Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego

ZASADY ZAPOBIEGANIA PRZENIESIENIU NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO OD DAWCY DO BIORCY PRZESZCZEPU. OZNACZANIE MARKERÓW NOWOTWOROWYCH PRZY KWALIFIKACJI DAWCÓW NARZĄDÓW.

Wydanie drugie uaktualnione

Czerwiec 2017 r.

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"

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

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

Dariusz Patrzałek - 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Wrocław

Krystyna Serkies - Klinika Onkologii i Radioterapii Gdański Uniwersytet Medyczny - współpraca onkologiczna

Spis treści

Streszczenie 5

Wstęp 6

Ocena ryzyka przeniesienia nowotworu 8

Postępowanie z dawcą mające na celu zapobieganie transmisji nowotworu 10

Badania laboratoryjne, markery nowotworowe 13

Badania radiologiczne 15

Badanie dawcy oraz jego narządów w czasie pobrania 15

Ocena histopatologiczna 16

Krążące komórki nowotworowe 16

Podejrzenie przeniesienia nowotworu w przeszczepionym narządzie 17

Postępowanie z biorcą w przypadku nieświadomego zakwalifikowania dawcy z nowotworem 18

Postępowanie z biorcą w przypadku nieświadomego przeniesienia nowotworu od dawcy 18

Nowotwory u dawcy 19

- Nowotwór nerki (Renal cell carcinoma, RCC) 19
- Nowotwory urotelialne (urothelial carcinoma UCs) 20
- Rak gruczołu krokowego (Prostate cancer, PCa) 21
- Rak piersi (Breast cancer, BC) 23
- Nowotwór płuca (Lung cancer, LC) 23
- Nowotwór jelita grubego (Colorectal carcinoma, CRC) 24
- Nowotwór przełyku (Oesophageal carcinoma, OC), żołądka (Gastric carcinoma, GC), trzustki (Pancreatic carcinoma, PC), wątroby (Liver cancer, LC) i dróg żółciowych 24
- Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (Gastrointestinal stromal tumors, GIST) 26
- Rak tarczycy (Thyroid cancer, TC) 27
- Nowotwory jamy ustnej i gardła (Oropharyngeal cancers, OPhC) 28
- Nowotwór jajnika (Ovarian cancer, OvC) 28
- Nowotwór macicy (Uterus cancer, UC), Nowotwór szyjki macicy (Uterine cervix cancer (UCC) 29
- Nowotwór pęcherza moczowego (Urinany bladder cancer, UBC) 29
- Kosmówczak (Choriocarcinoma, ChC) 30
- Mięsaki (Sarcomas, S) 30
- Guzy neuroendokrynne (Neuroendocrine tumors, NET) 30
- Czerniak (Malignant melanoma, MM) 31
- Nowotwory skóry niebędące czerniakiem *(Non-melanoma skin cancers)* 32
- Nowotwór in situ i pancreatic intraepithelial neoplasia *(PanIN)* 32
- Nowotwory układu krwiotwórczego: Białaczka/Chłoniak/szpiczak plazmocytowy / monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu (Leukaemia/Lymphoma/ plasmocytoma/monoclonal gammapathies of undetermined significance, Leu/Lim/Pla/MGUS) 33
- Nowotwory mieloproliferacyjne (MPNs) 34
- Guzy centralnego układ nerwowego (Central nervous system tumors, CNS) 34
- Przegląd niektórych guzów centralnego układu nerwowego 39

Rdzeniaki (*Medulloblastomas*, MB) ... 39
Glejaki (*Gliomas)* ... 39
Skąpodrzewiaki Oligodendrogliomas (5% wszystkich guzów mózgu) ... 41
Wyściółczak (Ependymoma) ... 42
Oponiaki (Meningiomas) ... 42
Guzy splotu naczyniówkowego *(Choroid plexus tumors)* ... 43
Szyszyniaki (Pineacytomas, Pineoblastomas) ... 43
Złośliwe guzy mezenchymalne: wewnątrzczaszkowe mięsaki, oponowe mięsaki i obłoniak (Malignnat mesenchymal tumors: intracranial sarcomas, meningeal sarcomas and hemangiopericitomas) ... 44
Guzy z komórek zarodkowych *(Germ cell tumors)* ... 44
Struniaki *(Chordomas)* ... 45
Pierwotne chłoniaki mózgu (Primary cerebral lymphomas) ... 45
Ryzyko przeniesienia różnych typów nowotworów ... 46
Podsumowanie ... 47
Piśmiennictwo ... 47

Streszczenie

Przeniesienie nowotworu złośliwego od dawcy do biorcy przeszczepu zdarza się bardzo rzadko (2.2/10 000 transplantacji - ONT Registry, Spain; 1.3/10 000 transplantacji - UNOS Registry, USA), niesie za sobą jednak poważne konsekwencje. Z tego względu obowiązkowa jest ocena dawcy pod kątem obecności choroby nowotworowej w czasie oceny potencjalnego dawcy lub w przeszłości celem pomniejszenie ryzyka transmisji komórek nowotworu z przeszczepionym narządem. Przestrzeganie ogólnych zaleceń w dużej mierze pozwala uniknąć przeniesienia nowotworów, tym 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 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 rozpoznanym 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 2013 roku oraz stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (GR PTT) odnośnie tego zagadnienia. Zaprezentowano ponadto, stanowisko GR PTT w sprawie oznaczania markerów nowotworowych u potencjalnych dawców narządów oparte o powyższe rekomendacje, rekomendacje Poltransplantu z 2009 roku, oraz strategię Italian National Transplant Centre Registry (CNT).

Wstęp

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 wykazała przeniesienie dwóch nowotworów (glioblastoma multiforme: aktywny nowotwór w chwili donacji został przeniesiony do 3 biorców i melanoma malignium: usunięty 32 lata wcześniej został przeniesiony do jednego z sześciu biorców). (1) Inne dane 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 neuroendokrynny (small cell) (2 biorców), 1 gruczolakorak, 1 rak trzustki, 1 niezróżnicowany rak kolczystokomórkowy, 2 rak płuca, 1 onkocytoma, 1 brodawkowaty guz nieznanego pochodzenia, 1 rak piersi, 1 rak prostaty (dawca z przerzutami raka do węzłów chłonnych). Przeniesienie zdiagnozowano 3-40 miesięcy po transplantacji (średnio 14.2 miesiące). (2) W Danish Registry Data już po wszczepieniu narządów zdiagnozowano nowotwór u 8 spośród 626 dawców (1.3%), do przeniesienia doszło w przypadku czerniaka złośliwego (0.2%).(3) MALORY - Malignany in Organ Donors and Recipient Safety (Germany) 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 wiedziano o obecności nowotworu w chwili przeszczepiania narządów.(4) Nowotworami zdiagnozowanymi u dawców były: rak nerki (RCC) (35), rak piersi (15), rak jelita grubego (11), rak prostaty (12), tak tarczycy (9). Nowotwory były na 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 wiedziano w chwili transplantacji (2 RCC, 2 guzy neuroendokrynne, 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 (guz neuroendokrynny, rak piersi) do października 2015 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 2000-10 wśród 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, 1 guz neuroendokrynny, 1 jelito grube) i stwierdzono

zgon u trzech z biorców.(5) W innej obserwacji 202 dawców (1.1% wszystkich dawców) z nowotworem z lat 1990-2008 włączając 61 dawców z nowotworami zakwalifikowanymi, jako nieakceptowane lub wysokie ryzyko przeniesienia (25- glejak, 6- rdzeniak, 10 -rak płuca, 5- chłoniak, 4 -mięsak, 3- czerniak, 8 -innych), nie stwierdzono transmisji u 133 biorców narządów od tych 61 dawców.(6) W National de Transplantes Registry Spain z lat 1990-2006 rozpoznano 17 dawców (5.8/1000 dawców) w nowotworami zdiagnozowanymi po wszczepieniu narządów.(7) W przypadku pięciu z nich (0.29%) doszło do przeniesienia nowotworu do 10 biorców (0.06% wszystkich biorców z tego okresu): 1 mięsak (3 biorców), 1 germinoma (3 biorców), 1 niezróżnicowany rak (2 biorców) i 2 RCC.

Jak wyżej udokumentowano ryzyko przeniesienia nowotwory istnieje, dlatego obowiązkowa jest ocena dawcy pod kątem obecności choroby nowotworowej celem pomniejszenie ryzyka transmisji komórek nowotworu z przeszczepionym narządem. Przestrzeganie ogólnych zaleceń w dużej mierze pozwala uniknąć przeniesienia nowotworów, tym 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 rozpoznanym 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 2016 roku przedstawione w ***Guide to the quality and safety of organs for transplantation***, 6th edition oraz stanowisko Grupy Roboczej PTT (GR PTT) odnośnie tego zagadnienia oraz oznaczania markerów nowotworowych u potencjalnych dawców narządów oparte o powyższe rekomendacje i opracowanie Poltransplantu z 2009 roku.(8, 9)

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*).

Zaakceptowanie takiego dawcy jest mało prawdopodobne, 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 całkowitej 5-10 letniej remisji, w zależności od typu nowotworu i jego stadium klinicznego zaawansowania i stopnia złośliwości histologicznej, oraz obowiązujących w danym kraju zasad. W większości przypadków 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 znany.

3. Obecność przerzutów (przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty do odległych narządów) jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do pobrania i przeszczepienia narządów.

4. Brak dokumentacji o leczeniu onkologicznym, prowadzone wcześniej leczenie paliatywne są przeciwwskazaniem do donacji za wyjątkiem *low grade prostate cancer* będącego pod tzw. czynnym nadzorem (*active surveilance*). (10)

5. 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 klasyfikację OPTN/UNOS, która podaje ryzyko transmisji nowotworu (non-CNS) od dawcy z nowotworem leczonym ≥ 5lat na podstawie prawdopodobieństwa wyleczenia nowotworu.

Tabela 1. Klasyfikacja ryzyka transmisji nowotworu od dawcy z nowotworem OPTN/UNOS (11)

ryzyko przeniesienia	prawdopodobieństwo wyleczenia
niskie ryzyko	- prawdopodobieństwo wyleczenia >99%
pośrednie ryzyko	- prawdopodobieństwo wyleczenia 90-99%
wysokie ryzyko	- prawdopodobieństwo wyleczenia <90%

W Tabeli 2. zaprezentowano zagadnienia do rozważenia u dawcy z nowotworem w wywiadzie lub nowotworem rozpoznanym w czasie kwalifikacji (aktywny).

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

Zależne od dawcy	**aktywny nowotwór**	**- rodzaj nowotworu** **- stopień zaawansowania klinicznego (*staging)*** **- stopień zaawansowania *histologicznego (grading)*** **- ryzyko transmisji w oparciu o obecną wiedzę**
	nowotwór w wywiadzie	- 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
Zależne od biorcy		- jakie jest życzenie 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)

Tabela 3 prezentuje aktualnie obowiązujące międzynarodowe rekomendacje EDQM Council of Europe Guide 2016 dla oceny ryzyka transmisji nowotworu. (8) 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.

Tabela 3. Rekomendacje EDQM The Council of Europe Guide 2016 dla oceny ryzyka transmisji nowotworu. (8)

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	- absolutne przeciwwskazanie do transplantacji z powodu aktywnego nowotworu i/lub obecności przerzutów

Postępowanie z dawcą mające na celu zapobieganie transmisji nowotworu

W procesie oceny dawcy konieczne jest zebranie medycznego wywiadu:

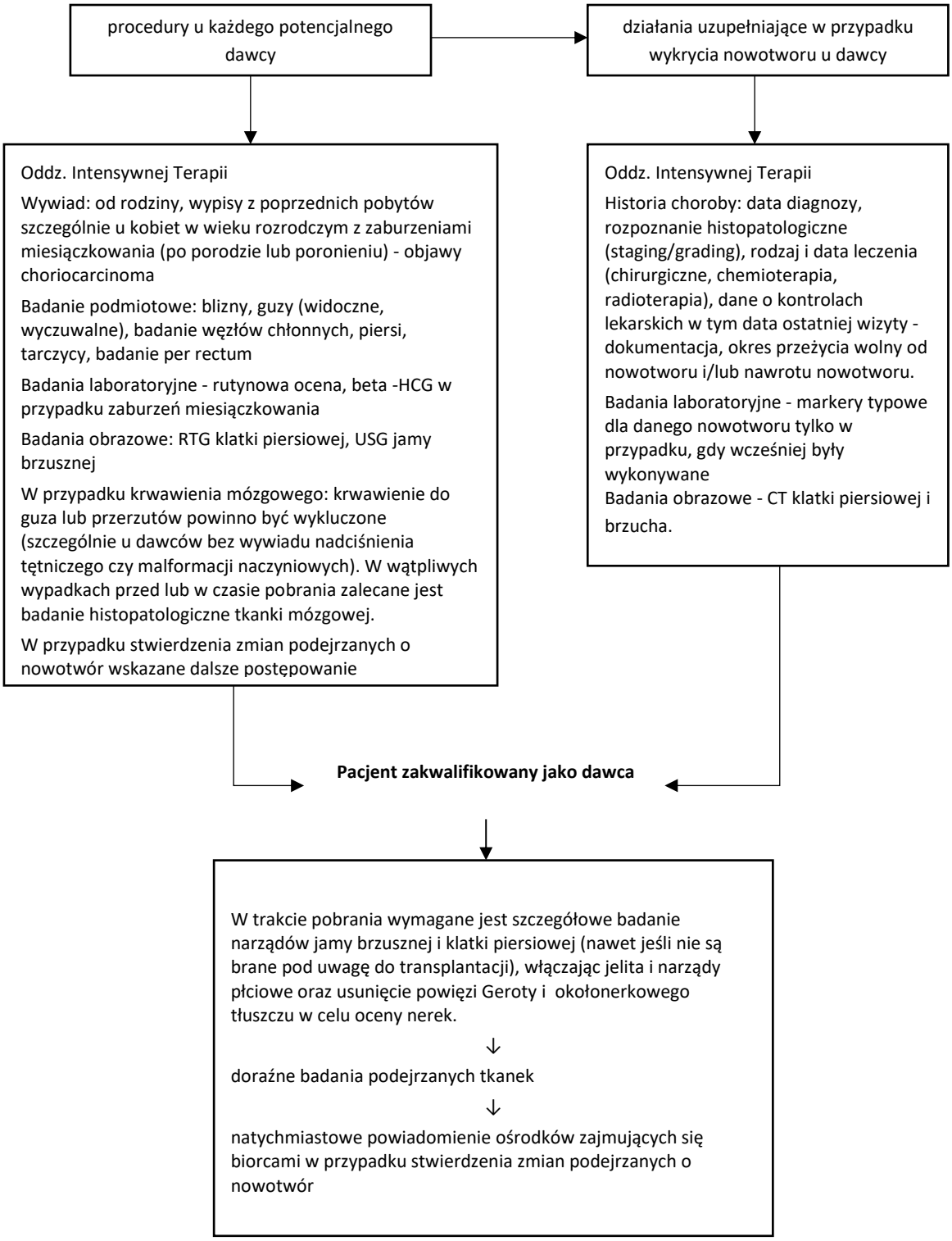
1. Uzyskanie danych dotyczących uprzednio zdiagnozowanego nowotworu (dotyczy również guzów usuniętych bez dostępnej dokumentacji medycznej). Wszystkie możliwe informacje muszą być uzyskane i odnotowane w dokumentacji tj. data diagnozy, rodzaj nowotworu i pierwotne zaawansowanie (*staging)*, oraz typ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

2. Wywiad dotyczący nieregularnego miesiączkowania po ciąży lub poronień u kobiet w wieku rozrodczym może świadczyć o przerzutach kosmówczaka (*choriocarcinoma*). W takiej sytuacji, o ile jest to możliwe, zespół kwalifikujący powinien skontaktować się z lekarzem rodzinnym oraz członkami rodziny. Zebranie danych dotyczących stylu życia (np. palenie papierosów) oraz informacji mogących świadczyć o obecności nowotworu np. niezamierzone chudnięcie, szczególna uwaga powinna być poświęcona dawcom HCV (+) pod kątem HCC.

3. 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 przed lub śródoperacyjnie badanie tkanki mózgowej.

4. Należy przeprowadzić i udokumentować dokładne badanie przedmiotowe ze szczególnym zwróceniem uwagi na skórę (podejrzane 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://rejestrytx.gov.pl/tx** Poniżej przedstawiono dwa (rekomendowane w EDQM Council of Europe z 2016 roku algorytmy postępowania przy wykrywaniu i ocenie nowotworu u potencjalnego dawcy oraz postępowania w przypadkach stwierdzenia nowotworu u dawcy przed lub po wszczepieniu jego narządów.

Algorytm 1. Działania mające na celu wykrycie/ocenę nowotworu u potencjalnego dawcy (na podstawie: Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation, EDQM



Stanowisko GR PTT

GR zaleca stosowanie się do zaproponowanego w EDQM Council of Europe Guide z 2016 roku algorytmu 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 (na podstawie *Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation, EDQM* z modyfikacją GR PTT).

Czas/okres zdiagnozowania nowotworu u dawcy	**Sposób zdiagnozowania nowotworu**	**Zalecane postępowanie**
nowotwór w wywiadzie medycznym	nowotwór potwierdzony w dokumentacji medycznej (historii choroby) dawcy, informacja o przebytej chorobie nowotworowej uzyskana od rodziny	Jeżeli dawca jest zaakceptowany pomimo nowotworu wcześniej zdiagnozowanego: -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[1]* - dokładne udokumentowanie długoterminowego follow-up 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	- natychmiastowe poinformowanie ośrodków transplantacyjnych zaangażowanych w pobranie i przeszczepienie - badanie doraźne histopatologiczne w celu ustalenia dokładnej diagnozy - pisemna opinia onkologa lub innego odpowiedniego specjalisty odnośnie dawcy - ośrodki transplantacyjne podejmują decyzję czy akceptują narząd - zgoda dobrze poinformowanego biorcy na przyjęcie takiego narządu - rutynowe badanie mikroskopowe wykonywane w trybie zwykłym dla potwierdzenia rozpoznania nowotworu postawionego na podstawie badania doraźnego; - dokładne udokumentowanie długoterminowego follow-up biorcy pamiętając, że przeniesienie nowotworu jest możliwe - zabezpieczenie materiału tkankowego guza nowotworowego w postaci bloczka parafinowego i przechowanie go przez 30 lat do ew. genetycznych badań porównawczych w przyszłości w razie wystąpienia nowotworu u biorcy narządu
nowotwór zdiagnozowany po wszczepieniu narządów	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: -nefrektomia z powodu zakrzepicy graftu (hist-pat RCC) -podejrzana zmiana w badaniu obrazowym (RTG, CT, USG) - objawowy nowotwór	- natychmiastowe poinformowanie– Poltransplantu, wszystkich ośrodków transplantacyjnych oraz banków tkanek, do których przekazano narząd lub tkankę - natychmiastowe poinformowanie biorcy o zaistniałej sytuacji - dokładna sekcja dawcy celem określenia zasięgu nowotworu - decyzja biorcy i lekarzy prowadzących, co do usunięcia (usuwalnego) lub nie narządu po przeprowadzeniu oceny ryzyka i korzyści- zgłoszenie SAE - dokładne udokumentowanie długoterminowego follow-up biorcy - zabezpieczenie materiału tkankowego guza nowotworowego w postaci bloczka parafinowego i przechowanie go przez 30 lat do ew. genetycznych badań porównawczych w przyszłości w razie wystąpienia nowotworu u biorcy narządu.

[1] GR PTT proponuje stosowanie dokumentów pobranych ze strony Poltransplantu http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/24.pdf formularz: „Informacja dla chorego na temat operacji przeszczepienia nerki oraz formularz świadomej zgody chorego na operację przeszczepienia nerki”

GR zaleca stosowanie się do algorytmu zaproponowanego w EDQM Council of Europe Guide 2016 dotyczącego postępowania w przypadku potwierdzenia nowotworu u dawcy.

Badania laboratoryjne, markery nowotworowe

Standardowe badania laboratoryjne powinny być wykonane u wszystkich potencjalnych dawców zgodnie z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/53/UE w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia, co ma na celu zapewnienie bezpieczeństwa biorcy (np. wykrycie chorób u dawcy), które są przeciwwskazaniem do pobrania i przeszczepienie narządów, właściwą alokację narządów i przewidywanie wyników przeszczepienia.

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 badań porównywalnych 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.

Z drugiej strony, lekarz podejmujący decyzję o wykorzystaniu narządów ma prawo podjąć większe ryzyko niż ma to miejsce np. w przypadku przeszczepiania tkanek, ponieważ przeszczepianie narządów jest zabiegiem w krótszej lub dłuższej perspektywie ratującym życie, istnieje stały niedobór narządów do przeszczepienia, a ogólne wyniki przeszczepiania są dobre.

Znaczenie diagnostyczne ma oznaczenie gonadotropiny kosmówkowej (βHCG) i antygenu swoistego dla stercza (PSA) u osób z ukierunkowanym wywiadem.

Gonadotropina kosmówkowa (βHCG) - poziomy powinny być określone u kobiet w wieku rozrodczym z wywiadem nieprawidłowości miesiączkowania lub poronień. βHCG 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 βHCG powinny być przeprowadzane (w moczu i krwi). 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 βHCG (niezależnie od poziomu, ponieważ zdrowy mężczyzna w żadnej sytuacji nie produkuje choriongonadotropiny) może świadczyć o obecności raka jądra. W połączeniu z badaniem klinicznym βHCG 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. βHCG pojawia się również w guzach zarodkowych (germinomas).

Prostate Specific Antygen (PSA) - poglądy co do znaczenia PSA w wykrywaniu wczesnych stadiów raka prostaty w populacji ogólnej zmieniły się w ciągu ostatnich lat. Przydatność powtarzanych oznaczeń PSA pozostaje dyskusyjna. Istnieje powszechna zgoda, że pojedyncze badanie nie ma dużej wartości diagnostycznej.

Interpretacja wyników PSA:

mężczyźni > 50 roku życia bez podejrzenia nowotworu i wywiadu nowotworu prostaty:

- całkowity PSA < 10ng/ml -pobranie narządów jest dozwolone;
- całkowity PSA ≥ 10ng/ml - nie jest jednoznacznym potwierdzeniem nowotworu. Zalecane jest, jeśli tylko możliwe, przezrektalne USG (TRUS). We wszystkich wątpliwych przypadkach (wyczuwalne lub widoczne guzki, cewnikowanie pęcherza moczowego < 5 dni) wskazane jest badanie mrożonych skrawków gruczołu przez doświadczonego patologa. W przypadkach wątpliwych zalecana jest tzw. "druga opinia" patologa.

Wg GR PTT u dawców > 50 roku życia z podwyższonym wskaźnikiem PSA (PSA ≥ 10ng/ml) (niezależnie od czasu cewnikowania pęcherza moczowego) zalecane jest pobranie gruczołu krokowego w czasie pobrania narządów na badanie histopatologiczne (doraźne i badanie w trybie zwykłym) Po stwierdzeniu nowotworu w badaniu doraźnym lub tylko w badaniu w trybie zwykłym GR PTT zaleca postępowanie wg algorytmu 2 i zaleceń dotyczących kwalifikacji dawcy z rakiem prostaty.

Uwagi ogólne GR PTT

Mimo, że nie ma ścisłych i jednoznacznych medycznych zaleceń dotyczących oznaczania wszystkich markerów nowotworowych u zmarłych dawców, z wyjątkiem wyżej przytoczonych sytuacji, to stworzenie własnych zasad dotyczących alertu nowotworowego u dawcy, w ośrodkach transplantacyjnych, w oparciu o własny materiał ma niepodważalną wartość. Wymaga to jednak analizy większej grupy dawców, od których wykorzystano narządy do przeszczepienia z oceną badania przedmiotowego i informacji z wywiadu, badań dodatkowych (w tym markerów), badania śródoperacyjnego, ewentualnych badań histopatologicznych, wyniku sekcji, wczesnego i odległego przeżycia przeszczepów i biorców, tych z grupy większego i tych z grupy mniejszego ryzyka przeniesienia nowotworu.

Jeśli ośrodek decyduje się na wykonywanie innych niż ww. markerów nowotworowych, to wynik markera przekraczający wartości referencyjne nie może być interpretowany w oderwaniu od innych cech dawcy. Dyskwalifikowanie dawcy na podstawie samego wyniku może spowodować nieuzasadnioną utratę narządów nadających się do przeszczepienia.

Stanowisko GR PTT

GR zaleca posługiwanie się algorytmami przytoczonymi w EDQM Council of Europe Guide 2016 dotyczącymi oznaczania i interpretacji wyżej wymienionych markerów.

Badania radiologiczne

Badanie USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej powinny być wnikliwie ocenione wraz z danymi z wywiadu oraz badania przedmiotowego. Dalsza diagnostyka np. CT, może być wymagana w przypadku podejrzenia nowotworu u dawcy. U chorych z jakimkolwiek wywiadem nowotworu, badanie CT klatki piersiowej i jamy brzusznej i miednicy powinno być wykonane, aby zapewnić najwyższe możliwe bezpieczeństwo dla biorców.

Stanowisko GR PTT

GR zaleca dyskwalifikację wszystkich potencjalnych dawców z potwierdzonym wywiadem nowotworu złośliwego w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej.

Badanie dawcy oraz 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 obejrzane nerki, ponieważ znaczna liczba guzów nerek jest znajdowana w czasie pobrania. W związku z tym usunięcie powięzi Geroty oraz okołonerkowego tłuszczu jest wymagane, aby zapewnić właściwą ocenę nerek na tym etapie.

Należy podkreślić, że żadne z wymienionych badań (w tym śródoperacyjne badanie USG) nie jest w stanie wykryć małych zmian przerzutowych czy 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 pobrana na badanie doraźne. Ze względu na możliwość występowania grasiczaka, stwierdzona przy pobraniu powiększona grasica powinna być przed wszczepieniem narządów zbadania histopatologicznie.

Ocena histopatologiczna

1. Jeżeli w czasie pobrania narządów znaleziona została jakakolwiek patologiczna masa lub limfadenopatia podejrzana o etiologię nowotworową, to badanie histopatologiczne musi być wykonane przed wszczepieniem narządów.

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 musi 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 może być konieczne badanie skrawków utwardzonych w parafinie przez 24 godz., aby określić bardziej precyzyjnie typ guza.

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

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 przedstawionym powyżej rekomendacjami. Sekcja zwłok dawcy powinna być wykonana obligatoryjnie.

Krążące komórki nowotworowe

Wykazano obecność krążących komórek nowotworowych w przypadku nawet ograniczonych form następujących nowotworów (piersi, jelita grubego, prostaty, glioblastoma). Nie jest ustalone ich znaczenie dla przebiegu choroby i rozwoju przerzutów.

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. Ważne jest rozróżnienie pomiędzy przeniesieniem komórek nowotworowych, obecnych u dawcy z przeszczepionym narządem od rozwinięcia się nowotworu w przeszczepionym narządzie (wolnym od komórek nowotworowych dawcy w momencie przeszczepiania), do czego może dojść w każdym czasie po transplantacji (np. *renal cell carcinoma* w przeszczepionej nerce 8 lat po transplantacji). 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 zastanowienia 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 TK 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 i *vice versa.*
8. Pojawienie się nowotworu u biorcy, który otrzymał narząd od dawcy z nowotworem.

Najczęściej nowotwór przeniesiony od dawcy pojawia się w przeszczepionym narządzie bez lub z obecnością przerzutów odległych. W wyjątkowych przypadkach w przeszczepionym narządzie może nie być nowotworu przeniesionego od dawcy np. mięsak Kaposiego i białaczka.

Większość przeniesionych nowotworów ujawnia się w okresie pierwszych 14 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 HCC mógł być przeszczepiony razem z wątrobą zwłaszcza, gdy ma niejednoznaczny obraz histopatologiczny.

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 różnicy w płci pomiędzy dawcą i biorcą ta metoda wskazuje na obecność pary chromosomów płciowych XX lub XY w małej biopsji z guza.

2. *Microsatelite 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 w genomach guza i przeszczepionego narządu.

Postępowanie z biorcą w przypadku nieświadomego zakwalifikowania dawcy z nowotworem

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 stopniu Gleasona ≤ 6 stanowi tzw. minimalne ryzyko przeniesienia nowotworu, a rozsiany nieakceptowane ryzyko (istnienie przerzutów u dawcy zwiększa ryzyko przeniesienia nowotworu do biorcy); przykład 3: czerniak złośliwy ujawniony, jako przerzut do mózgu i będący przyczyną krwawienia mózgowego i zgonu dawcy stanowi nieakceptowane 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 rozsianego czerniaka może być wskazane usunięcie narządów w tym pilna re-transplantacja, gdy nie ma innej metody leczenia niewydolności narządu.

Postępowanie z biorcą w przypadku nieświadomego przeniesienia nowotworu od dawcy

Potwierdzoną informację o przeniesieniu nowotworu (może być wymagane badanie genetyczne) od dawcy do biorcy przeszczepu należy niezwłocznie przekazać do Poltransplantu. Z kolei Poltransplant zobowiązany jest do poinformowania o tym istotnym zdarzeniu niepożądanym innych ośrodków transplantacyjnych i banków tkanek, które wykorzystały narządy i tkanki od tego zmarłego dawcy. Informacja o tej istotnej niepożądanej reakcji powinna być udokumentowana w odpowiednim module narzędzia sieciowego **https://rejestrytx.gov.pl/tx**

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 podejmowanie 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 na dializę 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. Ponadto 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. W 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 z 2016 oraz stanowisko GR PTT.

Nowotwór nerki (Renal cell carcinoma, RCC)

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

RCC zdiagnozowany w czasie pobrania narządów*
Celem uzyskania miarodajnego histologicznego zaawansowania powinno dojść do całkowitej resekcji guza (R0); margines wolny od nowotworu jest warunkiem wstępnym dla akceptacji dotkniętej nerki.
Druga nerka powinna być oceniona pod kątem synchronicznego RCC.
RCC < 1 cm i *nucleolar grade* I/II (Fuhrman grade I/II) są uznane za minimalne ryzyko dla transplantacji
RCC 1-4 cm i *nucleolar grade* I/II (Fuhrman grade I/II) są uznane za niskie ryzyko
RCC > 4-7 cm i *nucleolar grade* I/II (Fuhrman grade I/II) są uznane za pośrednie ryzyko
RCC > 7 cm i *nucleolar grade* I/II (Fuhrman grade I/II) są uznane za wysokie ryzyko
Wszystkie RCC z nucleolar *grade* III/IV (Fuhrman grade III/IV) są uznane za wysokie ryzyko (patrz Tabela 1)
RCC w wywiadzie chorobowym u dawcy*
Ryzyko transplantacji zależy od czasu, jaki upłynął od radykalnego leczenia bez objawów nawrotu. Generalnie w okresie pierwszych 5 lat od diagnozy ryzyko koresponduje z podanym powyżej (RCC rozpoznany w czasie pobrania narządów) o ile nie ma podejrzenia nawrotu u dawcy. Po tym okresie ryzyko progresji wcześniej leczonej choroby maleje.

W 2012, *International Society of Urological Pathology* (ISUP) zaprezentowało nowy grading system dla RCC oparty na ocenie tzw. *nucleolar grade (grades* 1-4).(12) System ten może być stosowany zarówno do clear cell RCC jak i papillary RCC. *Nucleolar grade* jest podobnie interpretowany jak Fuhrman grade.

* Opisano wyniki 97 przeszczepów nerek z rozpoznaniem RCC <4cm usuniętych z marginesem wolnym od guza. W przypadku 27/97 RCC było rozpoznanych w czasie pobrania i w okresie 15-200 miesięcy nie obserwowano transmisji nowotworu. W przypadku 70/97 zdiagnozowanych wcześniej (nie było leczenia chemio- i radioterapią) prawdopodobnie w 1 przypadku doszło do transmisji 9 lat po transplantacji, aczkolwiek w miejscu odległym od wcześniej zlokalizowanego guza. Biorca odmówił diagnostyki i leczenia i natura zmiany być może nigdy nie zostanie ustalona, w pozostałych przypadkach nie obserwowano przeniesienia w okresie 14-135 miesięcy obserwacji.

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 ≤ 4 cm i nieznanym stopniu zróżnicowania w skali Furhman (nucleolar grade): dawca pośredniego ryzyka i decyzję o wykorzystaniu drugiej nerki i innych narządów pozostawia się lekarzom z ośrodka transplantacyjnego

- 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 (Tabela 1).

Nowotwory urotelialne (urothelial carcinoma UCs)

Nowotwory urotelialne (UCs: *urothelial carcinomas*) są czwartymi, co do częstości występowania nowotworami w populacji ogólnej. Są zlokalizowane w dolnej (pęcherz, cewka moczowa) lub górnej (okolica miedniczkowo- kielichowa, moczowód) części układu moczowego. Nowotwory pęcherza moczowego stanowią 90-96% UCs. Przy podejmowaniu decyzji o kwalifikacji dawcy z UCs agresywna natura tych nowotworów powinna być uwzględniona.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

UCs zdiagnozowany w czasie pobrania narządów Inwazyjny UCs zdiagnozowany w czasie pobrania stanowi nieakceptowane ryzyko
UCs w wywiadzie chorobowym u dawcy Po usunięciu UC pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą z tego względu, że UCs mogą rozwijać się wieloogniskowo i często nawracają, dlatego akceptacja dawcy z UC w wywiadzie wiąże się z podwyższonym ryzykiem (brak danych literaturowych). Po >5 lub >10 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu ryzyko transmisji inwazyjnego UC musi być rozpatrywane indywidualnie (brak danych literaturowych).

Stanowisko GR PTT

Dawca z inwazyjnym UC jest traktowany jako dawca nieakceptowanego ryzyka

Rak gruczołu krokowego (Prostate cancer, PCa)

Rak prostaty (PCa; *prostate cancer*) jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn w podeszłym wieku (>70rż) w Europie. Największą zapadalność stwierdza się w krajach Europy północnej i zachodniej i wynosi ona >200 zachorowań na 100 000. U 162 mężczyzn, którzy zmarli wyniku urazu w czasie autopsji rozpoznano PCa u 23.8% w wieku 50-59lat, 31.7% w wieku 60-69 i 33.3% w wieku 70-79lat. (13) Do oceny stopnia zróżnicowania histologicznego (*grading*) PCa stosowana jest skala Gleasona. Opiera się ona na cechach architektoniki komórek ocenianych pierwotnie w skali od 1 do 5, a obecnie od 3 do 5 dwóch dominujących pod względem objętości ognisk nowotworu, co wynika z faktu, że PCa ma dużą różnorodność swojej cytoarchitektoniki. W związku z tym Gleason wprowadził pojęcie **sumy Gleasona** (GS; Gleason score), która 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. Najgorszy wynik to 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 histopatologiczny 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 niż 3. Tak, więc równa suma najczęstszych typów wzrostu nie zawsze oznacza to samo **- istotny jest wynik d**ominującego 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. Przy kwalifikacji dawcy bierze się pod uwagę GS oraz opisane powyżej wartości PSA.

Opisano pojedynczy przypadek przeniesienia adenocarcinoma prostaty biorcy serca. (14) Nowotwór był rozsiany do węzłów chłonnych i nadnercza. Opisano w ostatnim czasie 120 transplantacji od dawców z PCa bez dowodów na przeniesienie nowotworu. (15)

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

PCa zdiagnozowany w czasie pobrania narządów Jeżeli GS jest znany to: PCa w obrębie prostaty (nie nacieka torebki) 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) 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 GS: Dawcy z PCa leczonym radykalnie ≤pT2 (guz ograniczony do prostaty) i GS 3 + 3 jak również dawcy z bardzo małymi PCs i GS 3 + 3 podczas tzw. "czynnego nadzoru" mogą być akceptowani jako minimalnego ryzyka transmisji w każdym okresie po rozpoznaniu pod warunkiem, że byli pod "czynnym nadzorem" PCa GS > 6 po leczeniu radykalnym i czasem >5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu są dawcami minimalnego ryzyko przeniesienia. Wyższe staging i wyższy GS wymagają indywidualnego podejścia.

Stanowisko GR PTT

Jest zgodne z w EDQM Council of Europe Guide 2016

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.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

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 akceptowani i wybranych przypadkach: po pełnym leczeniu, w całkowitej remisji, w przekonywującym czasie obserwacji >5-10lat, w zależności od *staging* i ekspresji hormonalnych receptorów i zawsze z pamiętaniem o możliwości późnych przerzutów. Dawca z BC stage 1 (AJCC 7 edition) po radykalnym leczeniu chirurgicznym i remisji > 5 lat bez cech nawrotu wydaje się, że może być traktowany, jako niskiego lub pośredniego ryzyka. (16) Wszystkie inne BC staging są uznawane, jako wysokiego ryzyka transmisji niezależnie od czasu, jaki upłynął od rozpoznania i leczenia oraz czasu wolnego od nowotworu.

Stanowisko GR PTT

Jest zgodne z w EDQM Council of Europe Guide 2016

Nowotwór płuca (Lung cancer, LC)

Opisano 43% ryzyko transmisji i 34% śmiertelność u biorców, którzy otrzymali narząd od dawcy z rakiem płuca. Istnieją doniesienia opisujące przeniesienie raka płuca zlokalizowanego u dawcy w małym utajonym ognisku, z zazwyczaj śmiertelnym skutkiem dla biorcy. Wskazuje to na bardzo agresywny przebieg LC u biorcy w przypadku przeniesienia od dawcy.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

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.

Stanowisko GR PTT

LC stwierdzony w trakcie kwalifikacji i w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko transplantacji

Nowotwór jelita grubego (Colorectal carcinoma, CRC)

Udokumentowano w piśmiennictwie dwa przypadki przeniesienia utajonego CRC dwóm biorcom wątroby (jeden biorca zmarł, a drugi po usunięciu wątroby i kolejnym przeszczepie jest cztery lata w obserwacji wolny od nowotworu). U pozostałych biorców: nerki, rogówki i zastawek serca nie obserwowano przeniesienia nowotworu. Obaj dawcy mieli ponad 70 lat. Opisano również wiele przypadków dawców z CRC w wywiadzie, od których nie doszło do przeniesienia nowotworu.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

CRC zdiagnozowany w czasie pobrania narządów CRC pT1 jest dyskutowane*, jednak niesie za sobą pewne ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych i odległych. Jest to dawca dużego ryzyka przeniesienia. Wyższy *staging* ryzyko nieakceptowane.
CRC w wywiadzie chorobowym u dawcy CRC pT1* i pT2 (naciekanie submucosa/*muscularis propria*) bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych uznawane jest, jako niskiego ryzyko przeniesienia po przejściu odpowiedniego leczenia i 5-10 letniej remisji bez cech nawrotu. Ryzyko wzrasta wraz z staging i prawdopodobieństwo wyleczenia powinno być brane pod uwagę. Wątroba i płuca mogą być przeszczepiane tylko wyjątkowo ze względu na to, że CRC najczęściej daje przerzuty do tych narządów.

*Ostatnie dane kliniczne wskazują na znamienny wpływ grubości submucosal *infiltration* (sm 1-3), *lymphovascular invasion* (L0-1), tzw. *tumour budding i microsatelite 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 i w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko transplantacji.

Nowotwór przełyku (Oesophageal carcinoma, OC), żołądka (Gastric carcinoma, GC), trzustki (Pancreatic carcinoma, PC), wątroby (Liver cancer, LC) i dróg żółciowych

Niewiele jest doniesień o transplantacjach narządów od dawców z wyżej wymienionymi nowotworami jednak opisano przypadki przeniesienia i zgonu biorcy w przypadku OC, GC, PC i HCC.

Do głównych czynników ryzyka raka płaskonabłonkowego przełyku zalicza się nadużywanie alkoholu i palenie papierosów, a dla raka gruczołowego chorobę refluksową żołądkowo-przełykową. Obecnie nie jest rekomendowana przesiewowa ocena dawcy pod kątem transmisji OC., Jeżeli dawca pochodzi z populacji ryzyka to jedynym sposobem oceny jest gastroskopowe badanie przełyku i żołądka. Opisano dwa przypadki transplantacji wątroby od dawcy z potwierdzonym rakiem żołądka, ale brak danych o

stopniu zaawansowania raka w chwili rozpoznania. Dawca bez cech wznowy w obserwowanym okresie.

GC stanowi czwartą, co do częstości, przyczynę zgonu spowodowaną nowotworem w Europie. Wśród czynników ryzyka GC należy wymienić: płeć męską, palenie papierosów, infekcję Helicobacter pylori, zanikowy nieżyt żołądka, częściową resekcję żołądka, chorobę Menetriera. Niewielka część populacji może mieć genetyczne predyspozycje tj: wrodzony dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, rodzinna polipowatość gruczolakowata, dziedziczny rozlany rak żołądka, zespół Peuts Jeghers.

Zalecane jest stosowanie ogólnych zasad postępowania z potencjalnym dawcą i nie jest rekomendowane badanie przesiewowe dawcy pod kątem uniknięcia przeniesienia GC. Jeżeli dawca pochodzi z populacji ryzyka to jedynym sposobem oceny jest gastroskopowe badanie żołądka. (7) Opisano jeden przypadek transplantacji wątroby od dawcy żywego z GC (pT1,No, Mo, ms1). Bez cech wznowy u dawcy i przeniesienia u biorcy w rocznej obserwacji.

Gruczolakorak trzustki (zazwyczaj przewodowy) jest siódmym, co do częstości, rakiem w Europie (11.6 przypadków/100 000/rok). PC cechuje złe rokowanie wynikające z późnego rozpoznania, wczesnego występowania przerzutów i złej odpowiedzi na leczenie. Ryzyko PC rośnie z wiekiem (większość przypadków po 65 rż.), zwiększa je palenie papierosów, otyłość i spożycie przetworzonych produktów mięsnych. Większość przypadków przewodowego PC pojawia się sporadycznie, lecz w 5-10% przypadków obserwuje się predyspozycje genetyczne, które zwiększają ryzyko tj. dziedziczne zapalenie trzustki, zespół Peutz Jeghers, rodzinny czerniak, wrodzony rak piersi i rak jajnika oraz zespół Lynch.

U potencjalnych dawców będących w grupie wysokiego ryzyka, z rodzinnym występowaniem PC, szczególna uwaga powinna być poświęcona zmianom zlokalizowanym w trzustce (EUS z możliwością biopsji, USG jamy brzusznej, oznaczenie CA-19.9, oraz wnikliwa ocena trzustki i węzłów chłonnych podczas pobrania narządów). W czasie pobierania narządów każda podejrzana zmiana powinna być oceniona histologicznie. Jednak w przypadku PC wycinki mrożone często są niediagnostyczne, a oczekiwanie na wynik tkanki utrwalonej w parafinie uniemożliwia zakwalifikowanie narządów do transplantacji. Opisano jeden przypadek przeniesienia gruczolakoraka trzustki (z przerzutem do nadnercza) w czasie przeszczepienia nerki. Biorca zmarł. Kolejny przypadek dotyczył transplantacji wątroby. Biorca miał wykonaną retransplantację i w chwili raportowania - żył. Opisano jeszcze kilka innych przypadków przeniesienia raka trzustki.

Nowotwór wątroby (hepatolellular carcinoma - HCC) jest szóstym, co do częstości, rakiem na świecie (3-15 przypadków/100 000/rok). Tylko < 10% HCC występuje w zdrowej wątrobie. Uwagę należy poświęcić dawcom HCV i HBV dodatnim (nawet bez stwierdzanej 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), oraz aktualne badanie USG oraz aktualne stężenie AFP powinno być oznaczone. Ogniskowe zmiany w wątrobie u takich dawców, nawet wyglądające na łagodne powinny być ocenione przez interdyscyplinarny zespół pod kątem konieczności wykonania badania histopatologicznego. Zmiany podejrzane o HCC wymagają oceny histologicznej przed kwalifikacją narządów do transplantacji. Opisano jeden przypadek przeniesienia LC.

EDQM Council of Europe Guide 2016 traktuje OC, GC, PC, LC, nowotwór dróg żółciowych, jako nowotwory nieakceptowanego ryzyka transplantacji.

Stanowisko GR PTT

Jest zgodne z EDQM Council of Europe Guide 2016

Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (Gastrointestinal stromal tumors, GIST)

GIST należą do rzadkich nowotworów z zapadalnością wynoszącą 1.5/100 000/rok (5% wszystkich mięsaków). Niektóre choroby i objawy (np. nerwiakowłókniakowatość - neurofibromatosis, przyzwojak -paraganglioma, płucne chrzęstniaki - pulmonary chondroma) mogą towarzyszyć GIST. Podejrzane zmiany, stwierdzane w badaniach radiologicznych lub podczas pobrania narządów, w przełyku, żołądku i dwunastnicy powinny być zbadane histologicznie nie tylko w aspekcie najczęstszych nowotworów przewodu pokarmowego lub układu chłonnego, ale również pod kątem GIST.

Należy wyróżnić 4 zasadnicze czynniki ryzyka GIST: wielkość ≥ 2 cm; indeks mitotyczny ≥ 5%, lokalizacja w jelicie i odbytnicy (GIST zlokalizowane w żołądku mają lepsze rokowanie), uszkodzenie guza w czasie operacji. GIST w żołądku < 2 cm, z indeksem mitotycznym < 5% to zmiany niskiego ryzyka i stwierdzone w populacji ogólnej wymagają jedynie wycięcia i obserwacji. GIST w odbytnicy i jelicie cienkim, guz ≥2cm lub indeks mitotyczny ≥5% stanowią większe ryzyko przerzutów.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

GIST zdiagnozowany w czasie pobrania narządów GIST < 2cm w żołądku lub dwunastnicy może być akceptowany z niskim do pośredniego ryzykiem transmisji. Indeks mitotyczny powinien być oznaczony, jednak istnieje nikła szansa na wynik przed wszczepieniem narządów. GIST >2cm i innej lokalizacji oraz podwyższonym indeksem mitotycznym stanowią wysokie ryzyko transmisji.
GIST w wywiadzie chorobowym u dawcy GIST < 2cm w żołądku lub dwunastnicy z indeksem mitotycznym <5%, może być akceptowany z niskim do pośredniego ryzykiem transmisji, a nawet minimalnym ryzykiem w zależności od terapii, okresu obserwacji od leczenia bez nawrotu. 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 ze stanowiskiem EDQM Council of Europe 2016

Rak tarczycy (Thyroid cancer, TC)

Rekomendacje są oparte na charakterystyce nowotworu zależnej od jego budowy histologicznej *(follicular vs papilary)* oraz *staging/grading*. Nie udokumentowano przeniesienia nowotworu od dawcy z rakiem tarczycy.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

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 pomiędzy 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. Jednak doszczętność terapii i wystarczający okres obserwacji powinien być zapewniony. Nie ma rekomendacji dla raka rdzeniastego i anaplastycznego, ale w związku z ich agresywną charakterystyką, jeśli w ogóle, ewentualna akceptacja ze szczególną ostrożnością po wieloletnim okresie remisji bez nawrotu po radykalnym leczeniu.

Stanowisko GR PTT

Dotyczące TC brodawkowatego i pęcherzykowatego są zgodne z EDQM Council of Europe 2016. TC rdzeniasty i anaplastyczny stanowią nieakceptowane ryzyko donacji.

Nowotwory jamy ustnej i gardła (Oropharyngeal cancers, OPhC)

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

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 *staging i grading*, rodzaju terapii i czasu całkowitej remisji ryzyko 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 piorunującym przebiegiem choroby nowotworowej zakończonej zgonem oraz jeden przypadek potencjalnego dawcy z OvC leczonego 10 lat wcześniej, kiedy to w czasie pobierania narządów stwierdzono nawrót nowotworu w miednicy mniejszej.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

OvC 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 *staging i grading*, 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 (Uterus cancer, UC), Nowotwór szyjki macicy (Uterine cervix cancer (UCC)

Za wyjątkiem *cervical dysplasia/carcinoma in situ*, które nie stanowią ryzyka transmisji, nie ma danych dotyczących transmisji UC i UCC.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

UC, UCC zdiagnozowany w trakcie pobierania narządów do przeszczepienia Obecność raka inwazyjnego stanowi nieakceptowane ryzyko.
UC, UCC w wywiadzie chorobowym u dawcy Po trwającej > 5-10lat całkowitej remisji, ryzyko transmisji zależy od prawdopodobieństwa wyleczenia i powinno być oceniane indywidualnie przed akceptacją potencjalnego dawcy.

Stanowisko GR PTT

UC i UCC stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia. Stanowisko dotyczące raka *in situ* UCC podano poniżej (podrozdział Nowotwór in situ i pancreatic intraepithelial neoplasia).

Nowotwór pęcherza moczowego (Urinany bladder cancer, UBC)

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

UBC zdiagnozowany w trakcie kwalifikacji dawcy i narządów do przeszczepienia Non-muscle-invasive carcinoma *in situ* pęcherza moczowego (pTis, *high grade flat tumour*) i nieinwazyjny papillary *carcinoma* (pTa, *low grade*) są uznawane za minimalne ryzyko transmisji, jednak transplantacja nerek od takich dawców stanowi większe ryzyko z powodu wieloogniskowego charakteru zmian i większego ryzyka raka miedniczki nerkowej.
UBC w wywiadzie chorobowym u dawcy *Non-muscle-invasive carcinoma in situ* pęcherza moczowego (pTis, *high grade flat tumour*) i nieinwazyjny papillary *carcinoma* (pTa, *low grade*) są uznawane za minimalne ryzyko transmisji, jednak transplantacja nerek od takich dawców stanowi większe ryzyko z powodu wieloogniskowego charakteru zmian i większego ryzyka raka miedniczki nerkowej.

Stanowisko GR PTT

pTis (*high grade flat tumour*) i nieinwazyjny pTa *papillary carcinoma* (pTa, *low grade*) jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki, ale stanowi minimalne ryzyko transplantacji innych narządów. Wyższe stopnie stopniem klinicznego zaawansowania UBC stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Kosmówczak (Choriocarcinoma, ChC)

Kosmówczak ma wysoki (93%) wskaźnik przeniesienia i wysoki (64%) wskaźnik śmiertelności w przypadku przeniesienia nowotworu do biorcy. W przypadku podejrzenia ChC (nieregularne miesiączki, krwawienie mózgowe u kobiety bez czynników ryzyka) konieczne jest oznaczenia ßHCG w moczu lub krwi. ChC w wywiadzie lub w czasie pobrania stanowi nieakceptowane ryzyko dla dawstwa narządów.

Stanowisko GR PTT

Zgodne z EDQM Council of Europe 2016.

Mięsaki (Sarcomas, S)

Mięsaki są grupą agresywnych nowotworów z dużym potencjałem do nawrotów i dawania przerzutów. Udokumentowane przypadki transmisji nowotworu zakończyły się zgonem biorcy.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

S zdiagnozowany w trakcie pobierania narządów do przeszczepienia S w każdym stadium zaawansowania stanowi nieakceptowane ryzyko.
S w wywiadzie chorobowym u dawcy W związku z agresywnym charakterem S w większości stanowi nieakceptowane ryzyko. Po radykalnym leczeniu i remisji > 5lat S nadal stanowi wysokie ryzyko transmisji.

Stanowisko GR PTT

S stwierdzony w trakcie kwalifikacji lub w przeszłości stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Guzy neuroendokrynne (Neuroendocrine tumors, NET)

W zaleceniach EDQM Council of Europe 2016 uwzględniono *high grade neuroendocrine carcinoma* (NEC), *low grade* (NET), pheochromocytoma (PCC) i paraganglioma (PGL). NEC i NET występują najczęściej w jelicie, płucu i trzustce, ale można je znaleźć wszędzie. Opisano śmiertelne w skutkach transmisje NEC. W przypadku stwierdzenia NEC zalecane jest wyszczepienie narządów i natychmiastowe retransplantacje lub tylko usuniecie nerki przeszczepionej. Nie opisano transmisji NET. Około 10% PCC i 15-35% PGL przebiega w formie złośliwej. PCC i PGL są guzami wydzielającymi katecholaminy. Kryterium złośliwości jest pojawienie się przerzutów. Późne przerzuty mogą pojawić się nawet 20 lat po usunięciu guza pierwotnego. Wyjątkowo trudno jest ocenić potencjał guza, gdy jest on rozpoznawany w czasie pobierania narządów. W 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 rocznej obserwacji bez cech przeniesienia nowotworu. Opisano 1 przypadek transmisji PGL.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe 2016 jest następujące:

Neuroendokrynny guz zdiagnozowany w czasie pobierania narządów NEC nieakceptowane ryzyko. Inne guzy brak danych do zaleceń.
Neuroendokrynny guz w wywiadzie chorobowym u dawcy Wywiad NET i trwająca ponad 5-10 lat remisja stanowią wysokie ryzyko, ewentualnie do rozważenia w stanach zagrożenia życia biorcy. Inne guzy brak danych do zaleceń.

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% śmiertelność u biorców, którzy otrzymali narząd od dawcy z MM. Ponad 60% przypadków przeniesienia MM opisano w sytuacji, gdy nie rozpoznano MM u dawcy przed pobraniem i przeszczepieniem. Ten rodzaj nowotworu może nawracać nawet po wielu latach przeżycia „wolnego od nowotworu". Zmiana typy *lentigo maligna, jako in situ* MM powinna być różnicowana z MM. W czasie kwalifikacji dawcy w przypadku stwierdzenia podejrzanej 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. Ponadto powiększanie się znamienia, zmiana jego kształtu i zabarwienia, obecność stanu zapalnego, sączenia bądź krwawienia również zwiększają prawdopodobieństwo MM. Podejrzenia MM bez możliwości wykluczenia badaniem histopatologicznym dyskwalifikuje dawcę.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe 2016 jest następujące:

MM zdiagnozowany w czasie pobierania narządów Dawcy nieakceptowanego ryzyka.
MM w wywiadzie chorobowym u dawcy Dawca wysokiego ryzyka transmisji nowotworu. Zalecenie SaBTO/UK - MM powierzchowny, grubość <1.5mm, po leczeniu radykalnym i > 5 lat remisji bez nawrotu stanowi niskie ryzyko transmisji.

Stanowisko GR PTT

MM stwierdzony w trakcie kwalifikacji dawcy oraz w wywiadzie stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Nowotwory skóry niebędące czerniakiem *(Non-melanoma skin cancers)*

Rak podstawnokomórkowy skóry (*basal cell carcinoma*, BCC), zazwyczaj nie daje przerzutów. Rak płaskonabłonkowy skóry (*squamous cell carcinoma*, SCC) daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Chirurgiczne wycięcie SCC do 3 cm średnicy daje 90% wyleczeń. 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 zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

Nowotwory skóry niebędące czerniakiem zdiagnozowane w czasie pobierania narządów BCC i SCC są uznawane za minimalne ryzyko. Mięsak Kaposiego, Merkel cell carcinoma i mięsaki skóry ryzyko nieakceptowane.
Nowotwory skóry niebędące czerniakiem zdiagnozowane w wywiadzie BCC i SCC są uznawane za minimalne ryzyko. Mięsak Kaposiego, Merkel cell carcinoma i mięsaki skóry ryzyko nieakceptowane.

Stanowisko GR PTT

Zgodne z EDQM Council of Europe 2016. Ponadto w przypadku SCC stwierdzonego w trakcie kwalifikacji dawcy oraz w wywiadzie warunkiem kwalifikacji jest wykluczenie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Nowotwór in situ i pancreatic intraepithelial neoplasia *(PanIN)*

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 przekształcić się w formę inwazyjną w miarę upływu czasu.

PanIN jest nieinwazyjnym prekursorem pancreatic carcinoma.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

Nowotwór in situ i PanIN zdiagnozowany w czasie pobierania narządów Wiele nowotworów *in situ* np. rak szyjki macicy, jelita grubego, piersi (tylko *low grade*), rak skóry niebędący czerniakiem, strun głosowych i potwierdzony PanIN moga być uznane za minimalne ryzyko. Transplantacja trzustki z PanIN nie jest rekomendowana w przeciwieństwie do transplantacji innych narządów. *Non-muscle-invasive carcinoma in situ* pęcherza moczowego (*pTis, high grade flat tumour*) i nie inwazyjny papillary *carcinoma* (pTa, low grade) są uznawane za minimalne ryzyko transmisji, jednak transplantacja nerek od takich dawców stanowi większe ryzyko z powodu wieloogniskowego charakteru zmian i większego ryzyka raka miedniczki nerkowej.

Rak piersi *in situ* (*high grade*), rak płuca *in situ* i melanoma/lentigo maligna *in situ* są uznawane za ryzyko niskie do pośredniego.
Nowotwór in situ i PanIN w wywiadzie chorobowym u dawcy Wiele nowotworów *in situ* - np. szyjki macicy, jelita grubego, piersi (tylko *low grade*), rak skóry niebędący czerniakiem, strun głosowych i PanIN może być uznanych z minimalne ryzyko. Transplantacja trzustki od chorego z z PanIN w wywiadzie budzi wątpliwości. *Non-muscle-invasive carcinoma in situ* pęcherza moczowego (pTis, *high grade flat tumour*) i nie inwazyjny papillary *carcinoma* (pTa, *low grade*) są uznawane za minimalne ryzyko transmisji, jednak transplantacja nerek od takich dawców stanowi większe ryzyko z powodu wieloogniskowego charakteru zmian i większego ryzyka raka miedniczki nerkowej. Rak piersi *in situ* (*high grade*), rak płuca *in situ* i melanoma/lentigo maligna *in situ* są uznawane za ryzyko niskie do pośredniego.

Stanowisko GR PTT

Narządy mogą być przeszczepione w przypadku następujących nowotworów *in situ:* szyjki macicy, skóry niebędący czerniakiem i strun głosowych. Stwierdzenie pTis i pTa raka brodawkowatego pęcherza moczowego jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki. Stwierdzenie PanIN jest przeciwwskazaniem do transplantacji trzustki. W pozostałych wymienionych w tabeli przypadkach (rak piersi, rak jelita grubego, rak płuca, melanoma) pobranie narządów stanowi pośrednie ryzyko i transplantacja wybranych narządów tylko w przypadku zagrożenia życia biorcy.

Nowotwory układu krwiotwórczego: Białaczka/Chłoniak/szpiczak plazmocytowy / monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu (Leukaemia/Lymphoma/ plasmocytoma/monoclonal gammapathies of undetermined significance, Leu/Lim/Pla/MGUS)

Istnieją opisy przeniesienia Lim i Leu w czasie transplantacji. Opisano przeniesienie Pla podczas transplantacji wątroby.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

Lim/Leu/Pla zdiagnozowany w czasie pobierania narządów Lim/Leu/Pla **stanowią** nieakceptowane ryzyko
Lim/Leu/Pla w wywiadzie chorobowym u dawcy Aktywne Lim/Leu/Pla stanowią nieakceptowane ryzyko dla dawstwa narządów. Leczona Lim i Leu po udokumentowanym czasie remisji 5-10lat mogą być rozważani jako potencjalni dawcy z uwzględnieniem wysokiego ryzyka przeniesienia.

Stanowisko GR PTT

Lim/Leu/Pla stanowią nieakceptowane ryzyko dla dawstwa narządów.

Gammapatię monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (monoclonal gammapathy of undermined significance, MGUS) należy mieć na uwadze u dawców w podeszłym wieku. Około 1% przypadków MGUS w ciągu roku ulega progresji do szpiczaka plazmocytowego lub pokrewnych schorzeń. Wskaźnikiem złośliwej progresji jest wyjściowy poziom monoklonalnego białka wynoszący 15 g/L. Pomocnymi badaniami w przypadkach podejrzanych są elektroforeza białek i mielogram.

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPNs)

MPNs są chorobami przewlekłymi, spowodowanymi dysregulacją *multipotent hematopoietic stem cells*. Trzy najczęstsze prezentacje to: polycythaemia vera: wszystkie linie komórkowe zwiększone; *esential thrombocythemia*: zwiększona liczba płytek; *chronic myeloid leukaemia*: zwiększona liczba leukocytów (granulocytów) i płytek. MPNs mogą ulec przekształceniu do ostrej białaczki szpikowej lub do mielofibrozy. Większość MPNs jest leczonych objawowo. Całkowite wyleczenie nie jest możliwe, dlatego stanowią nieakceptowane ryzyko transmisji w czasie transplantacji.

Stanowisko GR PTT

MPNs stanowi nieakceptowanego ryzyko donacji narządów.

Guzy centralnego układ nerwowego (Central nervous system tumors, CNS)

Guzy CNS stanowią 3-4% przyczyn śmierci mózgu u dawców narządów. Od 0.4 do 2.3% guzów CNS daje przerzuty poza mózg najczęściej do płuc, opłucnej, węzłów chłonnych, kości, wątroby, śródpiersia i otrzewnej. W serii 116 przypadków pozaczaszkowych przerzutów nowotworów układu CNS guzami mającymi predyspozycje do tworzenia przerzutów były: glioblastoma mutiforme (41.4%), medulloblastoma (28.7%), ependymoma (16.4%), astrocytoma (10.3%) i oligodendroglioma (5.3%). Czynnikami ryzyka pozamózgowego szerzenia się guzów mózgu są:

- określone histologiczne typy i wysoki stopień złośliwości
- obwodowe umiejscowienie
- obecność zastawki komorowo-przedsionkowej, komorowo-otrzewnowej
- kraniotomia w wywiadzie (wszelkie zabiegi diagnostyczne i lecznicze na tkance mózgowej)
- wywiad wewnątrzczaszkowej chemioterapii lub radioterapii
- długi czas trwania choroby i przeżycia po leczeniu chirurgicznym

Jednak są przykłady rozsiewu nowotworu bez wcześniejszej interwencji (około 10% przypadków).

Opisano przypadki przeniesienia *high-grade* nowotworów CNS zarówno z czynnikami ryzyka pozaczaszkowej ekspansji (wyżej wymienione) jaki bez tych czynników.
Na podstawie dostępnych danych zaproponowano jakościową 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:

WHO *Grade I i II tumors* Grade I - guzy o małym potencjale do progresji; możliwość wyleczenia po usunięciu chirurgicznym Grade II - guzy naciekające, pomimo małej aktywności proliferacyjnej często nawracają; niektóre ulegają progresji do wyższych stopni zawansowania (niższych stopni zróżnicowania) np. *low grade diffuse astrocytoma do anaplastic astrocytoma*	minimalne ryzyko przeniesienia
WHO *Grade III tumors* Grade III - histologiczne cechy złośliwości (atypia, wysoki indeks mitotyczny), często wymagają uzupełniającego leczenia radioterapią i chemioterapią. **Bez czynników ryzyka pozaczaszkowej ekspansji nowotworu** *(interwencja chirurgiczna,* obecność zastawki*,* wewnątrzczaszkowa chemo-/radioterapia*)*	niskie do pośredniego ryzyko przeniesienia
WHO *Grade III tumors* **Z pojedynczym czynnikiem ryzyka pozaczaszkowej ekspansji nowotworu**	wysokie ryzyko przeniesienia
WHO *Grade IV tumors* Grade IV - cytologicznie złośliwy, klinicznie szybki wzrost i pooperacyjny szybki nawrót, bardzo złe rokowanie oraz naciekanie tkanek otaczających *(cranio-spinal dissemination)*	pośrednie do wysokiego ryzyko przeniesienia pobranie wyjątkowo do rozważenia w sytuacji ratowania życia biorcy po uzyskaniu jego świadomej zgody w przypadku niestwierdzenia czynników ryzyka ekspansji nowotworu
Chłoniak CUN	nieakceptowane ryzyko przeniesienia

Stanowisko GR PTT

Zgodne z EDQM Council of Europe 2016.

W Tabeli 5 przedstawiono nowotwory mózgu u potencjalnego dawcy (WHO *Grade III*), które nie wykluczają pobrania narządów i ich przeszczepienia pod warunkiem nieobecności czynników ryzyka transmisji nowotworu.

Tabela 5. Nowotwory mózgu (WHO *Grade III*) u potencjalnego dawcy, które nie wykluczają pobrania narządów i ich przeszczepienia pod warunkiem nieobecności czynników ryzyka transmisji nowotworu

Guzy z tkanki neuroepitelialnej anaplastic astrocytoma WHO *Grade III* anaplastic oligodendroglioma WHO *Grade III* anaplastic oligoastrocytoma WHO *Grade III* anaplastic ependymoma WHO *Grade III*
Guzy opon mózgowych papillary meningioma WHO *Grade III* rhabdoid meningioma WHO *Grade III* anaplastic meningioma WHO *Grade III*

Stanowisko GR PTT

Dawca z wymienionym w Tabeli 5 guzami CNS może być akceptowany z zastrzeżeniem przestrzegania zasad opisanych w zaleceniach.

Tabela 6. Nowotwory mózgu (WHO *Grade I-II*) u potencjalnego dawcy, które nie wykluczają pobrania narządów i ich przeszczepienia standardowemu biorcy

Guzy z tkanki nerwowo-nabłonkowej
Guzy gwiaździakowate diffuse astrocytomas (gwiaździaki rozlane: fibrillary, protoplasmatic, gemistocytic) WHO *Grade II* pilocytic astocytoma (gwiaździak włosowatokomórkowy) WHO *Grade I* pleomorphic xanthoastrocytoma (żółtogwiaździak pleomorficzny) WHO *Grade II* subependymal astrocytoma (podwyściółkowy gwiaździak) WHO *Grade I*
Skąpodrzewiaki *low grade* oligodendroglioma (wysokozróżnicowany skąpodrzewiak) WHO *Grade I*
Mieszane glejaki *low grade* oligoastrocytoma (wysokozróżnicowany skąpogwiaździak) WHO Grade II
Wyściółczaki subependymoma (podwyściółczak) WHO *Grade I*

myxopapillary ependymoma (śluzakowobrodawkowaty wyściółczak) WHO *Grade I* low grade ependymoma (wysokozróżnicowany wyściółczak) WHO *Grade II*
Guzy splotu naczyniówkowego choroid plexus papilloma (brodawczak splotu naczyniówkowego) WHO *Grade I*
Neuronalne i mieszane neuronalne guzy glejowe gangliocytoma (zwojak móżdżku dysplastyczny) WHO *Grade I* ganglioglioma (zwojakoglejak) WHO *Grade II* desmoplastic infantile astrocytoma WHO *Grade I* dysembrioplastic neuro-epithelial tumour WHO *Grade I* central neurocytoma (ośrodkowy nerwiak) WHO *Grade II* liponeurocytoma (tłuszczakonerwiak) WHO *Grade II*
Guzy z miąższu szyszynki pineocytoma (szyszyniak) WHO *Grade II*
Guzy wywodzące się z gleju niepewnego pochodzenia third ventricle chordoid glioma WHO *Grade II*
Guzy nerwów obwodowych Schwannoma (nerwiak osłonkowy) WHO *Grade I* neurofibroma (nerwiakowłókniak) WHO *Grade I*
Guzy opon mózgowych meningioma (oponiak) WHO *Grade I* atypical meningioma WHO *Grade II* clear cell meningioma WHO *Grade II* chordoid meningioma WHO *Grade II*
Inne craniopharyngioma (czaszkogardlak) WHO *Grade I* hemangioblastoma WHO *Grade I* mature teratoma (dojrzały potworniak) WHO *Grade I*

Stanowisko GR PTT

Dawca z wymienionym w Tabeli 6 guzami CNS może być akceptowany z zastrzeżeniem przestrzegania zasad opisanych przy omawianiu poszczególnych nowotworów.

W Tabeli 7 przedstawiono rodzaje guzów mózgu, przy rozpoznaniu, których pobranie narządów i przeszczepienie standardowemu biorcy jest przeciwwskazane.

Tabela 7. Nowotwory mózgu u potencjalnego dawcy (WHO *Grade III-IV*), które wykluczają pobranie narządów i przeszczepienie standardowemu biorcy

1. Guzy z tkanki neuroepitelialnej *glioblastoma multiforme (glejak wielopostaciowy)* WHO *Grade IV* *choroid plexus carcinoma (rak splotu naczyniówkowego)* WHO *Grade III-IV* *pineocytoma i pineoblastoma (złośliwe guzy szyszynki) WHO Grade III-IV* *astroblastoma (gwiaździak zarodkowy)* WHO *Grade IV* *gliomatosis cerebri (glejakowatość nózgu)* WHO *Grade IV*
2. Guzy embrionalne *medulloblastoma (rdzeniak)* WHO *Grade IV* *primitivel neuro-ectodermic tumour (prymitywny guz neuroektodermalny)* WHO *Grade IV* *medulloepithelioma (nabłoniak rdzeniakowy)* WHO *Grade IV* *neuroblastoma (nerwiak zarodkowy)* WHO *Grade IV* *ganglioneuroblastoma (nerwiak zwojokomórkowy zarodkowy)* WHO *Grade IV* *ependymoblastoma (wyściółczak zarodkowy)* WHO *Grade IV* *atypic teratoma (atypowy potworniak)/rhabdomyosarcoma WHO Grade IV*
3. Guzy zarodkowe *germinoma (guz zarodkowy)* WHO *Grade IV* *embrional carcinoma (rak embrionalny)* WHO *Grade IV* *Yolk sac tumour (rak zarodkowy typu dziecięcego)* WHO *Grade IV* *choriocarcinoma (kosmówczak)* WHO *Grade IV* *immature teratoma (niedojrzały potworniak) WHO Grade IV* *teratoma with malignant transformation (potworniak ze złośliwą przemianą) WHO Grade IV*
4. Inne *malignant peripheral nerve sheath tumour (złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych)* WHO *Grade IV* *hemangiopericytoma (obłoniak)* WHO *Grade III i IV* *intra-cranial sarcomas (wewnątrzmózgowe mięsaki) (liposarcoma, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma, angiosarcoma)* WHO *Grade IV* *hematologic tumours primary cerebral (lymphoma, plasmocytoma, granulocytic sarcoma)* WHO *Grade IV*

Stanowisko GR PTT

Dawca z wymienionym w Tabeli 7 guzami CNS jest uznawany za nieakceptowanego ryzyka przeniesienia nowotworu.

Przegląd niektórych guzów centralnego układu nerwowego

Rdzeniaki (*Medulloblastomas*, MB)

Rdzeniak należy do najczęstszych nowotworów CNS dających przerzuty poza mózg (7% przypadków), a w przypadku zastawek komorowo-przedsionkowych/otrzewnowych ryzyko przerzutów wzrasta do 20%. Przerzuty zlokalizowane są najczęściej w: kościach, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, rzadziej płucach, opłucnej, wątrobie i gruczole piersiowym. Opisano przypadki przeniesienia MB w czasie transplantacji narządów.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

MB należy do nowotworów CNS u dzieci najczęściej dających przerzuty poza CNS MB WHO grade IV uznaje się za pośrednie do wysokiego ryzyka przeniesienia w zależności od międzynarodowych zaleceń. Ryzyko rośnie wraz z obecnością wcześniej wymienianych czynników ryzyka.
Pobranie i przeszczepienie tylko w sytuacji ratowania życia biorcy. W tych sytuacjach pobranie od dawcy bez dodatkowych czynników ryzyka rozsiewu guza.

Stanowisko GR PTT

MB jest nowotworem nieakceptowanego ryzyka przeniesienia.

Glejaki (*Gliomas)*

Glejaki (*astrocytoma, oligodendroglioma, ependymoma*) (ogółem 43% nowotworów mózgu, ale równocześnie spośród nich rekrutuje się 80% wszystkich złośliwych guzów mózgu; połowa glejaków (54%) to *glioblastoma*)

Przerzuty glejaków poza obręb czaszki zdarzają się w 0.4-2.3%, głównie do płuc, opłucnej, węzłów chłonnych i wątroby.

Gwiaździaki (astrocytomas) stanowią 8% guzów mózgu i 22% wszystkich glejaków. Gwiaździaki dzielą się na: złośliwe gwiaździaki (*malignant astrocytomas*) - anaplastic astrocytoma *Grade III* (gwiaździak anaplastyczny), *glioblastoma multiforme Grade IV* (glejak wielopostaciowy) oraz niższego stopnia gwiaździaki (low grade) - *pilocytic astrocytoma Grade I* (gwiaździak włosowatokomórkowy) i *diffuse astrocytomas Grade II* (gwiaździaki rozlane: *fibrillary, protoplasmatic, gemistocytic*). Stanowią one odpowiednio 50% i 20% wszystkich wewnątrzczaszkowych glejaków.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 dotyczące gwiaździaków niższego stopnia złośliwości: *pilocytic astrocytoma Grade I (*gwiaździak włosowatokomórkowy) i **diffuse astrocytomas Grade II** jest następujące:

Dawcy z *pilocytic astrocytoma Grade I* (gwiaździak włosowatokomórkowy) 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). Dokładne badanie histologiczne musi być wykonane celem wykrycia obszarów o większej złośliwości. Guzy te mają tendencję do nawrotów w wyższym stopniu złośliwości, dlatego ocena histologiczna musi być wykonana w przypadku guza nawrotowego. Jeżeli stwierdza się obszary większej złośliwości lub guz jest bardzo inwazyjny miejscowo to należy go uznać za wysokiego ryzyka przeniesienia. Jeśli guz koegzystuje z obszarami o większej złośliwości lub jest lokalnie inwazyjny to nie może być uznany za guz o niskiej złośliwości histologicznej.

Stanowisko GR PTT

Jest zgodne z EDQM Council of Europe 2016.

Około 80% złośliwych glejaków stanowi glioblastoma multiforme (*WHO grade IV*), który jest najbardziej niezróżnicowanym typem guza CUN u dorosłych. Innym złośliwym gwiaździakiem jest *anaplastic astrocytoma* (*WHO grade III*). Przerzuty *glioblastoma multiforme i anaplastic astrocytoma* poza CUV zdarzają się również w przypadku braku interwencji chirurgicznej. Najczęściej do kości (żebra), wątroby, płuc i szyjnych węzłów chłonnych. Udokumentowano przeniesienie tych nowotworów w czasie transplantacji narządów.

Duże krwawienie mózgowe może być pierwszym objawem *glioblastoma multiforme.*

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 dotyczące gwiaździaków wyższego stopnia złośliwości jest następujące:

Anaplastic astrocytoma Grade III (gwiaździak anaplastyczny), *glioblastoma multiforme Grade IV* (glejak wielopostaciowy) Przerzuty poza CNS są rzadkie, ale opisywane. Częściej występują u chorych po interwencji chirurgicznej i z zastawkami komorowo-otrzewnowymi/-przedsionkowymi. Potencjalni dawcy z *anaplastic astrocytoma Grade III* mogą być akceptowani. Ryzyko oceniane jest jako niskie do umiarkowanego przy braku czynników ryzyka. Potencjalni dawcy z *glioblastoma multiforme Grade IV* uznawani są za pośrednie do wysokiego ryzyka przeniesienia w zależności od krajowych zaleceń. Ryzyko staje się wysokie przy obecności czynników ryzyka.

Stanowisko GR PTT

Anaplastic astrocytoma Grade III (gwiaździak anaplastyczny), *glioblastoma multiforme Grade IV* (glejak wielopostaciowy) stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Skąpodrzewiaki Oligodendrogliomas (5% wszystkich guzów mózgu)

Są 2 główne typy w zależności od histologicznej złośliwości: l*ow grade oligodendrogliomas (WHO Grade II)* i *anaplastic oligodendrogliomas (WHO* Grade *III).* Te pierwsze są bogato unaczynione i często uwapnione, w wielu przypadkach objawiają się w postaci spontanicznego krwawienia. Niektóre *low grade oligodendrogliomas* mogą ulegać progresji do złośliwych skąpodrzwiaków. *Anaplastic oligodendrogliomas* są bardzo agresywnymi guzami zachowującymi się jak *glioblastoma multiforme* i mogą dawać przerzuty poza obręb czaszki. Dotychczas nie opisano przeniesienia *anaplastic oligodendrogliomas* w czasie transplantacji narządów.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe 2016 Guide dotyczące skąpodrzewiaków jest następujące:

Low degree oligodendrogliomas (WHO *Grade II*) stanowią niskie ryzyko przeniesienia.
Anaplastic oligodendrogliomas (WHO *Grade III*) bez żadnego 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

A*naplastic oligodendroglioma* stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Wyściółczak (Ependymoma)

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 2016 dotyczące wyściółczaków jest następujące:

Ryzyko transmisji nowotworu zależy od histopatologicznego zaawansowanie: *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, szant, chemio/radioterapia).

Stanowisko GR PTT

A*naplastic ependymoma* stanowi nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Oponiaki (Meningiomas)

Wyróżnia się łagodne, atypowe, anaplatyczne i złośliwe oponiaki (*benign, atypical, anaplatic, malignant meningiomas*). Stanowią 20% wszystkich guzów CUN. Przerzuty łagodnych oponiaków poza obręb CUN zdarzają się bardzo rzadko. Anaplastyczne i złośliwe oponiaki mają przebieg złośliwy przejawiający się nawrotami i ekspansją poza obręb czaszki (płuca, kości, wątroba). Opisano przypadki transmisji w czasie transplantacji.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 dotyczące oponiaków jest następujące:

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 II)* mogą szerzyć się poza obręb CUN. Stanowią niskie do pośredniego ryzyko przeniesienia nowotworu w przypadku gdy nie występują czynniki ryzyka ekspansji poza CUN. W przypadku obecności któregoś z czynników ryzyka, anaplastyczne i złośliwe oponiaki stanowią wysokie ryzyko przeniesienia nowotworu.

Stanowisko GR PTT

Anaplastic meningioma i malignant meningioma stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Guzy splotu naczyniówkowego *(Choroid plexus tumors)*

Wyróżnia się łagodne *choroid plexus papilomas* oraz *choroid plexus carcinomas (WHO Grade III*), które dają przerzuty poza CUN. Nie opisano przeniesienia tego typu guzów w czasie transplantacji.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

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

C*horoid plexus carcinomas* stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia. Obecność czynników ryzyka niezależnie od typu guza (*papilomas/carcinomas*) stanowi nieakceptowane ryzyko transplantacji.

Szyszyniaki (Pineacytomas, Pineoblastomas)

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

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

Pineocytomas (WHO *Grade I)* stanowią minimalne ryzyko przeniesienia. *Pineoblastomas* (WHO *Grade IV)* stanowią pośredniego do wysokiego ryzyko przeniesienia. Guzy parenchymalne o nieokreślonym zróżnicowaniu (WHO *Grade II i III)* jeśli nie można określić ich zróżnicowania powinny być traktowane jak WHO *Grade III* o ile nie stwierdza się czynników ryzyka. Ryzyko transmisji wzrasta do wysokiego przy obecności któregokolwiek z czynników ryzyka.

Stanowisko GR PTT

Jedynie guzy z minimalnym ryzykiem transmisji mogą być akceptowane.

Złośliwe guzy mezenchymalne: wewnątrzczaszkowe mięsaki, oponowe mięsaki i obłoniak (Malignnat mesenchymal tumors: intracranial sarcomas, meningeal sarcomas and hemangiopericitomas)

Wymienione guzy są bardzo złośliwe, mają skłonność do nawrotów, często dają odległe przerzuty.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

Narządy od potencjalnych dawców z mięsakami CNS (*WHO Grade IV)* oraz obłoniakami (WHO *Grade IV*) stanowią pośrednie do wysokiego ryzyko przeniesienia nowotworu. Dawcy z anaplastycznymi obłoniakami (WHO *Grade III*) bez żadnych czynników ryzyka stanowię niskie do pośredniego ryzyko przeniesienia nowotworu. Dawcy z obłoniakami (WHO *Grade II)* bez żadnych czynników ryzyka stanowię minimalne ryzyko przeniesienia nowotworu. Ryzyko transplantacji od dawców z mięsakami CUN oraz obłoniakami wszelkiego typu wzrasta w obecności czynnika ryzyka ekspansji guza poza CUN.

Stanowisko GR PTT

Mięsaki CUN oraz obłoniaki wszelkiego typu stanowią nieakceptowane ryzyko przeniesienia.

Guzy z komórek zarodkowych *(Germ cell tumors)*

Do guzów zarodkowych zalicza się: zarodczaki (*germinomas), dojrzałe* i niedojrzałe potworniaki *(mature and immature teratomas),* potworniaki z przemianą złośliwą *(teratocarcinomas),* kosmówczak *(choriocarcinoma) i* raki zarodkowe (*embrional carcinomas)*. Wewnątrzczaszkowe zarodczaki najczęściej występują w okolicy szyszynki. Są to guzy złośliwe, naciekające i rozprzestrzeniające się poza obręb czaszki. Tworzeniu przerzutów sprzyjają wcześniejsze kraniotomie, radioterapia, oraz zastawki komorowo-otrzewnowe. W przypadku powyższych guzów wzrasta poziom ßHCG, alfatetoproteiny (AFP) i *placental alkalic phosphatase* (PLAP) w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy. Pozagonadalny kosmówczak jest typem potworniaka, który również występuje w okolicy szyszynki. Jest to bardzo złośliwy guz z tendencją do rozprzestrzeniania się na struktury otaczające. Przerzuty były obserwowane, szczególnie do płuc.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe Guide 2016 jest następujące:

Narządy od potencjalnych dawców z dojrzałymi potworniakami CNS stanowią minimalne ryzyko transplantacji. Narządy od dawców z innymi guzami CNS z komórek zarodkowych są uznawane jako pośrednie do wysokiego ryzyko transplantacji. Ryzyko dalej wzrasta wraz z czynnikami ryzyka ekspansji guza poza CUN.

Stanowisko GR PTT

Jedynie dawcy z dojrzałymi potworniakami stanowią minimalne ryzyko, pozostałe typy guzów zarodkowych stanowią ryzyko nieakceptowalne.

Struniaki *(Chordomas)*

Struniaki są agresywnymi guzami, które dają odległe przerzuty.

Stanowisko zawarte w EDQM Council of Europe 2016 jest następujące:

Struniaki stanowią wysokie ryzyko dla transplantacji.

Stanowisko GR PTT

Struniaki stanowią nieakceptowane ryzyko dla transplantacji.

Pierwotne chłoniaki mózgu (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 2016 jest następujące:

Pierwotne chłoniaki mózgu stanowią nieakceptowalne ryzyko transplantacji.

Stanowisko GR PTT

Jest zgodne z EDQM Council of Europe 2016

Ryzyko przeniesienia różnych typów nowotworów

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

minimalne ryzyko przeniesienia < 0.1%	BCC SCC (bez przerzutów) rak szyjki macicy *in situ* rak krtani *(vocal cord carcinoma)* rak pęcherza moczowego *(noninvasive papillary carcinoma* ToNoMo) (narządy inne niż nerki) rak tarczycy (*solitary papillary* <0.5cm), *minimally invasive follicular carcinoma* <1.0cm) usunięty pojedynczy <1.0cm *renal cell carcinoma*, dobrze zróżnicowany (Fuhrman 1-2)
niskie ryzyko przeniesienia 0.1-1%	usunięty pojedynczy renal cell carcinoma >1.0 cm ≤2.5 cm, dobrze zróżnicowany (Fuhrman 1–2) *low grade* CNS tumor (*WHO Grade I lub II*) pierwotny CNS (*mature teratoma*) rak tarczycy (*solitary papillary thyroid carcinoma,* 0.5–2.0 cm, *minimally invasive follicular thyroid carcinoma*, 1.0–2.0 cm) nowotwory (*non*-CNS) leczone z >99% prawdopodobieństwem wyleczenia i z co najmniej 5 letnim okresem obserwacji
pośrednie ryzyko przeniesienia 1-10%	rak piersi (*breast cancer stage* 0 *i.e. carcinoma in situ*) rak jelita grubego (*colon carcinoma* stage 0 *i.e. carcinoma in situ*) usunięty pojedynczy *renal cell carcinoma* T1b (4–7 cm) dobrze zróżnicowany (Fuhrman 1–2) stage I nowotwory (*non*-CNS) leczone z 90-99% prawdopodobieństwem wyleczenia i z co najmniej 5 letnim okresem obserwacji
wysokie ryzyko przeniesienia >10%	czerniak rak piersi (*breast carcinoma* >stage 0 (proces aktywny nowotwór) rak jelita grubego (*colon carcinoma* >stage 0 (proces aktywny nowotwór) kosmówczak (*choriocarcinoma*) guzy CNS (każdy z zastawkami, leczone chirurgicznie, napromienianiem, z przerzutami poza CNS, po powikłanych biopsjach) guzy CNS WHO *Grade III lub IV* białaczki, chłoniaki wywiad: czerniaka, białaczki, chłoniaka, raka płuca (*small cell),* guza neuroendokrynnego każdy wywiad nowotworowy nowotworu poza CNS z 1)niewystarczającym okresem obserwacji aby przewidzieć przebieg, 2)uznawany za niewyleczony, 3)z prawdopodobieństwem wyleczenia < 90% nowotwór z przerzutami mięsak rak płuca (*stages I–IV*) rak nerki *(renal cell* carcinoma >7 cm or stage II–IV) nowotwór neuroendokrynny (*small cell/neuroendocrine carcinoma*,) każda lokalizacja aktywny niewymieniony nowotwór

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 poznanie dokładnej historii nowotworu i jego leczenia oraz uzyskanie świadomej zgody od chorego. W przypadku rozpoznania nowotworu podczas procesu kwalifikacji lub pobierania narządów konieczne jest badanie histopatologiczne określające typ guza (*grading*) oraz określenie stopnia zaawansowania klinicznego (*staging*) przed podjęciem decyzji.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS et al.Transplant tumor registry: donor related malignancies. Transplantation 2002; 74 (3): 358-62.
3. Birkeland SA, 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.
4. Moench K, Schnitzbauer A, Breidenbach T et al.6-year-survey of organ donors with malignancies in Germany. Presented at the 24th International Congress of The Transplantation Society. Berlin, Germany, 2012.
5. Desai R, Collett D, Watson CJ et al. Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. Transplantation 2012; 94(12): 1200-7.
6. 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.
7. Garrido G, Matesanz R. The Spanish National Transplant Organization (ONT) tumor registry. Transplantation, 2008; 85 (Suppl 8): S61-3.
8. Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation, 6th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM), Council of Europe 2016
9. Stanowisko Poltransplantu w sprawie oznaczania markerów nowotworowych. http://www.poltransplant.org.pl/informacje.html
10. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/type=summary-of-changes
11. Nalesnik MA, E. S. Woodle ES, J. M. DiMaio JM et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. American Journal of Transplantation 2011; 11: 1140.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010; 17 (6): 1471-4.