niewystarczającym okresem obserwacji aby przewidzieć przebieg, 2) uznawany za niewyleczony, 3) z prawdopodobieństwem wyleczenia < 90%</p> <p>nowotwór z przerzutami mięsak rak płuca (<i>stages I–IV</i>) rak nerki (<i>renal cell carcinoma</i> >7 cm or stage II–IV) nowotwór neuroendokrynnny (<i>small cell/neuroendocrine carcinoma</i>,) każda lokalizacja aktywny niewymieniony nowotwór</p> |
|--|---|

Podsumowanie

Wywiad nowotworu u dawcy lub stwierdzenie nowotworu w czasie procesu kwalifikacji lub pobierania narządów nie powinien automatycznie powodować dyskwalifikacji potencjalnego dawcy. Ryzyko transmisji nowotworu u dawcy powinno być balansowane potencjalnymi korzyściami, jakie może odnieść konkretny biorca. Raportowane ryzyko przeniesienia nowotworu jest niewielkie, jednak istnieje i dla niektórych typów nowotworów, w tym rozsianych może być wysokie. Warunkiem akceptacji dawcy z nowotworem jest uzyskanie informacji odnośnie nowotworu i jego leczenia oraz uzyskanie świadomej zgody od potencjalnego biorcy. W przypadku rozpoznania nowotworu podczas procesu kwalifikacji lub pobierania narządów przed podjęciem decyzji konieczne jest badanie histopatologiczne określające typu i zróżnicowania guza (*grading*) oraz określenie stopnia zaawansowania (*staging*).

Piśmiennictwo

1. Armanios MY, Grossman SA, Yang SC *et al.* Transmission of glioblastoma multiforme following bilateral lung transplantation from an affected donor: case study and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2004; 6(3): 259-63.
2. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS *et al.* Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002; 73(4): 579-82.
3. Hynes CF, Ramakrishnan K, Alfares FA *et al.* Risk of tumor transmission after thoracic allograft transplantation from adult donors with central nervous system neoplasm – a UNOS database study. *Clin Transplant* 2017; 31(4). <https://doi.org/10.1111/ctr.12919>.
4. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS *et al.* Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74(3): 358-62.

5. Birkeland SA and Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002; 74(10): 1409-13.
6. Moench K, Breidenbach T, Fischer-Fröhlich C-L *et al.* 6-year survey of organ donors with malignancies in Germany. *Transplantation* 2012; 94(10S): 527.
7. Desai R, Collett D, Watson CJ *et al.* Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. *Transplantation* 2012; 94(12): 1200-07.
8. Desai R, Collett D, Watson CJ *et al.* Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. *Br J Surg* 2014; 101(7): 768-74.
9. Mahillo B, Martín S, Molano E *et al.* Malignancies in Deceased Organ Donors: The Spanish Experience. *Transplantation*. 2022 Sep 1;106(9):1814-1823.
10. Eccher A, Lombardini L, Girolami I *et al.* How safe are organs from deceased donors with neoplasia? The results of the Italian Transplantation Network. *J Nephrol* 2019; 32(2): 323-30.
11. Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation, 8th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM), Council of Europe 2022
12. Stanowisko Poltransplantu w sprawie oznaczania markerów nowotworowych.
<http://www.poltransplant.org.pl/informacje.html>
13. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn 2016 [5/10/2019]; available at <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>, accessed 11 June 2021.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803-20.
15. European Parliament and Council. Directive 2010/53/EU on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation. Brussels: EU Publications Office, 7 July 2010.
16. Landry CS, Woodall C, Scoggins CR *et al.* Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. *Arch Surg* 2008; 143(7): 664-70; discussion 670.
17. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(4): 480-5.
18. Xiao D, Craig JC, Chapman JR *et al.* Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013; 13(10): 2645-52
19. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM *et al.* Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplantation* 2011; 11(6): 1140-7.
20. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC *et al.* Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663-71.
21. Pavlakis M, Michaels MG, Tlusty S *et al.* Renal cell carcinoma suspected at time of organ donation 2008-2016: a report of the OPTN *ad hoc* Disease Transmission Advisory Committee Registry. *Clin Transplant* 2019; 33(7): e13597.
22. Meyding-Lamade U, Krieger D, Schnabel P *et al.* Cerebral metastases of an allogenic renal cell carcinoma in a heart recipient without renal cell carcinoma. *J Neurol* 1996; 243(5): 425-7.

23. Sack FU, Lange R, Mehmanesh H *et al.* Transferral of extrathoracic donor neoplasm by the cardiac allograft. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(3): 298-301.
24. Barrou B, Bitker MO, Delcourt A *et al.* Fate of a renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. *Transplantation* 2001; 72(3): 540-41.
25. Yu N, Fu S, Fu Z *et al.* Allotransplanting donor kidneys after resection of a small renal cancer or contralateral healthy kidneys from cadaveric donors with unilateral renal cancer: a systematic review. *Clin Transplant* 2014; 28(1): 8-15.
26. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ *et al.* Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130(4): 660-66; discussion 666-8.
27. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB *et al.* Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(8): 1134-9.
28. Warren AY and Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol* 2018; 36(12): 1913-26.
29. Llamas F, Gallego E, Salinas J *et al.* Sarcomatoid renal cell carcinoma in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2009; 41: 4422-4.
30. Shariat SF, Palapattu GS, Amie GEI *et al.* Characteristics and outcomes of patients with carcinoma *in situ* only at radical cystectomy. *Urology* 2006; 68(3): 538-42.
31. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M *et al.* Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate* 2003; 54(3): 238-47.
32. Yin M, Bastacky S, Chandran U *et al.* Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol* 2008; 179(3): 892-5; discussion 895.
33. Eccher A, Cima L, Ciangherotti A *et al.* Rapid screening for malignancy in organ donors: 15-year experience with the Verona "Alert" protocol and review of the literature. *Clin Transplant* 2017; 31(9). <https://doi.org/10.1111/ctr.13045>
34. Egevad L, Delahunt B, Evans AJ *et al.* International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(6): 858-61.
35. Doerfler A, Tillou X, Le Gal S *et al.* Prostate cancer in deceased organ donors: a review. *Transplant Rev (Orlando)* 2014; 28(1): 1-5.
36. Dholakia S, Johns R, Muirhead L *et al.* Renal donors with prostate cancer, no longer a reason to decline. *Transplant Rev (Orlando)* 2016; 30(1): 48-50.
37. Loh E, Couch FJ, Hendricksen C *et al.* Development of donor-derived prostate cancer in a recipient following orthotopic heart transplantation. *JAMA* 1997; 277(2): 133-7.
38. Sanchez-Montes C, Aguilera V, Prieto M *et al.* Periesophageal lymph node metastasis of prostate adenocarcinoma from liver transplant donor. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(3): 378.
39. Friedman A, Muthiah C, Beebe T *et al.* Collective experience with renal transplantation from donors with a history of breast cancer. *Am J Transplant* 2003; 3(S5): 288-9.
40. Miller AK, Young JW, Wilson DJ *et al.* Transmission of donor-derived breast carcinoma as a recurrent mass in a keratolimbal allograft. *Cornea* 2017; 36(6): 736-9.

41. Sonbol MB, Halling KC, Douglas DD *et al.* A case of donor-transmitted non-small cell lung cancer after liver transplantation: an unwelcome guest. *Oncologist* 2019; 24(6): e391-3.
42. Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T *et al.* Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. *Liver Transplant* 2003; 9(10): 1102-7.
43. Snape K, Izatt L, Ross P *et al.* Donor-transmitted malignancy confirmed by quantitative fluorescence polymerase chain reaction genotype analysis: a rare indication for liver retransplantation. *Liver Transplant* 2008; 14(2): 155-8.
44. Zelinkova Z, Geurts-Giele I, Verheij J *et al.* Donor-transmitted metastasis of colorectal carcinoma in a transplanted liver. *Transpl Int* 2012; 25(1): e10-15.
45. Yamacake KG, Antonopoulos IM, Piovesan AC *et al.* Donor transmission intestinal carcinoma after kidney transplantation: case report. *Transplant Proc* 2015; 47(3): 827-30.
46. Buell JF, Beebe TM, Trofe J *et al.* Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant* 2004; 9(1): 53-6
47. Ison MG and Nalesnik MA. An update on donor- derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplantation* 2011; 11(6): 1123-30.
48. Gerstenkorn C and Thomusch O. Transmission of a pancreatic adenocarcinoma to a renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2003; 17(5): 473-6.
49. Georgieva LA, Gielis EM, Hellemans R *et al.* Single-center case series of donor-related malignancies: rare cases with tremendous impact. *Transplant Proc* 2016; 48(8): 2669-77.
50. Green M, Covington S, Taranto S *et al.* Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation* 2015; 99(2): 282-7.
51. Eccher A, Lombardini L, Girolami I *et al.* How safe are organs from deceased donors with neoplasia? The results of the Italian Transplantation Network. *J Nephrol* 2019; 32(2): 323-30.
52. Lipshutz GS, Mihara N, Wong R *et al.* Death from metastatic donor-derived ovarian cancer in a male kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2009; 9(2): 428-32.
53. Nickkholgh A, Frey E, Krenzel C *et al.* The need for vigilance in extended criteria donors with a past history of malignancy: a case report and review of literature. *Ann Transplant* 2011; 16(1): 75-9.
54. Green M, Covington S, Taranto S *et al.* Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation* 2015; 99(2): 282-7.
55. Xiao D, Craig JC, Chapman JR *et al.* Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013; 13(10): 2645-52.
56. Detry O, De Roover A, de Leval L *et al.* Transmission of an undiagnosed sarcoma to recipients of kidney and liver grafts procured in a non-heart beating donor. *Liver Transplant* 2005; 11(6): 696-9.
57. Thoning J, Liu Y, Bistrup C *et al.* Transmission of angiosarcomas from a common multiorgan donor to four transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13(1): 167-73.
58. Al-Azzawi Y, Stein LL, Shrestha R *et al.* Donor-derived hepatic neuroendocrine tumor: pause before proceeding with liver retransplantation. *Transplant Direct* 2016; 2(7): e88.

59. Mrzljak A, Kocman B, Skrtic A *et al.* Liver re-transplantation for donor-derived neuroendocrine tumor: A case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(18): 2794-2801.
60. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA *et al.* Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/ united network for organ sharing update. *Transplantation* 2007; 84(2): 272-4.
61. Alsara A and Rafi M. Donor-transmitted melanoma after limbal stem cell transplantation. *Avicenna J Med* 2017; 7(2): 75-7.
62. Sepsakos L, Cheung AY, Nerad JA *et al.* Donor-derived conjunctival-limbal melanoma after a keratolimbal allograft. *Cornea* 2017; 36(11): 1415-18.
63. Oerlemans MIJF, Groenewegen G, Vink A *et al.* Donor-derived testicular germ cell cancer in a heart transplant recipient. *JACC CardioOncol* 2021 Jun 15; 3(2): 322-5.
64. Kowal M, Hus M, Dmoszynska A *et al.* Acute T cell lymphoblastic leukemia in the recipient of a renal transplant from a donor with malignant lymphoma. *Acta Haematol* 2008; 119(3): 187-9.
65. Williams T, Aljitawi OS, Moussa R *et al.* First case of donor transmitted non-leukemic promyelocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(12): 2530-34.
66. Sosin M, Nassif SR, Girlanda R *et al.* Isolated peritoneal donor-related plasmacytoma 3 years after liver transplantation: a case report. *Am J Transplant* 2014; 14(2): 472-6.
67. Felldin M, Ekberg J, Polanska-Tamborek D *et al.* Donor monoclonal gammopathy may cause lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2016; 16(9): 2676-83.
68. Serra N, Revuelta I, Blade J *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a contraindication for living kidney donation? *NDT Plus* 2011; 4(4): 256-7.
69. SaBTO (Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs). Transplantation of organs from deceased donors with cancer or a history of cancer. London: Department of Health 2014 [updated 24 December 2020]; available at www.gov.uk/government/publications/transplantation-of-organs-from-donors-with-a-history-of-cancer, accessed 11 June 2021.
70. Detry O, Honore P, Hans MF *et al.* Organ donors with primary central nervous system tumor. *Transplantation* 2000; 70(1): 244-8; discussion 251-2.
71. Jonas S, Bechstein WO, Lemmens HP *et al.* Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transpl Int* 1996; 9(4): 426-9.
72. Cerame MA, Guthikonda M and Kohli CM. Extraneural metastases in gliosarcoma: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1985; 17(3): 413-18.
73. Ruiz JC, Cotorruelo JG, Tudela V *et al.* Transmission of glioblastoma multiforme to two kidney transplant recipients from the same donor in the absence of ventricular shunt. *Transplantation* 1993; 55(3): 682-3.
74. Colquhoun SD, Robert ME, Shaked A *et al.* Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. *Transplantation* 1994; 57(6): 970-74.

75. Jonas S, Bechstein WO, Lemmens HP *et al.* Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transpl Int* 1996; 9(4): 426-9.
76. Bosmans JL, Ysebaert D, De Cock AM *et al.* Interferon-alpha and the cure of metastasis of a malignant meningioma in a kidney allograft recipient: a case report. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 838.
77. Hoffman HJ, Yoshida M, Becker LE *et al.* Pineal region tumors in childhood: experience at the Hospital for Sick Children, 1983. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21(1): 91-103; discussion 104.