



DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LA EVALUACIÓN DEL DONANTE DE ÓRGANOS PARA PREVENIR LA TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES TUMORALES

Este documento representa la traducción al castellano del Capítulo 9 de la Guía del Consejo de Europa sobre la Calidad y la Seguridad de los Órganos Humanos destinados a Trasplante en su 8ª Edición (<https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>), relativo al riesgo de transmisión de tumores a través del trasplante de órganos. Los aspectos referentes a la valoración y selección de donantes de tejidos con patología tumoral se abordan en la Guía del Consejo de Europa sobre la Calidad y la Seguridad de los Tejidos y Células para Uso Clínico.

De detectarse alguna discrepancia entre este documento traducido y el capítulo en su versión inglesa, siempre predominará el texto original.

A pie de página, se incluyen aclaraciones para la interpretación del documento en su aplicación a la realidad española.

La coordinación de la traducción, revisión y adaptación del documento ha sido liderada por la Organización Nacional de Trasplantes, por las doctoras Mahillo B., Albalate M., y Dominguez-Gil B., con el apoyo de la Subcomisión Nacional para la Seguridad del trasplante de órganos, tejidos y células, en concreto, por los doctores Casanova D, Fondevila C., García Cosío D., Hernández D., Navarro A., Pérez Redondo M., Salvatierra A., Sánchez J.

En julio de 2023, la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud adopta este documento como guía de referencia oficial para la evaluación del donante de órganos con respecto a la transmisión de enfermedades tumorales en España.

Este documento sustituye a la versión previa adoptada en septiembre de 2019.

Julio de 2023



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN	6
2.	RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA DETECCIÓN Y LA VALORACIÓN DE PATOLOGÍA TUMORAL EN EL DONANTE	7
2.1.	HISTORIA CLÍNICA DEL DONANTE Y EXPLORACIÓN FÍSICA	7
2.2.	DETERMINACIONES DE LABORATORIO, MARCADORES TUMORALES	8
2.3.	PRUEBAS RADIOLÓGICAS Y OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN	8
2.4.	EXPLORACIÓN DEL DONANTE Y DE LOS ÓRGANOS DURANTE LA EXTRACCIÓN	9
2.5.	EXAMEN HISTOPATOLÓGICO	10
2.6.	CAMBIOS EN EL ESTADIAJE DEL CÁNCER Y EN LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	15
2.7.	RIESGO DE SEGUNDOS TUMORES Y COMPLICACIONES EN SUPERVIVIENTES A LARGO PLAZO DE UN CÁNCER PREVIO	15
3.	CONSIDERACIONES GENERALES PARA MINIMIZAR LA TRANSMISIÓN DE TUMORES.....	16
3.1.	RIESGO DE TRANSMISIÓN TUMORAL Y DATOS DE REGISTROS	16
3.2.	VALORACIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN TUMORAL.....	21
3.3.	CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES	25
4.	TUMORES DE ÓRGANOS.....	25
4.1.	TUMORES ADRENALES	26
4.2.	TUMORES APENDICULARES	27
4.3.	CARCINOMA BASOCELULAR.....	27
4.4.	CÁNCER BILIAR.....	27
4.5.	CÁNCER DE VEJIGA (NO UROTELIAL)	28
4.6.	CÁNCER DE MAMA	28
4.7.	CARCINOMA <i>IN SITU</i> Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PANCREÁTICA Y BILIAR	29
4.8.	CORIOCARCINOMA.....	30
4.9.	CÁNCER COLORRECTAL.....	31
4.10.	CÁNCER GÁSTRICO	32
4.11.	TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL	32
4.12.	CÁNCER DE HÍGADO	33
4.13.	CÁNCER DE PULMÓN	33
4.14.	MELANOMA MALIGNO.....	34
4.15.	CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA	37



4.16.	TUMORES NEUROENDOCRINOS	37
4.17.	CÁNCERES ESOFÁGICOS, GÁSTRICOS, PANCREÁTICOS, HEPÁTICOS Y BILIARES	39
4.18.	CÁNCER OROFARÍNGEO	41
4.19.	CÁNCER DE OVARIO.....	41
4.20.	CÁNCER PANCREÁTICO.....	42
4.21.	NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL PANCREÁTICA	42
4.22.	PARAGANGLIOMA	42
4.23.	FEOCROMOCITOMA	42
4.24.	CÁNCER DE PRÓSTATA	42
4.25.	CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	46
4.26.	SARCOMA	51
4.27.	CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA PIEL	51
4.28.	CÁNCER TESTICULAR	52
4.29.	CÁNCER DE TIROIDES.....	52
4.30.	CARCINOMA UROTELIAL	54
4.31.	CÁNCER DE ÚTERO Y DE CÉRVIX	55
5.	NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.....	56
5.1.	LEUCEMIA, LINFOMA, PLASMOCITOMA Y GAMMAPATIAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO	56
5.2.	NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS	57
6.	TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	59
6.1.	CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	60
6.2.	DATOS DE REGISTRO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	61
6.3.	CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	64
7.	REVISIÓN DE TUMORES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	67
7.1.	TUMORES NEUROECTODÉRMICOS	67
7.2.	OTROS TUMORES INTRACRANEALES	74
8.	TUMORES EN EL RECEPTOR CAUSADOS POR VIRUS ONCOGÉNICOS DEL DONANTE.....	78
9.	DONANTES CON PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL DESARROLLO DE TUMORES.....	83
10.	TRANSMISIÓN DE TUMORES AL RECEPTOR DE ÓRGANOS.....	85
10.1.	CARACTERÍSTICAS QUE SUGIEREN LA TRANSMISIÓN DE UN TUMOR.....	85
10.2.	MANEJO DE LOS RECEPTORES DE ÓRGANOS DE DONANTES CON TUMOR	86
10.3.	MANEJO DE LA SOSPECHA DE TRANSMISIÓN TUMORAL	87



10.4.	HISTOLOGÍA TUMORAL Y PRUEBAS GENÉTICAS EN EL DONANTE Y EL RECEPTOR	87
10.5.	PASOS A SEGUIR EN CASOS DE TRANSMISIÓN TUMORAL CONFIRMADA	88
10.6.	PERSPECTIVAS PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL REGISTRO DE DATOS.....	89
11.	CONCLUSIONES.....	89
12.	REFERENCIAS.....	91



ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Commission on Cancer

BHCG: Beta gonadotropina coriónica humana, por sus siglas en inglés

Billn: Neoplasia intraepitelial biliar

CCR: Carcinoma de células renales

CNT: Centro Nazionale de Trapianti

CTC: Células tumorales circulantes

DTAC: Disease Transmission Advisory Committee

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal, por sus siglas en inglés

HHV8 (=SKHV): Virus del herpes humano tipo 8, por sus siglas en inglés (=virus del sarcoma de Kaposi, por sus siglas en inglés)

HTLV1: Virus de la leucemia de células T humanas, por sus siglas en inglés

IDH: Isocitrato deshidrogenasa

IPITTR: Israel Penn International Transplant Tumor Registry

LMC: Leucemia mieloide crónica

MALORY: Malignancy in Organ Donors and Recipient Safety

MCPyV: Poliomavirus de células de Merkel, por sus siglas en inglés

MFP: Mielofibrosis primaria

MGUS: Gammapatía monoclonal de significado incierto, por sus siglas en inglés

NMP: Neoplasia mieloproliferativa

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OPTN: Organ Procurement Transplant Network

PanIn: Neoplasia intraepitelial pancreática, por sus siglas en inglés

PV: Policitema vera

SaBTO: Advisory Committee for the Safety of Blood, Tissues and Organs

SNC: Sistema nervioso central

TE: Trombocitemia esencial



TC: Tomografía computarizada

UE: Unión Europea

UICC: Union International Cancer Control

UNOS: United Network Organ Sharing

VEB (=HHV4): Virus de Epstein-Barr (=virus del herpes humano tipo 4, por sus siglas en inglés)

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VPH: Virus del papiloma humano



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer puede transmitirse a receptores inmunosuprimidos cuando se trasplantan órganos de donantes con tumores malignos conocidos o desconocidos antes de la realización del trasplante [1-5]. Con una adecuada evaluación y selección del donante, se reduce la probabilidad de transmitir un cáncer a través del trasplante, estimándose que aproximadamente el 0,05% de los receptores de órganos desarrollan un cáncer transmitido por el donante [6-9]. La utilización cada vez más frecuente de órganos de donantes de edad avanzada, en los que la probabilidad de padecer cáncer es mayor, puede aumentar el riesgo de transmitir un cáncer oculto. El riesgo de transmisión tumoral debe evaluarse desde la perspectiva de los beneficios que proporciona el trasplante de órganos en términos de supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, dadas las graves consecuencias para los pacientes afectados, así como para el proceso de donación y trasplante en general, es obligatorio seleccionar cuidadosamente a los potenciales donantes con el fin de minimizar este riesgo.

El aumento en el número de pacientes en lista de espera, añadido a la escasez de órganos disponibles para trasplante, ha determinado que se reconsideren los criterios de aceptación de órganos procedentes de donantes con una historia previa o actual de cáncer [8, 10,11] y que se reconozca el papel clave del equipo médico a la hora de realizar una evaluación del riesgo-beneficio para cada caso particular [12]. Es esencial una caracterización adecuada del donante y de sus órganos, además de un requisito legal para los estados miembros de la Unión Europea (UE) en virtud de lo establecido en la Directiva 2010/53/UE sobre normas de calidad y seguridad de los órganos humanos destinados al trasplante, lo que incluye la recopilación de información sobre cualquier historia pasada o presente de cáncer y sobre el hallazgo incidental de procesos tumorales en el donante.

El presente documento proporciona recomendaciones dirigidas a los profesionales sobre la evaluación de potenciales donantes de órganos con respecto a procesos tumorales malignos y a la selección de donantes con historia previa o actual de cáncer. El documento también guía a los profesionales sobre cómo identificar, notificar y evaluar casos sospechosos o confirmados de transmisión tumoral. Son buenas prácticas médicas la realización de una evaluación meticulosa para confirmar una transmisión tumoral, la rápida notificación de casos sospechosos de transmisión a las Autoridades Competentes para alertar a los profesionales que atienden a receptores en riesgo y el manejo cuidadoso de cualquier receptor afectado por la transmisión de un cáncer. Estas prácticas también contribuyen a generar información para el diseño e implementación de sistemas de vigilancia basados en la evidencia.

En la **sección 2** de este documento se proporcionan recomendaciones sobre las medidas de prevención a adoptar en todos los donantes. La **sección 3** recoge recomendaciones generales para la valoración del riesgo de transmisión de cáncer. Las **secciones 4 a 7** detallan los riesgos vinculados a tipos específicos de tumores en el donante. La transmisión de virus oncogénicos a partir del donante se discute en la **sección 8** y en la **sección 9** se consideran los donantes con una predisposición genética al desarrollo de cáncer. Finalmente, la **sección 10** aborda aspectos relativos a la vigilancia, la detección y el tratamiento de casos sospechosos de transmisión tumoral.



2. RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA DETECCIÓN Y LA VALORACIÓN DE PATOLOGÍA TUMORAL EN EL DONANTE

2.1. HISTORIA CLÍNICA DEL DONANTE Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Durante la evaluación del donante, se debe revisar su historia clínica completa. Si es posible, se recomienda acceder al historial médico del donante a través del médico de atención primaria y/o los sistemas de información disponibles al efecto, así como entrevistar a sus familiares, para obtener información más detallada. Aunque no siempre sea posible obtener una información exhaustiva, sobre todo durante el proceso de donación, es importante considerar los siguientes aspectos básicos:

- a. Hábitos de vida (ej. tabaquismo)
- b. Aspectos recientes y evidentes que pueden relacionarse con enfermedades tumorales:
 - ✓ pérdida involuntaria de peso;
 - ✓ potencial desarrollo de carcinoma hepatocelular en donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C (VHC) y/o virus de la hepatitis B (VHB) (incluso en ausencia de cirrosis), donantes con esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica, hemocromatosis genética y cirrosis;
 - ✓ antecedentes de irregularidades menstruales tras el embarazo y/o abortos espontáneos en mujeres en edad fértil, ya que pueden ser signo de coriocarcinoma.
- c. Antecedentes de enfermedad tumoral maligna: se debe revisar la historia clínica en relación a cualquier tumor diagnosticado previamente (o tumores extirpados sin un diagnóstico definitivo documentado), obteniendo información sobre:
 - ✓ fecha del diagnóstico inicial;
 - ✓ informe histológico detallado (tipo de tumor, estadio, grado);
 - ✓ información sobre pruebas de imagen (estadio, metástasis);
 - ✓ tratamiento recibido (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia), incluyendo fechas;
 - ✓ seguimiento realizado, incluyendo pruebas de imagen, último seguimiento (fechas, resultados, remisión completa y/o cualquier recidiva tumoral);
 - ✓ en personas con larga supervivencia tras un cáncer, se debe prestar especial atención a la posibilidad de tumores malignos secundarios (ej. cáncer de colon metacrónico, desarrollado años después de un cáncer de colon primario, tumores desarrollados tras tratamientos oncológicos agresivos, como un mesotelioma pleural secundario a radioterapia para el tratamiento de un cáncer de mama).
- d. Siempre se deben excluir tumores o metástasis intracraneales en donantes con hemorragia intracraneal no traumática, especialmente si no hay evidencia de



hipertensión arterial o de malformaciones arteriovenosas. En caso de duda, se puede realizar una biopsia cerebral pre- o intra- operatoria (ver apartado 2.2.5.).

- e. Se debería tener en cuenta / considerar la historia familiar para determinar si existe predisposición genética al desarrollo de cáncer en el donante (ver apartado 2.9).

Debe realizarse una exploración física cuidadosa del donante, prestando una atención especial a la piel, buscando potenciales tumores y cicatrices de procedimientos quirúrgicos previos. Ha de aclararse cualquier hallazgo sospechoso, ej. cualquier intervención quirúrgica previa precisa información sobre el tipo de cirugía y su indicación; cualquier nevus sospechoso debe extirparse y remitirse para estudio histopatológico (si es posible, antes de la extracción de los órganos y si no, durante la extracción).

2.2. DETERMINACIONES DE LABORATORIO, MARCADORES TUMORALES

En todos los donantes han de realizarse pruebas de laboratorio convencionales con el objetivo de descartar enfermedades específicas (incluyendo neoplasias hematológicas) que puedan contraindicar la donación de órganos.

No se recomienda la determinación universal de marcadores tumorales, dada la posibilidad de resultados falsos positivos que pueden derivar en la pérdida innecesaria de donantes y órganos para trasplante. Si se decide incorporar la realización de este tipo de determinaciones al protocolo del centro, no han de interpretarse los resultados de forma aislada para decidir sobre la desestimación de órganos para trasplante, sino que han de tenerse en cuenta otros hallazgos clínicos. Si se confirma un antecedente tumoral en la historia de un donante y se dispone de información previa sobre niveles de marcadores tumorales, debe solicitarse una nueva determinación para valorar la situación actual. Estos resultados deben compararse con los obtenidos en el momento del diagnóstico del tumor y durante el seguimiento del paciente.

En mujeres en edad fértil con historia de irregularidades menstruales, abortos espontáneos o hemorragia intracraneal de origen desconocido, se pueden solicitar niveles de Beta Gonadotropina Coriónica Humana (β HCG) para la detección de un posible coriocarcinoma.

2.3. PRUEBAS RADIOLÓGICAS Y OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN

Han de revisarse todos los estudios radiológicos que se hayan efectuado al paciente durante su ingreso en el hospital, junto con su historia clínica completa y la exploración física. Las pruebas de imagen que deben realizarse en el momento de la donación incluyen, como mínimo, una radiografía de tórax¹. Pueden ser precisas pruebas radiológicas adicionales (ej. tomografía

¹ En España, el Programa Marco de Calidad y Seguridad en donación y trasplante recoge en el documento "Proceso de verificación de identidad y caracterización del donante de órganos" (disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/2.-Proceso-de-verificacion-de-identidad-y-caracterizacion-del-donante-de-organos.pdf>) que, desde la coordinación del hospital donante, se debe informar del resultado de las pruebas de imagen realizadas para descartar una lesión que implique una enfermedad transmisible y para la adecuada evaluación del donante, debiendo incluir radiografía de



computarizada [TC]) para una valoración más detallada en donantes con sospecha de tumor maligno o en los que se prevé que no podrá realizarse un examen intraoperatorio adecuado de la cavidad toracoabdominal. Deben revisarse las imágenes disponibles, incluidas las de TC realizadas en el momento del ingreso, para comprobar si existen indicios de enfermedad tumoral maligna, así como para una evaluación preoperatoria de eventuales anomalías anatómicas.

En pacientes con historia de cáncer y posible recidiva tumoral se debe realizar, siempre que sea posible, una TC completa de tórax, abdomen y pelvis para valorar el estado de la enfermedad y garantizar una mayor seguridad a los potenciales receptores de órganos [13]. De hecho, en muchos países, como Francia y en los países escandinavos, la TC se realiza de forma rutinaria en la valoración de todos los donantes, siendo frecuente encontrar hallazgos significativos desde un punto de vista patológico [13-16]. Cualquier hallazgo sospechoso debe estudiarse en profundidad. Es esencial que exista una comunicación fluida con los radiólogos para valorar la presencia de metástasis o recidiva tumoral. Si se objetivan signos claros de patología tumoral maligna activa, puede considerarse detener el proceso de donación sin realizar exploraciones adicionales. En caso de duda sobre un diagnóstico radiológico de patología tumoral, debe realizarse un estudio histopatológico de la lesión durante la extracción de los órganos. El proceso de donación nunca debe suspenderse de manera precipitada por hallazgos inespecíficos. Siempre ha de intentarse un diagnóstico detallado en un margen de tiempo razonable. Cada caso debe ser analizado y discutido de manera cuidadosa y las decisiones han de tomarse por consenso. Si se sigue adelante con el proceso de donación, los resultados tienen que ser comunicados a los centros de trasplante implicados.

2.4. EXPLORACIÓN DEL DONANTE Y DE LOS ÓRGANOS DURANTE LA EXTRACCIÓN

Durante la extracción de órganos, el equipo quirúrgico debe examinar todos los órganos intratorácicos e intrabdominales (incluyendo intestino completo y genitales), independientemente de que estos órganos estén siendo valorados o no para trasplante, con el fin de detectar cualquier tumor oculto o linfadenopatía patológica. Cualquier lesión sospechosa debe ser objeto de un examen histológico inmediato, preferiblemente por un patólogo experimentado en el órgano en el que se detectó la lesión (figura 1 y tabla 1) [13]. Esto puede hacerse a través de una red regional de especialistas que se encuentren dentro de un rango aceptable de tiempo de transporte. Debe prestarse especial atención al examen renal, dado el número relativamente alto de tumores renales benignos y malignos que se identifican en los riñones tras la extracción. Es esencial retirar la fascia de Gerota y la grasa perirrenal, lo que debe hacerse en el momento anterior a la extracción para que la inspección detallada de los riñones se complete antes de que los riñones abandonen el hospital donante. Los centros receptores deben ser informados de cualquier hallazgo sospechoso con carácter urgente.

tórax y, si existe sospecha de lesión ocupante de espacio en un territorio concreto, se informará acerca de las pruebas de imagen practicadas al donante (ecografía, tomografía axial computarizada, etc.) y del resultado de las mismas. En cualquier caso, es recomendable disponer, como mínimo, de Rx de tórax y ecografía abdominal.



A pesar de estas medidas, es posible no identificar pequeñas metástasis o micrometástasis.

2.5. EXAMEN HISTOPATOLÓGICO

Cuando se objetive una linfadenopatía o una masa sospechosa de malignidad en cualquier órgano durante la extracción, debe realizarse un examen histopatológico mediante impronta citológica y/o muestra histológica antes de que se trasplante cualquier órgano (**figura 1** y **tabla 1**). La forma en que se toma y almacena la muestra debe discutirse con el anatomopatólogo. Aunque las biopsias por congelación son útiles, se pueden obtener valoraciones más precisas con cortes en parafina, para lo que se requiere la colocación previa de la muestra en formol. Por ejemplo, la determinación precisa del grado Fuhrman/nuclear de un cáncer de células renales (CCR) no suele ser posible en muestra congelada. Sin embargo, la evaluación de muestras en parafina requiere de más tiempo y no son adecuadas cuando se precisa tomar una decisión rápida sobre la seguridad de trasplantar determinados órganos con poca tolerancia a la isquemia, como el corazón².

Debe researse en su totalidad cualquier masa para descartar potenciales tumores, a ser posible sin sacrificar un órgano que, por lo demás, es apropiado para trasplante. Debe proporcionarse al anatomopatólogo toda la información sobre el donante, el aspecto macroscópico de la masa sospechosa y el tejido circundante, idealmente con una fotografía. Es preferible remitir al anatomopatólogo la masa tumoral completa con un margen circundante libre de enfermedad (ej. resección R0 de lesiones ocupantes de espacio a nivel renal).

Siempre que sea posible, debe realizarse un examen histopatológico completo de una lesión ocupante de espacio intracraneal antes de trasplantar cualquier órgano. Para muchos tumores del sistema nervioso central (SNC) es posible un diagnóstico neuroradiológico preciso, pero siempre existe la posibilidad de que el tumor sea de un grado superior o diferente del sospechado. Para confirmar el diagnóstico y caracterizar el tumor de manera precisa, puede realizarse una autopsia tras la donación, pero el resultado no estará disponible antes del trasplante de aquellos órganos con menor tolerancia a la isquemia, como el corazón o el pulmón². Cuando no exista un diagnóstico histológico, los órganos de un donante con una lesión ocupante de espacio intracraneal sólo deben usarse en receptores en lista de espera cuya mortalidad probable justifique el riesgo y después de que el receptor o sus familiares hayan dado su consentimiento plenamente informado³. Si existe alguna posibilidad de que esa lesión sea una metástasis, no es seguro utilizar los órganos para trasplante.

² La disponibilidad actual de máquinas de preservación ex situ que permiten prolongar el tiempo hasta el trasplante puede facilitar la realización de estudios anatomopatológicos más completos en determinados casos.

³ En el caso de lesiones intracraneales ocupantes de espacio en las que no sea posible disponer del diagnóstico histológico por motivos logísticos, si los resultados de las pruebas de imagen, valorados por un experto, indican con alto grado de certeza que se trata de un tumor de SNC de bajo grado sin otros factores de riesgo asociados, en nuestro país se recomienda seguir adelante con el proceso de donación tras una evaluación individualizada del riesgo-beneficio, dejando a criterio de los equipos de coordinación y trasplante implicados la realización de examen histopatológico posterior a la donación y el trasplante en función de dicha evaluación riesgo-beneficio.



Cuando se identifica un tumor maligno en un donante (tumor primario o metastásico) poco después de la extracción de los órganos o durante el trasplante, debe alertarse inmediatamente a todos los centros receptores involucrados. En los casos en los que los órganos ya se hayan trasplantado y se revele malignidad en una histología posterior (ej. cáncer diagnosticado incidentalmente en un lóbulo pulmonar descartado para reducción de tamaño), deberá solicitarse, siempre que sea posible, una autopsia completa del donante para obtener información detallada sobre el origen del tumor y el grado de extensión. Eccher *et al.* [13] describen su experiencia en Verona (Italia) con 400 donantes valorados con un protocolo de cribado de patología tumoral en el donante. Con este protocolo en dos fases (ALERTA 1: evaluación preoperatoria; ALERTA 2: evaluación intraoperatoria; ambas incluyendo histopatología de considerarse necesaria), se identificaron 73 donantes con tumores, de los que 41 fueron excluidos precozmente por considerarse inaceptable el riesgo de transmisión tumoral y 32 tumores se confirmaron por histopatología durante la ALERTA 1 o la ALERTA 2 (12 cánceres de próstata, 7 renales, 13 de otro tipo). De estos tumores, 15 contraindicaron la donación por considerarse que existía un riesgo inaceptable de transmisión, mientras que en 17 donantes con tumores considerados de riesgo aceptable se procedió con la extracción y el trasplante de los órganos. Con el protocolo no se detectaron tres tumores de pequeño tamaño (un carcinoma hepatocelular de 8 mm y dos cánceres de mama de 3 y 5 mm, respectivamente), que se diagnosticaron en la autopsia del donante tras la extracción de los órganos, autopsia que se realizaba de forma rutinaria en Verona hasta el año 2012.

Cuando sólo se disponga de los resultados preliminares de la autopsia o de alguna biopsia del donante y estén pendientes los resultados definitivos, todos los profesionales implicados deben comprender la importancia de la oportuna notificación de los resultados finales. En estos casos puede ser útil solicitar que se realice el estudio histopatológico con urgencia, dado que las autopsias habitualmente no se informan hasta pasado un tiempo. Para los receptores es esencial una comunicación rápida de estos resultados [17].

Tabla 1: Diagnóstico confirmado de tumor en el donante		
¿Cuándo?	¿Cómo?	¿Qué pasos seguir?
Antes de la evaluación del donante	Tumor maligno confirmado en la historia clínica del paciente	Si se aceptan los órganos de un donante con antecedentes de tumor maligno: <ul style="list-style-type: none">✓ Documentar en el formulario del donante informes histológicos detallados, estudios de estadaje y pruebas de imagen, además de toda la información disponible y los resultados de pruebas diagnósticas actuales✓ Los centros de trasplante pueden tomar la decisión de aceptar los órganos;✓ Se puede solicitar consulta a oncología;✓ Obtener consentimiento informado del



		<p>receptor/es o sus familiares antes del trasplante;</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Realizar un seguimiento exhaustivo, teniendo en cuenta la posibilidad de transmisión⁴;✓ Comunicar cualquier sospecha de transmisión a la Autoridad Sanitaria responsable de la biovigilancia⁵.
Durante la evaluación del donante o la obtención de órganos, pero antes del trasplante	Hallazgo incidental de tumor maligno durante la valoración clínica del donante o durante la inspección quirúrgica	<p>Si los órganos del donante se trasplantan a pesar de haber descubierto un tumor maligno durante la evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Realizar de manera inmediata biopsia por congelación para un diagnóstico preliminar; realizar estudio posterior para un diagnóstico definitivo;✓ Avisar de inmediato a todos los centros receptores;✓ Se puede solicitar consulta a oncología;✓ Obtener consentimiento informado del receptor antes del trasplante;✓ Realizar un seguimiento exhaustivo, teniendo en cuenta la posibilidad de transmisión;✓ Comunicar cualquier sospecha de transmisión a la Autoridad Sanitaria responsable de la biovigilancia⁵.
Después del trasplante de al menos un órgano	<p>a) Biopsia por congelación interpretada erróneamente como benigna, con diagnóstico definitivo de malignidad (ej. lesión interpretada inicialmente como oncocitoma con diagnóstico final de CCR)</p> <p>o</p> <p>b) Hallazgo incidental de tumor maligno durante la preparación del órgano para trasplante en el centro receptor (cuando otros órganos ya han sido trasplantados)</p>	<p>Si los órganos del donante son aceptados y se descubre patología tumoral maligna a posteriori:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Alertar inmediatamente a la organización responsable de la obtención de órganos y a la Autoridad Sanitaria responsable de la biovigilancia⁵;✓ La Autoridad Sanitaria avisará a todos los receptores y establecimientos de tejidos involucrados⁵;✓ En la situación b), especialmente en casos donde se detectan metástasis, considerar la realización de autopsia del donante para identificar el origen y extensión del tumor primario (no es necesario en CCR pT1a pequeños, solitarios y extirpados por completo);✓ Decisión conjunta entre médico y receptor sobre

⁴ En España, los receptores de órganos de donantes con antecedentes tumorales se incluyen en el Programa de Donante de Riesgo No Estándar de la ONT.

⁵ La Autoridad Sanitaria responsable de biovigilancia en España es la Coordinación Autonómica de Trasplantes y la Organización Nacional de Trasplantes, cada una en el ámbito de sus competencias. El Protocolo Nacional de Biovigilancia está disponible en el siguiente enlace: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/5.-2.-Sistema-nacional-de-notificacion-y-gestion-de-reacciones-y-eventos-adversos-en-donacion-y-trasplante-de-organos.pdf>



	<p>o</p> <p>c) Acceso a los resultados de la autopsia del donante (solo disponibles después de la extracción y el trasplante de órganos), donde se indica la existencia de un tumor maligno</p> <p>o</p> <p>d) Diagnóstico en el receptor en cualquier momento tras el trasplante ej.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ hallazgo histológico de CCRs;✓ masa sospechosa en radiografía, ecografía o TC;✓ enfermedad tumoral maligna sintomática	<p>la actitud terapéutica a seguir (trasplantectomía, tratamiento), basándose en un análisis de riesgo-beneficio;</p> <p>✓ Realizar un seguimiento meticuloso.</p>
--	--	--

CCR: Carcinoma de células renales; TC: Tomografía computarizada.



Procedimiento en todo potencial donante → Acciones adicionales en caso de cáncer confirmado en la historia clínica del donante

Unidad de cuidados intensivos

Historia clínica detallada del potencial donante (familia, médico de atención primaria, informes hospitalarios previos). En mujeres en edad fértil con antecedentes de menstruación irregular tras el embarazo o aborto espontáneo (signos de posible coriocarcinoma).

Exploración física en búsqueda de cicatrices, signos de cirugías previas, tumoraciones sospechosas en piel, tumores palpables o visibles.

Laboratorio: pruebas de detección rutinarias, además de beta hCG en casos de irregularidades menstruales.

Pruebas de imagen: radiografía de tórax y ecografía abdominal o exploración por TC cuando esté indicado.

Unidad de Cuidados Intensivos

Historia clínica: fecha del primer diagnóstico, informe histológico (incluyendo grado y estadio), tipo y fecha de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia), evidencia de seguimiento habitual, fecha y resultados de la última consulta de seguimiento, documentación de períodos libres de enfermedad o de recurrencia tumoral.

Laboratorio: marcadores tumorales específicos del tumor.

Pruebas de imagen: TC de tórax y abdomen.

En el caso de hallazgos sospechosos, se deben realizar pruebas complementarias adicionales

← Paciente aceptado como donante →

Quirófano

Exploración detallada de todos los órganos torácicos y abdominales (aunque no sean considerados para trasplante), incluyendo intestinos y genitales.

Retirada de la fascia de Gerota y de la grasa perirrenal para inspección del riñón.

Biopsia por congelación inmediata de lesiones sospechosas de malignidad.

Comunicación inmediata a los centros receptores de lesiones sospechosas.

Autopsia *post mortem* realizada en casos seleccionados

- a) por razones legales
- b) por tumor identificado en el donante después de trasplantar al menos un órgano
- c) por cualquier otra indicación

Informar al patólogo de que los hallazgos de enfermedades transmisibles en la autopsia requieren comunicación inmediata

Figura 1: Acciones para la detección/evaluación de tumores malignos en potenciales donantes de órganos



Debe descartarse la donación de órganos cuando no sea posible un diagnóstico histopatológico preciso de una masa sospechosa, salvo que la situación del receptor sea lo suficientemente grave y poco probable que reciba otra oferta, en cuyo caso el balance riesgo-beneficio puede ser favorable a la realización del trasplante. Asumir este tipo de riesgo ha de ser algo excepcional y siempre debe contarse con el consentimiento informado del potencial receptor o de sus familiares.

Si se identifica un tumor en el donante después de que se haya trasplantado algún órgano, debe informarse al receptor e implicarle en la decisión de si proceder a la trasplantectomía y/o al retrasplante. Deben interpretarse con precaución los resultados iniciales de las biopsias por congelación dadas las limitaciones técnicas de este método, pues los resultados definitivos pueden variar tras la inclusión de la muestra en parafina y la utilización de tinciones especiales. Ver [tabla 1](#).

2.6. CAMBIOS EN EL ESTADIAJE DEL CÁNCER Y EN LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La clasificación de los tumores se revisa y actualiza constantemente, en particular tras los avances en el fenotipo molecular, muchos ya incorporados a la clasificación de los tumores. En el momento de redactar este documento, la 8ª edición (2016) es el sistema de estadiaje TNM más reciente del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union for International Cancer Control (UICC) [18]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) revisó su clasificación de los tumores del SNC en el año 2016 [19], que ahora incorpora características histológicas y moleculares (ej. glioblastoma, mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa [IDH]).

Por lo tanto, en potenciales donantes de órganos con largos tiempos de supervivencia tras el diagnóstico y el tratamiento de un cáncer (ej. > 5 años), se ha podido utilizar un sistema para su estadiaje y clasificación propios del momento en el que se realizó el diagnóstico. Es importante tener en cuenta la comparación del sistema utilizado entonces y el que se utiliza en el momento actual.

Es importante tener en cuenta los cambios que se han producido en las últimas décadas en la terminología utilizada para el estadiaje y la clasificación de los tumores y reevaluar la histopatología y el grado del tumor en base al avance del conocimiento.

2.7. RIESGO DE SEGUNDOS TUMORES Y COMPLICACIONES EN SUPERVIVIENTES A LARGO PLAZO DE UN CÁNCER PREVIO

Con frecuencia, en los pacientes que han sobrevivido un largo tiempo a tumores que requieren un tratamiento agresivo aumenta el riesgo de desarrollar un segundo cáncer *de novo* [20] (ej. carcinoma de colon metacrónico y cáncer desarrollado como consecuencia del tratamiento de otro proceso tumoral con radio o quimioterapia). Este último riesgo puede incluir tumores en un órgano diferente a aquel en el que se desarrolló el tumor primario (ej. mesotelioma pleural después de radioterapia torácica para el tratamiento de un cáncer de mama, cáncer de mama en mujeres tratadas previamente con radioterapia de campo extendido por un linfoma) [21, 22].



En la evaluación de potenciales donantes que han sobrevivido a largo plazo tras un proceso tumoral, debe tenerse en cuenta el riesgo incrementado de un segundo tumor.

3. CONSIDERACIONES GENERALES PARA MINIMIZAR LA TRANSMISIÓN DE TUMORES

3.1. RIESGO DE TRANSMISIÓN TUMORAL Y DATOS DE REGISTROS

Aunque no se conoce con precisión la frecuencia de donantes con enfermedad tumoral ni el riesgo de transmisión de cáncer a través del trasplante de órganos, sí puede realizarse alguna aproximación basándose en la información proporcionada por los registros que se referencian a continuación. Son numerosos los casos clínicos publicados sobre la transmisión de diferentes tipos de cáncer, pero tampoco permiten realizar una estimación exacta de este riesgo, si bien sirven como información de apoyo.

Es necesario interpretar los informes de registros con cautela, dado que algunos agrupan diferentes tipos tumorales (ej. tumores de piel, tumores del SNC) en lugar de proporcionar información sobre el diagnóstico definitivo y el estadiaje de los tumores a título individual, detalles que habitualmente no están disponibles.

3.1.1. *United Network for Organ Sharing Registry (Estados Unidos)*

El primer informe (1994-96) del United Network for Organ Sharing (UNOS) [23, 24] documenta una incidencia de donantes con antecedentes de cáncer del 1,7%; se trasplantaron 650 órganos de 257 donantes. El 85% de estos donantes tenían antecedentes de cáncer de piel (32%), cerebral (29%) o genitourinario (24%), si bien en la mayoría de los casos no se dispuso de un diagnóstico histológico preciso ni de información sobre el estadiaje. De los 188 trasplantes realizados de donantes con antecedentes de neoplasias del SNC, sólo se obtuvo información sobre el diagnóstico en 42 casos, incluidos 22 trasplantes de donantes con astrocitoma, siete con glioblastoma, seis con meduloblastoma, cuatro con neuroblastoma y tres con angioblastoma. Algunos casos sin diagnóstico histológico probablemente correspondían a meningiomas benignos. En el caso de los donantes con cáncer de piel, sólo cuatro de los 211 donantes tenían melanoma, mientras que los 207 restantes tenían antecedentes de cáncer de piel no melanoma. El resto de los donantes tenía otro tipo de cáncer, entre los que se incluían 38 con cáncer de mama, 11 con cáncer de tiroides y nueve con linfoma. La mayoría de los donantes tuvo un intervalo libre de enfermedad de menos de 5 años antes de la donación y los receptores tuvieron un seguimiento de 30 a 61 meses después del trasplante. No se notificó ningún caso de transmisión tumoral.

En un informe posterior de la UNOS (1994-2001) [25] se describe la transmisión de 11 tumores de fuera del SNC a 15 de los 108.062 (0,017%) receptores trasplantados durante este intervalo de tiempo. Los tumores transmitidos fueron: un melanoma (a cuatro receptores), un tumor neuroendocrino de células pequeñas (a dos receptores), un adenocarcinoma, un cáncer pancreático, un carcinoma de células escamosas no diferenciado, dos cánceres de pulmón, un



tumor renal informado como oncocitoma, un tumor papilar de origen desconocido, un cáncer de mama y un cáncer de próstata (de un donante con adenocarcinoma de próstata que presentaba metástasis linfáticas que se identificaron durante la extracción, con transmisión del cáncer al receptor cardiaco). Estos tumores fueron diagnosticados en los receptores entre 3 y 40 meses después del trasplante (media de 14 meses).

En un informe más reciente de la UNOS (2000-2005) [26] que analiza 1.069 donantes con antecedentes de cáncer se notifica la transmisión de dos tumores: un glioblastoma (con metástasis extracraneales detectadas en el perioperatorio) que se transmitió a tres receptores [27] y un melanoma maligno (resecado 32 años antes de la donación) que se transmitió a uno de los seis receptores trasplantados. Todos los pacientes afectados fallecieron como consecuencia de la transmisión tumoral.

Dos informes de la UNOS han examinado específicamente datos sobre donantes con neoplasias del SNC. En el primero (1992-1999), no se notificó ninguna transmisión tumoral a partir de 397 donantes con neoplasias del SNC (confirmadas en la historia o consideradas causa de muerte del donante), de los que se trasplantaron 1.220 receptores (con un seguimiento medio de 36 meses) [28]. La histología se registró sólo en el 7,5% de los casos, pero incluyó a dos donantes con meduloblastoma y a 17 con glioblastoma, de los cuales 56 órganos fueron trasplantados sin evidencia de transmisión.

El informe más reciente de la UNOS (1987-2014) se centra en 337 receptores de órganos torácicos de donantes con neoplasias del SNC [29]. El tipo histológico del tumor se describió en 89 casos, incluyendo cinco glioblastomas y una gliomatosis cerebri. No hubo ningún caso de transmisión tumoral.

3.1.2. Organ Procurement and Transplantation Network/Disease Transmission Advisory Committee (Estados Unidos)

Ison y Nalesnik [5] reportan 28 casos confirmados de tumores transmitidos del donante (siete CCR, cuatro carcinomas pulmonares, dos melanomas, un cáncer hepático, tres cánceres pancreáticos, dos cánceres de ovario, dos tumores neuroendocrinos, seis linfomas y un glioblastoma) durante 2005-2009. Nueve receptores fallecieron como consecuencia de la transmisión tumoral.

Green *et al.* [30] presentan datos del *Disease Transmission Advisory Committee* (DTAC) correspondientes al año 2013, que incluyen cinco casos adicionales de transmisiones tumorales a ocho receptores (tres melanomas, dos adenocarcinomas, otras tres neoplasias), con dos muertes relacionadas con el tumor transmitido.

En 2011, Nalesnik *et al.* [8] sugirieron una nueva clasificación para la valoración del riesgo clínico de enfermedad tumoral maligna en el donante (ver [sección 3.2](#)).



3.1.3. Israel Penn International Transplant Tumor Registry

El *Israel Penn International Transplant Tumor Registry* (IPITTR) [31] reporta frecuencias más elevadas de transmisión de tumores malignos que otros registros citados en esta sección. Esta discrepancia probablemente se debe al carácter voluntario de la notificación al IPITTR, que determina que el registro sólo incluya una cohorte seleccionada y un número reducido de pacientes, siendo más probable su notificación de haberse producido una transmisión tumoral. El IPITTR no proporciona información sobre la evolución de todos los receptores trasplantados de donantes con enfermedad tumoral maligna en el periodo de tiempo analizado. Es probable que no se hayan notificado tumores de donantes cuando ninguno de los respectivos receptores ha sufrido una transmisión tumoral o cuando los datos de seguimiento están incompletos.

Por tanto, se considera que los datos del IPITTR que se proporcionan a continuación sobreestiman el riesgo de transmisión de procesos tumorales. De acuerdo con datos del IPITTR hasta 2001, de 68 receptores de órganos de donantes con CCR, se produjo transmisión tumoral en 43 casos. De 30 receptores con injertos procedentes de donantes con melanoma, la transmisión ocurrió en 23 y, de los 14 receptores de órganos de donantes con coriocarcinoma, hubo 13 casos de transmisión tumoral. En este mismo periodo de tiempo, también se transmitieron otras neoplasias, incluyendo tumores de pulmón, colon, mama, próstata y sarcoma de Kaposi, además de nueve transmisiones de 53 donantes con neoplasias del SNC. No se notificaron transmisiones de tumores de tiroides, cabeza y cuello, hepatobiliares, de testículo, ni de linfomas/leucemias. Se han publicado otros datos de transmisión tumoral en receptores de órganos cardiorácicos [32,33], así como el trasplante de riñones con CCR de pequeño tamaño [34].

3.1.4. United Kingdom Transplant Registry

En un periodo de 10 años (2001-2010), con un total de 14.986 donantes, Desai *et al.* [6] notifican 15 transmisiones (0,06% de todos los receptores) de 13 tumores ocultos en el donante (seis CCR, cuatro cánceres de pulmón, un linfoma, un carcinoma neuroendocrino, un cáncer de colon) con el fallecimiento de tres receptores.

En un segundo estudio, Desai *et al.* [35] analizan 202 donantes con antecedentes de cáncer (1,1% de todos los donantes) durante 1990-2008, incluyendo 61 donantes con cáncer clasificado como de riesgo inaceptable o de riesgo alto de transmisión tumoral de acuerdo con las recomendaciones internacionales (25 glioblastomas, seis meduloblastomas, 10 cánceres de mama, cinco linfomas, cuatro sarcomas, tres melanomas, ocho otros tumores malignos). No se reportó ninguna transmisión en los 133 receptores de órganos de estos 61 donantes.

Watson *et al.* [36] no identifican ninguna transmisión tumoral a partir de 177 donantes con tumores primarios del SNC durante los años 1985-2001. De estos tumores, 33 eran de alto grado (24 gliomas grado IV de la OMS, nueve meduloblastomas).

En 2014, el *Advisory Committee for the Safety of Blood, Tissues and Organs* (SaBTO) del Reino Unido establece unas recomendaciones para el trasplante de órganos procedentes de donantes fallecidos con cáncer o con antecedentes de cáncer [11].



3.1.5. Registro de la Organización Nacional de Trasplantes (España)

Entre 1990 y 2006 la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) informa sobre 117 donantes con tumor maligno (5,8 por mil donantes), todos con tumores diagnosticados después de la obtención de los órganos [7]. De estos donantes, cinco (0,29 por mil donantes) transmitieron su proceso tumoral maligno a 10 receptores (0,06% de todos los receptores en este intervalo de tiempo): un sarcoma de tejido blando (a tres receptores), un cáncer de células germinales (a tres receptores), un carcinoma no diferenciado (a dos receptores) y dos CCR. Estos dos últimos casos corresponden a dos receptores renales que se trasplantaron y posteriormente desarrollaron un adenocarcinoma y un carcinoma papilar, respectivamente. En ambos casos, el diagnóstico se realizó con una biopsia posterior al trasplante⁶.

En 1996, la ONT publica unas recomendaciones sobre el uso de órganos procedentes de donantes con enfermedad tumoral maligna. Estas recomendaciones inspiraron las primeras recomendaciones del Consejo de Europa para la evaluación del riesgo de transmisión de tumores a partir del donante.

3.1.6. Centro Nazionale Trapianti Registry (Italia)

Desde 2001, el *Centro Nazionale Trapianti* (CNT) ha usado una estrategia para evaluar la seguridad y aceptabilidad de los donantes de órganos [37]. Dicha estrategia consiste en analizar los donantes con infecciones y tumores, estableciendo niveles de riesgo. En un análisis de los años 2001-2002, la CNT objetiva una frecuencia del 2,9% de potenciales donantes con tumores. Aproximadamente la mitad de estos donantes fueron descartados antes de la extracción de los órganos; en una cuarta parte, el tumor se detectó entre la extracción de los órganos y el trasplante y en los restantes casos el proceso tumoral se detectó después del trasplante. Los datos demostraron una mejoría en la capacidad diagnóstica, previamente y durante la obtención de los órganos. Entre 2006 y 2008 no se transmitió ningún cáncer utilizando este método de estimación de riesgo [38].

⁶ En 2022, la ONT publica la experiencia española de donantes fallecidos con patología tumoral durante 2013-2018. De 10.076 donantes utilizados, 349 (3,5%) fueron diagnosticados de cáncer. De ellos, 275 tenían una historia de cáncer conocida antes del trasplante de órganos en 651 receptores; en 168 de los donantes se trataba de un antecedente y en 107 estaba presente en el momento de la donación. Diez de estos tumores cumplían criterios de alto riesgo de transmisión tumoral, según las recomendaciones internacionales. No se produjo ninguna transmisión tumoral a partir de estos donantes tras una mediana de seguimiento de 24 (rango intercuartílico [RIC]: 19-25) meses. Los otros 74 donantes fueron diagnosticados de cáncer después del trasplante. Dentro de este grupo, 64 donantes (22 con tumores de alto grado o de riesgo inaceptable) cuyos órganos fueron trasplantados en 126 receptores no resultaron en ninguna transmisión tumoral tras una mediana de seguimiento de 26 (RIC: 22-37) meses, aunque se realizó una trasplantectomía profiláctica en cinco pacientes. Los diez donantes restantes transmitieron un cáncer oculto a 16 de 25 receptores, incluyendo cáncer de pulmón (n=9), adenocarcinoma duodenal (n=2), CCR (n=2), colangiocarcinoma extrahepático (n=1), cáncer de próstata (n=1) y cáncer indiferenciado (n=1). Tras una mediana de seguimiento de 14 (RIC: 11-24) meses tras el diagnóstico, la evolución fue fatal en nueve receptores. En total, 16 (2%) de 802 receptores en riesgo desarrollaron un cáncer transmitido, lo que corresponde a 6 casos por 10.000 órganos trasplantados. Ref. Mahillo B, Martín S, Molano E, et al. *Malignancies in Deceased Organ Donors: The Spanish Experience. Transplantation* 2022; 106(9):1814-1823. doi: 10.1097/TP.0000000000004117.



Taioli *et al.* [39] analizan la evolución de 108 receptores de órganos procedentes de 59 donantes con enfermedad tumoral maligna sospechada o confirmada entre los años 2002 y 2004, principalmente tumores de fuera del SNC. No hubo evidencia de transmisión tumoral tras una media de 28 meses. Se objetivan unos resultados equivalentes en un análisis posterior que incluía 131 donantes con enfermedad tumoral maligna durante los años 2002 a 2005 (principalmente cáncer de próstata y CCR) publicado por Zucchini *et al.* [15] y en otro análisis de 28 donantes de 2003 a 2010 realizado en el sur de Italia [40].

La última actualización (2006-2015) se realiza sobre 11.271 donantes, que incluye a 415 con historia pasada o presente de cáncer [41]. El cáncer más frecuente fue el de próstata en 112 casos, el CCR de células claras en 46 y el CCR de tipo papilar en 17. Cinco donantes transmitieron un tumor maligno a 10 de los 29.858 receptores (0,03%) incluidos en el estudio. En ninguno de los donantes se había identificado el cáncer en el momento de la donación. Dos donantes transmitieron un linfoma, uno transmitió una leucemia mieloide aguda, otro un tumor intestinal primario y otro un tumor anaplásico de origen desconocido. Nueve de los 10 receptores afectados fallecieron.

3.1.7. Malignancy in Organ donors and Recipient Safety (Alemania)

El estudio *Malignancy in Organ donors and Recipient Safety* (MALORY) analiza datos de un periodo de seis años (2006-2011) de 248 donantes de órganos con 254 tumores (702 órganos trasplantados en 648 receptores) [9]. Se obtuvo información de seguimiento del 91% de los receptores (n=589) en 2012. No hubo ningún caso de transmisión tumoral a partir de los donantes en los que la enfermedad tumoral maligna era conocida con anterioridad a la aceptación y el trasplante de los órganos tras una mediana de seguimiento de 576 días. Los tumores malignos diferentes a los del SNC más frecuentes fueron el CCR (n=35), el cáncer de mama (n=15), el cáncer colorrectal (n=11), el cáncer de próstata (n=12) y el cáncer de tiroides (n=9). Los tumores presentaban diferentes grados y estadios y el riesgo de transmisión oscilaba entre mínimo e inaceptable, de acuerdo con las recomendaciones internacionales. Los tumores del SNC más frecuentes fueron el glioblastoma (n=16) y el astrocitoma anaplásico (n=12). Durante el seguimiento, 127 receptores (19,6%) fallecieron por causas no relacionadas con el tumor y 135 receptores (23%) se perdieron para seguimiento (no hubo información posterior a enero de 2011).

En cualquier caso, sí se produjeron transmisiones tumorales durante el periodo de estudio: siete donantes sin enfermedad tumoral maligna conocida transmitieron un cáncer oculto (tres CCR, dos carcinomas neuroendocrinos, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal) a 13 receptores. Desde octubre de 2015, siete de estos receptores fallecieron como resultado del tumor transmitido (cuatro receptores de hígado, dos de riñón y un receptor de pulmón). Tres receptores renales (carcinoma neuroendocrino y cáncer de mama) estaban libres de enfermedad después de haber desarrollado una enfermedad metastásica tratada con nefrectomía del injerto, retirada de la inmunosupresión y quimioterapia. Los tres receptores renales trasplantados con órganos procedentes de donantes con CCR no detectado no presentaron en ningún momento síntomas de enfermedad tumoral maligna (los tres fueron



sometidos a nefrectomía del injerto por trombosis o rechazo postrasplante y fue el examen anatomopatológico del injerto explantado el que reveló un CCR de manera incidental).

El tiempo de seguimiento es demasiado corto y el número de pacientes perdidos para seguimiento demasiado alto para llegar a conclusiones finales sobre el riesgo de transmisión.

3.1.8. Datos del Registro Danés

Birkeland y Storm [42] vinculan todos los donantes de órganos de un único centro durante un periodo de 27 años con los datos del registro danés de tumores. Identifican 13 tumores en 626 donantes (2%), de los que ocho se detectaron después del trasplante de los órganos (1,3%). De estos ocho donantes, sólo uno transmitió un tumor maligno a un receptor. Se trataba de un melanoma de estadio desconocido en el momento de la extracción (0,2%).

La transmisión de cáncer a través del trasplante de órganos es una realidad. El número de órganos de donantes con historia previa o actual de cáncer que se aceptan para trasplante parece ir en aumento, si bien la frecuencia de transmisión tumoral documentada es baja. No se puede descartar una infranotificación de casos de transmisión tumoral dado que antes la declaración de casos no era obligatoria. En el marco regulatorio de la UE [12] y con la notificación obligatoria a las Autoridades Sanitarias nacionales responsables de la biovigilancia⁷ (incluyendo casos sospechosos/confirmados de transmisión tumoral), debería ser posible valorar en el futuro de manera más precisa la frecuencia de transmisión tumoral a través del trasplante de órganos.

3.2. VALORACIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN TUMORAL

En los casos en los que se diagnostica un tumor en el donante antes o durante la obtención de los órganos, deben tenerse en cuenta diversos aspectos (tabla 2):

- a. Los tumores que se diagnostican durante la obtención de los órganos han de ser evaluados cuidadosamente. Es improbable que se proceda con el trasplante de los órganos, dado que son escasos los tumores malignos activos que se consideran de riesgo aceptable. Es imprescindible determinar el tipo histológico del tumor, el grado y el estadio antes de la aceptación de los órganos, que debe realizarse conforme a los últimos criterios internacionales (escala TNM del AJCC/UICC en su 8ª edición [18] y Clasificación de los Tumores del SNC de la OMS de 2016 [19]).
- b. En caso de antecedente de enfermedad tumoral maligna previamente tratada, debe haberse alcanzado la remisión completa de la enfermedad durante 5 a 10 años (dependiendo del tipo de tumor, estadio y grado) antes de aceptar a esa persona como donante de órganos, aunque existen algunas excepciones. Se recomienda una

⁷ La Autoridad Sanitaria responsable de biovigilancia en España es la Coordinación Autonómica de Trasplantes y la Organización Nacional de Trasplantes, cada una en el ámbito de sus competencias. El Protocolo Nacional de Biovigilancia está disponible en el siguiente enlace: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/5.-2.-Sistema-nacional-de-notificacion-y-gestion-de-reacciones-y-eventos-adversos-en-donacion-y-trasplante-de-organos.pdf>



valoración minuciosa del pronóstico, atendiendo a los cambios en la clasificación tumoral acontecida en 2016, ya que el estadiaje y el grado de los tumores diagnosticados con anterioridad podrían diferir ligeramente de la práctica actual.

- c. Los pacientes con tumores metatásicos (ganglios linfáticos o metástasis a distancia) no deben ser aceptados como donantes de órganos. Se podrían realizar excepciones en casos seleccionados de tumores diagnosticados más de 5 años antes de la obtención de los órganos, con un estadio inicial pN1, tratamiento completo, seguimiento libre de enfermedad, sin sospecha de recidiva y supuesta curación.
- d. Si un tumor maligno no ha sido intervenido quirúrgicamente, no se ha realizado seguimiento o el seguimiento ha sido incompleto, o se ha realizado tratamiento paliativo puede considerarse contraindicada la donación de órganos (excepto en casos de cáncer de próstata de bajo grado en vigilancia activa y ciertas neoplasias del SNC).
- e. Un donante con historia de cáncer debe ser evaluado minuciosamente, tanto para descartar una recidiva, como por el mayor riesgo de desarrollar una segunda enfermedad tumoral maligna *de novo*. Por ejemplo, un donante con historia de adenocarcinoma de colon (> 10 años) presenta un riesgo aumentado de desarrollar un nuevo adenocarcinoma de colon [43]. Por lo tanto, es importante determinar en el estudio del donante los resultados y la cronología de cualquier colonoscopia de control. Del mismo modo, algunos tratamientos contra el cáncer predisponen al desarrollo de otro cáncer (ej. cáncer de mama tras radioterapia de campo extendido por linfoma).
- f. Para una segunda opinión, se puede solicitar el asesoramiento de especialistas en oncología y/o de anatomopatólogos con experiencia para profundizar en la valoración individual del riesgo de transmisión tumoral.
- g. Los potenciales receptores de órganos obtenidos de donantes con historia de cáncer deben ser plenamente informados por el equipo, previamente a la obtención del consentimiento para la realización del trasplante. El alcance de este consentimiento informado debe basarse en un análisis del riesgo-beneficio, tratando de ayudar al receptor a tener una percepción realista de la situación, sin generar una preocupación excesiva o indebida, particularmente en aquellos casos en los que el riesgo de transmisión es muy bajo.



Tabla 2. Aspectos a considerar ante un potencial donante de órganos con historia pasada o presente de cáncer		
Relacionados con el donante	Cáncer activo	¿Cuál es el tipo específico de cáncer? ¿Cuál es la extensión del cáncer (estadio)? ¿Cuál es el riesgo de transmisión tumoral en base a la evidencia disponible?
	Historia de cáncer	Todo lo anterior y, además: ¿Hace cuánto se diagnosticó el cáncer? ¿Cuál es el tiempo libre de enfermedad? ¿Se asocia este cáncer a recidivas tardías? ¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad esperada a 5 años? ¿Recibió el donante tratamiento curativo para el cáncer? ¿Ha habido un seguimiento adecuado después del tratamiento?
Relacionados con el receptor	¿Cuál es la voluntad del potencial receptor? ¿Entiende adecuadamente los riesgos? ¿Qué tipo de seguimiento postrasplante es adecuado en estas circunstancias? ¿Durante cuánto tiempo? ¿Qué opciones de tratamiento existen en caso de transmisión tumoral? ¿Qué alternativas tiene este paciente si se retrasa el trasplante por las dudas que genera una posible transmisión tumoral?	

Fuente: modificada de Nalesnik and Ison [44]

La **tabla 3** muestra la clasificación del riesgo de transmisión tumoral publicada por DTAC (EEUU) [8], SaBTO (Reino Unido) [11] y CNT (Italia) [41]. El Consejo de Europa propone una clasificación del riesgo que deliberadamente omite estimaciones numéricas ante la falta actual de evidencia. Los detalles sobre cómo clasificar el riesgo de transmisión de tumores específicos se proporcionan en la **sección 4**.

Los profesionales a cargo de la aceptación y el trasplante del órgano tienen la responsabilidad final sobre su utilización en un receptor particular, con independencia de los riesgos estimados de acuerdo a las clasificaciones que se exponen en la **tabla 3**.



Tabla 3. Recomendaciones Internacionales para la evaluación del riesgo de transmisión de cáncer a partir del donante

CNT/Italia 2015	DTAC/EEUU 2011	SaBTO/Reino Unido 2014	Consejo de Europa 2020
Riesgo estándar	Riesgo no significativo	—	—
Riesgo no estándar- insignificante	Riesgo mínimo (<0,1 %)	Riesgo mínimo (<0,1%)	Riesgo mínimo Donante aceptable para todos los órganos y todos los receptores
Riesgo no estándar- aceptable	Riesgo bajo (0,1-1%)	Riesgo bajo (0,1-2%)	Riesgo de bajo a intermedio Donante aceptable, justificado por el estado de salud del receptor o la gravedad de su situación clínica, en base a un análisis del riesgo-beneficio
	Riesgo intermedio (1- 10%)	Riesgo intermedio (2- 10%).	
	Riesgo alto (>10 %)	Riesgo alto (>10 %)	Riesgo alto La aceptación puede considerarse para casos excepcionales y para trasplantes vitales en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, tras una valoración individualizada y una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, y con consentimiento informado del paciente
Riesgo no estándar- inaceptable	—	Contraindicación absoluta	Riesgo inaceptable Contraindicación absoluta por enfermedad tumoral maligna activa y/o metastásica
—	Riesgo desconocido (no equivale a contraindicación absoluta)	—	—



3.3. CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES

En muchos pacientes con cáncer (ej. mama [45], colorrectal [46], próstata [47]) y glioblastoma [48, 49]) se han detectado células tumorales circulantes (CTC) incluso en fases tempranas. En el cáncer metastásico, la presencia de CTC se relaciona con la recidiva y la supervivencia. Sin embargo, todavía se desconoce su relevancia en la evolución de la enfermedad o en el desarrollo de metástasis en estadios iniciales. Para ser clínicamente relevantes y causar metástasis, las CTC necesitan propiedades adicionales, como capacidad de implantación en focos favorables, protección frente a respuestas inmunes específicas y no específicas del huésped (disminuidas en pacientes trasplantados) y, habilidad para inducir proliferación vascular e inicio del crecimiento. En consecuencia, el hecho de que los tumores cerebrales raramente sean metastásicos puede explicarse en parte por la capacidad limitada de las células del glioblastoma de sobrevivir fuera del cerebro, aunque el 20-40% de los pacientes tienen CTC [48, 49].

La probabilidad de detectar CTC en cualquier tipo de cáncer se correlaciona con el volumen de la muestra: con muestras de gran volumen (ej. enriquecimiento de células por leucoaféresis con 25 L de sangre procesada), se pueden detectar CTC con una alta sensibilidad. Si sólo se analizan 10 mL de sangre en el contexto de una donación de órganos, es posible obtener un resultado falso negativo, dada la naturaleza poco representativa de la muestra [50,51]. Además de estas dificultades técnicas y la experiencia limitada en la valoración de los resultados, la detección de CTC es costosa, consume mucho tiempo y depende de la disponibilidad de un laboratorio con experiencia. Por tanto, la detección de CTC en donantes de órganos no es apropiada en el momento actual, aunque podría convertirse en un método valioso en el futuro.

4. TUMORES DE ÓRGANOS

La aceptación de órganos de donantes con determinados tipos de tumores varía entre los países europeos, así como a nivel mundial. Las recomendaciones publicadas [5, 11, 41, 52] clasifican los tumores en función del riesgo estimado de transmisión. Esta estimación se basa en los datos disponibles en la literatura, datos nacionales, opiniones de expertos e información sobre el comportamiento del tumor en pacientes no trasplantados. En general, se asume que los donantes con tumores que se consideran curados (después de un tratamiento completo, un seguimiento estricto adecuado y sin sospecha de recidiva de la enfermedad o metástasis) pueden ser aceptados para receptores seleccionados, siendo conscientes del riesgo de transmisión.

La probabilidad de curación y el riesgo de metástasis difieren entre tumores dependiendo de su tipo histológico, estadio, grado y tratamiento, algo que ha de ser tenido en cuenta. Por ejemplo, un cáncer esofágico pT₁N₀M₀ será evaluado de manera diferente tras una supervivencia libre de enfermedad de 2 años *versus* 25 años. Por tanto, la valoración del riesgo que se realiza a continuación puede ser menor en caso de cánceres supuestamente curados en el donante, pero la literatura disponible no proporciona suficientes datos para realizar afirmaciones definitivas. No existe consenso internacional sobre el tiempo requerido de



seguimiento libre de enfermedad y las recomendaciones nacionales varían desde >5 o >10 años o nunca para el mismo tipo de tumor y estadio.

Este documento proporciona recomendaciones para ayudar en la valoración de diferentes tumores. Para aplicar estas recomendaciones en la práctica clínica, la evaluación del donante debe ser lo más completa posible⁸ de acuerdo con lo especificado en la **sección 2**, la **tabla 1** y la **tabla 2**. Cuando existan dudas, la estrategia nacional e individual debe ser consultada con expertos.

El siguiente listado en orden alfabético por su nomenclatura en inglés (**secciones 4.1-4.31**) cubre los cánceres más comunes en términos de incidencia y mortalidad en Europa [54], además de otros identificados con frecuencia en los donantes. También se realizan consideraciones sobre el riesgo de transmisión tumoral y aceptabilidad de los donantes con tumores no mencionados en la literatura en relación con la donación de órganos, pero que generan consultas.

Debe realizarse una valoración individual del riesgo-beneficio para cada potencial receptor

También debe tenerse en cuenta el entorno favorable para el crecimiento de tumores transmitidos en un receptor inmunodeprimido.

Debe obtenerse consentimiento informado del receptor o de su representante legal

Todo receptor que recibe un órgano de un donante con historia de cáncer debe someterse a pruebas adicionales, monitorización y tratamiento según sea apropiado, además de su seguimiento rutinario (normativa UNOS/OPTN 15.5.A) [53].

4.1. TUMORES ADRENALES

Los tumores adrenales (suprarrenales) se hallan de forma ocasional en la revisión de los riñones. Histológicamente, no es posible determinar si un tumor suprarrenal primario, ya sea medular o cortical, es maligno o benigno; sin embargo, la glándula suprarrenal es una localización común de metástasis, por lo que se aconseja realizar un examen de una sección congelada para descartar un cáncer secundario.

Los feocromocitomas medulares se describen en detalle en la **sección 4.16**.

No hay casos publicados de trasplante de órganos de donantes con tumores de la corteza suprarrenal.

⁸ En España, el Programa Marco de Calidad y Seguridad en donación y trasplante recoge en el documento “Proceso de verificación de identidad y caracterización del donante de órganos” (disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/2.-Proceso-de-verificacion-de-identidad-y-caracterizacion-del-donante-de-organos.pdf>) los aspectos críticos de la caracterización y evaluación del donante y de sus órganos.



4.2. TUMORES APENDICULARES

Los tumores del apéndice son comúnmente tumores neuroendocrinos (ver [sección 4.16](#)), si bien también incluyen adenocarcinomas y cistoadenomas. Los tumores carcinoides apendiculares < 2 cm (pT1) rara vez metastatizan, no notificándose ninguna metástasis en una serie de 127 individuos [55, 56].

Los adenocarcinomas son francamente malignos, pero los cistoadenomas, que se presentan con mucocelos apendiculares, están en un espectro que oscila desde la benignidad hasta la malignidad.

No hay casos reportados en la literatura de donantes con carcinomas apendiculares o tumores neuroendocrinos.

Tumor apendicular diagnosticado durante la extracción de órganos

La presencia de un tumor apendicular contraindica la donación.

Tumor apendicular no neuroendocrino en la historia del donante

Los órganos de donantes con tumores apendiculares no neuroendocrinos en la historia del donante se pueden utilizar en casos seleccionados si están completamente tratados y el período libre de enfermedad es >5 años con probabilidad de curación.

Tumor neuroendocrino apendicular en la historia del donante

Se asume que un tumor carcinoide bien diferenciado, <2 cm (pT1), sin afectación linfática ni metástasis a distancia tiene un riesgo bajo de transmisión después de una resección adecuada⁹ y una supervivencia libre de enfermedad >5 años. El riesgo aumenta con el tamaño/estadio y debe tenerse en cuenta la probabilidad de una supuesta curación.

4.3. CARCINOMA BASOCELULAR

Ver [sección 4.15](#).

4.4. CÁNCER BILIAR

Ver [sección 4.17](#).

⁹ Resección adecuada: apendicectomía para tumores <2 cm, con <3 mm infiltración mesoapéndice, sin afectación de la base, con R0, sin invasión linfovascular, grado histológico G1; en los demás tumores es posible que la resección adecuada sea una hemicolectomía derecha con excisión de mesocolon. U-F Pape, B Niederle, F Costa, et al. *ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas)*. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52.doi: 10.1159/000443165.



4.5. CÁNCER DE VEJIGA (NO UROTELIAL)

No hay casos publicados de donantes con historia pasada o actual de cáncer de vejiga no urotelial de los que extraer evidencia. El cáncer urotelial (de células transicionales) del uréter se aborda en la [sección 4.30](#).

Aproximadamente el 5% de los cánceres de vejiga son de células escamosas, aunque es más común en lugares donde la esquistosomiasis es prevalente. También se asocia con el sondaje permanente y con otros procesos inflamatorios crónicos. Tiene peor pronóstico que el cáncer urotelial de vejiga. No hay casos publicados de donantes con cáncer de células escamosas de vejiga.

4.6. CÁNCER DE MAMA

Dado que el cáncer de mama presenta un alto potencial de recidivas tardías y agresivas, además de metástasis, incluso muchos años después de alcanzarse una remisión completa, los pacientes con este tipo de cáncer sólo deben ser aceptados como donantes de órganos para receptores muy seleccionados y con mucha precaución.

Friedman *et al.* informan de 9 pacientes que recibieron órganos de 8 donantes mujeres con antecedentes de cáncer de mama (a dos se les diagnosticó el cáncer de mama a los 0,3 y 16 meses tras una donación en vida); se transmitió el cáncer de mama a dos receptores renales a los cuatro y 12 meses después del trasplante [57]. Un receptor falleció y el otro se mantuvo libre de enfermedad durante 36 meses tras la retirada del tratamiento inmunosupresor y la administración de terapia antiestrogénica. Buell *et al.* reportan una tasa de transmisión tumoral del 29% para el cáncer de mama invasivo en casos comunicados de manera voluntaria al IPITTR y ninguna transmisión a partir de donantes con historia de carcinoma lobular o ductal *in situ* [58]; no informaron del número total de casos, pero podrían haber incluido los casos comunicados por Friedman *et al.* Kauffman *et al.* reportan otro caso de transmisión de un adenocarcinoma de mama ductal oculto [25]. El receptor renal rechazó el injerto y el tumor tras la retirada de la inmunosupresión y volvió a ser incluido en lista de espera para trasplante después de una supervivencia de 4 años libre de enfermedad. El cáncer fue diagnosticado 6 meses después del trasplante, siendo poco probable que sea uno de los casos comunicados anteriormente.

Moench *et al.* [9] y Matser *et al.* [59] comunican la misma transmisión de un cáncer de mama metastásico oculto de una donante a cuatro receptores, que fue inicialmente diagnosticado en el receptor de un trasplante pulmonar bilateral dos años después del trasplante. El receptor de pulmón y el del hígado, además de un receptor renal, fallecieron como consecuencia del tumor transmitido. El receptor del riñón contralateral se encontraba en remisión completa de la enfermedad metastásica transmitida tras realizar nefrectomía del injerto, retirar la inmunosupresión y administrar quimioterapia.

Se ha notificado también la transmisión de un cáncer de mama confinado a un aloinjerto queratolimbial, que se manifestó 4 años después del trasplante [60].

Como en el melanoma maligno, es bien conocida la latencia de las células cancerosas en el cáncer de mama. Las células tumorales se extienden a focos distantes en etapas tempranas



durante la progresión del cáncer y pueden mantenerse inactivas y clínicamente indetectables durante muchos años tras la resección del tumor primario. Las metástasis en el cáncer de mama normalmente se manifiestan de una manera asincrónica del tumor primario y pasa un tiempo variable hasta que son clínicamente detectables [61, 62]. Por tanto, antes de aceptar un donante con cáncer de mama, se recomienda un tiempo prolongado libre de enfermedad, un seguimiento adecuado y una exploración actualizada y detallada del donante para descartar metástasis, que incluya pruebas de imagen, incluso tras un tiempo largo de supervivencia sin recidiva. Se debe comprobar en el informe histológico inicial la expresión del receptor estrógeno/progesterona (E/P) y HER₂/neu. La expresión E+/P+ se asocia con un pronóstico favorable, pero la expresión HER₂/neu+ se asocia con una peor evolución en el marco oncológico general [63, 64].

El carcinoma *in situ* es un tumor no invasivo que no ha cruzado la membrana basal (ver [sección 4.7](#)). El carcinoma lobular *in situ* se considera ahora una enfermedad benigna y se ha eliminado de la escala TNM en la última revisión del AJCC [18], aunque su presencia está asociada con un riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo en el futuro. El cáncer de mama *in situ* de alto grado nuclear se considera más agresivo que el cáncer de mama *in situ* sin características de alto riesgo porque implica la posibilidad de carcinoma microinvasivo no detectado, así como un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad invasiva [65-67]. Se considera que el riesgo de transmisión del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es de bajo a intermedio.

Cáncer de mama diagnosticado durante el proceso de donación

El diagnóstico reciente de cáncer de mama invasivo supone un riesgo inaceptable para la donación de órganos.

Cáncer de mama en la historia del donante

Los órganos procedentes de donantes con cáncer de mama invasivo pueden ser aceptados en casos seleccionados tras un tratamiento completo, remisión completa y un seguimiento estricto durante >5 años, dependiendo del estadio inicial y la expresión de los receptores E/P y HER₂/neu, siempre considerando el riesgo de transmisión por posibles metástasis tardías.

El cáncer de mama estadio 1A (T1 N0; AJCC, 8ª edición) [18] con cirugía curativa y un tiempo libre de enfermedad >5 años parece estar asociado con un riesgo de transmisión de bajo a intermedio. Todos los demás estadios de cáncer de mama invasivo se considera que conllevan un alto riesgo de transmisión, independientemente de la presunta supervivencia libre de enfermedad y el tratamiento.

Se considera que el CDIS de grado nuclear alto tiene un riesgo de transmisión de bajo a intermedio.

4.7. CARCINOMA *IN SITU* Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PANCREÁTICA Y BILIAR

El carcinoma *in situ* es un tumor epitelial no invasivo que no ha traspasado la lámina basal. Por tanto, no tiene potencial para el desarrollo de metástasis, pero con el transcurso del tiempo puede transformarse en un tumor invasivo.



Históricamente se ha recomendado contraindicar el trasplante de órganos de potenciales donantes con tumores muy agresivos, como el melanoma o el cáncer de pulmón, en cualquier estadio de la enfermedad, incluso en casos de tumores *in situ* [68]. Dado que el carcinoma *in situ* representa un estadio tumoral precoz no invasivo [69], pueden aceptarse como donantes de órganos los pacientes con estos diagnósticos, si bien con cautela.

Carcinoma *in situ*, PanIN y BillN diagnosticados durante el proceso de donación o en la historia del donante

Se puede considerar que muchos carcinomas *in situ* (ej. cérvix uterino, colon, mama [sólo de bajo grado], piel no melanoma, cuerda vocal) junto con la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) o la neoplasia intraepitelial biliar (BillN) en ausencia de cáncer invasivo, presentan un riesgo mínimo de transmisión. No se recomienda el trasplante de un páncreas con PanIN, ni de un hígado con BillN.

Con respecto al cáncer de vejiga urinaria que no invade la muscular, el carcinoma urotelial *in situ* (pTis) y el carcinoma intraepitelial urotelial papilar (pTa/G₁₋₂) (ver AJCC, 8ª edición [18]), se considera que presentan un riesgo mínimo para los trasplantes no renales. Los trasplantes renales de estos donantes pueden tener un mayor riesgo de transmisión dado el carácter frecuentemente multifocal del carcinoma de células transicionales y el riesgo aumentado de cáncer en pelvis renal.

El cáncer de mama *in situ* de alto grado, el cáncer de pulmón *in situ* y el melanoma *in situ*/lentigo maligno se considera que presentan un riesgo de transmisión entre bajo e intermedio.

4.8. CORIOCARCINOMA

El coriocarcinoma es un cáncer altamente agresivo que se origina del tejido trofoblástico tras una mola hidatiforme, un aborto espontáneo, un embarazo ectópico o un embarazo intrauterino. El IPITTR ha descrito una alta tasa de transmisión (93%) y una elevada mortalidad en el receptor (64%) [58], aunque es muy probable que estas incidencias estén sobrestimadas. Sin embargo, ocasionalmente continúan comunicándose casos de coriocarcinomas no identificados en el donante que resultan en múltiples transmisiones [70]. En una revisión de cánceres transmitidos del donante a receptores de trasplante renal, se describen cinco casos de coriocarcinoma que debutaron tras una mediana de un mes después del trasplante [71].

En caso de sospecha de coriocarcinoma (ej. irregularidades menstruales, hemorragia cerebral en mujeres sin factores de riesgo), deben determinarse niveles de β HCG en la orina o en sangre (ej. en casos de insuficiencia renal en la donante), dado que los niveles de esta hormona se elevan en mujeres con coriocarcinoma. No se espera disponer en el futuro de datos suficientes para modificar la clasificación de riesgo de este tumor, dada su rara frecuencia.

Coriocarcinoma diagnosticado durante el proceso de donación

Dada la alta incidencia de transmisión y elevada mortalidad, se considera un riesgo inaceptable para la donación de órganos, con independencia del estadio de la enfermedad.



Coriocarcinoma en la historia de la donante

Dada la alta incidencia de transmisión y mortalidad publicadas, se considera que el riesgo de transmisión a través de la donación de órganos es alto o inaceptable, dependiendo del tiempo libre de enfermedad previo al fallecimiento de la donante.

4.9. CÁNCER COLORRECTAL

Existen dos casos clínicos publicados que describen la transmisión metastásica de un carcinoma colorrectal oculto en el donante a dos receptores hepáticos [72, 73]. En el primer caso, se diagnosticaron metástasis hepáticas procedentes del donante 18 meses después del trasplante. No se consideró el retrasplante dada la situación clínica deteriorada del receptor, que falleció unos meses después. En el segundo caso, se detectaron metástasis de cáncer colorrectal en el aloinjerto 13 meses después del trasplante. El paciente se mantuvo libre de enfermedad tras la realización de hepatectomía y retrasplante, falleciendo tres años después por la recidiva de una infección por el VHC. Los receptores de riñón, córneas y válvulas cardíacas del mismo donante no desarrollaron tumor postrasplante. Los dos donantes tenían 69 y 68 años, respectivamente.

Estos casos infrecuentes, pero potencialmente devastadores, deben hacernos recordar la importancia de que el equipo quirúrgico realice una exploración meticulosa de todas las estructuras intraabdominales e intratorácicas durante la extracción de órganos para descartar lesiones sospechosas, particularmente cuando los donantes son de edad avanzada.

En donantes con antecedentes de cáncer colorrectal, debe tenerse en cuenta la elevada probabilidad de un nuevo cáncer colorrectal (un tumor metacrónico, con una incidencia aproximada del 3% a los 10 años [43, 74]) al examinar la cavidad abdominal durante la extracción de órganos.

Buell *et al.* [58] describen un riesgo de transmisión del 19% para el trasplante de órganos de donantes con antecedentes de cáncer de colon, pero reportan que el riesgo es inferior al 1% para tumores T1; no proporcionan información más detallada. Varios registros han informado casos de donantes con antecedentes de cáncer de colon sin transmisión de la enfermedad [5, 9, 26, 35, 39-42] (ver [sección 3.1](#)), mientras que el IPITTR informa de dos transmisiones a partir de cinco donantes renales vivos con cáncer de colon (posiblemente los mismos casos de Buell *et al.*) [4]. En un informe brasileño se informa de dos receptores renales que desarrollaron un cáncer de origen intestinal, posiblemente de intestino grueso, transmitido por un donante [75].

En el pasado se ha debatido si es aceptable utilizar órganos de donantes con estadios tempranos de cáncer colorrectal (pT1, con infiltración de submucosa), incluso en caso de tumores recientemente diagnosticados sin resear. Sin embargo, la profundidad de la infiltración de la submucosa (sm 1-3), la invasión linfovascular (L₀₋₁), la desdiferenciación focal y la inestabilidad de microsatélites también influyen de manera significativa en el riesgo de metástasis en ganglios linfáticos y a distancia en tumores pT₁ [76-78]. Esto constituye una razón suficiente para ser cautos a la hora de aceptar un donante con un cáncer colorrectal pT₁



de reciente diagnóstico. En estos casos, debe realizarse un diagnóstico exhaustivo, que no estará disponible a tiempo cuando el tumor se detecte durante el proceso de donación.

Cáncer colorrectal diagnosticado durante el proceso de donación

Los donantes con tumores pT1 (donde pT1 se define en la edición AJCC 8th [18]) sólo deben ser aceptados para la donación de órganos con la máxima precaución y se debe asumir un alto riesgo de transmisión. Los pacientes con estadios más altos de cáncer colorrectal activo recién diagnosticado no deben ser aceptados para la donación de órganos (riesgo inaceptable).

Cáncer colorrectal en la historia del donante

Se considera que el donante con antecedentes de carcinoma colorrectal pT1/pT2 (A o B de Dukes) (infiltración de submucosa/muscularis propia) sin afectación linfática o metástasis a distancia se relaciona con un riesgo bajo de transmisión tumoral después de un tratamiento adecuado y una supervivencia libre de enfermedad >5 años. El riesgo aumenta con el estadio, debiendo tenerse en cuenta la probabilidad de una supuesta curación.

4.10. CÁNCER GÁSTRICO

Ver [sección 4.17](#).

4.11. TUMOR DE ESTROMA GASTROINTESTINAL

Los tumores de estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más comunes y constituyen el 5% de todos los sarcomas. Suelen detectarse como lesiones diminutas en las paredes del estómago y/o del intestino delgado, pudiéndose encontrar también en el colon o en el recto.

El riesgo de progresión y de metástasis se relaciona con cuatro factores pronósticos fundamentalmente [97]: localización del tumor, recuento mitótico (proliferación de células tumorales), tamaño del tumor y ruptura antes o durante la cirugía.

Los GIST gástricos o duodenales <2 cm, con un índice mitótico <5 por 50 campos de gran aumento, tienen un riesgo bajo de metástasis. La extirpación completa se acepta como único tratamiento. Estos GIST no contraindican la donación de órganos necesariamente. Los GIST rectales o yeyunales, de tamaño ≥ 2 cm o un índice mitótico ≥ 5 por 50 campos gran aumento, se asocian con un mayor riesgo de metástasis y por tanto de transmisión [80].

Fiaschetti *et al.* [40] identifican un solo donante con GIST gástrico confirmado, sin evidencia de transmisión a los receptores. Posteriormente, Novelli *et al.* [81] presentan cinco casos de GIST diagnosticados en un único centro durante la obtención de órganos (tres de estómago, uno en íleon y uno en colon). Tras el diagnóstico de sospecha de GIST en biopsias por congelación, se confirmó finalmente en los cinco donantes el diagnóstico de GIST de bajo grado (sin mitosis o con muy pocas) en la biopsia definitiva y por inmunohistoquímica. Se trasplantaron tres



órganos (dos riñones de un donante y el hígado de un segundo donante), sin evidencia de transmisión tumoral después de 18 y 46 meses de seguimiento.

La histología en muestra congelada puede ayudar en la identificación de un GIST con un riesgo potencial de transmisión muy bajo. El recuento mitótico y la identificación de c-kit (CD117) o DOG₁ sólo pueden evaluarse en biopsias definitivas y, generalmente, no pueden determinarse en biopsias por congelación.

Diagnóstico de GIST durante la extracción

Los tumores de GIST de pequeño tamaño (< 2 cm) de estómago o duodeno pueden ser aceptados para la donación de órganos con un riesgo de transmisión de bajo a moderado. Se debería determinar el índice mitótico, aunque es probable que el resultado no esté disponible hasta después del trasplante de los órganos. Los GIST de otras localizaciones, de mayor tamaño o con un recuento mitótico elevado, se asocian con un mayor riesgo de metástasis y un riesgo alto de transmisión.

GIST en la historia del donante

Los tumores de GIST de pequeño tamaño (< 2 cm) de estómago o duodeno y un recuento mitótico <5 pueden ser aceptables para la donación de órganos con un riesgo de transmisión de bajo a intermedio o incluso mínimo, dependiendo del tratamiento, el tiempo de seguimiento y la supervivencia libre de enfermedad. Los GIST de otras localizaciones, de mayor tamaño o con un alto recuento mitótico se asocian con un riesgo aumentado de metástasis y un riesgo alto de transmisión. No existe información detallada o recomendaciones en la literatura.

4.12. CÁNCER DE HÍGADO

Ver [sección 4.17](#).

4.13. CÁNCER DE PULMÓN

La transmisión de cáncer de pulmón oculto en el donante (incluyendo carcinoma de células pequeñas) ha sido descrita en varios registros [5, 6, 25, 58] y casos clínicos [82-86]), habiendo fallecido el receptor en la mayoría de los casos. Esto es indicativo del comportamiento altamente agresivo del cáncer de pulmón transmitido a partir del donante. El equipo de trasplante debe estar especialmente alerta ante esta posibilidad en casos de donantes con un importante hábito tabáquico¹⁰.

Jaillard *et al.* [87] publican el caso de un cáncer pulmonar de células pequeñas detectado en el donante siete meses después de una donación renal de vivo. El tumor se transmitió al receptor, que estaba asintomático y fue tratado con nefrectomía del órgano trasplantado y tres ciclos de quimioterapia. Se objetivó una respuesta metabólica completa por Tomografía por Emisión de Positrones Fluorodeoxiglucosa-Tomografía Computarizada (PET/TAC-FDG) a los 12 meses, pero no se ha publicado la evolución del paciente a largo plazo.



En una reciente revisión sistemática [71] sobre transmisiones tumorales en el trasplante renal se describen nueve casos de cáncer de pulmón con una mediana de tiempo de inicio de la enfermedad de 13 meses después del trasplante y con metástasis en el momento del diagnóstico en siete de los nueve receptores. Entre los pacientes con cáncer transmitido a partir del donante, el cáncer de pulmón y el melanoma son los que presentan un peor pronóstico. Ver también [sección 4.14](#).

Otros dos casos de transmisión de cáncer de pulmón a receptores hepáticos verifican los pobres resultados clínicos observados en este grupo de pacientes. En uno de los casos, en una autopsia realizada el día después de la donación en un donante de 63 años de edad, exfumador, con una historia de tabaquismo de 10 paquetes-año, se objetivó una masa pulmonar con afectación ganglionar metastásica. Se realizó retrasplante hepático el día 7, sin identificar tumor en el hígado explantado. Once meses después, el receptor desarrolló un adenocarcinoma metastásico de pulmón confirmándose su origen en el primer donante; el paciente falleció cuatro semanas después [88]. En un segundo caso, un receptor hepático desarrolló metástasis de un tumor pobremente diferenciado con características mixtas de carcinoma de células pequeñas y no pequeñas cuatro meses después del trasplante, identificándose como originado a partir del donante. No se realizó retrasplante y el paciente falleció poco después con evidencia de enfermedad extrahepática [86].

Para recomendaciones con respecto al cáncer de pulmón *in situ*, ver la [sección 4.7](#).

Cáncer de pulmón diagnosticado durante el proceso de donación

Cualquier tipo histológico de cáncer de pulmón recientemente diagnosticado se asocia con un riesgo inaceptable para la donación de órganos.

Cáncer de pulmón en la historia del donante

El cáncer de pulmón tratado se considera asociado a un riesgo alto de transmisión. El riesgo puede disminuir tras un tratamiento curativo, tiempo libre de enfermedad y una probabilidad creciente de curación.

4.14. MELANOMA MALIGNO

En el IPITTR se han notificado tasas de transmisión del melanoma maligno del 74%, con una mortalidad del 60% [58]. Es probable que se trate de una sobrestimación, si bien continúan describiéndose este tipo de eventos en casos clínicos aislados y en datos recientes procedentes de registros [5, 26, 30, 42, 89, 90]. En la mayoría de los casos publicados sobre transmisión de melanomas, el tumor no se había detectado en el donante [58, 91, 92]. En una revisión de casos realizada en 2010, Strauss *et al.* [93] describen 13 donantes de 30 órganos trasplantados, de los cuales 10 estaban libres de enfermedad, 6 de los cuales se habían sometido a nefrectomía del injerto.

Los datos del IPITTR [58], obtenidos de casos de transmisión registrados voluntariamente, entran en conflicto con los comunicados en la revisión de la UNOS [26] de 2007, donde de 140 trasplantes realizados con injertos procedentes de donantes con una historia previa de



melanoma, sólo hubo una transmisión registrada (a través de un trasplante unipulmonar). El donante fue sometido a la resección de un melanoma 32 años antes de la extracción del pulmón y no se produjo la transmisión del tumor a los otros cinco receptores de injertos del mismo donante. El grupo analizado de melanomas en el donante sin transmisión puede constituir una mezcla de melanomas en diferentes estadios, incluyendo casos de melanoma *in situ/lentigo maligno*. Esto podría explicar la baja tasa de transmisión en este análisis. El informe no descarta la existencia de riesgos, pero concluye que una mejor obtención de datos, unida a una descripción de los diferentes estadios de los melanomas en el donante, podría ayudar a despejar incógnitas. Tanto el *lentigo maligno*, como el melanoma *in situ*, deben diferenciarse del melanoma invasivo, con el fin de determinar si este estadio inicial puede considerarse separadamente del melanoma invasivo.

En la mayoría de los informes publicados de donantes con antecedentes conocidos de melanoma, faltan datos precisos sobre el estadio, el tratamiento y el seguimiento [26, 42, 58]. Hay que tener en cuenta que, en los pacientes no trasplantados, el melanoma maligno suele reaparecer incluso después de muchos años de supervivencia libre de enfermedad.

Alsara y Rafi [94] y Sepsakos *et al.* [95] reportan el mismo melanoma transmitido después de un implante ocular de células madre limbares de un donante con antecedentes de melanoma. Con la excepción de la leucemia y el linfoma, los tumores malignos no oculares no se habían considerado una contraindicación para la donación de tejido ocular en EEUU con anterioridad a este caso. Tras su publicación, el *Eye Bank Association of America* actualizó los criterios de aceptación de donantes de tejido ocular vascularizado (tejido esclerótico y aloinjertos queratolímbicos), excluyendo aquellos donantes con antecedentes de melanoma o de cualquier tipo de tumor metastásico de órgano. Los donantes con melanoma metastásico conocido se excluyen de cualquier donación de tejido ocular [96,97]. Los *European Eye Bank Association. Minimum Medical Standards* diferencian la donación de tejido vascularizado de la de tejido avascular, restringiendo la donación de tejido vascularizado en donantes con historia de cáncer [98].

Es cada vez más evidente que, muy al inicio de la progresión del cáncer, se produce diseminación a distancia de células aisladas del melanoma maligno. Estas células pueden permanecer latentes y clínicamente indetectables durante décadas después de la resección del tumor primario. Se asume que lo que las mantiene latentes es una interacción compleja y fluctuante entre las células y su hábitat. La alteración del medio (ej. el trasplante de un órgano con melanoma micrometastásico latente a un receptor inmunodeprimido) puede conllevar un crecimiento metastásico en el receptor [99-101].

En pacientes no trasplantados se han documentado recidivas tardías de pequeños melanomas de <1 mm de espesor [102], si bien son poco frecuentes. Existen casos no publicados de trasplante de órganos de donantes con melanoma (en su mayoría melanomas con extensión superficial [SSM], por sus siglas en inglés), en estadio pT1aNoMo (<1 mm de grosor, no ulcerado) resecado (R0) y con supervivencia libre de enfermedad >5 años, si bien aún se están evaluando los resultados.



El melanoma uveal no-cutáneo tiende a generar micrometástasis de forma temprana (antes de la enucleación), con frecuencia en el hígado [103,104], donde puede permanecer clínicamente indetectable durante años.

Debido a la falta de datos sobre el estadio del tumor cuando se han utilizado donantes con antecedentes de melanoma y la tendencia a que las metástasis del melanoma permanezcan latentes en un huésped inmunocompetente, se recomienda la máxima precaución al considerar la donación de órganos de personas con historia de melanoma [93], a no ser que se pueda confirmar con certeza que se trata de un *lentigo maligno* o de un tumor *in situ* y que se ha realizado una terapia curativa apropiada [69]. En el resto de casos, es esencial obtener todos los datos acerca del estadio (incluyendo profundidad de la invasión y ulceración), tratamiento, tipo de seguimiento o tiempo exacto sin recidiva, para luego evaluar el riesgo de metástasis con un dermatólogo oncológico antes de considerar la donación.

Aunque la transmisión del melanoma suele ser mortal, están surgiendo nuevas opciones de tratamiento. Se ha descrito la utilización de inhibidores de *checkpoint* en tres casos, idealmente después de la retirada de la inmunosupresión, rechazo del injerto y trasplantectomía. En un primer caso se realizó nefrectomía del injerto antes de la retirada de la inmunosupresión tras diagnosticar un melanoma en el receptor hepático del mismo donante; el paciente desarrolló enfermedad metastásica generalizada 3 meses después, tratada mediante resección de metástasis cerebral seguida de irradiación craneal e ipilimumab [89]. En el segundo caso, se identificó un melanoma metastásico con la mutación BRAF-V600E en un receptor renal 6 meses después del trasplante. Después de la nefrectomía, fue tratado con trametinib y dabrafenib, seguido de nivolumab, con regresión tumoral 14 meses después [107]. El tercer caso fue un melanoma metastásico de transmisión renal (también con la mutación BRAF-V600E) tratado con éxito con vemurafenib, seguido de ipilimumab, en remisión completa a los cinco años [92]. También se ha informado de un tratamiento exitoso utilizando inmunoterapia dirigida al donante [108].

Melanoma maligno diagnosticado durante el proceso de donación

Dada la alta agresividad de este tumor, el riesgo se considera inaceptable para la donación de órganos.

Melanoma maligno en la historia del donante

Debido a la carencia de datos exhaustivos, el trasplante de órganos de donantes con melanoma maligno tratado aún debe considerarse asociado a un riesgo alto de transmisión.

Si se dispone de información precisa sobre el donante, relativa al estadio, tratamiento, seguimiento y supervivencia libre de enfermedad y la evaluación emitida por un dermatólogo oncológico indica que existe una baja probabilidad de recidiva y metástasis, la donación de órganos se podría considerar para algunos receptores seleccionados.

El melanoma *in situ* y el lentigo maligno se considera que presentan un riesgo de bajo a intermedio de transmisión.



4.15. CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Los carcinomas de células basales y los de células escamosas de la piel generalmente no metastatizan. Por consiguiente, su presencia en la historia del donante o el diagnóstico de este tipo de tumores durante la donación conlleva sólo un riesgo mínimo de transmisión al receptor. No existen casos publicados de transmisión de estos tumores a través del trasplante de órganos.

Por el contrario, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de células Merkel y el sarcoma de piel son tumores cutáneos muy agresivos. Los pacientes con cualquiera de estos diagnósticos, realizados durante la donación o identificado en su historia clínica, no son aceptables como donantes de órganos.

Para recomendaciones relacionadas con el cáncer de piel *in situ* no melanoma, consultar la [sección 4.7](#)

Cáncer de piel no melanoma diagnosticado durante la donación o en la historia del donante

Los carcinomas de células basales y escamosas de la piel se consideran de riesgo mínimo debido a que muy raramente metastatizan.

El sarcoma de Kaposi, el carcinoma de células Merkel y el sarcoma de piel se consideran de riesgo inaceptable.

4.16. TUMORES NEUROENDOCRINOS

Esta sección se refiere al carcinoma neuroendocrino de alto grado (NEC, por sus siglas en inglés), el tumor neuroendocrino de bajo grado (NET, por sus siglas en inglés), el feocromocitoma (PCC, por sus siglas en inglés) y el paraganglioma (PGL).

Los NEC y los NET habitualmente provienen de tejido intestinal, pulmonar o pancreático, pero pueden detectarse en cualquier localización.

Se ha informado de la transmisión de NEC previamente desconocidos en el donante [83, 84, 109-114]. Todos estos tumores eran carcinomas neuroendocrinos de alto grado (células pequeñas), dos de los cuales se asociaron con producción paraneoplásica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [84, 109], y se identificaron típicamente a los 12 meses postrasplante en los receptores renales y a los 4 meses en los receptores hepáticos. Todos estos tumores mostraron un comportamiento agresivo que frecuentemente condujo al fallecimiento. Un receptor hepático se sometió a un retrasplante 5 años después de haberse trasplantado, habiendo sido controlado por un NEC desde el día 11 postrasplante; el paciente seguía vivo 12 meses más tarde [114]. Se intentó un retrasplante en otros dos receptores hepáticos, pero ambos fallecieron por metástasis extrahepáticas [111, 112]. Cinco receptores renales permanecían vivos después de realizarse nefrectomía del injerto y administrarse quimioterapia [84, 109] y dos todavía estaban en tratamiento con quimioterapia en el momento de la publicación del informe [83, 110]. Por tanto, cuando se confirma la transmisión



de un NEC, se debe considerar el retrasplante inmediato del hígado o la trasplantectomía renal en todos los receptores de órganos del mismo donante.

No existen datos sobre el riesgo de transmisión de los NET bien diferenciados (ej. tumores carcinoides) tras el trasplante.

Al no poder descartar definitivamente la existencia de micrometástasis durante la obtención de órganos, un NEC de alto grado de reciente diagnóstico debe considerarse una contraindicación para la donación de órganos.

El PCC y el PGL son tumores secretores de catecolaminas de la médula adrenal y de zonas extradrenales, respectivamente. Aproximadamente el 10% de los PCC y el 15-35% de los PGL presentan un comportamiento maligno. Actualmente, sin embargo, el único criterio para determinar la malignidad del tumor es la presencia de metástasis. Se han comunicado metástasis tardías hasta 20 años después de la resección tumoral [115]. En ausencia de metástasis linfáticas o a distancia (pulmón, hueso, hígado) en el momento del diagnóstico, no es posible determinar si el tumor es benigno o maligno. Los criterios principales para definir el riesgo de malignidad son: sexo masculino, localización extradrenal, peso tumoral más elevado (media 383 g en tumor maligno vs. 73 g en benigno), necrosis tumoral confluyente, invasión vascular e invasión local extensa [116]. Thompson [117] desarrolló un sistema para evaluar la malignidad del PCC, la escala *Phaeochromocytomas of the Adrenal gland Scaled Score* (PASS, por sus siglas en inglés), que analiza y puntúa la invasión vascular, el índice mitótico (> 3), el crecimiento difuso, la necrosis difusa, la invasión local y la atipia nuclear. Aunque estas características posiblemente se correlacionen con un comportamiento potencialmente maligno, las elevadas variaciones inter e intraobservador limitan el uso clínico de esta escala.

Es extremadamente difícil predecir el comportamiento biológico de estos tumores cuando son detectados por primera vez durante la extracción de órganos. El riesgo de transmisión puede evaluarse atendiendo a criterios como el tamaño y el peso de la masa tumoral, la presencia de necrosis, altas tasas mitóticas y la infiltración de márgenes, si bien el índice mitótico en particular no puede ser evaluado en biopsias por congelación. Los niveles elevados de metanefrina en orina o plasma en un potencial donante de órganos con antecedentes de PCC/PGL requieren una evaluación adicional para excluir metástasis.

Los PCC y los PGL son menos frecuentes en la población pediátrica que en adultos, pero la probabilidad de malignidad es más elevada en los niños, con una incidencia publicada del 47% [118].

Se ha notificado un único caso de un trasplante renal procedente de un donante con un PCC diagnosticado intraoperatoriamente. Dada la sospecha de un comportamiento no-maligno del tumor, se realizó el trasplante renal y el receptor del riñón ipsilateral estaba en buena situación clínica a los 2 años [119]. El receptor del riñón contralateral falleció por causas no relacionadas con el tumor poco tiempo después del trasplante.

Se ha notificado un caso de transmisión de PGL, al identificarse un tumor del donante en un hígado trasplantado 6 años antes, habiendo desarrollado el paciente signos atribuibles a una excesiva producción de catecolaminas; el donante tenía una masa necrótica de 3 cm cerca de la bifurcación aórtica, con histología de PGL [120, 121].



Es precisa una valoración cuidadosa e individualizada del balance riesgo -beneficio de los donantes con PCC y PGL.

Tumores neuroendocrinos diagnosticados durante el proceso de donación

Dado su potencial de metástasis no detectadas, los carcinomas neuroendocrinos de alto grado presentan un riesgo inaceptable para la donación de órganos.

No existe información suficiente para guiar la práctica a seguir en casos de tumores neuroendocrinos, tumores carcinoides, PCCs y PGLs. Podría valorarse el trasplante de órganos de donantes con estos tumores en receptores en situación crítica y tras un análisis riesgo-beneficio individualizado.

Tumores neuroendocrinos en la historia del donante

No existen datos disponibles en la literatura. Por este motivo y su potencial de metástasis no detectadas, los donantes con antecedentes de neoplasia neuroendocrina de alto grado tratada se consideran de alto riesgo.

Los donantes con historia previa (> 5 años) de tumor neuroendocrino (tumor carcinoide, PCC y PGL) sin ningún tipo de recidiva o progresión de la enfermedad, deben considerarse de alto riesgo en ausencia de información suficiente para guiar la práctica.

4.17. CÁNCERES ESOFÁGICOS, GÁSTRICOS, PANCREÁTICOS, HEPÁTICOS Y BILIARES

Existen pocos datos disponibles para la mayoría de estos tumores. Se han reportado dos trasplantes hepáticos de donantes con carcinoma esofágico confirmado sin transmisión [39], pero no se dispone de información sobre su estadio inicial, ni sobre la supervivencia del donante libre de enfermedad. Por el momento, no se han publicado casos en la literatura de transmisión de cáncer de esófago. Esto puede deberse a sesgos de publicación y no debe llevar a los profesionales a aceptar libremente el trasplante de órganos de donantes con tumores tan agresivos.

En relación con el cáncer gástrico, se ha reportado un caso [122] en el que la evaluación anterior a la donación de un donante vivo de hígado reveló un cáncer gástrico de células en anillo de sello en estadio inicial (pT1N0M0, sm1). El receptor era un niño de 9 meses de edad, hijo del donante, para el que no se disponía de otro donante vivo o fallecido y con un rápido deterioro de su situación clínica. Un mes después de realizar una gastrectomía al donante, se llevó a cabo la donación y el trasplante hepático. Tanto el donante como el receptor se encontraban bien y sin signos de malignidad un año después del procedimiento. Este ejemplo ilustra una situación excepcional y no debe justificar dichos procedimientos como una buena práctica y/o algo rutinario.

En un programa de cribado de donantes en Italia, se descubrió que el 0,7 % de los donantes tenía un adenocarcinoma pancreático [41]. Se ha descrito la transmisión de un adenocarcinoma pancreático no detectado a través de un trasplante renal [123]. El tumor fue diagnosticado después de que el riñón fuera trasplantado (en el tejido suprarrenal que fue extirpado en la cirugía de banco). El receptor desarrolló linfangitis carcinomatosa pulmonar 9



meses después del trasplante y falleció 6 meses más tarde. En otro caso se detectó la transmisión de un carcinoma de páncreas en un receptor hepático 12 meses después del trasplante; el paciente se sometió a retrasplante y seguía vivo cuando se notificó el caso [25]. Tres receptores más han sufrido la transmisión de un cáncer de páncreas, si bien no se han proporcionado detalles al respecto [5]. Se ha informado de un receptor con transmisión de un carcinoma hepatocelular [5].

En la serie publicada por Georgieva *et al.* [124], un paciente con trasplante renal desarrolló un cáncer derivado del donante, que se detectó 4 meses después del trasplante y se sospechó que era de origen biliar. Los receptores del riñón contralateral y del hígado del mismo donante, que no presentaban nada destacable entre sus antecedentes, también desarrollaron un adenocarcinoma metatásico, mientras que los receptores del corazón y de islotes pancreáticos no desarrollaron ningún tumor. No se dispone de otras publicaciones en la literatura en las que se haya sospechado o demostrado la transmisión de un cáncer biliar. Para recomendaciones relacionadas con cánceres pancreáticos *in situ*, ver la [sección 4.7](#).

La neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) de grado 1 a 3 representa una lesión precursora no invasiva del adenocarcinoma pancreático con atipia celular, pero sin riesgo de metástasis. Las PanIN no forman una masa y se asocian frecuentemente con la pancreatitis crónica. En el contexto de la donación de órganos, las PanIN se pueden encontrar en tres circunstancias. En primer lugar, pueden identificarse en un donante que ha sido sometido previamente a la biopsia de una lesión anómala. Estas lesiones a menudo se encuentran en los márgenes de tumores francamente malignos, por lo que es necesario un examen histológico completo de la lesión. En segundo lugar, pueden detectarse durante la extracción de órganos como parte de una anomalía palpable y, en tercer lugar, las PanIN pueden detectarse incidentalmente en el examen histopatológico de un páncreas no trasplantado. En ausencia de datos, no se recomienda el trasplante del páncreas con una PanIN conocida.

Una situación análoga de cambio preneoplásico en los conductos biliares intrahepáticos de mayor tamaño se conoce como neoplasia intraepitelial biliar (BillIN) y se clasifica de manera similar [125]. En ausencia de datos, no se recomienda el trasplante de un hígado con BillIN conocida.

Yamacake *et al.* [75] publican la transmisión de un adenocarcinoma intestinal metatásico, no detectado en el donante, a ambos receptores renales. Estos casos ponen de manifiesto que existe riesgo de transmisión tumoral a través de órganos que no se consideran focos primarios de metástasis.

Cánceres esofágicos, gástricos, hepáticos, pancreáticos y biliares diagnosticados durante el proceso de donación

Estos tumores se clasifican como de riesgo inaceptable.

Cánceres esofágicos, gástricos, hepáticos, pancreáticos y biliares en la historia del donante

Los donantes con historia de este tipo de tumores que han sido tratados se consideran de alto riesgo debido a su agresividad. El riesgo puede disminuir para tumores en estadios tempranos después de tratamiento curativo, con un tiempo libre de enfermedad >5 años y con una probabilidad gradual de



curación, especialmente en casos de supervivientes a largo plazo.

4.18. CÁNCER OROFARÍNGEO

En 1965 Murray *et al.* publican el caso de un carcinoma de seno piriforme que se manifestó en forma de metástasis hepáticas en un receptor renal [1]. No hay más casos de transmisión descritos en la literatura. Existe una publicación de 11 órganos trasplantados procedentes de donantes con antecedentes de cáncer de lengua o faringe sin transmisión. No se proporciona información sobre el estadio tumoral inicial, pero todos los donantes tenían una supervivencia libre de enfermedad >5 años [26]. Sin embargo, no debe olvidarse la agresividad de estos tumores.

Cáncer orofaríngeo diagnosticado durante el proceso de donación

El cáncer orofaríngeo se considera de riesgo inaceptable para la donación de órganos.

Cáncer orofaríngeo en la historia del donante

El cáncer orofaríngeo se considera de alto riesgo para la donación de órganos. Dependiendo del estadio inicial, el grado, el tratamiento y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad (>5 años), puede disminuir la categoría de riesgo de manera individualizada.

4.19. CÁNCER DE OVARIO

Existe un caso publicado [126] de transmisión de cáncer de ovario a dos receptores renales con enfermedad metastásica fulminante y mortal.

Nickkholgh *et al.* [127] publican el ejemplo de una potencial donante con historia de carcinoma seroso de ovario bien diferenciado. El tumor había sido tratado quirúrgicamente y no se había evidenciado enfermedad durante un período de 10 años. Durante la extracción de órganos, se identificó una recidiva en pelvis y se descartaron los órganos para trasplante. Este caso ilustra la necesidad de realizar una meticulosa inspección del donante con antecedentes documentados de cáncer.

La UNOS reporta tres donantes con transmisión considerada posible pero no probada de cáncer de ovario, cuyos detalles no se describen [30]. Más allá de estos casos, no hay más datos disponibles en la literatura.

Por el contrario, Desai *et al.* [35] describe dos donantes con cistoadenoma mucinoso de ovario tratados 11 y 14 años antes, de los que se trasplantaron órganos sin transmisión del cáncer.

Cáncer de ovario diagnosticado durante el proceso de donación

El cáncer ovárico se considera de riesgo inaceptable para la donación de órganos.



Cáncer de ovario en la historia del donante

El cáncer de ovario tratado se considera de alto riesgo para la donación de órganos. Dependiendo de su estadio inicial, grado, terapia y tiempo de supervivencia libre de enfermedad (>5 años), la categoría de riesgo puede disminuir individualmente.

4.20. CÁNCER PANCREÁTICO

Ver [sección 4.17](#).

4.21. NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL PANCREÁTICA

Ver [sección 4.7](#).

4.22. PARAGANGLIOMA

Ver [sección 4.16](#).

4.23. FEOCROMOCITOMA

Ver [sección 4.16](#).

4.24. CÁNCER DE PRÓSTATA

Dada la creciente incidencia de cáncer de próstata en edades avanzadas y el incremento de la edad de los donantes, con toda seguridad se están utilizando órganos de donantes con cáncer de próstata no diagnosticado.

Sánchez-Chapado *et al.* [128] evalúan la presencia de cáncer de próstata en una serie consecutiva de glándulas prostáticas analizadas en el examen *post mortem* de 162 hombres españoles que habían fallecido por traumatismo. Se identificó cáncer de próstata en el 23,8% de los sujetos de 50-59 años, en el 31,7% del grupo de 60-69 años y en el 33,3% de los que tenían 70-79 años de edad en el momento del fallecimiento.

Yin *et al.* [129] encuentran adenocarcinomas de próstata incidentales en el 12% (41/340) de donantes de órganos presumiblemente sanos durante un período de 13 años, con una distribución similar a la descrita en el estudio anterior (23,4% / 50-59 años; 34,7% / 60-69 años; 45,5% / 70-81 años).

En Italia, es obligatorio realizar un tacto rectal (DRE, por sus siglas en inglés) en los donantes mayores de 50 años [13]. Junto con la determinación del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés), el DRE ayuda a evaluar la necesidad de realizar un examen histológico de la próstata:

- ✓ DRE negativo con PSA <10 ng/mL: no se requiere examen histológico de la próstata;



- ✓ DRE negativo con valores de PSA >10ng/mL: el examen histológico es recomendable, pero no obligatorio;
- ✓ DRE positivo: el examen histológico es obligatorio.

Existe un amplio consenso sobre que la determinación aislada de PSA no tiene un alto valor pronóstico [130]. Más aún, no existe acuerdo sobre qué niveles de PSA deberían considerarse sospechosos o incluso normales. Los niveles de PSA deben determinarse en la primera muestra de sangre disponible después del ingreso, pues sus valores se alteran con el sondaje.

Pabisiak *et al.* [131] reportan que la determinación sistemática de PSA de los donantes en Polonia resultaba en una tasa de descarte de donantes varones del 10% cuando se utilizaba un nivel de corte >10 ng/mL. Realizaron una evaluación patológica rutinaria de la próstata en todos los donantes varones durante un período de 4 años y no encontraron correlación alguna entre unos niveles elevados de PSA (>4 ng/mL) y la presencia de carcinoma prostático o de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. Durante el estudio se trasplantaron 12 riñones y tres hígados procedentes de donantes con cáncer de próstata confirmado histológicamente y confinado a la próstata, sin evidencia de transmisión de la enfermedad durante un período de seguimiento de 9-52 meses. Un segundo informe de otro centro polaco realizó observaciones similares, concluyendo que se estaban descartando potenciales donantes de hígado de manera innecesaria [132].

En caso de cáncer de próstata confirmado, la escala de Gleason [133] y la correspondiente agrupación de grados según el sistema de la *International Society of Urological Pathology* (ISUP, por sus siglas en inglés) y la OMS de 2014 [134], junto con el estadio, son los indicadores más sólidos de recidiva y supervivencia global. Por razones prácticas, el cáncer de próstata se clasifica según las puntuaciones de Gleason agrupadas, presentando cada grupo diferencias significativas en cuanto a resultados (a mayor puntuación/grupo, peor evolución). La puntuación representa el grado tumoral, siendo el 1 un tumor bien diferenciado y el 5 el tumor pobremente diferenciado. El primer número representa el patrón predominante y el segundo número el segundo patrón más predominante. El siguiente listado describe el riesgo de recidiva en pacientes no trasplantados con cáncer de próstata:

- | | |
|-------------------|-----------------------------------|
| ✓ Gleason grupo 1 | Gleason ≤ 6 (ej. 3+3, o 3+2, etc) |
| ✓ Gleason grupo 2 | Gleason 3+4 |
| ✓ Gleason grupo 3 | Gleason 4+3 |
| ✓ Gleason grupo 4 | Gleason 4+4 |
| ✓ Gleason grupo 5 | Gleason 4+5, 5+4, 5+5 |

Los tumores del grupo 1 se asocian con un riesgo bajo de recidiva bioquímica, los grupos 2 y 3 con un riesgo intermedio y los grupos 4 y 5 con un riesgo alto. La presencia y el número de patrones 4 y 5 de Gleason son los mejores predictores histológicos de agresividad del cáncer de próstata y de recidiva local o a distancia [16].

En pacientes no trasplantados cuidadosamente seleccionados, de muy bajo riesgo, con carcinomas de próstata pequeños localizados T1/2 y una puntuación 3+3 de Gleason, puede aplicarse un sistema de “vigilancia activa” [135], lo que significa que no se someten a cirugía, pero se les examina cada poco tiempo para detectar un posible avance de su enfermedad,



dado que la progresión de la enfermedad es lenta y la morbilidad del tratamiento (cirugía, radioterapia o tratamiento hormonal) es significativa. En el estudio ProtecT sobre diferentes estrategias de tratamiento, 920 pacientes del grupo de grado 1 se sometieron a supervisión activa, de los que 31 (3,4%) desarrollaron metástasis o fallecieron de cáncer de próstata a lo largo de 10 años de seguimiento; 24 (14,3%) de 168 en el grupo 2 y nueve (19,1%) de 47 en el grupo 3 también desarrollaron metástasis o fallecieron por cáncer de próstata durante el seguimiento [136].

La importancia del grupo de Gleason es reconocida en el estudio de Pabisiak *et al.* [131], que concluyen que los donantes con tumores confinados a la próstata y con puntuaciones de Gleason ≤ 7 podrían considerarse donantes de riesgo estándar, aunque los datos del estudio ProtecT sugieren que una puntuación de 7 entraña un riesgo ligeramente superior.

En 2010, la región de la Emilia-Romagna (Italia) y el CNT italiano publicaron los resultados de una experiencia de 4 años con donantes con sospecha de cáncer de próstata en los que valoraban la glándula completa con biopsias por congelación [137]. Los donantes fueron clasificados inicialmente en tres categorías según el riesgo de transmisión tumoral:

- ✓ sin cáncer de próstata o con cáncer intraprostático Gleason ≤ 6 : riesgo estándar (en la clasificación de 2015, no-estándar – riesgo insignificante);
- ✓ tumor intraprostático con una puntuación Gleason de 7: riesgo no estándar (en 2015, no-estándar – riesgo aceptable);
- ✓ cáncer extraprostático pT3a/b, o nódulos linfáticos y/o metástasis a distancia: riesgo inaceptable (en 2015, riesgo inaceptable).

En las guías italianas también se requería la segunda opinión de un experto.

El 94% de los donantes con sospecha de cáncer de próstata se consideraron de riesgo estándar, categoría que incluía al 63% de los casos antes de la aplicación de este protocolo. Al ampliar el criterio de donante de riesgo estándar, se consiguió incrementar de forma significativa el número de órganos trasplantados.

Un informe actualizado de datos de Italia, que abarcaba el período 2006-2015, describe 112 (26,5%) donantes con cáncer de próstata de 422 donantes con cáncer [41]. No se notificó ninguna transmisión de tumores previamente conocidos tras un tiempo medio de seguimiento de 4,5 años de todos los receptores trasplantados (tasa de cumplimentación del 97%).

La OPTN/DTAC comunica cinco donantes con adenocarcinoma de próstata confirmado por autopsia, sin evidencia de transmisión [5]. Una reciente revisión realizada por Doerfler *et al.* [138] de 120 órganos trasplantados de donantes con cáncer de próstata confirmado, no registra casos de transmisión de la enfermedad.

A su vez, un meta-análisis de la literatura efectuado por Dholakia *et al.* [139] sobre trasplantes renales de donantes con cáncer de próstata concluye que el riesgo de transmisión de este tipo de cáncer es menor que el riesgo de permanecer en lista de espera. La aceptación de estos donantes requiere una caracterización y una selección apropiadas.

Si bien la mayoría de los donantes con cáncer de próstata tienen enfermedad de grado de



Gleason bajo, con un riesgo mínimo de transmisión, se han publicado dos casos de transmisión de cáncer de próstata, uno en el receptor de un trasplante cardíaco en 1997 [140] y otro en un trasplantado hepático en 2019 [141]. En el caso del trasplante cardíaco [140] se observó que el donante tenía un adenocarcinoma de próstata con extensión linfática y a glándula suprarrenal, pero sólo después de que se hubiera extraído el corazón y se hubiera explantado el corazón en el receptor. Este caso se menciona en varios informes del registro [4, 25, 32]. En el segundo caso, se detectaron tres lesiones nodulares en un aloinjerto hepático dos meses después del trasplante [141]. La biopsia mostró un adenocarcinoma bien diferenciado de probable origen prostático. En ausencia de cualquier patología tumoral prostática en el receptor, se administró terapia hormonal y quimioterapia con estabilización inicial del paciente. El origen de las metástasis del cáncer de próstata en el donante se confirmó mediante pruebas moleculares tras realizar un hemihepatectomía del injerto tres años más tarde. Poco después, se identificaron metástasis en los ganglios linfáticos periesofágicos.

Cáncer de próstata diagnosticado durante el proceso de donación

Si está disponible la puntuación de Gleason (ej. el diagnóstico del proceso prostático se ha iniciado unos días antes de la donación de órganos), los tumores intraprostáticos pequeños de bajo grado (puntuación de Gleason ≤ 6) se consideran de riesgo mínimo. Los tumores intraprostáticos con una puntuación 7 de Gleason, se consideran de riesgo bajo a intermedio. Los tumores intraprostáticos (pT2) con Gleason > 7 , se consideran de alto riesgo.

El examen histopatológico de la totalidad de la próstata y una adecuada evaluación del grado del tumor es un proceso lento y los resultados pueden no estar disponibles antes del trasplante de órganos.

Los donantes con tumores de extensión extraprostática deben excluirse del proceso de donación sin ninguna duda, pues representan un riesgo inaceptable de transmisión.

Cáncer de próstata en la historia del donante

Los intervalos de tiempo que se aceptan para definir la completa remisión del cáncer de próstata están fuertemente correlacionados con el estadio del tumor y su puntuación en la escala de Gleason.

Los donantes con una historia de cáncer de próstata \leq pT2 (tumores confinados a la próstata) y una puntuación Gleason ≤ 6 que han recibido tratamiento curativo, así como aquellos donantes con cáncer de próstata de muy pequeño tamaño y puntuación Gleason ≤ 6 en vigilancia activa, pueden considerarse de riesgo mínimo de transmisión en cualquier momento después del diagnóstico, con el prerequisite de que se haya realizado un seguimiento estrecho sin signos de sospecha.

El cáncer de próstata $<$ pT2 (confinado a la próstata) con puntuación Gleason <7 después de tratamiento curativo y un periodo libre de enfermedad > 5 años, se considera de riesgo mínimo.

Los tumores intraprostáticos con una puntuación 7 de Gleason, después de tratamiento curativo y un periodo libre de enfermedad > 5 años, se considera de riesgo bajo.

Los estadios/grados más elevados y/o los períodos de tiempo libres de enfermedad más reducidos requieren una evaluación individualizada del riesgo. El antecedente de extensión extraprostática del tumor se asocia con un riesgo alto de transmisión.

En donantes con antecedentes de cáncer de próstata deben obtenerse valores actualizados de PSA



para compararlos con niveles previos a fin de evaluar la probabilidad de diseminación.

4.25. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

El CCR es el cáncer más común en donantes fallecidos. La literatura sobre el CCR y el trasplante se refiere a cuatro escenarios diferentes:

- ✓ Trasplante inadvertido de riñones con CCR no identificado en el momento de la intervención.
- ✓ Resección de un CCR pequeño en el momento de la extracción con posterior trasplante del riñón afectado.
- ✓ Trasplante del riñón contralateral o de otros órganos procedentes de donantes con CCR aislado.
- ✓ Donantes con antecedentes de CCR.

4.25.1. Carcinoma renal no identificado en el momento del trasplante

En 1995, Penn [3] publicó el primer informe sobre donantes con CCR, describiendo el uso de dos riñones con CCR en el momento del trasplante, ocho donde el CCR se extirpaba ampliamente antes del implante, 14 donde se utilizó el riñón contralateral y 17 donde el CCR se hizo evidente en el riñón poco después del trasplante. Los dos receptores que recibieron riñones con tumor activo no extirpado murieron con evidencia de enfermedad metastásica. De los 17 receptores en los que no se identificó el CCR en el momento del trasplante, a nueve se les extirpó el riñón poco después del trasplante debido a otras complicaciones (8 CCR, 1 tumor urotelial) o al hallazgo de un CCR diseminado (n=2) en la autopsia del donante. En otro caso, se extirpó el riñón 2 años después por cáncer urotelial sin recidiva al menos 13 meses después de la nefrectomía. Los siete pacientes restantes fallecieron por enfermedad metastásica en un promedio de 12 (rango 3-47) meses después del trasplante.

La OPTN/DTAC [5] describe siete receptores con transmisión confirmada a partir de 64 donantes con CCR, mientras que Desai *et al.* [6] describen seis CCR transmitidos que se detectaron incidentalmente en biopsias de protocolo o en biopsias realizadas para valorar una disfunción del injerto. Los receptores de otros órganos procedentes de estos donantes se mantuvieron libres de enfermedad. En una reciente revisión sistemática sobre tumores transmitidos del donante a través del trasplante renal, Xiao *et al.* [72] identifican 20 casos de transmisión de CCR. En todos los casos, los cirujanos desconocían la presencia del tumor en el momento del trasplante.

4.25.2. Resección de un CCR pequeño en el momento de la extracción, con trasplante posterior del riñón

La cirugía renal conservadora de nefronas es un tratamiento curativo establecido para el tratamiento oncológico del CCR ≤ 4 cm (pT1a) en personas no trasplantadas [142] con tasas de



supervivencia específica de cáncer comparables a la nefrectomía radical [143]. Sin embargo, debe recordarse que en el entorno oncológico es posible el estadiaje preoperatorio del cáncer, algo que también es posible en la donación de vivo, pero no en la donación de personas fallecidas.

Se han publicado casos que muestran adecuados resultados con la extirpación de CCR de pequeño tamaño (pT1a, ≤ 4 cm), solitarios y bien diferenciados (Fuhrman grado I-II) en el momento de la extracción, seguida del trasplante del riñón tratado [3, 6, 8, 9]. En una revisión sistemática reciente de este tipo de casos, Hevia *et al.* [144] reportan 88 riñones con CCR resecaos antes del trasplante, incluyendo 51 carcinomas de células claras, 8 carcinomas papilares y 3 carcinomas cromófobos; en 26 casos no se describió el tipo de CCR. El tamaño promedio del tumor era de 2 cm y el grado de Fuhrman I o II en el 93% de los casos. Se produjo una recidiva del cáncer a los nueve años lejos del lugar de resección del tumor, por lo que se consideró más probable que se tratara de un cáncer derivado del donante que de un cáncer transmitido. La mayoría de los donantes incluidos en esta revisión eran donantes vivos. En 2014, en una revisión sistemática realizada por Yu *et al.* [145] se identifican 20 casos de riñones trasplantados después de la resección de un CCR bien diferenciado (y uno de grado III de Fuhrman) en el momento de la extracción, con una cierta superposición con los casos reportados posteriormente por Hevia *et al.* El tamaño del tumor osciló entre 0,5 y 4 cm y el tiempo de seguimiento fue de hasta 200 meses. No se produjo ninguna transmisión tumoral.

En 2019 Pavlakis *et al.* [146] revisan todos los casos de CCR notificados a la OPTN/DTAC entre 2008 y 2016. De los 26 casos en los que el tumor se resecaó antes del trasplante, cinco se identificaron en donantes vivos, la mayoría eran Fuhrman I o II con un caso grado III y todos eran $\leq 2,1$ cm (pT1a); los tipos de tumor notificados incluían 14 de células claras, siete papilares y un carcinoma combinado de células claras/papilar. No hubo ninguna recidiva.

Tras una revisión de la literatura en 2011, la OPTN/DTAC [8] concluye que los CCR solitarios, bien diferenciados (Fuhrman grado I o II), de menos de 1 cm y completamente resecaos previamente al trasplante, se asocian con un riesgo residual de transmisión mínimo, mientras que los de 1 - 2,5 cm presentan un riesgo bajo y los de 2,5 – 7 cm presentan un riesgo intermedio de transmisión. Los tumores de mayor tamaño (≥ 7 cm) se consideran de alto riesgo. Sin embargo, a pesar de sus recomendaciones, no hay datos que respalden el uso seguro de riñones con tumores extirpados de más de 4 cm.

Muchos casos de tumores extirpados se describen en el contexto de la donación de vivo, algunos durante la cirugía planificada para la donación [147] y otros como parte de una nefrectomía para el tratamiento del cáncer [148, 149]. La donación renal después de una nefrectomía terapéutica en tales circunstancias plantea algunas cuestiones éticas [150]; de hecho, las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan ofrecer una nefrectomía parcial como tratamiento para pacientes con CCR pequeños que son compatibles con este enfoque [151].

4.25.3. donantes con cánceres renales solitarios

La tendencia del CCR a hacer metástasis se relaciona con su tamaño y grado. En un estudio de



1.671 pacientes sometidos a nefrectomía radical terapéutica por un cáncer renal primario de células claras, Leibovich *et al.* [152] muestran que la supervivencia sin recidiva a 5 años de un paciente con un tumor pTa (<4 cm) grado III de Fuhrman o menos era del 98,7%. La supervivencia disminuyó a un 78,6% para el tumor pT1a grado IV. La supervivencia libre de recidiva a 5 años fue del 95,3% para tumores pT1b (4-7 cm) de grado I o II, disminuyendo a un 78,6% para tumores de grado III.

En 1995 Penn [3] notifica 14 casos en los que se trasplantó el riñón contralateral de donantes con CCR, con una supervivencia media libre de enfermedad de 55 meses (rango de 0,5 a 153), si bien se produjo una transmisión identificada en un riñón explantado por rechazo a los 3 meses. No se proporcionaron detalles sobre el tipo de tumor.

En un reciente informe del registro de la OPTN, no se notifica ninguna transmisión en los receptores del riñón contralateral de 47 donantes con CCR, ni en los 198 receptores de órganos no renales [146].

Serralta *et al.* [153] y Carver *et al.* [154] informan sobre cinco donantes con CCR, de los cuales cinco hígados y un riñón contralateral fueron trasplantados, sin recidiva tras una mediana de seguimiento de 55 meses (rango 14 a 68).

En el Registro de la ONT no se detectó ninguna transmisión tumoral en 56 receptores trasplantados con injertos de 47 donantes registrados con CCR (15 riñones, 29 hígados, siete corazones y cinco pulmones). Se realizó trasplantectomía profiláctica en nueve de estos riñones, dos hígados y un corazón. Tras tres años de seguimiento, no se había producido ninguna transmisión tumoral. Como se menciona en la [sección 3.1.5](#), en dos casos se trasplantó un riñón con un tumor oculto. El diagnóstico incidental se realizó mediante biopsia después del trasplante y fue seguido de una nefrectomía del injerto, sin observar enfermedad maligna sintomática.

La iniciativa MALORY [9] describe una experiencia de seis años con el trasplante de órganos procedentes de 35 donantes con CCR (tres en la historia clínica del donante, 20 identificados durante la obtención de los órganos, 12 diagnosticados antes del trasplante). De estos donantes se trasplantaron 28 hígados, 18 riñones, 13 corazones y 13 pulmones, aunque los riñones afectados no fueron aceptados. No se comunicó ninguna transmisión tumoral después de dos años. De manera paralela, otros tres donantes presentaron un CCR oculto en el momento del trasplante. Estos CCR se diagnosticaron de manera incidental tras realizar una trasplantectomía por causas no relacionadas con el tumor a los 6 - 46 días después del trasplante. Los receptores no presentaban signos de malignidad.

En contraste con los informes favorables ya descritos, Meyding-Lamade *et al.* [155] y Sack *et al.* [156] notifican sendos casos de transmisión de un CCR identificado en el donante durante la extracción cuando ya se estaba trasplantando el corazón; ambos receptores presentaron focalidad neurológica secundaria a metástasis intracraneales un año después del trasplante y fallecieron. No se conocen los detalles del tipo y grado del tumor renal en estos casos.

Barrou *et al.* [157] describen la transmisión de un CCR al receptor cardiaco y del riñón contralateral del mismo donante. Se había detectado un adenoma tubulo-papilar grado I-II de Fuhrman de 17 mm (clasificado como carcinoma según los estándares actuales) bajo la grasa perirrenal después del trasplante de los otros órganos. El receptor renal contralateral se sometió a una nefrectomía



del injerto 4 meses más tarde por infiltración tumoral y el receptor cardíaco falleció 7 meses después del trasplante por un cáncer renal metastásico. En ese momento, el tumor se describió como indiferenciado, lo que plantea la posibilidad de que no estuviera relacionado con el tumor original, pequeño y bien diferenciado. Además, el tumor creció con un patrón infiltrante, lo que es inusual en el CCR.

Yu *et al.* [145] revisan la evolución de 21 riñones contralaterales sanos de donantes con CCR. Excepto el caso de transmisión reportado por Barrou *et al.* [157] descrito previamente, no se reportaron transmisiones.

Buell *et al.* [32] informan de dos CCR del donante metastásicos en el momento de la obtención de los órganos (detectados después del trasplante de órganos) que se transmitieron a los receptores de pulmón y corazón/pulmón, falleciendo ambos de enfermedad metastásica. Los órganos de otros tres donantes con CCR confinado al riñón y detectados durante la obtención de los órganos, se trasplantaron sin transmisión, con un seguimiento de 30, 36 y 70 meses.

4.25.4. Donantes con antecedentes de cáncer renal, incluyendo tumores de Wilms

A diferencia de los informes sobre cáncer renal identificado en el momento de la donación, hay pocos casos de donantes con antecedentes de cáncer renal. En particular, no se han publicado casos de donantes con historia de tumor de Wilms (nefroblastoma) en la niñez. Los tumores de Wilms son bilaterales en el 10% de los casos y generalmente se presentan antes de los 5 años de edad. Después de la nefrectomía y la quimioterapia, el 90% de los niños sobrevive 5 años, con recidiva generalmente en los dos primeros años [158].

4.25.5. Evaluación e interpretación de masas renales

Para la evaluación de masas renales identificadas en la extracción debe realizarse un análisis histológico dado que algunos procesos benignos (ej. oncocitoma, restos de tejido adrenal, angiomiolipoma) pueden simular un CCR. Además de proporcionar un diagnóstico, en el caso del CCR, el informe histológico debe incluir información sobre el tamaño de la lesión reseada (si sólo se toma una biopsia, el cirujano debe informar el tamaño de la lesión), una estimación del grado OMS/ISUP (que sustituye al grado Fuhrman) y la adecuación de los márgenes de resección. La tipificación de los tumores renales es difícil en cortes por congelación, a menos de que se trate de un CCR de células claras o papilar, por lo que es preferible realizar una sección rápida en parafina siempre que sea posible. También es necesaria una sección rápida en parafina para clasificar un CCR de células claras.

El sistema de clasificación de la OMS/ISUP 2016 para CCR [159, 160] se basa en la evaluación del grado nucleolar (grados 1-4) y se ha demostrado que es superior al grado Fuhrman tanto para CCR de células claras como papilares [161, 162].

De acuerdo con la clasificación de 2016 de la OMS/ISUP de los tumores genitourinarios, las neoplasias renales papilares de tamaño <1,5 cm deben considerarse adenomas papilares



benignos por definición [163], a menos que el patólogo encuentre evidencia de un comportamiento maligno. Deben discutirse a fondo los casos límite.

Los CCR pueden ser multifocales y son bilaterales en el 5% de los casos [134]. Es recomendable realizar una exploración detallada y un análisis por ecografía para la identificación de este tumor en ambos riñones tras su extracción, especialmente en casos de CCR papilar.

4.25.5.1. Tumores oncocíticos

Los tumores oncocíticos son particularmente problemáticos, incluso en una evaluación histológica estándar, ya que generalmente requieren la realización de inmunohistoquímica para su tipificación [160]. En cortes por congelación o en parafina rápida, lo más probable es que se diagnostiquen como «neoplasias oncocíticas de células renales». Esto incluiría una serie de neoplasias: oncocitomas benignos, tumores híbridos, CCR cromóforos. Es muy difícil realizar un diagnóstico adecuado de un oncocitoma benigno sin inmunohistoquímica.

4.25.5.2. CCR sarcomatoide y rabdoide

Llamas *et al.* [165] informan de la transmisión de un CCR sarcomatoide a dos receptores renales sin evidencia de tumor en el órgano en el momento del trasplante. La morfología sarcomatoide puede presentarse en diferentes tipos de CCR y confiere un peor pronóstico. Cuando está presente este componente, se clasifica como grado 4 de la OMS/ISUP [160]. Los tumores sarcomatoides puros son poco frecuentes y se incluyen en la categoría «no clasificada» de CCR de la clasificación de la OMS 2016. Estos tumores son más agresivos que los CCR de células claras y generalmente han metastatizado en el momento del diagnóstico. La morfología rabdoide también se asocia con un mal pronóstico y su presencia se clasifica como grado 4 de la OMS/ISUP [160]. La presencia de características rabdoideas o sarcomatoides en una biopsia durante la extracción contraindicaría el uso de órganos de dichos donantes.

CCR diagnosticado durante el proceso de donación

Para un estadiaje histológico válido y la aceptación de todos los órganos, se requiere la resección completa (R0) del tumor; además, para el trasplante del riñón afectado, es un prerrequisito la presencia de márgenes libres de tumor. El corte en parafina es mejor que el corte por congelación para la evaluación de las biopsias. Siempre debe explorarse el riñón contralateral para descartar un CCR sincrónico (5% de pacientes)

- ✓ CCR < 1 cm (estadio T1a AJCC 8ª ed) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman I/II) se puede considerar de riesgo mínimo de transmisión;
- ✓ CCR 1 – 4 cm (estadio T1a AJCC 8ª ed) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman I/II) se considera de riesgo bajo;
- ✓ CCR > 4 - 7cm (estadio T1b AJCC 8ª ed) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman I/II) se considera de riesgo intermedio;
- ✓ CCR > 7 cm (estadio T2 AJCC 8ª ed) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman I/II) se consideran de riesgo alto;
- ✓ CCR con extensión más allá del riñón (estadios T3/T4 AJCC 8ª ed) se considera una



<p><u>contraindicación</u> para el trasplante;</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Todo CCR con grado 3/4 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman III/IV) se considera de <u>alto riesgo de transmisión</u>;✓ Los riñones contralaterales y otros órganos no afectados por el carcinoma presentan un <u>riesgo mínimo</u> para el trasplante cuando el CCR es de 4 cm o menos y el grado de la OMS/ISUP es 1-2.✓ La presencia de rasgos sarcomatoides o rabdoides en la histología es una contraindicación para la utilización de cualquier órgano de ese donante. <p>En todos los casos se recomienda realizar vigilancia y seguimiento.</p>

<p>CCR en la historia del donante</p> <p>El riesgo de transmisión de un CCR tratado depende del tipo histológico del tumor [133] y del periodo de seguimiento libre de enfermedad. En general, durante los primeros 5 años tras el diagnóstico inicial, las categorías de riesgo se corresponden con las previamente descritas (CCR diagnosticado durante el proceso de donación) si no existe sospecha de recidiva tumoral en el donante. Después de este tiempo, el riesgo de los estadios avanzados puede disminuir.</p>
--

4.26. SARCOMA

A pesar de la ingente variedad de sarcomas, la orientación que puede proporcionarse para la mayoría de los casos (con pocas excepciones, ej. GIST, ver [sección 4.1](#)) se basa en el hecho de que, como grupo, estos tumores suelen presentar un comportamiento agresivo, con tendencia a la recidiva y la diseminación. Se ha documentado algún caso esporádico de supervivencia prolongada tras una trasplantectomía precoz [32, 166, 167], pero lo más habitual es que la transmisión de este tumor sea letal [7,168, 169]. Por esta razón, el sarcoma o la historia de sarcoma se consideran en la actualidad una contraindicación para la donación de órganos o tejidos.

El sarcoma de Kaposi, relacionado con la transmisión de HHV8, se discute en otra sección de este documento. No hay casos reportados de osteosarcoma y trasplante de órganos.

<p>Sarcoma diagnosticado durante el proceso de donación</p> <p>Debido a su comportamiento altamente agresivo, el sarcoma se considera de <u>riesgo inaceptable</u> para la donación de órganos en cualquier estadio de la enfermedad.</p>
<p>Sarcoma en la historia del donante</p> <p>Debido a su comportamiento altamente agresivo, el sarcoma se considera mayoritariamente de <u>riesgo inaceptable</u> para la donación de órganos. Después de un tratamiento curativo y una supervivencia libre de recidiva > 5 años, se asume que el sarcoma aún se asocia a un <u>alto riesgo de transmisión</u>.</p>

4.27. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA PIEL

Ver [sección 4.15](#).



4.28. CÁNCER TESTICULAR

En el informe del registro de la UNOS correspondiente al período 1994 a 1996 [23, 24] se citan dos trasplantes de riñón de un donante que padeció cáncer testicular tratado en los 5 años anteriores, sin recidiva; no se proporcionan más detalles. En una publicación de seguimiento del mismo registro que abarca desde 2000 hasta 2005, se notifican 28 trasplantes de donantes con cáncer testicular, incluidos 14 trasplantes de riñón, nueve de hígado, tres de corazón y dos de pulmón [26]. La mayoría de los donantes habían estado libres de cáncer durante más de 10 años, excepto un donante que se encontraba dentro de los 5 años de tratamiento. Oerlemans *et al.* [170] reportan un caso de teratoma testicular diagnosticado en el momento de la extracción de órganos durante la que se objetivó que el tumor se había diseminado hacia el retroperitoneo. El explante del corazón ya estaba muy avanzado cuando se identificó el cáncer, por lo que el trasplante se llevó a cabo; el receptor murió de transmisión del cáncer tres meses después.

Casi todos los hombres no trasplantados con cáncer testicular en estadio 1 (enfermedad confinada a testículos) se curan, pero el tratamiento puede involucrar orquiectomía y vigilancia, con tratamiento de las recidivas en lugar de administrar quimioterapia profiláctica; alrededor del 15 % de los pacientes con seminoma en estadio 1 y el 20 % con cáncer testicular no seminoma experimentan recidivas [171]. Los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) y β hCG se utilizan para evaluar el estado de la enfermedad y deben determinarse antes de proceder con la donación. Los donantes potenciales en seguimiento por este tipo de tumor han de ser evaluados de manera minuciosa.

Tumor testicular diagnosticado durante el proceso de donación

El cáncer testicular diagnosticado en el momento de la extracción se considera una contraindicación absoluta a la donación.

Tumor testicular en la historia del donante

Dada la buena respuesta al tratamiento de los tumores testiculares en general y de los tumores en estadio 1 en particular, es probable que un tumor en estadio 1 con al menos 5 años de seguimiento sin recidiva se relacione con un riesgo mínimo. Para otros estadios se debe asumir un riesgo de transmisión más elevado, pero el riesgo disminuirá con el tiempo libre de enfermedad y la probabilidad creciente de curación.

4.29. CÁNCER DE TIROIDES

Aunque ha mejorado el nivel de conocimiento sobre la genética y el pronóstico del cáncer de tiroides diferenciado (cáncer folicular y papilar) [172, 173], sigue sin estar clara su relevancia en el ámbito del trasplante. La invasión vascular en el examen histológico se asocia con la diseminación metastásica. Por el contrario, los tumores pequeños confinados a la glándula tiroides sin invasión vascular o invasión capsular tienden a comportarse de manera benigna. El cáncer de tiroides no diferenciado, como el carcinoma medular y el



carcinoma anaplásico, se comportan de manera más agresiva y probablemente contraindican la donación de órganos.

No todos los nódulos tiroideos palpables son cancerosos. En el informe sobre cribado de donantes de la región de la Emilia-Romagna (Italia), de 15 potenciales donantes con nódulos tiroideos sólo en dos casos existía un cáncer de tiroides y ninguno de los dos se convirtió en donante de órganos eficaz [14]. En un estudio italiano, cinco de 7.608 (0,07%) potenciales donantes fueron excluidos debido a la detección de un cáncer de tiroides [15].

Penn [4] describe el único caso probado de transmisión de cáncer de tiroides, estando el tumor confinado al riñón trasplantado en el momento en el que se realizó la nefrectomía del injerto; no se proporciona información sobre la naturaleza del tumor, ni el desenlace del caso. En el informe de 2011 de la OPTN sobre posibles casos de transmisión tumoral entre 2005 y 2009, se citan siete donantes con posible transmisión, pero no confirmada, de cáncer de tiroides [5]. En otro informe del mismo registro, con datos correspondientes a 2013, se observan otras seis posibles transmisiones de cáncer de tiroides [30]. Por el contrario, Flascheti *et al.* [40] informa de tres donantes con cáncer de tiroides de tipo no especificado que donaron órganos a cinco receptores, sin ningún caso de transmisión. Benko *et al.* [174] informan de dos donantes de hígado con cáncer de tiroides, ambos con un intervalo libre de enfermedad superior a los cinco años, sin transmisión tumoral. En un informe italiano que abarcaba el período 2006-2015, se observan 28 donantes con cáncer de tiroides, sin evidencia de transmisión [41].

Las recomendaciones mencionadas a continuación [8, 11] se han basado en el conocimiento del comportamiento del cáncer de tiroides diferenciado por apariencia histológica (folicular vs papilar), tamaño y grado.

Cáncer de tiroides diagnosticado durante el proceso de donación

El carcinoma solitario de tiroides de tipo papilar <0,5 cm se considera de riesgo mínimo y el de 0,5 – 2 cm entra en la categoría de riesgo bajo a intermedio. El carcinoma folicular mínimamente invasivo de <1 cm se considera de riesgo mínimo y el de 1 - 2 cm se incluye en el riesgo de transmisión bajo a intermedio.

El cáncer medular y el cáncer anaplásico de reciente diagnóstico constituyen un riesgo inaceptable para la donación de órganos.

Cáncer de tiroides en la historia donante

El cáncer de tiroides diferenciado (tanto papilar como folicular) de pequeño tamaño y tratado se considera aceptable, de manera similar a lo especificado anteriormente para los casos de reciente diagnóstico. Por supuesto, debe confirmarse que se ha realizado un tratamiento curativo y un seguimiento adecuado.

No existen recomendaciones para el cáncer medular y el cáncer anaplásico de tiroides, pero dado su comportamiento clínico agresivo, de aceptarse la donación de órganos, debe hacerse con la mayor precaución y tras un largo periodo libre de enfermedad.



4.30. CARCINOMA UROTELIAL

Son escasas las publicaciones sobre transmisión de carcinoma urotelial. Por lo general, estos tumores se desarrollan en el uréter/pelvis que acompaña al aloinjerto renal.

Huurman *et al.* [175] documentan una obstrucción ureteral como primer síntoma en su receptor. Otro paciente, mencionado por Ferreira *et al.* [176], desarrolló una hematuria macroscópica 3 meses después del trasplante como primer indicio del tumor. En este último caso, el paciente falleció con enfermedad metastásica. Backes *et al.* [177] describen en otra publicación que el receptor del hígado del mismo donante necesitó ser retrasplantado por metástasis del cáncer urotelial, que se manifestó en el injerto; el receptor del hígado seguía bien cuatro años después del retrasplante.

A uno de los dos pacientes mencionados por Hevia *et al.* [178] se le diagnostica un carcinoma urotelial de alto grado de la pelvis renal con infiltración grasa en una ecografía rutinaria realizada 14 meses después del trasplante. El paciente se sometió a nefrectomía y seguía libre de enfermedad a los 14 meses de seguimiento.

Penn [3] informa de la transmisión metastásica de dos carcinomas de células transicionales no detectadas en los correspondientes donantes a dos receptores que fallecieron a causa del tumor.

Mannami *et al.* [179] publican el trasplante de ocho riñones de donantes vivos que habían sido sometidos a nefrectomía terapéutica por carcinoma de células transicionales en estadios pTa (tres), pT1 (uno), pT2 (tres) y pT3 (uno); tres eran tumores papilares y cuatro no papilares, sin subclasificación para el octavo. Los tumores fueron resecaados durante la cirugía de banco antes del implante, confirmando márgenes negativos. Un receptor (pT3) desarrolló recidiva local después de 15 meses (se realizó la resección del tumor) y presumiblemente falleció de cáncer de pulmón primario con metástasis hepáticas, pero no se pudo descartar cáncer urotelial metastásico. Una actualización en 2012 señaló que dos receptores adicionales habían fallecido por causas no relacionadas con el cáncer y la supervivencia del injerto a 10 años fue del 50% [180]. Esta práctica fue criticada tanto por razones éticas como técnicas, sospechándose que las resecciones se habían realizado en el campo quirúrgico y no durante la cirugía de banco, sin el consentimiento informado del donante y falsificando los informes quirúrgicos [181].

Las guías sobre cáncer urotelial y las escalas pronósticas diferencian entre el cáncer sin invasión muscular (pTa, pTis, pT1) y el cáncer en estadios de invasión muscular (>pT2).

En Italia, las recomendaciones para la aceptación de donantes de órganos consideran de riesgo insignificante de transmisión el cáncer urotelial papilar único de reciente diagnóstico de bajo grado y estadio (G1-2, pTa/pT1), así como el carcinoma urotelial *in situ* (pTis) de alto grado. Este nivel de riesgo se corresponde con el de riesgo mínimo en las recomendaciones del Consejo de Europa. Por el contrario, el cáncer urotelial múltiple (incluyendo pT1), de alto grado, que invade músculo, de vejiga, de uréteres y de pelvis renal que infiltra el parénquima renal, se consideran tumores de riesgo inaceptable para la donación de órganos en Italia. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que los tumores pTis de alto grado pueden asociarse con



focos tumorales más invasivos, ser multifocales, y representan un riesgo más alto, ciertamente para los trasplantes renales si no para otros órganos [182].

En general, el comportamiento altamente agresivo y la potencial multifocalidad de estos tumores, debe sopesarse con precaución en la valoración riesgo-beneficio.

Cáncer urotelial diagnosticado durante el proceso de donación

No existe literatura en relación a la donación de órganos y el diagnóstico reciente de cáncer urotelial. Por tanto, se recomienda precaución absoluta. Puede ser útil el asesoramiento de un urólogo para valorar el riesgo de transmisión tumoral de cada donante en particular. Deben seguirse las recomendaciones nacionales vigentes, dado que los criterios de aceptación de estos tumores son variables.

Cáncer urotelial en la historia clínica del donante

Debe haberse realizado un seguimiento estricto tras el diagnóstico inicial, puesto que estos tumores pueden ser multicéntricos y tienden a recidivar, siendo necesarias las cistoscopias repetidas y la resección transuretral de tumores vesicales, además del re-estadiaje.

El trasplante renal se asociaría a un incremento de riesgo, pero esto aún no ha sido clasificado en la literatura médica.

Después de un intervalo libre de enfermedad de > 5 años, el riesgo de transmisión del cáncer urotelial invasivo dependerá de la probabilidad de curación y ha de evaluarse individualmente antes de aceptar un potencial donante de órganos. No hay recomendaciones específicas en la literatura.

Los cánceres uroteliales no invasivos del músculo, el cáncer urotelial *in situ* (pTis) y el carcinoma urotelial papilar intraepitelial (PTA/G1-2) (ver AJCC, 8ª edición [18]) se consideran de riesgo mínimo para trasplantes no renales. Los trasplantes renales de estos donantes deben considerarse como un riesgo más alto de transmisión debido al carácter a menudo multifocal de los cánceres de células de transición y al mayor riesgo de cáncer en la pelvis renal.

4.31. CÁNCER DE ÚTERO Y DE CÉRVIX

Con excepción de la displasia cervical/carcinoma *in situ*, que no se asocia a transmisión tumoral [42], no hay datos en la literatura especializada respecto a la transmisión del cáncer de útero y de cérvix.

El carcinoma *in situ* del cuello uterino también se conoce como neoplasia intraepitelial cervical (CIN, por sus siglas en inglés) grado III. Las formas menos graves, como la displasia cervical leve o moderada, se conocen como CIN grados I y II, respectivamente. Las preparaciones citológicas utilizan el término lesión intraepitelial escamosa de bajo grado para referirse a la CIN grado I y lesión intraepitelial escamosa de alto grado para la CIN grado II o III. El riesgo de transmisión tumoral parece ser insignificante para todas las formas de displasia y carcinoma *in situ* del cuello uterino, sin haberse notificado casos de transmisión.



Cáncer de útero o de cérvix diagnosticado durante el proceso de donación

La presencia de cáncer invasivo de útero o de cérvix se considera un riesgo inaceptable para la donación de órganos.

Cáncer de útero o cérvix en la historia del donante

Tras un intervalo libre de enfermedad >5 años, el riesgo de transmisión de los cánceres invasivos de cérvix o de útero dependerá de la probabilidad de curación y debe evaluarse de forma individualizada antes de aceptar a la potencial donante. No existen recomendaciones específicas disponibles en la literatura.

El carcinoma cervical *in situ* (CIN grado III) se considera de riesgo mínimo de transmisión.

5. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

5.1. LEUCEMIA, LINFOMA, PLASMOCITOMA Y GAMMAPATIAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO

Se han comunicado casos de transmisión inadvertida de linfomas a través del trasplante [183-186]. En una revisión sistemática sobre cáncer transmitido a partir del donante a receptores renales, Xiao *et al.* [71] identifican 15 casos de transmisión de linfoma con una mediana de tiempo de presentación de 4 meses después del trasplante. Uno de los 15 pacientes tenía enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y falleció finalmente por este motivo.

En raras ocasiones, un linfoma linfoblástico de células T, no sospechado en el donante, se ha manifestado como una leucemia linfoblástica aguda (ALL) en el receptor [187], mientras que una leucemia en el donante ha debutado como un tumor sólido (sarcoma promielocítico) en un receptor de órganos [188]. Las enfermedades hematopoyéticas deben manejarse con la mayor precaución en el proceso de donación de órganos y, dada su diseminación sistémica, como norma general deben rechazarse los donantes afectados por estas enfermedades.

Un paciente con un linfoma de alto grado, que se había sometido a un trasplante exitoso de progenitores hematopoyéticos cuatro años antes, fue aceptado como donante hepático en Alemania. El receptor del hígado no presentaba signos de malignidad tres años después del trasplante [9].

Actualmente, no se dispone de más experiencia sobre el trasplante de órganos de donantes que han sido tratados con un trasplante de progenitores hematopoyéticos y que han sobrevivido sin recidiva a corto o largo plazo. En pacientes en remisión y tratados con protocolos avanzados (sin trasplante de progenitores hematopoyéticos) no puede excluirse la transmisión de clones malignos.

Sosin *et al.* [189] presentan el caso de un plasmocitoma peritoneal relacionado con el donante, que se diagnosticó en el receptor hepático tres años después del trasplante y en el que se mostró quimerismo donante/receptor. No existe más literatura médica disponible sobre plasmocitomas en donantes de órganos.



Leucemia, linfoma y plasmocitoma diagnosticados durante el proceso de donación

Estos cánceres se consideran de riesgo inaceptable para la donación de órganos.

Leucemia, linfoma y plasmocitoma en la historia del donante

La leucemia activa (aguda o crónica), el linfoma y el plasmocitoma representan un riesgo inaceptable para la donación de órganos. Asumiendo un riesgo alto de transmisión, podría considerarse la donación de órganos en casos de leucemia aguda y de linfoma tratados, tras un intervalo definitivo libre de enfermedad >10 años, y tras una valoración riesgo/beneficio.

5.1.1. Gammopatías monoclonales

Dado el envejecimiento progresivo de la población donante, han de considerarse también las gammopatías monoclonales de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés) [190]. En particular, ha de valorarse su riesgo de progresión a mieloma múltiple o enfermedades relacionadas (1%/año). Los factores de riesgo de malignización son: una proteína M no IgG, una concentración de proteína M > 15 g/l, una proporción sérica alterada de cadenas ligeras libres (κ/λ) y proteinuria de cadena ligera. El análisis electroforético es útil en casos sospechosos [190]. Los casos también deben discutirse con un hematólogo y, si es posible, deben investigarse más a fondo mediante biopsia de médula ósea. Los donantes con MGUS pueden transmitir procesos tumorales malignos a través de linfocitos pasajeros/células plasmáticas en receptores de órganos [191]. Por otro lado, hay casos reportados en la literatura de donantes renales vivos con MGUS conocida en el momento de la donación sin evidencia de progresión en los receptores 36 y 42 meses después del trasplante, respectivamente [192].

Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) en la historia del donante

Se puede considerar la posibilidad la donación de órganos con un diagnóstico preciso y un seguimiento adecuado sin progresión a mieloma múltiple o trastornos relacionados después de un intervalo definido sin enfermedad de 5-10 años, y se puede asumir un riesgo bajo de transmisión.

Podría ser razonable aceptar como donantes de órganos a personas con MGUS previamente diagnosticada, especialmente en casos de MGUS confirmada sin progresión, en las que el diagnóstico se ha confirmado años antes.

5.2. NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Las neoplasias mieloproliferativas (NMPs) [193, 194] constituyen un grupo de enfermedades crónicas malignas causadas por células madre hematopoyéticas multipotentes desreguladas, que se diagnostican principalmente después de los 50 años, aunque alrededor del 20% de los casos se presentan en pacientes de menos de 40 años.



En las tres NMPs mencionadas a continuación, el clon de células madre produce un número elevado de células sanguíneas en sangre periférica, que pueden causar complicaciones (ej. tromboembólicas o hemorrágicas):

- ✓ Policitemia vera (PV): incremento de todas las líneas celulares (principalmente eritrocitos, pero también leucocitos y plaquetas).
- ✓ Trombocitemia esencial (TE): aumento de plaquetas.
- ✓ Leucemia mieloide crónica (LMC): incremento de leucocitos (granulocitos funcionantes) y plaquetas.

En la cuarta enfermedad del grupo, el clon de células madre produce una fibrosis de la médula ósea con la consecuente disminución en la producción de células sanguíneas:

- ✓ Mielofibrosis primaria (MFP): inicialmente leuco-/trombocitosis y presencia de células sanguíneas inmaduras en sangre periférica, seguida de anemia y pancitopenia posterior.

Todas estas enfermedades se presentan con frecuencia con esplenomegalia/hepatomegalia. Pueden transformarse en una leucemia mieloide aguda (crisis blástica) o en mielofibrosis, lo que conduce al fallecimiento del paciente. El tratamiento se orienta principalmente a intentar controlar los síntomas de la enfermedad y evitar complicaciones tromboembólicas [195]. El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (principalmente para la MFP, pero en raras ocasiones, también para pacientes seleccionados con PV y TE).

El tratamiento de las NMPs es sintomático y generalmente son procesos con buen pronóstico. No obstante, debe tenerse en cuenta que son enfermedades crónicas que normalmente no reciben tratamiento curativo y, por tanto, conllevan un riesgo de transmisión a través del trasplante de órganos. Este tema todavía no se ha abordado en la literatura médica, por lo que no existe evidencia para realizar una estimación válida del riesgo de transmisión. Los clones de células madre se localizan principalmente en la médula ósea, pero también circulan en la sangre y pueden acumularse en el hígado y en el bazo (y ser transmitidas a través de la donación hepática). Es posible que las células madre se adhieran a las paredes de los vasos sanguíneos, incluso después de la perfusión de los órganos durante la extracción, y que sean liberadas a la circulación sanguínea del receptor durante la reperfusión. Dada la falta de evidencia y de publicaciones, no puede valorarse el riesgo de transmisión y se desconoce el comportamiento que tendría una NMP transmitida en un receptor inmunosuprimido.

Neoplasias mieloproliferativas diagnosticadas durante el proceso de donación

Dada la escasa literatura disponible sobre NMPs y donación de órganos, no puede evaluarse el riesgo de transmisión. Los órganos procedentes de estos donantes sólo deben aceptarse para trasplante con gran precaución y después de consultar a un especialista en oncohematología con experiencia. Deben evaluarse cuidadosamente los resultados de la biopsia de médula ósea.

Un paciente ingresado con síntomas inespecíficos pero sospechosos, ej. trombo-/eritro-/leucocitosis extensa, debería ser evaluado para detectar oncogenes específicos en sangre y médula ósea (células



CD34+, BCR-ABL, JAK-2, mutación V617F, mutación MPL, mutación calreticulina) que permitan distinguir una NMP de una simple situación reactiva. Dado que se necesitan 2-3 días laborables, esto no parece factible en el contexto de la donación de órganos.

Neoplasias mieloproliferativas en la historia del donante

Dado el carácter sistémico y crónico de estas enfermedades y la falta de evidencia sobre su comportamiento en el contexto del trasplante de órganos (y en el receptor inmunosuprimido), no se puede evaluar actualmente su riesgo de transmisión. Los órganos procedentes de estos pacientes sólo deben ser aceptados con la máxima precaución.

Para evaluar la situación actual de una NMP ya diagnosticada, se pueden realizar las siguientes pruebas de laboratorio: recuento celular sanguíneo completo y diferenciado, determinación de enzimas hepáticas, incluyendo LDH. La biopsia de médula ósea puede ayudar a descartar la existencia de blastos en el momento de la donación.

Los pacientes con esplenomegalia han de ser evaluados con particular atención. Para su valoración, siempre debe consultarse a un hematólogo con experiencia.

Podría ser razonable aceptar como donantes de órganos para receptores seleccionados a personas con diagnóstico previo de NMP, especialmente en casos con NMP confirmada sin necesidad de tratamiento o casos con diagnóstico confirmado desde hace años y buena respuesta al tratamiento. La MFP parece presentar mayor riesgo dada la mayor proporción de blastos circulantes y puede conllevar un riesgo aún más alto de transmisión.

6. TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los tumores primarios del SNC representan hasta un 1,5% de las causas de muerte de los donantes de órganos [36, 196]. Aunque raras, se han descrito metástasis extraneurales de neoplasias del SNC, siendo las localizaciones más comunes los pulmones, los ganglios linfáticos cervicales, el hueso, los pulmones, la pleura, el hígado y los ganglios linfáticos de las cavidades intratorácica e intraabdominal [197, 198].

La diseminación extraneural de las neoplasias del SNC implica que las células tumorales han accedido a los vasos sanguíneos tras infiltrar los tejidos externos a las leptomeninges. Existen varios factores que se han relacionado con el riesgo de diseminación extraneural de las neoplasias del SNC [199]:

- a. tipos histológicos específicos y grado de malignidad;
- b. localización periférica intracraneal;
- c. antecedentes de craneotomía o cirugía estereotáctica;
- d. derivaciones ventriculosistémicas o ventriculoperitoneales;
- e. antecedentes de quimioterapia o radioterapia;



f. duración de la enfermedad y supervivencia después del tratamiento quirúrgico.

Existen ejemplos de diseminación espontánea a los ganglios linfáticos craneales y cervicales, incluso de metástasis a distancia [200]. Se estima que el 10% de estas metástasis tumorales ocurren sin intervención quirúrgica previa e incluso dentro de los 3-6 meses tras el diagnóstico del tumor [200].

Con respecto al tipo histológico, los tumores neuroectodérmicos que metastatizan con más frecuencia fuera de la cavidad craneal son el glioblastoma y el meduloblastoma. Las metástasis extracraneales también se han descrito en otros tipos de glioma aparte del glioblastoma (es decir, varios grados de astrocitoma, ependimoma y oligodendroglioma), así como en el meningioma benigno y maligno y en tumores de células germinales. En una serie de 116 casos de metástasis extracraneales de neoplasias del SNC, el tumor primario más frecuente fue el glioblastoma (41,4%), seguido del meduloblastoma (26,7%), el ependimoma (16,4%), el astrocitoma de bajo grado (10,3%) y el oligodendroglioma (5,3%) [198].

6.1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La OMS proporciona una clasificación exhaustiva de las neoplasias del SNC (ver [tabla 4](#)) basada en el tipo celular específico involucrado. La clasificación de la OMS, revisada en 2016, organiza en grados (de I a IV) cada tipo de tumor, dependiendo de su comportamiento biológico¹¹. Este grado de la OMS determina la elección de la terapia y predice el pronóstico [19, 201]. La clasificación de 2016 también incluye información genotípica que se correlaciona con el comportamiento del tumor; sin embargo, la mayoría de casos clínicos publicados de tumores intracraneales y trasplante se basan en la clasificación previa, sin información genotípica. En la revisión de 2016 el término *glioblastoma multiforme* ya no se utiliza y este tumor sencillamente se denomina *glioblastoma*, pero se añade información sobre diferentes

¹¹ En el año 2021, la OMS publica una nueva clasificación de las neoplasias del SNC. Los principales cambios en la clasificación de los tumores cerebrales son los siguientes: i) Nomenclatura: en lugar de los grados I a IV de la OMS, los tumores ahora se describen en términos de los grados 1 a 4 del SNC de la OMS, utilizando números arábigos. ii) El término “anaplásico” ya no se utiliza para describir los tumores grado 3 de la OMS del SNC, como el astrocitoma anaplásico; ahora se denominan simplemente astrocitomas grado 3 de la OMS. iii) El diagnóstico ahora sigue un enfoque híbrido, combinando el genotipo molecular con las características histológicas. Para algunos tumores, las características moleculares reemplazan las características histológicas para determinar el grado. Ahora se reconoce que algunos tumores que antes se clasificaban histológicamente mediante la evaluación del grado de necrosis y proliferación microvascular se comportan más de acuerdo con su genotipo molecular que con su fenotipo histológico, lo que ha motivado un cambio en su clasificación. Por tanto, es probable que algunos tumores que antes se consideraban por motivos histológicos de grado 3, ahora se clasifiquen como grado 4 en función de los marcadores moleculares, y viceversa. iv) La Clasificación de la OMS de 2021 agrupa los tumores de una manera ligeramente diferente a las clasificaciones anteriores. v) La tipificación molecular puede dar lugar a la definición de nuevos subtipos de tumores, ej. los meningiomas ahora se consideran un solo tipo de tumor con 15 subtipos según su tipificación molecular. Esta nueva clasificación se tendrá en cuenta en la próxima actualización de la Guía del Consejo de Europa. Fuente: Horbinski C, Berger T, Packer RJ, Wen PY. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours. *Nature Reviews in Neurology* 2022 ;18 :515-529



genotipos. Aún no se ha especificado el riesgo de transmisión de los diferentes genotipos a través de la donación de órganos.

6.1.1. Características de los grados de la OMS de los tumores del SNC

Las características principales de los tumores del SNC según los grados de la OMS son las siguientes:

- ✓ El grado I de la OMS se refiere a lesiones con un bajo potencial proliferativo y posibilidad de curación sólo mediante resección quirúrgica.
- ✓ Las neoplasias designadas como grado II por la OMS generalmente son de naturaleza infiltrante y, a pesar de una baja actividad proliferativa, recidivan con frecuencia y evolucionan a grados de mayor agresividad, ej. el astrocitoma difuso de bajo grado se puede transformar en astrocitoma anaplásico y en glioblastoma. Con el tiempo, el oligodendroglioma experimenta una transformación similar.
- ✓ El grado III de la OMS generalmente se reserva para lesiones con evidencia histológica de malignidad, incluyendo atipia nuclear e intensa actividad mitótica. En la mayoría de los casos, los pacientes con tumores grado III de la OMS reciben radioterapia adyuvante y/o quimioterapia.
- ✓ El grado IV de la OMS se asigna a tumores citológicamente malignos, mitóticamente activos y propensos a la necrosis, típicamente asociados con una evolución rápida de la enfermedad antes y después de la cirugía, con desenlace mortal. La infiltración generalizada del tejido adyacente y la tendencia a la diseminación craneoespinal caracterizan a algunas neoplasias grado IV de la OMS, como el meduloblastoma, pero son raros en otros, incluyendo el glioblastoma.

6.1.2. Evaluación del riesgo de transmisión del tumor del SNC

Hasta la fecha, los dos factores más importantes para evaluar el riesgo de transmisión tumoral del SNC mediante trasplante de órganos son:

- ✓ El grado de la OMS del tumor del SNC determinado histológicamente
- ✓ Cualquier intervención realizada en el tumor (cirugía, derivación, quimio y radioterapia)

Un tumor de grado más alto (grado III o IV de la OMS) y un mayor número de intervenciones se asociarán con un mayor riesgo de transmisión. El diagnóstico específico del tumor añade detalles importantes y debe utilizarse como información de apoyo.

6.2. DATOS DE REGISTRO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En la literatura especializada hay publicados varios casos clínicos de transmisión de neoplasias del SNC a través del trasplante de órganos [5, 27, 32, 202-216]. La mayoría de estos casos se relacionan con tumores del SNC de alto grado, y habitualmente asociados a otros factores de



riesgo para el desarrollo de metástasis extracraneales y por tanto para la transmisión de donante a receptor. Sin embargo, se han notificado casos de transmisión en los que no parecía implicado ningún otro factor de riesgo, salvo el alto grado del tumor [217].

Los registros de seguimiento que contienen información sobre órganos trasplantados de donantes con neoplasias del SNC han descrito un riesgo bajo de transmisión de la enfermedad, lo que pone en perspectiva los casos clínicos anteriormente descritos. En 1999, el *Australian and New Zealand Organ Donation Registry* publica una serie de 46 donantes con tumores primarios del SNC de los cuales 28 fueron clasificados como malignos, incluyendo cuatro gliomas, cuatro glioblastomas, 10 astrocitomas, cinco meduloblastomas, un meningioma de alto grado y cuatro tumores histológicamente no especificados. Siete donantes habían sido sometidos a craneotomía, tres de los cuales tenían derivaciones ventriculoperitoneales; otros tres presentaban derivaciones ventriculoperitoneales, sin craneotomía. Ninguno de los 96 receptores de órganos de estos donantes desarrolló un tumor transmitido [218].

La República Checa no notifica ningún caso de transmisión entre 89 pacientes trasplantados con órganos (79 riñones, cinco hígados, cuatro corazones y un pulmón) procedentes de 41 donantes con neoplasias del SNC (13 meningiomas, nueve glioblastomas, tres astrocitomas, dos meduloblastomas, un craneofaringioma, un neuroma acústico, dos adenomas pituitarios, un linfoma y ocho tumores histológicamente no especificados) [219].

De manera similar, en 2002 el registro de la UNOS publica detalles relativos a una serie de 397 donantes con antecedentes de tumor primario del SNC que donaron órganos a 1.220 receptores, incluyendo 574 riñones, 293 hígados, 192 corazones, 76 pulmones, 60 riñón-páncreas, 16 páncreas, seis corazón-pulmón y tres intestinos [28]. El tipo de tumor de SNC no se recogía de manera rutinaria en el registro UNOS antes de 1999, por lo que se desconoce el tipo histológico de la mayoría de los tumores. Sin embargo, se informó de dos donantes con meduloblastoma y de 17 con glioblastoma. Estos 19 donantes con tumores conocidos de alto grado proporcionaron un total de 56 órganos trasplantados: 26 riñones, dos riñón-páncreas, 15 hígados, 10 corazones y tres pulmones. Tras un seguimiento medio de 36 meses, no se detectó ninguna transmisión tumoral en los receptores.

En una publicación posterior, basada en una revisión de donantes de 2000 a 2005 con antecedentes de neoplasia (según se informó al registro de la UNOS), 642 receptores habían sido trasplantados con órganos de donantes con historia previa de neoplasia del SNC, incluyendo 175 trasplantes procedentes de donantes con antecedentes de glioblastoma [26]. Tres receptores (riñón, hígado, pulmón) fallecieron tras la transmisión de un glioblastoma del mismo donante, donante en el que se había detectado una linfadenopatía hiliar durante la extracción de órganos que posteriormente se demostró que correspondía a un glioblastoma metastatizado [26, 27].

Siguiendo la baja tasa de transmisión comunicada por los registros mencionados anteriormente, en Reino Unido se revisa una serie de 448 receptores (495 órganos) trasplantados entre 1985 y 2001 con órganos de 177 donantes con tumores del SNC [36]. Los tipos de tumor del SNC incluidos fueron (siguiendo la clasificación de la OMS de 2007): astrocitoma (astrocitoma sin especificar, pilocítico, gemistocítico, fibrilar), gliomatosis cerebral, glioblastoma, glioblastoma de células gigantes, oligodendroglioma, ependimoma, glioma



maligno sin especificar, glioma meningioma mixto maligno, meduloblastoma, sarcoma de Ewing, tumor primitivo neuroectodérmico, pineoblastoma, neoplasia maligna (sin ninguna morfología identificada específica), quiste dermoide con transformación maligna y hemangioblastoma. Se apreció un amplio rango temporal desde el diagnóstico del tumor en el donante hasta su fallecimiento: 119 donantes fueron diagnosticados en los 30 días previos a su fallecimiento, 23 donantes entre 31 días y un año antes del fallecimiento, 16 entre uno y tres años antes, y 19 más de tres años antes de su muerte. Los órganos trasplantados de estos donantes incluyeron 279 riñones, un riñón doble, 72 hígados, un hígado-riñón, 12 corazón-pulmón, 13 bipulmonares, 51 corazones, 10 unipulmonares, ocho páncreas-riñón y un páncreas aislado. Ninguno de los 448 receptores desarrolló una enfermedad maligna transmitida por el donante en el transcurso de un tiempo mínimo de seguimiento de cinco años.

Basándose en esta experiencia y en una revisión de la literatura disponible, el SaBTO en Reino Unido estima que el riesgo de diseminación extraneural de todos los tipos histológicos de tumores del SNC (incluyendo metástasis y linfoma) es de un 1,5% (límite superior del intervalo de confianza del 95%). Para tumores de grado IV de la OMS, el riesgo se estima en un 2,2%, con un límite superior del intervalo de confianza del 95% de 6,4% [11, 220]. Se estima en un 1% el riesgo de metástasis extraneurales relacionadas con la presencia de derivaciones ventriculares y se manifiestan dudas sobre el riesgo relacionado con la cirugía previa, la quimioterapia y/o la radioterapia. Este comité recomienda proporcionar estas estimaciones al informar a los receptores sobre el trasplante de órganos procedentes de donantes con neoplasias del SNC, además de proporcionar información sobre los beneficios en supervivencia en comparación con la permanencia en lista de espera.

El informe de registro más reciente procede de Corea del Sur, en el que se describen 91 receptores de órganos de 28 donantes con tumores del SNC. Estos incluyeron tres tumores de grado IV (uno de cada uno de meduloblastoma, glioblastoma y tumor mixto de células germinales), tres tumores de grado III (dos astrocitomas, un tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia) y 11 tumores de grado II. No se informa de ninguna transmisión.

Los informes de los registros descritos previamente deben ser considerados con cierta cautela, pues es probable que la mayoría de donantes con tumores de alto grado de los que se han trasplantado órganos no hayan portado derivaciones ventriculoperitoneales o ventriculoauriculares y posiblemente no hayan sido sometidos a resecciones extensas. En la mayoría de informes son escasos los datos sobre el tratamiento de los donantes antes de la donación.

A diferencia de estos estudios que muestran un riesgo bajo de transmisión, los datos publicados por el IPITTR sugieren que el riesgo de transmisión de los tumores primarios del SNC es elevado [33]. El IPITTR evalúa una serie de factores de riesgo para la transmisión de neoplasias primarias del SNC: tumor de alto grado, presencia de derivaciones ventriculoperitoneales o ventriculoauriculares, craneotomía previa, quimioterapia sistémica y radioterapia. Basado en la aportación voluntaria de datos, este registro proporciona información sobre una serie de 62 receptores trasplantados entre 1970 y 2002 con órganos de 36 donantes diagnosticados de neoplasias primarias del SNC (16 astrocitomas, 15 gliomas o



glioblastomas, tres meduloblastomas y dos tumores cerebelosos). De los 36 donantes, 24 habían recibido algún tipo de tratamiento oncológico antes de la donación de órganos, incluyendo derivaciones ventriculoperitoneales o ventriculoauriculares (12), craneotomías (seis), radioterapia (cuatro) y quimioterapia (dos). Se trasplantaron 62 órganos de los 36 donantes, incluyendo 35 riñones, 12 corazones, 10 hígados, dos páncreas y tres pulmones.

A partir de los datos de este registro, el IPITTR estima que la tasa de transmisión de tumores del SNC es del 7% en ausencia de los factores de riesgo antes mencionados, del 36% si al menos está presente un factor de riesgo y del 43% si hay dos factores de riesgo presentes. Una neoplasia maligna de alto grado (OMS III o IV) en sí se asocia con una tasa de transmisión del 43%.

El alto riesgo estimado de transmisión de neoplasias del SNC descrito por el IPITTR, a diferencia de otros registros, debe ser interpretado cuidadosamente. Dado que los casos de cáncer en receptores se comunican al IPITTR de manera voluntaria, el registro está sujeto a un sesgo de notificación; no se reportan casos sin transmisión y no se recoge información sobre el número de pacientes en riesgo de los que casos reportados [221].

En 2011, basándose en la información disponible en el momento de la emisión de su informe, el Subcomité de neoplasias del DTAC en EEUU asigna los tumores del SNC de grados III-IV de la OMS a la categoría de alto riesgo de transmisión (> 10 %), junto con cualquier tumor del SNC (independientemente del grado) que presente algún factor de riesgo para la transmisión de la enfermedad [8]. Sin embargo, el Subcomité de neoplasias del DTAC observa, según se deriva de su documentación de apoyo, que algunos tumores grado IV de la OMS pueden presentar sólo un riesgo intermedio de transmisión y reconoce la necesidad de abordar este tema de manera exhaustiva y basada en la evidencia. Su aproximación cuantitativa a la estimación del riesgo de transmisión sugiere que se tendrán en cuenta datos más recientes en futuras revisiones y que, en algunos casos, se podrá reducir el riesgo estimado de transmisión tumoral. Los datos publicados por SaBTO [11] incluyen a los tumores de grado IV de la OMS en el grupo de riesgo intermedio, de acuerdo con sus datos nacionales.

6.3. CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A partir de la información disponible y las estimaciones variables del riesgo de transmisión de enfermedad derivada de los registros descritos con anterioridad, existe una clasificación cualitativa ampliamente aceptada de neoplasias del SNC basada en el riesgo de transmisión tumoral, que se muestra a continuación.

- ✓ Tumores grado I y II de la OMS: riesgo mínimo de transmisión tumoral.
- ✓ Tumores grado III de la OMS: las clasificaciones previas categorizaban estas neoplasias como de alto riesgo. Los análisis recientes indican que puede tratarse de una sobrestimación del riesgo y el SaBTO (Reino Unido) las considera de bajo riesgo de transmisión tumoral. Hasta que exista una mayor evidencia en la literatura que apoye esta conclusión, estas neoplasias deben ser aceptadas como de riesgo bajo a riesgo intermedio, si no existen factores de riesgo asociados



(resección, derivación ventriculoperitoneal o ventriculoauricular, quimio-/radioterapia). En presencia de cualquier factor de riesgo, pasan a ser de alto riesgo de transmisión.

- ✓ Tumores grado IV de la OMS: las clasificaciones previas categorizaban estas neoplasias como de riesgo inaceptable. Los análisis recientes indican que esto puede representar una sobrestimación del riesgo, dado que se han publicado varios trasplantes sin transmisión. El SaBTO (Reino Unido) las considera de riesgo intermedio para la transmisión tumoral. Hasta que no exista mayor evidencia en la literatura, estas neoplasias sólo deben ser aceptadas con precaución tras una valoración individualizada, considerándose como de riesgo intermedio a alto. El riesgo aumenta particularmente en presencia de derivaciones ventriculoperitoneales o ventriculoauriculares, además de resecciones previas o quimio/radioterapia.
- ✓ Linfoma cerebral primario: riesgo inaceptable de transmisión tumoral.

Más allá del grado de la OMS, deben considerarse los factores de riesgo descritos como elementos adicionales a la hora de evaluar el riesgo de diseminación extracraneal de un tumor cerebral primario. Para esta valoración debe contarse con documentación precisa sobre todas las intervenciones realizadas (resección/derivaciones, quimioterapia y radioterapia). En el momento de la extracción de órganos, se recomienda realizar una laparotomía y toracotomía rigurosas, además de una inspección de los ganglios linfáticos cervicales, el cuero cabelludo sobre la zona de resección y cualquier derivación que pueda estar presente para excluir crecimiento extracraneal¹².

Tabla 4: Graduación de tumores seleccionados del sistema nervioso central (clasificación 2016 de la OMS)									
Tumores astrocíticos difusos y oligodendrogiales	I	II	III	IV	Tumores embrionarios	I	II	III	IV
Astrocitoma difuso, IDH-mutado		X			Meduloblastoma (todos los subtipos)				X
Astrocitoma anaplásico, IDH-mutado			X		Tumor embrionario con rosetas de capas múltiples con alteración de C19MC				X
Glioblastoma, IDH nativo				X	Meduloepitelioma				X
Glioblastoma, IDH-mutado				X	Tumor embrionario SNC, inespecífico				X
Glioma difuso de la línea media, H3K27M-mutado				X	Tumor teratoideo/rabdoide atípico				X
Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q-codeletado		X			Tumor embrionario de SNC con características rabdoideas				X

¹² En España, de proceder con el trasplante de órganos de donantes con neoplasias del SNC de alto grado, se recomienda realizar una prueba de imagen antes de la obtención de los órganos, consistente en TC o en PET/TC.



Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q-codeletado	X	Tumores neuronales y neurogliales mixtos	I	II	III	IV			
Otros tumores astrocíticos	I	II	III	IV	Tumor neuroepitelial disembrionario	X			
Astrocitoma pilocítico	X	Gangliocitoma	X						
Astrocitoma subependimario de células gigantes	X	Ganglioglioma	X						
Xantoastrocitoma pleomórfico	X	Ganglioglioma anaplásico			X				
Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	X	Gangliocitoma displásico cerebeloso (enfermedad de Lhermitte-Duclos)	X						
Tumores ependimarios	I	II	III	IV	Astrocitoma y ganglioglioma displásico infantil	X			
Subependimoma	X	Tumor glioneuronal papilar	X						
Ependimoma mixopapilar	X	Tumor glioneuronal formador de rosetas	X						
Ependimoma	X	Neurocitoma central	X						
Ependimoma, con fusión positiva del gen RELA	X	X	Neurocitoma extraventricular	X					
Ependimoma anaplásico	X	Liponeurocitoma cerebeloso	X						
Otros gliomas	I	II	III	IV	Tumores de los nervios craneales y paraespinales	I	II	III	IV
Glioma angiocéntrico	X	Shwannoma (glioma periférico)	X						
Glioma cordoide del tercer ventrículo	X	Neurofibroma	X						
Tumores de los plexos coroideos	I	II	III	IV	Perineurioma	X			
Papiloma del plexo coroideo	X	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST)	X	X	X				
Papiloma atípico del plexo coroideo	X	Tumores mesenquimales, no meningoteliales	I	II	III	IV			
Carcinoma del plexo coroideo	X	Tumor fibroso solitario /Hemangiopericitoma	X	X	X				
Tumores pineales	I	II	III	IV	Hemangioblastoma	X			
Pineocitoma	X	Tumores de la región selar	I	II	III	IV			
Tumor parenquimatoso pineal de diferenciación intermedia	X	X	Craneofaringioma	X					
Pineoblastoma	X	Tumor de células granulares	X						
Tumor papilar de la región pineal	X	X	Pituicitoma	X					
Meningiomas	I	II	III	IV	Oncocitoma fusocelular	X			
Meningioma	X								
Meningioma atípico	X								
Meningioma anaplásico	X								



(maligno)			
-----------	--	--	--

Fuente: adaptado de [184], Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016;131(6):803-20.

7. REVISIÓN DE TUMORES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

7.1. TUMORES NEUROECTODÉRMICOS

7.1.1. Meduloblastoma

El meduloblastoma (grado IV de la OMS) es el tumor neuroectodérmico primario más común y representa el 6% de todos los gliomas intracraneales y el 44% de los gliomas en niños. Normalmente, estos tumores se originan en el cuarto ventrículo, el vermis cerebeloso o los hemisferios. Los meduloblastomas que ocurren durante la infancia son los que más frecuentemente metastatizan fuera del SNC. Las metástasis extraneurales se han observado en un 7% de casos y algunos autores sugieren que esta prevalencia podría ser incluso mayor. En una serie antigua de 77 niños con meduloblastoma, ocho (10%) desarrollaron metástasis; no hubo diferencia en la incidencia en función de la presencia (3 de 40) o ausencia (5 de 37) de derivación ventriculoperitoneal previa [222]. Todos los pacientes con enfermedad metastásica habían sido sometidos a resección completa o subtotal y a irradiación craneal.

En otra serie, el 1% de 1.011 pacientes con tumores del SNC desarrollaron metástasis extraneurales, de los que seis eran niños con meduloblastomas [223]. En una tercera serie, el 3,6% de niños con meduloblastoma desarrolló metástasis extraneurales [224]. Una serie más reciente informa sobre 14 de 292 (4,8%) pacientes con meduloblastoma que desarrollan metástasis extracraneales [225]. Estas cuatro series identifican el hueso, la médula ósea y los ganglios linfáticos cervicales como localizaciones habituales del meduloblastoma metastásico, siendo menos comunes las metástasis intraabdominales o intratorácicas.

Se ha descrito la transmisión de cáncer de donantes de órganos con meduloblastomas a receptores. Lefrançois *et al.* [202] documentan la transmisión tumoral de un donante con meduloblastoma a tres receptores (corazón, riñón y riñón-páncreas) cinco meses después del trasplante. El donante era portador de una derivación ventriculoatrial y se había sometido a cirugía, radioterapia y quimioterapia. El IPITTR registra siete receptores de órganos procedentes de tres donantes con meduloblastoma, todos con una derivación ventriculoperitoneal previa [33]. Tres de los siete receptores presentaron transmisión tumoral en los 5-7 primeros meses después del trasplante. De estos tres receptores, dos fallecieron de enfermedad metastásica y el tercero presentaba enfermedad metastásica diseminada en el momento de la publicación. En base a esta experiencia, el IPITTR contraindica el uso de órganos de donantes con este tipo de tumor por el alto riesgo de transmisión a los receptores. Actualmente, los pacientes con meduloblastoma son aceptados como donantes de órganos en



casos excepcionales. Aún son necesarios datos válidos para realizar una estimación razonable del riesgo.

Los tumores denominados neuroectodérmicos deben ser considerados como los meduloblastomas.

Evaluación del riesgo de meduloblastomas en trasplantes

Los meduloblastomas de la infancia son los tumores primarios del SNC que metastatizan con más frecuencia fuera del SNC. El riesgo puede incrementarse si previamente se han realizado derivaciones ventriculoperitoneales o ventriculoatriales, o resecciones tumorales o se ha administrado quimio/radioterapia.

Los órganos procedentes de potenciales donantes con meduloblastoma (grado IV de la OMS) se consideran de riesgo intermedio a riesgo alto de transmisión tumoral, dependiendo de las diferentes recomendaciones internacionales, que serán ajustadas a medida que se disponga de mayor evidencia. Estos órganos deben ser utilizados para trasplante exclusivamente en receptores cuyo riesgo de fallecer en lista de espera sea mayor que el riesgo de transmisión tumoral.

7.1.2. Gliomas

Los gliomas comprenden los astrocitomas, los oligodendrogliomas y los ependimomas. La incidencia de diseminación extracraneal del glioma se estima en un 0,4 - 2,3 %, principalmente en el caso del glioblastoma y predominantemente al pulmón, la pleura, los ganglios linfáticos, el hueso y el hígado [197]. La seguridad del diagnóstico histológico constituye un factor de confusión a la hora de interpretar los datos publicados sobre el comportamiento de los gliomas. En un amplio estudio nacional donde se revisó la histología, sólo en el 59% de los 258 pacientes con sospecha de ependimoma se confirmó este diagnóstico, mientras que otros tumores, desde meningiomas (2) hasta glioblastomas (34, 13%), se diagnosticaron de forma errónea [226].

7.1.2.1. Astrocitomas

Los astrocitomas se clasifican en:

- a. Astrocitomas de bajo grado: astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS) y astrocitoma difuso (grado II de la OMS)], que representan el 55% y el 20% de todos los gliomas intracraneales, respectivamente.
- b. Astrocitomas malignos: astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) y glioblastoma (grado IV de la OMS). El glioblastoma es el glioma intracraneal más común.

Astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS) y astrocitomas de bajo grado (grado II de la OMS)



Los astrocitomas de bajo grado se presentan normalmente en niños y adultos jóvenes. Raramente metastatizan atravesando el eje cerebroespinal, aunque pueden invadir las leptomeninges. Las metástasis ocurren con más frecuencia si el crecimiento tumoral llega al epéndimo ventricular o si hay progresión a glioma anaplásico (maligno). Pollack *et al.* [227] revisan 76 pacientes con astrocitomas de bajo grado, de los cuales uno desarrolló metástasis peritoneales y ascitis dos meses después de la resección y la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. Arulrajah *et al.* [228] describen el caso de un niño con un astrocitoma pilomixioide de la médula cervical con metástasis leptomeningeas que desarrolló metástasis peritoneales dos años después de la resección y la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. Schroder *et al.* [229] describen una paciente que presentaba un astrocitoma pilocítico de la médula espinal tratado en la infancia con cirugía y radioterapia, que 26 años después desarrolló metástasis.

Hasta un 30% de los astrocitomas de bajo grado se pueden asociar con grados histológicos de mayor agresividad. Estos tumores tienden a recidivar y frecuentemente se presentan como un tumor de mayor grado.

Evaluación del riesgo de astrocitomas en trasplantes

Los donantes potenciales con astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS) pueden considerarse asociados a un riesgo mínimo de transmisión.

Las metástasis extraneurales de los astrocitomas de bajo grado (grado II de la OMS) son poco frecuentes y se han asociado con la resección y las derivaciones ventriculoperitoneales. En ausencia de estos factores de riesgo, el donante con este tipo de tumor se puede considerar de mínimo riesgo. El riesgo puede aumentar en función de las intervenciones realizadas.

Se debe realizar un examen histológico completo del tumor para descartar la existencia de zonas con transformación a tumores de mayor agresividad. Dado que los astrocitomas tienden a recidivar con un grado histológico de mayor agresividad, en caso de recidiva deben realizarse nuevos exámenes histológicos para establecer de nuevo el grado tumoral.

Si en el tumor coexisten zonas histológicas de mayor agresividad o el tumor es muy invasivo a nivel local, se debe considerar de alto grado y asociado a un mayor riesgo de transmisión.

Astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) y glioblastoma (grado IV de la OMS)

Al menos el 80% de los gliomas malignos son glioblastomas, que representan el tipo de tumor primario del SNC biológicamente más agresivo en los adultos. Pueden estar localizados en cualquier parte del cerebro, pero normalmente afectan a los hemisferios cerebrales. Los astrocitomas anaplásicos aparecen más frecuentemente en adultos alrededor de los 30-40 años, mientras que los glioblastomas se presentan más frecuentemente en adultos de 50-60 años. A pesar de que la diseminación directa a través de la duramadre es rara sin intervención quirúrgica previa, la transgresión de la duramadre puede ocurrir con más facilidad si se han realizado derivaciones ventriculoperitoneales o administrado radioterapia.

La diseminación de un glioblastoma por el líquido cefalorraquídeo no es infrecuente y generalmente ocurre por invasión o ruptura hacia la cavidad ventricular. Se han objetivado



metástasis extracraneales de astrocitomas anaplásicos y glioblastomas en ausencia de cirugías previas [198, 206], si bien ocurren con más frecuencia tras una cirugía o derivación ventriculoperitoneal [230]. Cuando se producen metástasis extraneurales de astrocitomas anaplásicos o glioblastomas, éstas se localizan con mayor frecuencia en hueso (especialmente en vértebras), hígado, pulmón y ganglios linfáticos cervicales [231].

Se ha documentado la transmisión de enfermedad neoplásica de donantes con glioblastomas en publicaciones individuales [5, 26, 27, 204-206, 208, 209]. Los casos comunicados en general ocurrieron en relación con donantes que se habían sometido previamente a cirugía o habían recibido algún tipo de tratamiento oncológico. Los receptores afectados fueron pacientes trasplantados de riñón, hígado y pulmón. No se ha publicado ningún caso de transmisión de glioblastoma en receptores de corazón [32, 232].

Fecteau *et al.* [233] describen el caso de un paciente con metástasis peritoneales nueve meses después de una derivación ventriculoperitoneal, que se descubrieron durante la extracción de órganos para trasplante, hallazgo que impidió su realización.

El IPITR ha descrito una serie de 25 trasplantes de órganos de 16 donantes con astrocitomas entre 1970-2002, en los que 14 de los órganos procedían de donantes con factores de riesgo para la transmisión tumoral: cuatro astrocitomas grado III/IV de la OMS, cinco craneotomías previas, cuatro radioterapias previas y cuatro quimioterapias previas [33]. Se produjo un caso de transmisión tumoral 20 meses después del trasplante, en el que el donante presentaba un único factor de riesgo (astrocitoma grado III/IV de la OMS). De 26 órganos trasplantados de 15 donantes con glioma o glioblastoma, ocho se asociaban con un glioblastoma de alto grado III/IV de la OMS y 18 con otros gliomas. De estos, 15 tenían algún factor de riesgo (10 craneotomías previas y nueve gliomas de alto grado de la OMS Grado III/IV). Se produjeron ocho transmisiones tumorales entre los 2 y los 15 meses después del trasplante. Se ha sugerido que el 70% de glioblastomas exhiben niveles elevados de ciertos factores de crecimiento (Akt y mTOR). Esto favorecería el desarrollo de metástasis extraneurales y sugiere la posible utilidad de los inhibidores de mTOR como fármacos inmunosupresores en los receptores de órganos procedentes de donantes de este tipo [209].

También se ha descrito que el gliosarcoma, un subtipo de glioblastoma, causa metástasis extracraneal [234].

Evaluación del riesgo de astrocitomas anaplásicos y glioblastomas en trasplantes

Aunque son poco frecuentes, se han observado metástasis extraneurales espontáneas de astrocitomas anaplásicos y glioblastomas y parecen ocurrir con más frecuencia en casos con tratamiento quirúrgico previo y/o drenaje ventriculoperitoneal, o quimio/radioterapia.

Los potenciales donantes con astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) pueden ser aceptados como donantes de órganos. El riesgo de transmisión se considera de bajo a intermedio en tumores sin ningún factor de riesgo.

Los potenciales donantes con glioblastoma (grado IV de la OMS) se consideran de riesgo intermedio a riesgo alto para la transmisión tumoral, dependiendo de las diferentes recomendaciones nacionales existentes, que se espera sean ajustadas según aumenta la evidencia disponible.



El riesgo de transmisión aumenta (alto riesgo) en todos los casos con intervenciones previas como resección tumoral, derivación ventriculoperitoneal/auricular y/o quimio/radioterapia craneal.

7.1.2.2. Oligodendrogliomas

Los oligodendrogliomas representan el 5% de los tumores cerebrales primarios [235]. Existen dos tipos diferentes: los oligodendrogliomas de bajo grado (grado II de la OMS) y los oligodendrogliomas anaplásicos (grado III de la OMS). La incorporación de recientes avances en genética molecular a la clasificación de los tumores del SNC de la OMS en su revisión del 2016, hace que su diagnóstico dependa de la demostración de la presencia de mutaciones de IDH y la codelección 1p/19q. El oligodendroglioma responde mejor a la quimioterapia que un astrocitoma de grado equivalente [236].

Los oligodendrogliomas de bajo grado (grado II de la OMS) son los más frecuentes. Típicamente aparecen en adultos en la tercera y cuarta década de la vida. Son de crecimiento lento e infiltran de manera difusa la sustancia blanca, la corteza e incluso las leptomeninges y con frecuencia progresan hasta convertirse en oligodendrogliomas anaplásicos (grado III de la OMS). Son tumores muy vascularizados y en ocasiones pueden presentarse como hemorragia cerebral espontánea.

Los oligodendrogliomas anaplásicos son tumores muy agresivos que se comportan como el glioblastoma. Se ha observado la aparición de metástasis extracraneales de oligodendrogliomas anaplásicos tras múltiples craneotomías [237], siendo las localizaciones típicas el cuero cabelludo, los ganglios linfáticos, el hueso y la médula ósea [238]. Hasta la fecha, no se han publicado casos de transmisión de oligodendrogliomas a receptores de órganos.

Evaluación del riesgo de oligodendrogliomas en trasplantes

Los oligodendrogliomas de bajo grado (grado II de la OMS) representan un riesgo mínimo de transmisión tumoral.

Los oligodendrogliomas anaplásicos (grado III de la OMS) sin ningún factor de riesgo se consideran de riesgo bajo a riesgo intermedio de transmisión.

Los donantes con oligodendrogliomas anaplásicos (grado III de la OMS) que previamente han sido sometidos a intervenciones como resección tumoral, derivaciones ventriculoperitoneales o ventriculopatriales y/o quimio/radioterapia craneal, se asocian con un riesgo alto de transmisión tumoral.

7.1.2.3. Gliomas mixtos

Estos gliomas son tumores grado II/III de la OMS y presentan características de los oligodendrogliomas y los astrocitomas [209]. El análisis del genotipo (mutación IDH y



codelección 1p/19q), en combinación con el fenotipo, podría ayudar a clasificar estos tumores en el futuro como oligodendrogliomas o como astrocitomas.

Evaluación del riesgo de gliomas mixtos en trasplantes

El riesgo de transmisión de los gliomas mixtos es equivalente al de otros gliomas y se clasifica según el grado OMS del tumor (ver [sección 6.3](#)).

7.1.2.4. Ependimomas

Los ependimomas derivan de las células ependimarias que rodean los ventrículos y el canal central de la médula espinal. Representan el 6% de todos los gliomas intracraneales y constituyen el tercer tumor cerebral más común en niños. De hecho, el 50-70% de los ependimomas son infratentoriales, se localizan en el IV ventrículo y se manifiestan en las dos primeras décadas de la vida. Los ependimomas supratentoriales pueden aparecer a cualquier edad y crecer en las cavidades ventriculares o invadir el parénquima del SNC, especialmente en la región parietooccipital. Rara vez metastatizan fuera del SNC. Sin embargo, se han observado metástasis extraneurales de ependimomas intracraneales y espinales, aunque la mayoría eran neoplasias recidivantes en las que la diseminación extraneural se produjo tras la invasión tumoral de los tejidos blandos adyacentes o una siembra tumoral tras una intervención quirúrgica [239-241].

En una serie de 81 ependimomas, Newton *et al.* [242] presentan cinco casos (6,2%) con diseminación extracraneal. Dos de estos tumores eran histológicamente anaplásicos y tres benignos. Tres de los pacientes se habían sometido a una resección previa y uno a una biopsia, pero en el quinto paciente las metástasis extraneurales ya estaban presentes en el momento del diagnóstico inicial. No hubo correlación entre el desarrollo de metástasis extraneurales y la radioterapia o la quimioterapia previas. Los tumores metastatizaron en pulmones, ganglios linfáticos torácicos, pleura, peritoneo e hígado. Los dos pacientes con metástasis peritoneales eran portadores de derivaciones ventriculoperitoneales. Las metástasis extraneurales no se correlacionaron con el grado histológico o con el tamaño de la resección quirúrgica. Se ha descrito otro caso de diseminación extracraneal (metástasis óseas) de un ependimoma anaplásico presente en el momento del diagnóstico inicial del tumor [243], pero en la mayoría de casos las metástasis han ocurrido tras múltiples resecciones quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia [244-248].

Hasta la fecha, no se ha comunicado ningún caso de transmisión de ependimomas a receptores de órganos.

Evaluación del riesgo de ependimomas en trasplantes

Pueden producirse metástasis extraneurales de ependimomas, pero los casos observados corresponden a neoplasias recidivantes o a pacientes tratados con radioterapia y/o quimioterapia.

Se considera que el riesgo de transmisión a través del trasplante de órganos de donantes con ependimoma depende del grado histológico del tumor según la OMS, por lo que un ependimoma de



bajo grado (grado I o II de la OMS) presenta un mínimo riesgo de transmisión, mientras que un ependimoma anaplásico (grado III de la OMS) se asocia a un riesgo de bajo a intermedio.

El riesgo de transmisión aumenta (alto riesgo) en los casos con intervenciones previas, como resección tumoral, derivación ventriculoperitoneal/atral y/o quimio/radioterapia craneal.

7.1.3. Tumores de plexos coroideos

Los tumores de los plexos coroideos representan menos del 1% de todos los tumores neuroepiteliales [235]. En los niños son con mayor frecuencia supratentoriales, mientras que en los adultos son más comunes en el IV ventrículo y en el ángulo pontocerebeloso. Los localizados en el ángulo pontocerebeloso son más a menudo benignos.

Los papilomas de plexos coroideos son los tumores más comunes y son histológicamente benignos.

Los carcinomas de plexos coroideos son tumores malignos agresivos (grado III de la OMS) que pueden metastatizar fuera del SNC [249].

Hasta el momento, no se han reportado casos de transmisión de tumores de plexos coroideos a receptores de órganos, pero esto puede deberse únicamente a la baja incidencia de este tumor.

Evaluación del riesgo de tumores del plexo coroideo en trasplantes

Los órganos de potenciales donantes con papilomas de plexos coroideos pueden considerarse de riesgo mínimo de transmisión.

Los órganos de potenciales donantes con carcinomas de plexos coroideos (grado III de la OMS), sin ningún factor de riesgo, se consideran de riesgo bajo a intermedio.

El riesgo de transmisión de los carcinomas coroideos pasa a ser alto en aquellos casos con intervenciones previas, como resección del tumor, drenaje ventriculoperitoneal/atral y/o quimio/radioterapia craneal.

7.1.4. Pineocitomas y pineoblastomas

Los tumores del parénquima de la glándula pineal son raros. Incluyen los pineocitomas (grado I de la OMS), los pineoblastomas (grado IV de la OMS) y los tumores del parénquima pineal de diferenciación indeterminada (grados II o III de la OMS). Se conoce poco sobre el comportamiento de los pineocitomas, dado que algunos se mantienen bien delimitados sin exhibir ningún comportamiento agresivo, mientras que otros metastatizan a través del fluido cerebroespinal y se comportan como pineoblastomas.

Los pineoblastomas son tumores infrecuentes que se corresponden con una forma más primitiva de pineocitoma. Estos tumores son altamente malignos y biológicamente se comportan de forma similar a los meduloblastomas, mostrando una clara tendencia a diseminarse en el cordón cerebro-espinal. Se han reportado metástasis extraneurales,



incluyendo metástasis óseas y expansión tumoral en relación con derivaciones ventriculoperitoneales [250] [251-253].

Se ha publicado un único caso de transmisión de un pineoblastoma al receptor de un trasplante multivisceral. El donante era un niño de 14 meses, en coma por un traumatismo craneal grave, con sospecha de ser una víctima del síndrome del bebé sacudido. La autopsia reveló un tumor pineal extendido a meninges, pero sin ninguna otra diseminación aparente [210].

Evaluación del riesgo de pineocitomas y pineoblastomas en trasplantes

Los órganos de potenciales donantes con pineocitomas (grado I de la OMS) pueden considerarse de riesgo mínimo de transmisión.

Los órganos de potenciales donantes con pineoblastomas (grado IV de la OMS) se consideran de riesgo intermedio o de riesgo alto de transmisión, según las diferentes recomendaciones internacionales, que se ajustarán a medida que vaya disponiéndose de más información.

Los tumores parenquimatosos de diferenciación indeterminada (grados II o III de la OMS) sin otros factores de riesgo deben considerarse tumores de grado III de la OMS, si no se puede asignar un grado de manera definitiva.

El riesgo de transmisión pasa a ser alto en aquellos casos con intervenciones previas, como resección tumoral, drenaje ventriculoperitoneal/atral y/o quimio/radioterapia craneal.

7.2. OTROS TUMORES INTRACRANEALES

7.2.1. Meningiomas benignos, meningiomas atípicos, meningiomas anaplásicos (o malignos)

Los meningiomas representan el 20% de todos los tumores intracraneales y se manifiestan a cualquier edad. Ocurren típicamente en adultos y más frecuentemente en mujeres. Menos del 10% son meningiomas múltiples que pueden aparecer esporádicamente o estar asociados con la neurofibromatosis tipo 2.

Los meningiomas normalmente son benignos. Aunque la invasión de tejidos adyacentes es frecuente, no lo es tanto la diseminación fuera del órgano afectado. Sin embargo, en ocasiones tienen un comportamiento invasivo, con un pronóstico significativamente peor. Aproximadamente el 5% de los meningiomas son atípicos y el 2% son malignos.

Los meningiomas anaplásicos o malignos son tumores meníngeos agresivos que frecuentemente se asocian con múltiples recidivas y metástasis extracraneales. Younis *et al.* [254] presentan una serie de 18 pacientes con tumores meníngeos agresivos, de los que 12 son meningiomas malignos (anaplásicos, grado III de la OMS) y seis meningiomas atípicos (grado II de la OMS). Tres (16%) desarrollaron metástasis extracraneales (dos meningiomas malignos y un meningioma atípico). En estos tres casos, las metástasis pulmonares y óseas



fueron las más frecuentes. Los tres pacientes se sometieron a una resección quirúrgica completa, radioterapia y quimioterapia, y las metástasis aparecieron a los 26, 96 y 108 meses después del diagnóstico inicial. Otros autores han comunicado casos de metástasis extraneurales, con recurrencias locales en cuero cabelludo además de metástasis en pulmón, hígado y hueso [225-262]. Un estudio apunta a que los meningiomas que expresan niveles altos de CD90 son atípicos y tienen más probabilidad de metastatizar [259].

Bosmans *et al.* [207] describen la transmisión de un meningioma maligno (diagnosticado inicialmente como astrocitoma grado II) a través de un trasplante renal con invasión peritoneal y metástasis hepáticas. El tumor regresó tras la trasplantectomía y el tratamiento con interferón alfa.

Evaluación del riesgo de meningiomas en trasplantes

Las metástasis extraneurales de meningiomas histológicamente benignos son muy poco frecuentes. Los órganos procedentes de potenciales donantes con este tipo de tumor presentan un riesgo de transmisión mínimo.

Los meningiomas anaplásicos o malignos (grado III de la OMS) son tumores meníngicos más agresivos, que ocasionalmente pueden generar metástasis extraneurales. Los órganos de potenciales donantes con estos tumores se consideran de riesgo bajo a riesgo intermedio de transmisión, si no existen factores de riesgo.

El riesgo de transmisión de los meningiomas anaplásicos o malignos se incrementa (riesgo alto) en casos con intervenciones previas, como la resección tumoral, derivaciones ventriculoperitoneales/atricales y/o quimio/radioterapia craneal.

7.2.2. Tumores mesenquimales malignos: hemangiopericitomas anaplásicos

Los hemangiopericitomas anaplásicos (grado III de la OMS) son tumores meníngicos localmente agresivos que frecuentemente se asocian a metástasis extraneurales y recidivas múltiples [263]. Younis *et al.* [254] describen cuatro casos de hemangiopericitoma y tres de sarcomas meníngicos (ahora reclasificados como hemangiopericitoma anaplásico o meningioma anaplásico) en una revisión de tumores meníngicos agresivos. Tres de estos siete casos desarrollaron metástasis extracraneales; dos hemangiopericitomas metastatizaron a los 96 y 102 meses, mientras que el sarcoma meníngico había metastatizado a múltiples órganos en los 3 meses que siguieron al diagnóstico inicial. Kaneko *et al.* [264] revisan 20 casos de hemangiopericitoma con metástasis extracraneales, más comúnmente presentes en hueso, hígado, pulmón y ganglios linfáticos. También se ha descrito la ocurrencia tardía de metástasis extracraneales a páncreas y hueso, 22 años después de una craneotomía aparentemente curativa [265]. Debe tenerse en cuenta que incluso el hemangiopericitoma no anaplásico (OMS II) es propenso a metástasis hematógenas.

Hasta el momento, no se han publicado casos de transmisión de hemangiopericitoma meníngico/anaplásico de un donante de órganos al receptor, pero esto no debe dar una falsa sensación de seguridad.



Evaluación del riesgo de hemangiopericitomas anaplásicos en trasplantes

Los órganos de donantes potenciales con hemangiopericitoma anaplásico (grado III de la OMS) se consideran de riesgo intermedio a riesgo alto para la transmisión tumoral, dependiendo de las diferentes recomendaciones internacionales, que se irán ajustando a la evidencia disponible.

Los órganos procedentes de potenciales donantes con hemangiopericitoma (grado II de la OMS) sin ningún factor de riesgo representan un riesgo mínimo a intermedio para la transmisión tumoral.

El riesgo de transmisión de donantes con cualquier tipo de hemangiopericitoma aumenta en los casos en los que se han realizado intervenciones previas como la resección tumoral, derivación ventriculoperitoneal/atricul y/o quimio/radioterapia craneal.

7.2.3. Hemangioblastomas

Los hemangioblastomas son tumores benignos de los vasos sanguíneos que ocurren con más frecuencia en el cerebelo. La diseminación de los hemangioblastomas es rara, aunque Hoffman *et al.* [266] observan dos casos espontáneos de metástasis extraneurales.

En el 20% de los casos, los hemangioblastomas parecen estar asociados con otros tumores como parte del síndrome de Von-Hippel-Lindau, que también se asocia con una alta incidencia de CCR.

Evaluación del riesgo de hemangioblastomas en trasplantes

Dado el comportamiento frecuentemente benigno de los hemangioblastomas, los órganos de potenciales donantes con este diagnóstico pueden ser considerados de mínimo riesgo para la transmisión tumoral, siempre que se hayan excluido otras neoplasias y la existencia del síndrome de Von Hippel-Lindau.

Cualquier recomendación para un tumor específico debe ser considerada en el contexto de otras neoplasias coincidentes. En el caso del síndrome de Von Hippel-Lindau, se debe prestar particular atención a otras posibles neoplasias concomitantes.

7.2.4. Tumores de células germinales

Los germinomas intracraneales ocurren con más frecuencia en la glándula pineal y aproximadamente la mitad de todos los tumores pineales son tumores de células germinales. Estos incluyen el germinoma, el carcinoma embrionario, el tumor del saco vitelino, el coriocarcinoma, el teratoma maduro e inmaduro y el teratocarcinoma; muchos son de tipo celular mixto con diferentes elementos de tumor de células germinales. Son tumores histológicamente malignos, infiltrantes, que habitualmente se diseminan a través del tercer ventrículo. Los tumores de células germinales no germinomatosos pueden asociarse con niveles elevados de HCG, alfa-fetoproteína y fosfatasa alcalina placentaria en suero o en líquido cefalorraquídeo. Se han observado metástasis extraglandulares después de la



realización de craneotomías, radioterapia craneoespinal o derivación ventriculoperitoneal [266].

El coriocarcinoma extragonadal es un tipo de teratoma que también ocurre en la región pineal. Son tumores muy malignos, con tendencia a invadir estructuras adyacentes. Se han encontrado metástasis extracraneales en los pulmones [267].

Evaluación del riesgo de tumores de células germinales en trasplantes

Los órganos de donantes potenciales con teratomas maduros representan un riesgo mínimo de transmisión tumoral.

Los órganos de donantes con otros tumores de células germinales deben considerarse de riesgo intermedio a alto para la transmisión tumoral, dependiendo de las diferentes recomendaciones internacionales, que se ajustarán en función de la creciente evidencia.

El riesgo de transmisión aumenta en casos con intervenciones previas, como resección tumoral, derivación ventriculoperitoneal/auricular y/o quimio-/radioterapia craneal.

7.2.5. Cordomas

Los cordomas proceden de restos de la notocorda embrionaria y son tumores de crecimiento lento y localmente invasivos que pueden originar metástasis extracraneales [268].

Evaluación del riesgo de cordomas en trasplantes

Los órganos de donantes potenciales con cordomas probablemente deban considerarse de alto riesgo para la transmisión tumoral, pero no existen recomendaciones disponibles en la literatura actual.

7.2.6. Linfomas cerebrales primarios

Los linfomas intracraneales primarios aparecen con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, como aquellos diagnosticados de SIDA. Su pronóstico es malo y progresan a la diseminación extracraneal.

Se ha descrito la transmisión de un linfoma no Hodgkin primario intracraneal a los dos receptores renales de un mismo donante [17]. El tumor se detectó en la autopsia del donante, pero no se comunicó a los centros de trasplante porque no se hallaron metástasis a distancia. Ambos receptores se sometieron a trasplantectomía y a la retirada de la inmunosupresión tras el diagnóstico incidental de linfoma transmitido. Un receptor tenía enfermedad localizada en el injerto y estaba libre de recidiva a los 10 meses. El otro receptor, en quien se objetivó una infiltración difusa del tejido perirrenal, recibió radioterapia y quimioterapia adicional por ascitis linfoblástica. Se mantuvo en remisión completa, pero falleció de una neumonía y pericarditis unas semanas más tarde sin signos de recidiva en la autopsia.

En otro informe se documenta la transmisión de un linfoma anaplásico intracerebral de células T de un donante sospechoso de tener meningitis bacteriana a cuatro receptores, que



recibieron hígado, páncreas y riñones [269]. Los receptores de riñón y páncreas sobrevivieron después de la extirpación de los aloinjertos y la quimioterapia, pero el receptor hepático falleció como consecuencia del tumor a pesar del tratamiento.

Evaluación del riesgo de linfomas cerebrales primarios en trasplantes

Los órganos de donantes con linfomas cerebrales primarios presentan un riesgo inaceptable de transmisión tumoral y no deben ser considerados para trasplante.

8. TUMORES EN EL RECEPTOR CAUSADOS POR VIRUS ONCOGÉNICOS DEL DONANTE

Algunos virus que se contraen del donante o se reactivan en el receptor como consecuencia de la inmunosupresión pueden causar cáncer en el receptor del trasplante. Entre estos virus se encuentran el virus de Epstein-Barr (VEB o HHV4), el virus del herpes humano tipo 8 (HHV8, por sus siglas en inglés) o virus del sarcoma de Kaposi, el virus de la hepatitis B (VHB), el VHC, el virus linfotrópico humano tipo 1 (virus de la leucemia de células T humanas [HTLV1, por sus siglas en inglés]), el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV, por sus siglas en inglés) y el virus del papiloma humano (VPH) [270]. En poblaciones sin inmunosupresión, especialmente en los países en vías de desarrollo, el 15-20% de todos los cánceres están relacionados con la infección por estos virus oncogénicos [270, 271].

Es importante que cualquier receptor de órganos que pueda haberse infectado por virus oncogénicos antes y/o después del trasplante sea sometido a una monitorización estrecha por la probabilidad de desarrollar cáncer. Si bien esta probabilidad es desconocida, cuando ocurre suele ser pronto después del trasplante como consecuencia de una carga alta de inmunosupresión. Las opciones terapéuticas son a menudo limitadas y/o se deben considerar medidas preventivas, como la inmunización frente al virus cuando existen vacunas disponibles (ej. VPH si se considera un trasplante uterino).

La **tabla 5** ofrece una visión general de los virus con potencial oncogénico conocidos en la actualidad y las implicaciones para la donación de órganos. El protocolo de cribado de cáncer en el donante debe identificar el cáncer correspondiente de existir. En los casos en los que se detecte tal proceso tumoral maligno, se remite al lector a la sección correspondiente de este documento.

Todavía es necesaria una investigación exhaustiva sobre el riesgo de transmisión tumoral asociado con la infección viral en el contexto de la donación de órganos. Está fuera del alcance de este documento realizar una descripción detallada de los mecanismos patogénicos de la oncología vírica. No obstante, conviene destacar que la replicación viral puede estar ausente en el cáncer, ya que causaría la lisis de la célula huésped previniendo la tumorogénesis. El virus puede existir dentro de la célula como ácido nucleico en forma de plásmido, de episoma, o integrado en el genoma. El genoma del virus-ADN puede integrarse directamente en el genoma del huésped, mientras que el genoma del virus-ARN debe



someterse previamente a una transcripción inversa. Las vías de señalización intracelulares e intercelulares se infra o suprarregulan para el crecimiento del cáncer. En la actualidad, permanece sin definirse el problema de la coinfección por virus con potencial oncogénico y otros virus que interactúan infra o suprarregulando los mecanismos de defensa del huésped, ej. cualquier combinación de virus-BK, virus-JK, VPH, CMV, EBV, VHS, etc. Algunos de estos virus infectan a las personas a nivel global, mientras que otros virus se relacionan con tasas variables de infección por localización o región o con determinadas subpoblaciones en riesgo [272], lo que tiene implicaciones para las estrategias de detección y de reducción del daño en los receptores.



Tabla 5: Virus con potencial oncogénico conocido.

Se proporcionan datos para una población sin inmunosupresión a menos que se indique lo contrario.

(Seguimiento clínico: vigilancia dirigida hacia la detección del desarrollo de dicho tumor en el receptor. Tipo: H=hematológico, E=epitelial, M=mesenquimal)

Virus	Genoma	Replicación	Transmisión	Tropismo celular	Infección primaria	Cribado de la infección	Prevención	Prevalencia de población infectada globalmente y a nivel regional	Cáncer	Tipo	Partícula viral oncogénica; otro mecanismo	Vigilancia del receptor
HHV4 = EBV	ADN bicatenario no Integrado en el genoma del huésped; IARC 1	Fases líticas y latentes; en nucleolo celular vía proteínas mARN codificadas y ADN replicadas inmediatas	Saliva; sangre	Linfocitos B; células epiteliales	Asintomática; mononucleosis infecciosa	Serología	Ninguna	Global >90%	Linfoma de células B	H	EBNA 1 (latencia tipo 1)	Monitorización EBV, seguimiento clínico
									Linfoma plasmablastico	H		
									Linfoma de Burkitt	H		
									Linfoma de Hodgkin	H	EBNA C3, LMP1, LMP2 (latencia tipo 2)	
									Linfoma de células T/NK	H	LMP1, LMP2 (latencia tipo 2)	
									Leucemia / Linfoma Linfoma de células T en adultos	H		
									Enfermedad linfoproliferativa polimórfica postrasplante (PTLD)	H	miR155 (latencia tipo 3)	
									Carcinoma nasofaríngeo	E	EBNA 1 (latencia tipo 1)	
									Carcinoma gástrico	E		
									Carcinoma linfoepitelial (ej. estómago, esófago, glándulas salivares, amígdalas, parótida, pulmón, vía biliar intrahepática)	E	EBNA 1, LMP1, LMP2 (latencia tipos 1 y 2)	
Leiomiomasarcoma	M	EBNA 1										
Neoplasia mesenquimal	M											
Folicular dendrítica	M											
HHV8 = KSHV	ADN	Fases líticas y	Sexual	Linfocitos B,	Asintomática	Test fiable	Ninguna	Global 10%;	Linfoma no Hodgkin	H	vCyc	Identificar en



	bicatenario ni Integrado en el genoma del huésped; IARC 1	latentes; en nucleolo celular vía proteínas mRNA codificadas y ADN replicadas inmediatas.	(MSM), por lo demás, pobremente definida	células mononucleares periféricas (BPMC)		no disponible en la actualidad		Mediterráneo, África sub-Sahariana, África, noroeste de China	Sarcoma de Kaposi	M	LANA 1, Prox 1, vFlip, kaposins A, B, C & ORF K1, miR-K12-1, miR-K12-3, miR-K-12-7	riesgo (serología?), seguimiento clínico
VHB	ADN bicatenario circular, integrado en el genoma del huésped (ej. ccADN); IARC 1	En el núcleo celular, ADN y RNA polimerasas virales producen virus, la transcriptasa inversa codifica ADN viral	Sexual, parental, vertical, cualquier contacto sanguíneo	Hepatocito	Hepatitis aguda o infección crónica (10%)	Serología, NAT	Vacunación, tratamiento con antivirals si replicación crónica del virus, "higiene"	Global 5%; África sub-Sahariana, Sudeste asiático, pueblo Inuit	Hepatocarcinoma	E	Pre-S2, eliminar proteínas de mutación, STAT & NF-KB, proteína viral HBx// estado inflamatorio, estrés oxidativo, desregulación de los microARN, productos virales	VHB NAT, tratamiento VHB, seguimiento clínico
VHC	ARN, no integrado en el genoma del huésped; IARC 1	En citoplasma: denudación > translación en poliproteína > polimerasa fragmentada para transcripción y replicación	Sexual, parenteral, (vertical), cualquier contacto sanguíneo	Hepatocito, linfocito B, células dendríticas	Hepatitis aguda o infección crónica (5%), asintomática	Serología, NAT	10-25% aclaramiento espontáneo, de otro modo, antivirales de acción directa, "higiene"	Global 3%, norte de África, Sudeste asiático, región mediterránea oriental, Pacífico occidental, adictos a drogas iv	Linfoma de células B	H	E2	VHC NAT, tratamiento VHC, seguimiento clínico
									Linfoma de zona marginal	H	Desconocido o NS3, E7	
									MALT	H	NS3, E7	
									Hepatocarcinoma	E	FNDC38	
HTLV 1	ARN, retrovirus, Integrado en el genoma del huésped; IARC 1	La transcriptasa inversa copia ARN en ADN bicatenario > integración en el genoma del huésped > replicación vía celular como provirus	Cualquier fluido con células, vertical	Linfocito T	Asintomática	Serología	Ninguna	Global <1%; sudoeste de Japón, África sub-sahariana, África, América del Sur, Caribe	Leucemia de células T del adulto	H	Tax HBz	



Merkel MCPyV	ADN bicatenario circular, integrado en genoma huésped; CIIC2a	En núcleo: transcripción por ARN polimerasa del huésped > síntesis de proteínas virales, liberación después del muestreo cuando la célula muere	Por definir (posible: gotas respiratorias, piel con piel)	Células epiteliales de folículos pilosos, células de Merkel	Asintomática	Test por definir	Ninguna	Global 60-90%	Carcinoma de células de Merkel	E	Antígeno T grande, antígeno T pequeño	Seguimiento clínico
HPV	ADN bicatenario integrado en el genoma del huésped; IARC 1	En núcleo: transcripción por polimerasa ADN y ARN del huésped.	Sexual (mucosa de contacto); contacto piel con piel no sexual, vertical	Células epiteliales estratificadas	Verrugas, condiloma acuminado; papilomatosis oral / laríngea / anal; displasia cervical	Test por definir, cribado de piel / cérvix etc.	Vacunación (4-valente: HPV- 6, 11, 16, 18 o 9-valente: HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), "higiene"	Global 15%; África subsahariana, este de Asia, América del Sur	Carcinoma cervical Piel: carcinoma de células basala y escamosas Carcinoma orofaríngeo de células escamosas Neoplasia escamosa de la superficie ocular	E E E E	E6, genotipo 16, 18 E7 E7, genotipo 16, 18 y 6, 11 E7, muchos aspectos sin resolver	Seguimiento clínico

VEB o HHV4: virus de Epstein-Barr; HHV8/KSHV: virus del herpes humano tipo 8 o virus del sarcoma de Kaposi; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; HTLV1: virus de la leucemia de células T humanas; MCPyV: poliomavirus de células de Merkel; VPH: virus del papiloma humano.

9. DONANTES CON PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL DESARROLLO DE TUMORES

Existen diversas condiciones genéticas que predisponen al desarrollo de cáncer (**tabla 6**). Ante un donante con una predisposición genética conocida, hay dos consideraciones a realizar: primero, debe efectuarse un examen minucioso de los órganos con riesgo de desarrollar procesos tumorales malignos para descartar la presencia de cáncer; segundo, se desaconseja el trasplante de un órgano con riesgo genético de cáncer, dado que es poco probable que se elimine dicha predisposición. Siempre que sea posible, se debe consultar a un experto en genética del cáncer.

Tabla 6: Riesgo de desarrollar cáncer y lugar de manifestación para los genes más comunes que predisponen al desarrollo de cáncer		
Gen afectado	Alteración genética	Localización del cáncer e incidencia /riesgo relativo (cuando se conoce)
BAP1	Síndrome de predisposición a tumores BAP1	Melanoma; mesotelioma; melanoma uveal; CCR
BRCA1		Mama (50-80%); ovario (30-50%); páncreas; colorrectal; próstata
BRCA2		Melanoma; mama (50-80%); páncreas (3-6%); próstata (15% a los 65 años); ovario 10-25%
	Complejo de Carney	Mixoma en mama; schwannoma melanocítico maligno; tumores de pituitaria y adrenales
	Triada de Carney	GIST gástrico; leiomioma esofágico; condroma pulmonar; adenoma adrenocortical; paraganglioma
	Síndrome de Carney-Stratakis	GIST gástrico; paraganglioma
CDH1		Mama (55%, lobular); gástrico (50-80%); colorrectal
CDKN2A		Melanoma (50-80%); estómago; pulmón
	Síndrome de Cowden	Melanoma; mama (70-95%); colorrectal; tiroides folicular; útero; CCR (17-50%)
DICER1	Síndrome DICER1	Cervical PNET; sarcoma botriode; tumor ovárico de células de Sertoli-Leydig; blastoma pleuropulmonar (10-20%); bocio multinodular; blastoma pituitario; rhabdomyosarcoma embrionario; tumor de Wilms
FAP	Poliposis familiar adenomatosa	Colorrectal (100%); hepatoblastoma; pólipos y cáncer duodenal; tiroides papilar (1-12%); desmoides
FLCN	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	Quistes pulmonares benignos; oncocitomas y CCR
Gorlin	Síndrome del carcinoma nevoide de células basales	Carcinoma de células basales; meduloblastoma en niños
HLRCC	Leiomiomatosis hereditaria y CCR; Síndrome de Reed	Leiomioma de piel; fibromas benignos de útero; carcinoma papilar de riñón (10-16%)
	Hiperparatiroidismo-síndrome de tumor de mandíbula	Carcinoma de paratiroides (10-15%); tumor de Wilms; quistes renales y hamartomas.



JPS	Síndrome de poliposis juvenil	Melanoma (2-9%); cáncer gástrico (21%)
MAX		Feocromocitoma; paraganglioma
MEN1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	Pancreático endocrino (gastrinoma, VIPoma; glucagonoma); carcinóide de pulmón; cáncer adrenocortical (1%); benigno de pituitaria; paratiroides y meningioma
MEN2	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	Carcinoma medular de tiroides (95-100%); adenoma de paratiroides; feocromocitoma adrenal (50%)
MLH1/MSH2	Síndrome de Lynch	Carcinomas sebáceos de la piel; colorrectal; gástrico; pancreático; hepatobiliar; intestino delgado; útero y ovario; adrenocortical; SNC; urotelial; leucemia/linfoma
MSH6	Síndrome de Lynch	Como el anterior
MUTYH	Poliposis asociada a MUTYH	Estomago; poliposis/cáncer colorrectal (43-100%); pólipos y cáncer duodenal (3-4%)
NF1	Neurofibromatosis tipo 1	Mama (8% a los 50 años); tumor maligno de vaina del nervio periférico; gliomas cerebrales; leucemia
NF2	Neurofibromatosis tipo 2	Fibromas benignos; schwannoma vestibular; meningioma; ependimoma
PALB2		Mama (33-58%); páncreas (exocrino o endocrino); ovario
	Síndrome de Peutz-Jeghers	Tracto gastrointestinal; páncreas; útero; cérvix; ovario; mama; testicular (tumor de células de Sertoli)
PMS2	Síndrome de Lynch	Carcinomas sebáceos de la piel; colorrectal; gástrico; pancreático; hepatobiliar; intestino delgado; útero y ovario; adrenocortical; SNC; urotelial; leucemia/linfoma
RAD51C	BROVCA3	Mama; ovario (10%)
RAD51D		Ovario (10%)
RB1		Melanoma; pulmón; retinoblastoma (90%); osteosarcoma
SDHA	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad A	Feocromocitoma; paraganglioma
SDHB	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad B	GIST; tiroides; feocromocitoma; paraganglioma; CCR (14% a los 70 años)
SDHC	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad C	Feocromocitoma; paraganglioma
SDHD	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad D	Feocromocitoma (71% a los 60 años); paraganglioma (29% a los 60 años); CCR (8% a los 70 años)
TP53		Melanoma; carcinoma de células escamosas de piel; mama (50%); páncreas; útero; ovario; pulmón; corteza adrenal; sarcoma de hueso y tejido blando; CCR; leucemia y linfoma
VHL	Síndrome de Von Hippel-Lindau	Tumores neuroendocrinos de páncreas (5-17%); feocromocitoma (10-20%); hemangioblastoma benigno de retina y hemangioblastoma en cerebro y médula espinal; CCR

Adaptado con permiso de Oxford Desk Reference por HV Firth y JA Hurst, *Clinical Genetics and Genomics*, 2ª edición, Oxford University Press 2017



10. TRANSMISIÓN DE TUMORES AL RECEPTOR DE ÓRGANOS

10.1. CARACTERÍSTICAS QUE SUGIEREN LA TRANSMISIÓN DE UN TUMOR

Desde la perspectiva de la seguridad de los receptores de un mismo donante, es importante distinguir entre los tumores transmitidos por el donante, que ya estaban presentes en el donante (detectados o no detectados) y fueron transmitidos al receptor a través del órgano trasplantado, y los tumores derivados del donante, que pueden desarrollarse en cualquier momento después del trasplante a partir de células del donante, pero que no estaban presentes en el donante en el momento de la obtención del órgano (ej. CCR en el injerto renal diagnosticado 8 años después del trasplante, algunos casos de enfermedad linfoproliferativa postrasplante). En ocasiones, esta distinción puede ser arbitraria (ej. CCR que surge 2 años después del trasplante). Se debe prestar especial atención a los linfomas postrasplante. Categorizados simplemente como linfomas, pueden incluir tanto tumores linfoides (ej. asociados al VEB) que aparecen en el receptor *de novo*, como linfomas transmitidos a partir del donante. Por las razones anteriormente descritas, es importante tratar de diferenciar ambas entidades.

Son varios los eventos postrasplante que deben alertar sobre una potencial transmisión tumoral (ver [tabla 1](#)), como el diagnóstico de un tumor en el donante después del trasplante (por un examen patológico definitivo o por autopsia del donante), la presencia de signos o síntomas en el receptor sospechosos de transmisión tumoral, la sospecha de transmisión tumoral en otro receptor o receptores del mismo donante y el diagnóstico de un tumor en un donante vivo poco después de la donación. Otros escenarios [273] que deben generar la sospecha razonable de una posible transmisión tumoral del donante son:

- a. cáncer (excluyendo las enfermedades linfoproliferativas postrasplante) que aparece en los primeros dos años después del trasplante;
- b. cáncer que aparece en el órgano trasplantado en un paciente sin antecedentes de carcinoma en el órgano nativo correspondiente;
- c. cáncer metastásico en un receptor, particularmente cuando no puede identificarse el tumor primario;
- d. cáncer metastásico del tipo del aloinjerto (ej. CCR en un receptor de trasplante renal) en un receptor sin antecedentes previos de ese tipo de cáncer;
- e. neoplasia del SNC que ocurre fuera del SNC, en particular, en un paciente trasplantado sin enfermedad del SNC;
- f. cáncer sexo-específico (ej. coriocarcinoma), que aparece en un paciente del sexo opuesto [126];
- g. cáncer discordante con la edad (ej. cáncer pediátrico en un paciente trasplantado adulto, o viceversa);
- h. cáncer del que existe sospecha específica de que tenga su origen en el donante (ej. utilización de órganos de un donante con antecedentes conocidos de cáncer).



Si bien la mayoría de los tumores transmitidos aparecen dentro de los 24 meses siguientes al trasplante, esto depende del tiempo de duplicación del tipo específico de tumor. Hay casos de tumores agresivos diagnosticados en el receptor > 5 años después del trasplante [120, 121].

Los síntomas y signos clínicos de transmisión tumoral son heterogéneos y dependen del tipo de tumor y el órgano trasplantado. Normalmente, la enfermedad transmitida es identificable en el órgano trasplantado, con o sin metástasis fuera del injerto, lo que refleja que es un tumor originado en el aloinjerto. En otros casos, el injerto no muestra evidencia de infiltración maligna, lo que sugiere la transmisión de células tumorales aisladas a través del órgano.

Si se sospecha una recidiva de la enfermedad primaria del receptor (ej. carcinoma hepatocelular), ha de tenerse en cuenta que esas lesiones hepáticas también pueden corresponder a metástasis de un tumor del donante [274]. En estos casos, ha de discutirse específicamente con el anatomopatólogo la posibilidad de que se trate de un tumor transmitido del donante.

Para muchos tipos de tumores, existe información publicada en la literatura que puede ayudar a estimar el riesgo de transmisión, las manifestaciones clínicas más frecuentes de la transmisión tumoral y la evolución habitual de los receptores después del tratamiento. El Centro Nazionale Trapianti, en colaboración con la OCATT/ONT y la OMS, ha recopilado información obtenida de la literatura científica sobre tumores transmitidos a través del trasplante, que está accesible en la siguiente página web: www.notifylibrary.org.

10.2. MANEJO DE LOS RECEPTORES DE ÓRGANOS DE DONANTES CON TUMOR

Los receptores que han recibido órganos de donantes con un tumor maligno confirmado deben ser sometidos a un seguimiento estricto para identificar de manera precoz una eventual transmisión tumoral. Siempre que se investigue una disfunción del injerto, debe considerarse la posibilidad de una transmisión. No existe ninguna guía basada en la evidencia para la monitorización de estos pacientes después del trasplante, siendo necesario y difícil alcanzar un equilibrio entre el beneficio de una detección precoz y el riesgo de generar un estrés indebido en el receptor por una vigilancia excesiva, particularmente cuando se trata de tumores de bajo riesgo de transmisión. Dicho equilibrio cambia cuando se diagnostica una posible transmisión tumoral en el receptor de otro órgano del mismo donante o se diagnostica un cáncer en un donante vivo.

Tampoco existe evidencia para modificar el protocolo inmunosupresor en el receptor del órgano de un donante con historia de cáncer, en particular hacia un protocolo basado en inhibidores de la mTOR. En varios ensayos clínicos y estudios epidemiológicos se ha descrito que los regímenes inmunosupresores basados en inhibidores de la mTOR se asocian con una menor incidencia de cáncer de piel no melanoma *de novo* [275-277], estando menos definidos sus efectos sobre otros tipos de cáncer [278-280]. En el ensayo internacional prospectivo aleatorizado SiLVER, el tratamiento profiláctico con inhibidores de la mTOR no mostró beneficios a largo plazo en términos de recidiva de carcinoma hepatocelular después del trasplante hepático [281].



10.3. MANEJO DE LA SOSPECHA DE TRANSMISIÓN TUMORAL

La transmisión de un tumor maligno se considera una reacción adversa grave en el receptor. Cualquier sospecha de transmisión tumoral ha de ser notificada a la Autoridad Sanitaria nacional responsable y activar una investigación y revisión específica del caso. Estas acciones son obligatorias en los Estados Miembros de la UE, de acuerdo con lo especificado en la Directiva 2010/53/EU [12].

En caso de sospecha de transmisión tumoral de donante a receptor:

- a. Debe informarse inmediatamente a la Autoridad Sanitaria a cargo de coordinar la biovigilancia, antes de continuar con la investigación o de la confirmación, para permitir el inicio de cualquier acción preventiva con el fin de evitar el daño a otros receptores de órganos del mismo donante.
- b. La Autoridad Sanitaria responsable de coordinar la biovigilancia¹³ ha de alertar a los centros a cargo de los receptores de órganos del mismo donante, además de a los establecimientos de tejidos y a la organización responsable de la obtención de órganos. Se iniciará el análisis y la revisión del caso (ej. comité *ad hoc* o comité permanente de expertos). A falta de una autoridad sanitaria de ese tipo, debe establecerse un procedimiento alternativo para alertar a los centros receptores implicados.
- c. Para comprobar o descartar un tumor transmitido por el donante, es aconsejable realizar el examen histológico del tumor en el receptor y una comparación genética del tejido tumoral con los cromosomas sexuales del receptor (en el caso de un trasplante de sexo no coincidente) u otras características genéticas o moleculares que permitan distinguir el tejido donante del tejido receptor. Se debe comprobar la legislación nacional (ej. requisitos de consentimiento) antes de realizar cualquier análisis de ADN en tejido humano.

Es fundamental que exista una comunicación estrecha entre centros y Autoridades Sanitarias/Agencias coordinadoras, no sólo para alertar a otros equipos sobre un riesgo potencial que debe ser monitorizado de forma estrecha, sino también para determinar el nivel de transmisión en un grupo de receptores.

10.4. HISTOLOGÍA TUMORAL Y PRUEBAS GENÉTICAS EN EL DONANTE Y EL RECEPTOR

Cuando se detecta un proceso tumoral, la histología informa sobre el tipo histológico. La inmunohistoquímica puede ayudar a identificar una posible histogénesis y el análisis molecular proporcionar información sobre el origen en el receptor o en el donante. En caso de que se

¹³ La Autoridad Sanitaria responsable de biovigilancia en España es la Coordinación Autonómica de Trasplantes y la Organización Nacional de Trasplantes, cada una en el ámbito de sus competencias. El Protocolo Nacional de Biovigilancia está disponible en el siguiente enlace: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/5.-2.-Sistema-nacional-de-notificacion-y-gestion-de-reacciones-y-eventos-adversos-en-donacion-y-trasplante-de-organos.pdf>



desarrolle un tumor en uno o más receptores trasplantados con órganos de un mismo donante, la comparación morfológica/inmunohistoquímica del tumor del donante con el tumor de los receptores, o incluso la comparación de los tumores que surgen en los diferentes receptores, puede ayudar a establecer con firmeza un origen en el donante si son equivalentes, aun en ausencia de estudios moleculares.

Existen diferentes métodos citogenéticos moleculares para determinar si un tumor tiene su origen en el donante. Todos ellos se basan en comparar biopsias del tumor con material normal de aloinjerto (que contiene ADN del donante) y con una muestra de ADN del receptor libre de tumor [110]. En caso de coincidencia entre el material del donante y el del tumor (o falta de coincidencia entre el material del receptor y el material tumoral, respectivamente), se confirma el origen en el donante. Los métodos citogenéticos moleculares incluyen, pero no se limitan a:

- ✓ Hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés): en el caso de receptores de sexo diferente al donante, este método indica la presencia del par de cromosomas XX o XY en una pequeña biopsia del tejido maligno. Se puede utilizar tejido procesado de manera rutinaria en parafina.
- ✓ Análisis alélico de microsatélites: este análisis permite realizar distinciones entre individuos basándose en polimorfismos genéticos de secuencias repetitivas de ADN. Se puede usar tejido procesado de manera rutinaria en parafina.
- ✓ Hibridación genómica comparativa (CGH, por sus siglas en inglés): este método permite la comparación simultánea de todos los cromosomas en el genoma y también puede realizarse en tejido procesado de manera rutinaria.

10.5. PASOS A SEGUIR EN CASOS DE TRANSMISIÓN TUMORAL CONFIRMADA

Cuando se confirma una transmisión tumoral, los profesionales responsables han de discutir y decidir sobre las opciones de tratamiento teniendo también en cuenta los deseos del propio receptor. Para los receptores de trasplantes heterotópicos, como riñón y páncreas, la retirada de la inmunosupresión seguida de la extracción del órgano rechazado, con retorno a la diálisis y/o la restitución de insulina, ha sido exitosa en algunos casos a la hora de promover el rechazo de células tumorales residuales [9, 57, 89, 207, 282]. Para los receptores de trasplantes ortotópicos, como hígado, corazón y pulmón, se ha considerado el retrasplante cuando es probable que el receptor sobreviva sin tumor [167, 283, 284], aun sabiendo que puede no eliminarse el tumor transmitido [112, 113], incluso cuando se realiza a los pocos días de sospechar un cáncer transmitido del donante [88].

Después de reducir o suspender completamente la inmunosupresión, pasa un tiempo hasta que el sistema inmune se recupera y potencialmente rechaza las células tumorales alogénicas. Se ha demostrado la eficacia de otras formas de inmunomodulación. En un caso, se utilizó terapia repetida con interferón, células alogénicas en derivados proteicos purificados con tuberculina y finalmente linfocitos citotóxicos (CTL) cebados contra el HLA del donante para eliminar un melanoma metastásico residual resistente a la nefrectomía del injerto y la retirada de inmunosupresión [108]. Estas observaciones sugieren que las células T



con receptor de antígeno quimérico (CAR) y otros nuevos agentes inmunomoduladores podrían desempeñar un papel en el tratamiento del cáncer del donante resistente a la retirada de la inmunosupresión o en receptores de trasplantes heterotópicos después del retrasplante en los que la inmunosupresión no puede retirarse por completo. La diseminación sistémica de un tumor transmitido se puede tratar con quimioterapia o con terapia dirigida específicamente al tipo de tumor, si no es posible la inmunoterapia.

Todos los demás receptores de injertos del mismo donante, así como la organización de obtención de órganos, las oficinas de distribución de órganos y los establecimientos de tejidos involucrados, deben ser informados inmediatamente para que puedan adoptarse medidas diagnósticas y considerar la posibilidad de una trasplantectomía profiláctica, un retrasplante u otra intervención. La decisión de explantar o no otros injertos del mismo donante aún no afectados por el tumor, requiere una valoración minuciosa y dependerá del tipo de cáncer y la situación clínica del receptor.

10.6. PERSPECTIVAS PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL REGISTRO DE DATOS

Deben establecerse comités de expertos a nivel nacional para la revisión de casos sospechosos de transmisión que se hayan notificado [5]. En los países de la UE debe elaborarse un informe final de cada caso en un periodo definido de 3 meses [12]. Dado que este es un periodo de tiempo muy corto para el seguimiento de un tumor, debe realizarse la vigilancia a largo plazo de los respectivos receptores en riesgo preferiblemente durante un mínimo de 5 años.

Con el fin de generar evidencia que permita la toma de decisiones sobre el uso de órganos de donantes con antecedentes de cáncer y de informar sobre las estrategias de tratamiento a los receptores que desarrollan un tumor transmitido, es importante registrar todos los casos de transmisión tumoral. En todos los países o redes de distribución de órganos (ej. Eurotransplant) deberían establecerse registros de tumores en el trasplante como estrategia de gestión. Se debería llegar a un consenso a nivel internacional sobre los datos a registrar, con la finalidad de facilitar la interconexión futura de los registros.

11. CONCLUSIONES

Un antecedente de cáncer y, en algunos casos, un cáncer activo en un potencial donante no debe contraindicar la donación de órganos de manera automática. Ha de estimarse el riesgo de transmisión tumoral y sopesar ese riesgo en relación al beneficio del trasplante en receptores seleccionados. La literatura médica disponible consiste en series retrospectivas de casos con información incompleta y en numerosos casos clínicos. Globalmente consideradas, las tasas de transmisión tumoral reportadas son relativamente bajas (aunque altas para algunos tumores agresivos y avanzados) y los resultados en general parecen alentadores, aunque esto puede reflejar un alto nivel de selección. Sin embargo, para permitir un proceso de toma de decisiones sustentado en la evidencia, es necesario recoger información detallada a nivel internacional, que incluya la notificación fiable de casos de transmisión. Es esencial un sistema integral de trazabilidad con detalles sobre el manejo de los eventos adversos.



Son prerequisites para la aceptación individual de este tipo de órganos, la revisión de la historia clínica detallada del antecedente neoplásico en el donante y su tratamiento y el consentimiento informado de los receptores de órganos. La frecuente naturaleza urgente del trasplante de órganos limita la posibilidad de obtener toda la información deseada, por lo que el médico habrá de tomar la mejor decisión posible teniendo en cuenta los datos disponibles y la experiencia publicada, así como la situación clínica y los deseos del paciente. Aunque en muchos casos persistirá un cierto riesgo de transmisión, el trasplante de estos órganos será beneficioso para pacientes seleccionados en lista de espera en el contexto actual de escasez de órganos.

Agenda de investigación

Partiendo de la literatura y el debate de la evidencia disponible, se han identificado varios temas para los cuales la evidencia es inconsistente, insuficiente o inexistente. Los autores de este documento recomiendan que la investigación futura, siempre que sea posible en ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados, se centre en las siguientes áreas:

1. Notificación normalizada a los servicios nacionales de salud de eventos de transmisión, tratamientos y resultados, para permitir la comparación de incidencias y resultados para diferentes tipos de cáncer.
2. Evaluación de modificación de la inmunosupresión para incluir un inhibidor de la mTOR cuando se trasplanta un órgano de un donante con antecedentes de cáncer.
3. Evaluación de una política de vigilancia expectante *frente* a un seguimiento agresivo de los pacientes que han recibido un órgano de un donante con antecedentes de cáncer.
4. Exploración de terapias inmunológicas como las células CAR-T para el tratamiento de tumores transmitidos.



12. REFERENCIAS

1. Murray JG, Batholomay R, Batholomay A. Fourth report of the Human Kidney Transplant Registry: 16 September 1964 to 15 March 1965. *Transplant Proc* 1965;3(5):684-99.
2. McPhaul JJ, DA McIntosh. Tissue transplantation still vexes. *New Engl J Med* 1965;272:105.
3. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997;2(4):7-12.
4. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59(4):480-5.
5. Ison MG and MA Nalesnik. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(6):1123-30.
6. Desai R, Collett D, Watson CJ *et al.* Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. *Transplantation* 2012;94(12):1200-7.
7. Garrido G and Matesanz R. The Spanish National Transplant Organization (ONT) tumor registry. *Transplantation* 2008;85(8 Suppl):S61-3.
8. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM *et al.* Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011;11(6):1140-7.
9. Moench K, SA Breidenbach T, Fischer-Fröhlich CL *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. *Transplantation* 2012 November 94(10S):208. DOI: 10.1097/00007890-201211271-00388.
10. López-Navidad A and F Caballero. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003;17(4):308-24.
11. SaBTO (Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissue and Organs): Transplantation of organs from deceased donors with cancer or a history of cancer. National Health Service, April 2014 [available at www.odt.nhs.uk/transplantation/guidance-policies/sabto/, accessed 25 February 2018].
12. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2010/53/EU on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation, 7 July 2010 [available at <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:-32010L0053:EN:NOT>, accessed 25 February 2018].
13. Eccher A, Cima L, Ciangherotti A *et al.* Rapid screening for malignancy in organ donors: 15-year experience with the Verona “Alert” protocol and review of the literature. *Clin Transplant* 2017 September;31(9). DOI: 10.1111/ctr.13045.
14. Fiorentino M, D’Errico A, Corti B *et al.* A multiorgan donor cancer screening protocol: the Italian Emilia-Romagna region experience. *Transplantation* 2003; 76(12): 1695-9.
15. Zucchini N, Fiorentino M, D’Errico Grigioni A *et al.* The Italian multiorgan donor cancer screening protocol: 2002-2005 experience. *Transplantation* 2008; 85(8 Suppl): S57-60.
16. O’Neill DC, Davis NF, Murray TE *et al.* Prevalence of incidental findings on multidetector computed tomography in potential nephrectomy donors: a prospective observational study. *Exp Clin Transplant* 2019; 17(2): 177-82.
17. Königsrainer A. Transmission of non-Hodgkin’s lymphoma through renal allografts – disastrous result of false diagnosis and inadequate information. *Transplant Proc* 1993; 25(6): 3075-6.
18. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn 2016 [5/10/2019]; available at <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>, accessed 11 June 2021.
19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803-20.
20. VanderWalde AM and Hurria A. Second malignancies among elderly survivors of cancer. *Oncologist* 2011; 16(11): 1572-81.
21. Deutsch M, Land SR, Begovic M *et al.* An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(3): 294-6.
22. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM *et al.* Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2499-511.
23. Kauffman HM, McBride MA and Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000; 70(12): 1747-51.



24. Kauffman HM, McBride MA and Delmonico FL. UNOS Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2): 1844-5.
25. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS *et al.* Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74(3): 358-62.
26. 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.
27. Armanios MY, Grossman SA, Yang SC *et al.* Transmission of glioblastoma multiforme following bilateral lung transplantation from an affected donor: case study and review of the literature. *Neuro- Oncology* 2004; 6(3): 259-63.
28. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS *et al.* Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002; 73(4): 579-82.
29. Hynes CF, Ramakrishnan K, Alfares FA *et al.* Risk of tumor transmission after thoracic allograft transplantation from adult donors with central nervous system neoplasm – a UNOS database study. *Clin Transplant* 2017; 31(4). <https://doi.org/10.1111/ctr.12919>.
30. Green M, Covington S, Taranto S *et al.* Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation* 2015; 99(2): 282-7.
31. Feng S, Buell J, Cherikh W *et al.* Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation* 2002; 74(12): 1657-63.
32. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ *et al.* Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130(4): 660-66; discussion 666-8.
33. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G *et al.* Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 2003; 76(2): 340-43.
34. Buell JF, Hanaway MJ, Thomas M *et al.* Donor kidneys with small renal cell cancers: can they be transplanted? *Transplant Proc* 2005; 37(2): 581-2.
35. 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.
36. Watson CJ, Roberts R, Wright KA *et al.* How safe is it to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK Registry data. *Am J Transplant* 2010; 10(6): 1437-44.
37. Venettoni S, Emilio SC, Scalamogna M *et al.* Strategies for evaluation of suitable donors: Italian experience. *Ann Transplant* 2004; 9(2): 15-16.
38. Nanni Costa A, Grossi P, Gianelli Castiglione A *et al.* Quality and safety in the Italian donor evaluation process. *Transplantation* 2008; 85(8 Suppl): S52-6.
39. Taioli E, Mattucci DA, Palmieri S *et al.* A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. *Transplantation* 2007; 83(1): 13-16.
40. Fiaschetti P, Pretagostini R, Stabile D *et al.* The use of neoplastic donors to increase the donor pool. *Transplant Proc* 2012; 44(7): 1848-50.
41. Eccher A, Lombardini L, Girolami I *et al.* How safe are organs from deceased donors with neoplasia? The results of the Italian Transplantation Network. *J Nephrol* 2019; 32(2): 323-30.
42. Birkeland SA and Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002; 74(10): 1409-13.
43. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA *et al.* The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(5): 522-31.
44. Nalesnik M and Ison M. Organ transplantation from deceased donors with cancer: is it safe? *Open Access Surgery* 2011; 4: 11-20.
45. Franken B, de Groot MR, Mastboom WJ *et al.* Circulating tumor cells, disease recurrence and survival in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14(5): R133.
46. van Dalum G, van der Stam GJ, Tibbe AG *et al.* Circulating tumor cells before and during follow-up after breast cancer surgery. *Int J Oncol* 2015; 46(1): 407-13.
47. Loh J, Jovanovic L, Lehman M *et al.* Circulating tumor cell detection in high-risk non-metastatic prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140(12): 2157-62.
48. Muller C, Holtschmidt J, Auer M *et al.* Hematogenous dissemination of glioblastoma multiforme. *Sci Transl Med* 2014; 6(247): 247ra101. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009095>.



49. Tang J, Flomenberg P, Harshyne L *et al.* Glioblastoma patients exhibit circulating tumor-specific CD8+ T cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5292-9.
50. Coumans FA, Ligthart ST, Uhr JW *et al.* Challenges in the enumeration and phenotyping of CTC. *Clin Cancer Res* 2012; 18(20): 5711-18.
51. Fischer C, Haque SS, Huse JT *et al.* Extraneural ependymoma: distant bone, lung, liver, and lymph node metastases following bevacizumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(1): 143-5.
52. Organización Nacional de Trasplantes. Criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas en la donación de órganos. Madrid: ONT 2006.
53. Organ Procurement and Transplantation Network, Policy 15.5.A: Transplant program requirements for communicating post-transplant discovery of disease or malignancy. *OPTN Policies*, 2021,312, available at <https://optn.transplant.hrsa.gov/governance/policies>, accessed 11 June 2021.
54. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356-87.
55. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM *et al.* Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317(27): 1699-701.
56. Landry CS, Woodall C, Scoggins CR *et al.* Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. *Arch Surg* 2008; 143(7): 664-70; discussion 670.
57. Friedman A, Muthiah C, Beebe T *et al.* Collective experience with renal transplantation from donors with a history of breast cancer. *Am J Transplant* 2003; 3(S5): 288-9.
58. Buell JF, Beebe TM, Trofe J *et al.* Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant* 2004; 9(1): 53-6.
59. Matser YAH, Terpstra ML, Nadalin S *et al.* Transmission of breast cancer by a single multiorgan donor to 4 transplant recipients. *Am J Transplant* 2018; 18(7): 1810-14.
60. Miller AK, Young JW, Wilson DJ *et al.* Transmission of donor-derived breast carcinoma as a recurrent mass in a keratolimbal allograft. *Cornea* 2017; 36(6): 736-9.
61. Gomis RR and Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol* 2017; 11(1): 62-78.
62. Dittmer J, Mechanisms governing metastatic dormancy in breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2017; 44: 72-82.
63. Albert JM, Gonzalez-Angulo AM, Guray M *et al.* Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(5): 1296-302.
64. Palmieri D, Bronder JL, Herring JM *et al.* Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain. *Cancer Res* 2007; 67(9): 4190-98.
65. Benson JR and Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol* 2013; 14(9): e348-57.
66. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR *et al.* Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63(4): 618-24.
67. Fisher ER, Land SR, Fisher B *et al.* Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100(2): 238-44.
68. Feng S, Buell JF, Chari RS *et al.* Tumors and transplantation: The 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2003; 3(12): 1481-7.
69. Landow SM, Gjelsvik A and Weinstock MA. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness, SEER registry data, 1992-2013. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(2): 258-63.
70. Braun-Parvez L, Charlin E, Caillard S *et al.* Gestational choriocarcinoma transmission following multiorgan donation. *Am J Transplant* 2010; 10(11): 2541-6.
71. Xiao D, Craig JC, Chapman JR *et al.* Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013; 13(10): 2645-52.
72. Snape K, Izatt L, Ross P *et al.* Donor-transmitted malignancy confirmed by quantitative fluorescence polymerase chain reaction genotype analysis: a rare indication for liver retransplantation. *Liver Transplant* 2008; 14(2): 155-8.
73. Zelinkova Z, Geurts-Giele I, Verheij J *et al.* Donor-transmitted metastasis of colorectal carcinoma in a transplanted liver. *Transpl Int* 2012; 25(1): e10-15.
74. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V *et al.* The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer* 2008; 44(4): 522-7.



75. Yamacake KG, Antonopoulos IM, Piovesan AC et al. Donor transmission intestinal carcinoma after kidney transplantation: case report. *Transplant Proc* 2015; 47(3): 827-30.
76. Beaton C, Twine CP, Williams GL et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15(7): 788-97.
77. Mou S, Soetikno R, Shimoda T et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in sub-mucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27(8): 2692-703.
78. Kang J, Lee HW, Kim IK et al. Clinical implications of microsatellite instability in T1 colorectal cancer. *Yonsei Med J* 2015; 56(1): 175-81.
79. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii21-6.
80. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 265-74.
81. Novelli L, Messerini L, Caporalini C et al. Gastrointestinal stromal tumor diagnosed during donor procurement: the experience of a single institution and review of the literature. *Med Sci Tech* 2017; 58: 62-6.
82. Forbes GB, Goggin MJ, Dische FE et al. Accidental transplantation of bronchial carcinoma from a cadaver donor to two recipients of renal allografts. *J Clin Pathol* 1981; 34(2): 109-15.
83. Göbel H, Gloy J, Neumann J et al. Donor-derived small cell lung carcinoma in a transplanted kidney. *Transplantation* 2007; 84(6): 800-02.
84. Bodvarsson S, Burlingham W, Kusaka S et al. Donor-derived small cell lung carcinoma in a kidney transplant recipient. *Cancer* 2001; 92(9): 2429-34.
85. Winter TC, Keller PR, Lee Jr FT et al. Donor-derived malignancy: transmission of small-cell lung cancer via renal transplantation. *Ultrasound Med* 2001; 20(5): 559-62.
86. Sonbol MB, Halling KC, Douglas DD et al. A case of donor-transmitted non-small cell lung cancer after liver transplantation: an unwelcome guest. *Oncologist* 2019; 24(6): e391-3.
87. Jaillard A, Baillet C, Beron A et al. FDG PET/CT allowing detection and follow-up of tumor cell transplantation. *Ann Nucl Med* 2016; 30(3): 250-54.
88. Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T et al. Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. *Liver Transplant* 2003; 9(10): 1102-7.
89. Chen KT, Olszanski A and Farma JM. Donor transmission of melanoma following renal transplant. *Case Rep Transplant* 2012; 2012: 764019.
90. Cankovic M, Linden MD and Zarbo RJ. Use of microsatellite analysis in detection of tumor lineage as a cause of death in a liver transplant patient. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(4): 529-32.
91. Morris-Stiff G, Steel A, Savage P et al. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4(3): 444-6.
92. Singh P, Pandey D, Rovin B et al. Successful treatment and five years of disease-free survival in a donor transmitted metastatic melanoma with ipilimumab therapy. *Cureus* 2019; 11(5): e4658.
93. Strauss DC and Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 790-96.
94. Alsara A and Rafi M. Donor-transmitted melanoma after limbal stem cell transplantation. *Avicenna J Med* 2017; 7(2): 75-7.
95. Sepsakos L, Cheung AY, Nerad JA et al. Donor-derived conjunctival-limbal melanoma after a keratolimbal allograft. *Cornea* 2017; 36(11): 1415-18.
96. Li J, EBAA (Eye Bank Association of America). Major guidance and standards changes. *Int J Eye Bank* 2016; 4(2): 1-3.
97. EDQM, Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 5th edn. Strasbourg: Council of Europe 2022.
98. EEBA (European Eye Bank Association). Minimum medical standards. Venice: EEBA 2016.
99. Pierard-Franchimont C, Hermanns-Le T, Delvenne P et al. Dormancy of growth-stunted malignant melanoma: sustainable and smoldering patterns. *Oncol Rev* 2014; 8(2): 252.
100. Tseng WW, Fadaki N and Leong SP. Metastatic tumor dormancy in cutaneous melanoma: does surgery induce escape? *Cancers (Basel)* 2011; 3(1): 730-46.



101. Linde N, Fluegen G and Aguirre-Ghiso JA. The relationship between dormant cancer cells and their microenvironment. *Adv Cancer Res* 2016; 132: 45-71.
102. Tsao H, Cosimi AB and Sober AJ. Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma. *Cancer* 1997; 79(12): 2361-70.
103. Kaliki S and Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 2017; 31(2): 241-57.
104. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(1): 38-44.
105. Isaksson K, Mikiver R, Eriksson H et al. Survival in 31 670 patients with thin melanomas – a Swedish population-based study. *Br J Dermatol* 2020 (4 March), available at <https://doi.org/10.1111/bjd.19015>.
106. Lo SN, Scolyer RA and Thompson JF. Long-term survival of patients with thin (T1) cutaneous melanomas: a Breslow thickness cut point of 0.8 mm separates higher-risk and lower-risk tumors. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(4): 894-902.
107. Boyle SM, Ali N, Olszanski AJ et al. Donor-derived metastatic melanoma and checkpoint inhibition. *Transplant Proc* 2017; 49(7): 1551-4.
108. Suranyi MG, Hogan PG, Falk MC et al. Advanced donor-origin melanoma in a renal transplant recipient: immunotherapy, cure, and retransplantation. *Transplantation* 1998; 66(5): 655-61.
109. Schroettner P, Gruellich C, Hasskarl J et al. Achievement of a continuous complete remission in a kidney transplant patient with advanced donor-derived small cell carcinoma. *Transplantation* 2010; 90(1): 94-5.
110. Baehner R, Magrane G, Balassanian R et al. Donor origin of neuroendocrine carcinoma in 2 transplant patients determined by molecular cytogenetics. *Human Pathology* 2000; 31(11): 1425-9.
111. Foltys D, Linkermann A, Heumann A et al. Organ recipients suffering from undifferentiated neuroendocrine small-cell carcinoma of donor origin: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41(6): 2639-42.
112. Begum R, Harnois D, Satyanarayana R et al. Retransplantation for donor-derived neuroendocrine tumor. *Liver Transpl* 2011; 17(1): 83-7.
113. Al-Azzawi Y, Stein LL, Shrestha R et al. Donor-derived hepatic neuroendocrine tumor: pause before proceeding with liver retransplantation. *Transplant Direct* 2016; 2(7): e88.
114. Mrzljak A, Kocman B, Skrtic A et al. Liver re-transplantation for donor-derived neuroendocrine tumor: A case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(18): 2794-2801.
115. Szalat A, Fraenkel M, Doviner V et al. Malignant pheochromocytoma: predictive factors of malignancy and clinical course in 16 patients at a single tertiary medical center. *Endocrine* 2011; 39(2): 160-6.
116. Linnola RI, Keiser HR, Steinberg SM et al. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol* 1990; 21(11): 1168-80.
117. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(5): 551-66.
118. Pham TH, Moir C, Thompson GB et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics* 2006; 118(3): 1109-17.
119. Abdalla AH, Rassoul Z, Mousa DH et al. A pheochromocytoma in a cadaver kidney donor: to transplant or not to transplant? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(10): 2080-82.
120. Sharma S, Wray C and Nourmand H. Anesthetic management for resection of hepatic paraganglioma metastatic from the donor organ in an orthotopic liver transplant recipient: a case report. *Transplant Proc* 2013; 45(2): 817-19.
121. Yang SE, Kim C, Wang H et al. RE: Anesthetic management for resection of hepatic paraganglioma metastatic from the donor organ in an orthotopic liver transplant recipient: a case report. *Transplant Proc* 2015; 47(6): 2072-3.
122. Fujiwara T, Sakuma Y, Hosoya Y et al. Liver transplantation from a living donor with early gastric cancer. *Am J Transplant* 2005; 5(3): 627-9.
123. Gerstenkorn C and Thomusch O. Transmission of a pancreatic adenocarcinoma to a renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2003; 17(5): 473-6.
124. Georgieva LA, Gielis EM, Hellemans R et al. Single-center case series of donor-related malignancies: rare cases with tremendous impact. *Transplant Proc* 2016; 48(8): 2669-77.



125. Matsukuma KE and Yeh MM. Update on the pathology of liver neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2019; 38: 126-37.
126. Lipshutz GS, Mihara N, Wong R et al. Death from metastatic donor-derived ovarian cancer in a male kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2009; 9(2): 428-32.
127. Nickkholgh A, Frey E, Krenzel C et al. The need for vigilance in extended criteria donors with a past history of malignancy: a case report and review of literature. *Ann Transplant* 2011; 16(1): 75-9.
128. 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.
129. Yin M, Bastacky S, Chandran U et al. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol* 2008; 179(3): 892-5; discussion 895. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.057>.
130. Frutos MA, Daga D, Ruiz P et al. Prostate-specific antigen in the assessment of organ donors. *Transplant Proc* 2003; 35(5): 1644-6.
131. Pabisiak K, Ostrowski M, Kram A et al. Prostate-specific antigen: nonspecific in deceased organ donors. *Transplant Proc* 2016; 48(5): 1374-7.
132. Skalski M, Gierej B, Nazarewski L et al. Prostate cancer in deceased organ donors: loss of organ or transplantation with active surveillance. *Transplant Proc* 2018; 50(7): 1982-4.
133. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23(3): 273-9.
134. Egevad L, Delahunt B, Evans AJ et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(6): 858-61.
135. Mottet N, van den Bergh R, Briers E et al. EAU Guidelines: Prostate cancer. Arnhem: European Association of Urology 2019.
136. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL et al. Ten-year mortality, disease progression, and treatment-related side effects in men with localised prostate cancer from the ProtecT randomised controlled trial according to treatment received. *Eur Urol* 2020; 77(3): 320-30.
137. D'Errico-Grigioni A, Fiorentino M, Vasuri F et al. Expanding the criteria of organ procurement from donors with prostate cancer: the application of the new Italian guidelines. *Am J Transplant* 2010; 10(8): 1907-11.
138. 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.
139. Dholakia S, Johns R, Muirhead L et al. Renal donors with prostate cancer, no longer a reason to decline. *Transplant Rev (Orlando)* 2016; 30(1): 48-50.
140. 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.
141. Sanchez-Montes C, Aguilera V, Prieto M et al. Periesophageal lymph node metastasis of prostate adenocarcinoma from liver transplant donor. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(3): 378.
142. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K et al. EAU Guidelines: Renal cell carcinoma. Arnhem: European Association of Urology 2019.
143. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59(4): 543-52.
144. Hevia V, Hassan Zakri R, Fraser Taylor C et al. Effectiveness and harms of using kidneys with small renal tumors from deceased or living donors as a source of renal transplantation: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2019; 5(3): 508-17.
145. Yu N, Fu S, Fu Z et al. Allograft transplantation of donor kidneys after resection of a small renal cancer or contralateral healthy kidneys from cadaveric donors with unilateral renal cancer: a systematic review. *Clin Transplant* 2014; 28(1): 8-15.
146. Pavlakakis M, Michaels MG, Tlusty S et al. Renal cell carcinoma suspected at time of organ donation 2008-2016: a report of the OPTN ad hoc Disease Transmission Advisory Committee Registry. *Clin Transplant* 2019; 33(7): e13597.
147. Lugo-Baruqui JA, Guerra G, Chen L et al. Living donor renal transplantation with incidental renal cell carcinoma from donor allograft. *Transplant Int* 2015; 28(9): 1126-30.
148. Ogawa Y, Kojima K, Mannami M et al. Transplantation of restored kidneys from unrelated donors after resection of renal cell carcinoma: results from 10 patients. *Transplant Proc* 2015; 47: 1711-19.



149. Nicol DL, Preston JM, Wall DR et al. Kidneys from patients with small renal tumours: a novel source of kidneys for transplantation. *BJU Int* 2008; 102(2): 188- 92; discussion 192-3.
150. Flechner SM and Campbell SC. The use of kidneys with small renal tumors for transplantation: who is taking the risk? *Am J Transplant* 2012; 12(1): 48-54.
151. Finelli A, Ismaila N and Russo P. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract* 2017; 13(4): 276-8.
152. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663-71.
153. Serralta AS, Orbis FC, Sanjuan FR et al. If the donor had an early-stage genitourinary carcinoma and the liver has already been implanted, should we perform the transplantectomy? *Liver Transplant* 2003; 9(12): 1281-5.
154. Carver BS, Zibari GB, Venable DD et al. Renal cell carcinoma detected in a cadaveric donor after orthotopic liver and contralateral renal transplantation in two recipients: four-year follow-up. *Transplantation* 2001; 71(9): 1348-9.
155. Meyding-Lamade U, Krieger D, Schnabel P et al. Cerebral metastases of an allogenic renal cell carcinoma in a heart recipient without renal cell carcinoma. *J Neurol* 1996; 243(5): 425-7.
156. Sack FU, Lange R, Mehmanesh H et al. Transferral of extrathoracic donor neoplasm by the cardiac allograft. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(3): 298-301.
157. Barrou B, Bitker MO, Delcourt A et al. Fate of a renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. *Transplantation* 2001; 72(3): 540-41.
158. Brok J, Lopez-Yurda M, Tinteren HV et al. Relapse of Wilms' tumour and detection methods: a retrospective analysis of the 2001 Renal Tumour Study Group – International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumour protocol database. *Lancet Oncol* 2018; 19(8): 1072-81.
159. Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM et al. A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(3): 311-22.
160. Warren AY and Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol* 2018; 36(12): 1913-26.
161. 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.
162. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(9): 1091-6.
163. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. The 2016 WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs – Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 93-105.
164. Grimaldi G, Reuter V and Russo P. Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(6): 548-52.
165. Llamas F, Gallego E, Salinas J et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2009; 41: 4422-4.
166. Ortiz JA, Manzarbeitia C, Noto KA et al. Extended survival by urgent liver retransplantation after using a first graft with metastasis from initially unrecognized donor sarcoma. *Am J Transplant* 2005; 5(6): 1559-61.
167. Kreisel D, Engels FH, Krupnick AS et al. Emergent lung retransplantation after discovery of two primary malignancies in the donor. *Transplantation* 2001; 71(12): 1859-62.
168. Detry O, De Roover A, de Leval L et al. Transmission of an undiagnosed sarcoma to recipients of kidney and liver grafts procured in a non-heart beating donor. *Liver Transplant* 2005; 11(6): 696-9.
169. Thoning J, Liu Y, Bistrup C et al. Transmission of angiosarcomas from a common multiorgan donor to four transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13(1): 167-73.
170. Oerlemans MIJF, Groenewegen G, Vink A et al. Donor-derived testicular germ cell cancer in a heart transplant recipient. *JACC CardioOncol* 2021 Jun 15; 3(2): 322-5.
171. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015; 33(1): 51-7.
172. Asa SL and Ezzat S. The epigenetic landscape of differentiated thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 469: 3-10.
173. Kim JG. Molecular pathogenesis and targeted therapies in well-differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014; 29(3): 211-16.



174. Benko T, Hoyer DP, Saner FH et al. Liver transplantation from donors with a history of malignancy: a single-center experience. *Transplant Direct* 2017; 3(11): e224.
175. Huurman VA, Baranski AG, Groeneveld JH et al. Transfer of ureteral carcinoma in a transplanted kidney presenting by early stenosis of the proximal ureter. *Clin Transplant* 2008; 22(6): 847-50.
176. Ferreira GF, de Oliveira RA, Jorge LB et al. Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(2): 641-3.
177. Backes AN, Tannuri AC, de Mello ES et al. Transmission of clear cell tumor in a graft liver from cadaveric donor: case report. *Pediatr Transplant* 2012; 16(8): E352-5.
178. Hevia V, Gomez V, Alvarez S et al. Transitional cell carcinoma of the kidney graft: an extremely uncommon presentation of tumor in renal transplant recipients. *Case Rep Transplant* 2013; 2013: 196528.
179. Mannami M, Mannami R, Mitsuhashi N et al. Last resort for renal transplant recipients, 'restored kidneys' from living donors/patients. *Am J Transplant* 2008; 8(4): 811-18.
180. Mitsuhashi N, Mannami M, Mannami R et al. Restored renal transplants from donors with distal ureteral carcinomas. *Am J Transplant* 2012; 12(1): 261.
181. Takahara S, Nakatani T, Yoshida K et al. Living unrelated kidney transplantation from a donor with ureteral cancer jeopardizes survival of donor and recipient. *Am J Transplant* 2008; 8(11): 2479.
182. Shariat SF, Palapattu GS, Amie GEI et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006; 68(3): 538-42.
183. Gassel AM, Westphal E, Hansmann ML et al. Malignant lymphoma of donor origin after renal transplantation: a case report. *Hum Pathol* 1991; 22(12): 1291-3.
184. Herzig KA, Falk MC, Jonsson JR et al. Novel surveillance and cure of a donor-transmitted lymphoma in a renal allograft recipient. *Transplantation* 2000; 70(1): 149-52.
185. Harbell JW, Dunn TB, Fauda M et al. Transmission of anaplastic large cell lymphoma via organ donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2008; 8(1): 238-44.
186. Dziewanowski K, Drozd R, Parczewski M et al. Multiorgan transplantation from a deceased donor with intravascular diffuse large B-cell lymphoma: transmission of the disease and results of treatment. *Clin Transplant* 2014; 28(10): 1080-83.
187. Kowal M, Hus M, Dmoszynska A et al. Acute T cell lymphoblastic leukemia in the recipient of a renal transplant from a donor with malignant lymphoma. *Acta Haematol* 2008; 119(3): 187-9.
188. Williams T, Aljaitawi OS, Moussa R et al. First case of donor transmitted non-leukemic promyelocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(12): 2530-34.
189. Sosin M, Nassif SR, Giralda R et al. Isolated peritoneal donor-related plasmacytoma 3 years after liver transplantation: a case report. *Am J Transplant* 2014; 14(2): 472-6.
190. Mouhieddine TH, Weeks LD and Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2019; 133(23): 2484-94.
191. Felldin M, Ekberg J, Polanska-Tamborek D et al. Donor monoclonal gammopathy may cause lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2016; 16(9): 2676-83.
192. Serra N, Revuelta I, Blade J et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a contraindication for living kidney donation? *NDT Plus* 2011; 4(4): 256-7.
193. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-405.
194. Spivak JL. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 895-6.
195. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 761-70.
196. DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018 [Annual report on organ donation and transplantation in Germany, 2018]. Frankfurt am Main: DSO 2019.
197. Pasquier B, Pasquier D, N'Golet A et al. Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas: clinicopathological study of two cases and review of literature. *Cancer* 1980; 45(1): 112-25.
198. Liwnicz BH and Rubinstein LJ. The pathways of extraneural spread in metastasizing gliomas: a report of three cases and critical review of the literature. *Hum Pathol* 1979; 10(4): 453-67.
199. Cavaliere R and Schiff D. Donor transmission of primary brain tumors: a neurooncologic perspective. *Transplant Rev* 2004; 18(4): 204-13.



200. Hoffman HJ and Duffner PK. Extraneural metastases of central nervous system tumors. *Cancer* 1985; 56(7 Suppl): 1778-82.
201. Ohgaki H and Kleihues P. Population-based studies on incidence survival rates and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(6): 479-89.
202. Detry O, Honore P, Hans MF et al. Organ donors with primary central nervous system tumor. *Transplantation* 2000; 70(1): 244-8; discussion 251-2.
203. Lefrancois N, Touraine JL, Cantarovich D et al. Transmission of medulloblastoma from cadaver donor to three organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1987; 19(1 Pt 3): 2242.
204. Ruiz JC, Cotorruelo JG, Tudela V et al. Transmission of glioblastoma multiforme to two kidney transplant recipients from the same donor in the absence of ventricular shunt. *Transplantation* 1993; 55(3): 682-3.
205. Colquhoun SD, Robert ME, Shaked A et al. Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. *Transplantation* 1994; 57(6): 970-74.
206. Jonas S, Bechstein WO, Lemmens HP et al. Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transpl Int* 1996; 9(4): 426-9.
207. Bosmans JL, Ysebaert D, De Cock AM et al. Interferon-alpha and the cure of metastasis of a malignant meningioma in a kidney allograft recipient: a case report. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 838.
208. Frank S, Muller J, Bonk C et al. Transmission of glioblastoma multiforme through liver transplantation. *Lancet* 1998; 352(9121): 31.
209. Collignon FP, Holland EC and Feng S. Organ donors with malignant gliomas: an update. *Am J Transplant* 2004; 4(1): 15-21.
210. Kashyap R, Ryan C, Sharma R et al. Liver grafts from donors with central nervous system tumors: a single-center perspective. *Liver Transplant* 2009; 15(10): 1204-8.
211. Zhao P, Strohl A, Gonzalez C et al. Donor transmission of pineoblastoma in a two-yr-old male recipient of a multivisceral transplant: a case report. *Pediatr Transplant* 2012; 16(4): E110-14.
212. Nauen DW and Li QK. Cytological diagnosis of metastatic glioblastoma in the pleural effusion of a lung transplant patient. *Diagn Cytopathol* 2014; 42(7): 619-23.
213. Val-Bernal F, Ruiz JC, Cotorruelo JG et al. Glioblastoma multiforme of donor origin after renal transplantation: report of a case. *Hum Pathol* 1993; 24(11): 1256-9.
214. Fatt MA, Horton KM and Fishman EK. Transmission of metastatic glioblastoma multiforme from donor to lung transplant recipient. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32(3): 407-9.
215. Chen H, Shah AS, Girgis RE et al. Transmission of glioblastoma multiforme after bilateral lung transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(19): 3284-5.
216. Perosa M, Crescentini F, Antunes I et al. Donor-derived malignancy in a pancreas graft. *Transpl Int* 2010; 23(5): e5-6.
217. Morse JH, Turcotte JG, Merion RM et al. Development of a malignant tumor in a liver transplant graft procured from a donor with a cerebral neoplasm. *Transplantation* 1990; 50(5): 875-7.
218. Chui AK, Herbertt K, Wang LS et al. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2): 1266-7.
219. Pokorna E and Vitko S. The fate of recipients of organs from donors with diagnosis of primary brain tumor. *Transpl Int* 2001; 14(5): 346-7.
220. Warrens AN, Birch R, Collett D et al. Advising potential recipients on the use of organs from donors with primary central nervous system tumors. *Transplantation* 2012; 93(4): 348-53.
221. Detry O. Extended criteria donors: the case for liver procurement in donors with a central nervous system malignancy. *Liver Transplant* 2009; 15(6): 670-71.
222. Berger MS, Baumeister B, Geyer JR et al. The risks of metastases from shunting in children with primary central nervous system tumors. *J Neurosurg* 1991; 74(6): 872-7.
223. Varan A, Sari N, Akalan N et al. Extraneural metastasis in intracranial tumors in children: the experience of a single center. *J Neurooncol* 2006; 79(2): 187-90.
224. Nikitovic M, Bokun J, Paripovic L et al. Bone metastases in medulloblastoma – single institution experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(2): 80-91.



225. Young RJ, Khakoo Y, Yhu S et al. Extraneural metastases of medulloblastoma: desmoplastic variants may have prolonged survival. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(4): 611-15.
226. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain* 2007; 130(Pt 5): 1338-49.
227. Pollack IF, Hurtt M, Pang D et al. Dissemination of low grade intracranial astrocytomas in children. *Cancer* 1994; 73(11): 2869-78.
228. Arulrajah S and Huisman TA. Pilomyxoid astrocytoma of the spinal cord with cerebrospinal fluid and peritoneal metastasis. *Neuropediatrics* 2008; 39(4): 243-5.
229. Schroder R, Lorenzen J, Ostertag H et al. [Extraneural metastasis of brain and spinal cord tumors. Report of 2 cases]. *Pathologie* 1995; 16(3): 223-9.
- 230.230. Newton HB, Rosenblum MK and Walker RW. Extraneural metastases of infratentorial glioblastoma multiforme to the peritoneal cavity. *Cancer* 1992; 69(8): 2149-53.
231. Awan M, Liu S, Sahgal A et al. Extra-CNS metastasis from glioblastoma: a rare clinical entity. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2015; 15(5): 545-52.
232. Hornik L, Tenderich G, Wlost S et al. Organs from donors with primary brain malignancy: the fate of cardiac allograft recipients. *Transplant Proc* 2004; 36(10): 3133-7.
233. Fecteau AH, Penn I and Hanto DW. Peritoneal metastasis of intracranial glioblastoma via a ventriculo-peritoneal shunt preventing organ retrieval: case report and review of the literature. *Clin Transplant* 1998; 12(4): 348-50.
234. Cerame MA, Guthikonda M and Kohli CM. Extraneural metastases in gliosarcoma: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1985; 17(3): 413-18.
235. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013; 15 Suppl 2: ii1-56.
236. Robertson T, Koszyca B and Gonzales M. Overview and recent advances in neuropathology. Part 1: Central nervous system tumours. *Pathology* 2011; 43(2): 88-92.
237. Mazza E, Belli C, Terreni M et al. Breast metastases from oligodendroglioma: an unusual extraneural spread in two young women and a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(3): 564-72.
238. Zustovich F, Della Puppa A, Scienza R et al. Metastatic oligodendrogliomas: a review of the literature and case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(7): 699-702; discussion 702-3.
239. Davis MJ, Hasan F, Weinreb I et al. Extraventricular anaplastic ependymoma with metastasis to scalp and neck. *J Neurooncol* 2011; 104(2): 599-604.
240. Chao MM, Packer RJ, Myseros JS et al. Isolated extracranial recurrence of anaplastic ependymoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(2): 317-18.
241. Kinoshita M, Izumoto S, Kagawa N et al. Long-term control of recurrent anaplastic ependymoma with extracranial metastasis: importance of multiple surgery and stereotactic radiosurgery procedures – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44(12): 669-73.
242. Newton HB, Henson J and Walker RW. Extraneural metastases in ependymoma. *J Neurooncol* 1992; 14(2): 135-42.
243. Perez-Bovet J, Rimbau-Munoz J and Martin-Ferrer S.. Anaplastic ependymoma with holocordal and intracranial meningeal carcinomatosis and holospinal bone metastases. *Neurosurgery* 2013; 72(3): E497-503; discussion E503-4.
244. Schreiber D, Schneider J, Heller T et al. [Intracranial ependymoma with extraneural metastases]. *Zentralbl Allg Pathol* 1989; 135(1): 57-64.
245. Wakabayashi T, Yoshida J, Kuchiwaki H et al. [Extraneural metastases of malignant ependymoma inducing atelectasis and superior vena cava syndrome – a case report and review of the literature]. *No Shinkei Geka* 1986; 14(1): 59-65.
246. Alzahrani A, Alassiri A, Kashgari A et al. Extraneural metastasis of an ependymoma: a rare occurrence. *Neuroradiol J* 2014; 27(2): 175-8.
247. Hussain M, Mallucci C, Abernethy L et al. Anaplastic ependymoma with sclerotic bone metastases. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(6): 1204-6.
248. Graf M, Blaeker H and Otto HF. Extraneural metastasizing ependymoma of the spinal cord. *Pathol Oncol Res* 1999; 5(1): 56-60.
249. Valladares JB, Perry RH and Kalbag RM. Malignant choroid plexus papilloma with extraneural metastasis. Case report. *J Neurosurg* 1980; 52(2): 251-5.



250. Lesoin F, Cama A, Dhellemmes P et al. Extraneural metastasis of a pineal tumor: report of 3 cases and review of the literature. *Eur Neurol* 1987; 27(1): 55-61.
251. Constantine C, Miller DC, Gardner S et al. Osseous metastasis of pineoblastoma: a case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2005; 74(1): 53-7.
252. Charafe-Jauffret E, Lehmann G, Fauchon F et al. Vertebral metastases from pineoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(7): 939-43.
253. Jacobs JJ and Rosenberg AE. Extracranial skeletal metastasis from a pinealoblastoma: a case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1989(247): 256-60.
254. Younis GA, Sawaya R, DeMonte F et al. Aggressive meningeal tumors: review of a series. *J Neurosurg* 1995; 82(1): 17-27.
255. Sato M, Matsushima Y, Taguchi J et al. [A case of intracranial malignant meningioma with extraneural metastases]. *No Shinkei Geka* 1995; 23(7): 633-7.
256. Lanfranchi M and Nikpoor N. Detection of meningioma metastasis to liver and lung using somatostatin receptor scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2013; 38(8): 668-70.
257. Villanueva-Meyer JE, Magill ST, Lee JC et al. Detection of metastatic meningioma to the liver using 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT. *Clin Nucl Med* 2018; 43(9): e338-40.
258. Alexandru D, Glantz MJ, Kim L et al. Pulmonary metastases in patients with recurrent, treatment-resistant meningioma: prognosis and identification by 111-Indium-octreotide imaging. *Cancer* 2011; 117(19): 4506-11.
259. Scognamiglio G, D'Antonio A, Rossi G et al. CD90 expression in atypical meningiomas and meningioma metastasis. *Am J Clin Pathol* 2014; 141(6): 841-9.
260. Abboud M, Haddad G, Kattar M et al. Extraneural metastases from cranial meningioma: a case report. *Radiat Oncol* 2009; 4: 20.
261. Adlakha A, Rao K, Adlakha H et al. Meningioma metastatic to the lung. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(11): 1129-33.
262. Kaminski JM, Movsas B, King E et al. Metastatic meningioma to the lung with multiple pleural metastases. *Am J Clin Oncol* 2001; 24(6): 579-82.
263. Perry A, Scheithauer BW and Nascimento AG. The immunophenotypic spectrum of meningeal hemangiopericytoma: a comparison with fibrous meningioma and solitary fibrous tumor of meninges. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(11): 1354-60.
264. Kaneko T, Harada A, Isshiki K et al. Hemangiopericytomatous meningioma metastasized to the liver: report of a case and review of the literature. *Surg Today* 1993; 23(7): 644-8.
265. Suzuki H, Haga Y, Oguro K et al. Intracranial hemangiopericytoma with extracranial metastasis occurring after 22 years. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42(7): 297-300.
266. Hoffman HJ, Yoshida M, Becker LE et al. Pineal region tumors in childhood: experience at the Hospital for Sick Children, 1983. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21(1): 91-103; discussion 104.
267. Yamagami T, Handa H, Takeuchi J et al. Choriocarcinoma arising from the pituitary fossa with extracranial metastasis: a review of the literature. *Surg Neurol* 1983; 19(5): 469-80.
268. Rutkowski MJ, Birk HS, Wood MD et al. Metastatic clival chordoma: a case report of multiple extraneural metastases following resection and proton beam radiotherapy in a 5-year old boy. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 19(5): 531-7.
269. Harbell JW, Dunn TB, Fauda M et al. Transmission of anaplastic large cell lymphoma via organ donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2008; 8(1): 238-44.
270. Mui UN, Haley CT and Tyring SK. Viral oncology: molecular biology and pathogenesis. *J Clin Med* 2017; 6(12).
271. Vélez-Bohórquez A, Bohórquez-Lozano M and Echeverry-de-Polanco M. The viruses in the human oncogenesis. *Infectio* 2018; 22(4): 213-22.
272. Lunn RM, Jahnke GD and Rabkin CS. Tumour virus epidemiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; 372(1732): 20160266.
273. Nalesnik MA. Reporting post-transplant tumors to the OPTN. *DTAC news*. 2010: OPTN/UNOS Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee.
274. Kim B, Woreta T, Chen PH et al. Donor-transmitted malignancy in a liver transplant recipient: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2013; 58(5): 1185-90.
275. Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2015; 15(1): 129-36.



276. Lim WH, Russ GR, Wong G et al. The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine. *Kidney Int* 2017; 91(4): 954-63.
277. Dhakal P, Giri S, Siwakoti K et al. Renal cancer in recipients of kidney transplant. *Rare Tumors* 2017; 9(1): 6550.
278. Alberu J, Pascoe MD, Campistol JM et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011; 92(3): 303-10.
279. Mathew T, Kreis H and Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18(4): 446-9.
280. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101(1): 45-55.
281. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation* 2016; 100(1): 116-25.
282. Wilson RE, Hager EB, Hampers CL et al. Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft. *N Engl J Med* 1968; 278(9): 479-83.
283. Florman S, Bowne W, Kim-Schluger L et al. Unresectable squamous cell carcinoma of donor origin treated with immunosuppression withdrawal and liver retransplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(2): 278-82.
284. Loren AW, Desai S, Gorman RC et al. Retransplantation of a cardiac allograft inadvertently harvested from a donor with metastatic melanoma. *Transplantation* 2003; 76(4): 741-3.