

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

Este documento representa la traducción al español 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 9<sup>a</sup> Edición (<https://www.edqm.eu/en/guide-quality-and-safety-of-organs-for-transplantation>), 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 (<https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>).

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, en particular, por las doctoras Beatriz Domínguez-Gil y Beatriz Mahillo, con el apoyo de la Subcomisión Nacional para la Seguridad del trasplante de órganos, tejidos y células, en concreto, los doctores José Luis Alonso Romero, Antonio Alvarez Kindelan, José Ángel de Ayala Fernández, Rafael Badenes Quiles, José Ignacio Chacón López-Muñiz, M<sup>a</sup> Eugenia Perea Rodríguez, Marina Pérez Redondo, Jesús M<sup>a</sup> Aranaz Andrés, Domingo Hernández Barrero, Anna Sureda Baladi y Dolores Hernández Maraver.

En diciembre de 2025, la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud adoptó 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 por la misma Comisión en julio de 2023.

Diciembre de 2025

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>2. RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA DETECCIÓN Y LA VALORACIÓN DE PATOLOGÍA TUMORAL EN EL DONANTE .....</b>	<b>7</b>
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 .....	10
2.5. Examen histopatológico .....	13
2.6. Cambios en el estadiaje del cáncer y en la clasificación de los tumores .....	15
2.7. Riesgo de segundos tumores y complicaciones en supervivientes a largo plazo de un cáncer previo.....	16
<b>3. CONSIDERACIONES GENERALES PARA MINIMIZAR LA TRANSMISIÓN DE TUMORES .....</b>	<b>16</b>
3.1. Riesgo de transmisión tumoral y datos de registros.....	16
3.2. Valoración del riesgo de transmisión tumoral .....	25
3.3. Células tumorales circulantes y biopsia líquida .....	27
<b>4. TUMORES DE ÓRGANOS SÓLIDOS.....</b>	<b>28</b>
4.1. Tumores adrenales.....	29
4.2. Tumores apendiculares .....	30
4.3. Carcinoma basocelular .....	30
4.4. Cáncer biliar.....	30
4.5. Cáncer de vejiga (no urotelial) .....	30
4.6. Cáncer de mama .....	31
4.7. Carcinoma <i>in situ</i> y neoplasia intraepitelial pancreática y biliar.....	33
4.8. Coriocarcinoma (gestacional).....	34
4.9. Cáncer colorrectal .....	35
4.10. Cáncer gástrico .....	37
4.11. Tumor de estroma gastrointestinal (GIST) .....	37
4.12. Cáncer de hígado.....	38
4.13. Cáncer de pulmón .....	38
4.14. Melanoma maligno .....	39
4.15. Cáncer de piel no melanoma.....	41
4.16. Tumores neuroendocrinos .....	42
4.17. Cánceres esofágicos, gástricos, intestinales, pancreáticos, hepáticos y biliares ....	44
4.18. Cáncer orofaríngeo.....	46
4.19. Cáncer de ovario .....	47
4.20. Cáncer pancreático.....	47
4.21. Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN).....	47

4.22.	Paraganglioma.....	47
4.23.	Feocromocitoma .....	48
4.24.	Cáncer de próstata .....	48
4.25.	Carcinoma de células renales.....	52
4.26.	Sarcoma.....	57
4.27.	Carcinoma de células escamosas de la piel.....	57
4.28.	Cáncer testicular.....	58
4.29.	Cáncer de tiroides .....	59
4.30.	Carcinoma urotelial .....	60
4.31.	Cáncer de útero y de cérvix.....	62
<b>5.</b>	<b>NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.....</b>	<b>62</b>
5.1.	Neoplasias linfoides: leucemia, linfoma, gammapatías monoclonales .....	63
5.2.	Neoplasias mieloideas: leucemia mieloide, síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas .....	64
<b>6.</b>	<b>TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL .....</b>	<b>66</b>
6.1.	Clasificación de los tumores del sistema nervioso central .....	67
6.2.	Datos de registro de tumores del sistema nervioso central .....	71
6.3.	Estimaciones del riesgo de transmisión de tumores del sistema nervioso central ....	73
6.4.	Clasificación de riesgo de los tumores del sistema nervioso central.....	73
<b>7.</b>	<b>TUMORES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL .....</b>	<b>75</b>
7.1.	Tumores embrionarios .....	75
7.2.	Gliomas.....	76
<b>8.</b>	<b>TUMORES EN EL RECEPTOR CAUSADOS POR VIRUS ONCOGÉNICOS DEL DONANTE .....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>DONANTES CON PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL DESARROLLO DE TUMORES .....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>TRANSMISIÓN DE TUMORES AL RECEPTOR DE ÓRGANOS.....</b>	<b>88</b>
10.1.	Características que sugieren la transmisión de un tumor.....	88
10.2.	Manejo de los receptores de órganos de donantes con tumor.....	89
10.3.	Manejo de la sospecha de transmisión tumoral .....	90
10.4.	Histología tumoral y pruebas genéticas en el donante y el receptor .....	90
10.5.	Pasos a seguir en casos de transmisión tumoral confirmada .....	91
10.6.	Perspectivas para la notificación y el registro de datos .....	92
<b>11.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO 1: CATEGORÍAS DE RIESGO DE TRANSMISIÓN DE CáNCER DEL DONANTE EN RECEPTORES DE ÓRGANOS SÓLIDOS .....</b>		<b>110</b>

## ABREVIATURAS

- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- BHCG: Beta gonadotropina coriónica humana, por sus siglas en inglés
- Billn: Neoplasia intraepitelial biliar, por sus siglas en inglés
- CCR: Carcinoma de células renales
- CNT: Centro Nazionale de Trapianti
- CTC: Células tumorales circulantes
- DTAC: Disease Transmission Advisory Committee
- FCC: Feocromocitoma
- 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
- ISUP: International Society of Urological Pathology
- LCNEC: Carcinoma Neuroendocrino de Células Grandes, por sus siglas en inglés
- LMA: Leucemia mieloide aguda
- 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
- NEC: Carcinoma Neuroendocrino, por sus siglas en inglés
- NET: Tumor Neuroendocrino, 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
- PGL: Paraganglioma
- PSA: Antígeno prostático específico, por sus siglas en inglés.
- PV: Policitema vera

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

SNC: Sistema nervioso central

SCNEC: Carcinoma Neuroendocrino de Células Pequeñas, por sus siglas en inglés

TE: Trombocitemia esencial

TC: Tomografía computarizada

UE: Unión Europea

UICC: Union for 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

Este documento se centra en el riesgo de transmisión de enfermedades tumorales a partir del donante, es decir, aquellas que están presentes en el donante en el momento de la realización del trasplante. Los tumores transmitidos deben distinguirse de los tumores derivados del donante, que se desarrollan a partir de células del donante después de un intervalo de tiempo prolongado tras el trasplante, pero que no estaban presentes en el donante en el momento de la obtención del órgano. La patología tumoral puede transmitirse a receptores inmunosuprimidos cuando se transplantan órganos de donantes con tumores malignos conocidos o desconocidos antes de la realización del trasplante [1-5]. La probabilidad de que esto ocurra es baja con una adecuada evaluación y selección del donante, estimándose que aproximadamente entre 3 y 6 receptores de órganos de cada 10.000 desarrollan un cáncer transmitido [6-10]. La utilización cada vez más frecuente de órganos de donantes de edad avanzada, en los que la probabilidad de padecer cáncer es mayor, podría 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 imprescindible 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 hecho que se reconsideren los criterios de aceptación de órganos procedentes de donantes con una historia previa o actual de cáncer [7, 11, 12] y que se reconozca el papel clave del equipo médico a la hora de realizar una evaluación del riesgo-beneficio para cada caso particular [13]. 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 el Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de julio de 2010, sobre normas de calidad y seguridad de los órganos humanos destinados al trasplante*, lo que incluye la recopilación de información sobre cualquier historia pasada 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. Es imprescindible realizar una evaluación meticolosa para confirmar una transmisión tumoral, notificar sin demora cualquier caso sospechoso de transmisión a las Autoridades Competentes<sup>1</sup> para alertar a los profesionales que atienden a receptores en riesgo y gestionar cuidadosamente el cuidado de los receptores afectados. Estas prácticas también contribuyen a generar información para el diseño e implementación de sistemas de biovigilancia basados en la evidencia. En la **sección 2** del documento se proporcionan recomendaciones sobre las medidas de prevención a adoptar en todos los donantes. La **sección 3** recoge

<sup>1</sup> En España, las Autoridades Competentes son las Coordinaciones Autonómicas de Trasplante y la Organización Nacional de Trasplantes, según lo establecido en el Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad.

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 biovigilancia, 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 durante el proceso de donación, es importante considerar los siguientes aspectos básicos:

- a. Hábitos de vida (p. ej. tabaquismo).
- b. Aspectos recientes y evidentes que pueden relacionarse con enfermedades tumorales:
  - i. pérdida involuntaria de peso;
  - ii. potencial desarrollo de carcinoma hepatocelular en donantes con serología positiva para el Virus de la Hepatitis C (VHC) y/o el Virus de la Hepatitis B (VHB) (incluso en ausencia de cirrosis), esteatohepatitis alcohólica o metabólica, hemocromatosis genética y cirrosis;
  - iii. 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 con cualquier tumor diagnosticado previamente (o tumores extirpados sin un diagnóstico definitivo documentado), obteniendo información sobre:
  - i. fecha del diagnóstico inicial;
  - ii. informe histológico detallado (tipo de tumor, estadio, grado);
  - iii. información sobre pruebas de imagen (estadio, metástasis);
  - iv. tratamiento recibido (cirugía, quimioterapia, inmunoterapia y/o radioterapia) e intención del tratamiento (curativo o paliativo), incluyendo fechas;
  - v. seguimiento realizado, incluyendo pruebas de imagen, último seguimiento (fechas, resultados, remisión completa y/o cualquier recidiva tumoral);
  - vi. en personas con larga supervivencia tras un cáncer previo, se debe prestar especial atención a la posibilidad de tumores malignos secundarios (p. ej. cáncer de colon

metacrónico años después de un cáncer de colon primario; nuevos cánceres tras tratamientos oncológicos agresivos, como mesotelioma pleural secundario a radioterapia para el tratamiento de un cáncer de mama; ver [sección 2.7](#)).

- d. Siempre se deben excluir tumores o metástasis intracraneales en donantes con hemorragia intracraneal no traumática, especialmente si no hay evidencia de hipertensión arterial, coagulopatía o anomalías vasculares. En caso de duda, se puede realizar una biopsia cerebral pre- o intraoperatoria (ver [sección 2.5](#)).
- e. Se debe considerar la historia familiar para determinar si existe predisposición genética al desarrollo de cáncer en el donante (ver [sección 9](#)).

Debe realizarse una exploración física cuidadosa del donante, prestando especial atención a la piel (en busca de cicatrices, lesiones, manchas o tumores). Ha de aclararse cualquier hallazgo sospechoso; por ejemplo, cualquier intervención quirúrgica previa requiere información sobre el tipo de cirugía y su indicación; en el caso de los lunares, debe aplicarse el esquema ABCDE<sup>2</sup>, y si se sospecha un melanoma, debe consultarse con un dermatólogo. Si se confirma la sospecha, debe realizarse un estudio histopatológico.

## 2.2. Determinaciones de laboratorio, marcadores tumorales

Las pruebas de laboratorio convencionales no son específicas para la detección de cáncer. No obstante, la revisión crítica de los resultados puede aportar indicios de una neoplasia no diagnosticada (p. ej., un recuento elevado de leucocitos anómalos).

Si existen antecedentes de una neoplasia confirmada y se dispone de resultados previos, deben analizarse los marcadores tumorales adecuados para evaluar la situación actual. Estos resultados deben compararse con los obtenidos en el momento del diagnóstico del tumor y durante el seguimiento del paciente; por ejemplo, el antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) en donantes con antecedentes de cáncer de próstata. 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 solicitan marcadores tumorales como parte del protocolo de un centro, los resultados positivos deben interpretarse siempre junto con otros hallazgos clínicos y nunca deben ser el único motivo para descartar un órgano.

En mujeres en edad fértil con hemorragia intracraneal y antecedentes recientes de irregularidades menstruales, abortos espontáneos o embarazo, se pueden solicitar niveles de Beta Gonadotropina Coriónica Humana ( $\beta$ HCG) para la detección de un posible coriocarcinoma. Cuando metastatiza en el cerebro, el coriocarcinoma gestacional suele formar aneurismas oncotícos de las arterias cerebrales que no se reconocen necesariamente como malignos en las imágenes, pero tienden a romperse y causar hemorragia intracerebral grave (ver [sección 4.8](#)).

## 2.3. Pruebas radiológicas y otras pruebas de imagen

Han de revisarse todos los estudios radiológicos que se hayan efectuado al donante durante su

<sup>2</sup> Melanoma Warning Signs and Images. Disponible en: <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma/melanoma-warning-signs-and-images/#abcde>

ingreso como paciente 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 tórax y una ecografía abdominal. Pueden ser precisas pruebas radiológicas adicionales (p. ej. tomografía 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)<sup>3</sup>. 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. 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 [14-19].

En pacientes con antecedentes de cáncer, debe realizarse una TC corporal completa para valorar el estado actual de la enfermedad y proporcionar una mayor seguridad a los potenciales receptores de órganos. También debe valorarse la posibilidad de realizar una TC corporal completa a todos los donantes, especialmente a aquellos con factores de riesgo de cáncer (p.ej., hábito tabáquico importante y edad avanzada)<sup>3</sup>.

Cualquier hallazgo sospechoso en las imágenes debe investigarse en profundidad, por ejemplo, mediante biopsia intraoperatoria. 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

<sup>3</sup> En España, el Programa Marco de Calidad y Seguridad en donación y trasplante recoge en el documento titulado “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 proporcionar información sobre los resultados de las pruebas de imagen realizadas en el donante con el objetivo de descartar lesiones sospechosas de enfermedades transmisibles y para la adecuada evaluación del donante. Si existe sospecha de lesión ocupante de espacio en un territorio concreto, se debe facilitar información sobre las pruebas de imagen realizadas al donante (ecografía, TC, etc.) y sus resultados. En cualquier caso, **es recomendable disponer, como mínimo, de una radiografía de tórax y una ecografía abdominal.. Sería recomendable la realización de TC tóraco-abdómino pélvica en donantes con antecedentes de cáncer (salvo aquellos considerados de riesgo mínimo) y en aquellos con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, entre ellos el hábito tabáquico de riesgo para cáncer de pulmón (edad ≥ 50 años, ≥30 paquetes/año y fumador activo o exfumador de ≤ 15 años).**

Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Engl J Med* 2011; 365(5): 395–409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>; de Koning HJ, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *New Engl J Med* 2020; 382(6), 503–513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>; Moyer VA, et al. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325(10), 962–970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>; Pinsky PF, et al. Lung cancer screening: Benefits, risks, and implementation. *Hematology/Oncology Clinics* 2022; 36(1), 39–55. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.09.002>; SEPAR. (2022). Documento de posicionamiento sobre el cribado de cáncer de pulmón. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Disponible en: <https://www.separ.es/>

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 histopatológico inmediato, preferiblemente por un patólogo experimentado en el órgano en el que se detectó la lesión ([Figura 1](#) y [Tabla 1](#)) [16]. Puede recurrirse para ello a una red regional de patólogos que se encuentren a una distancia razonable para el transporte de muestras<sup>4</sup>.

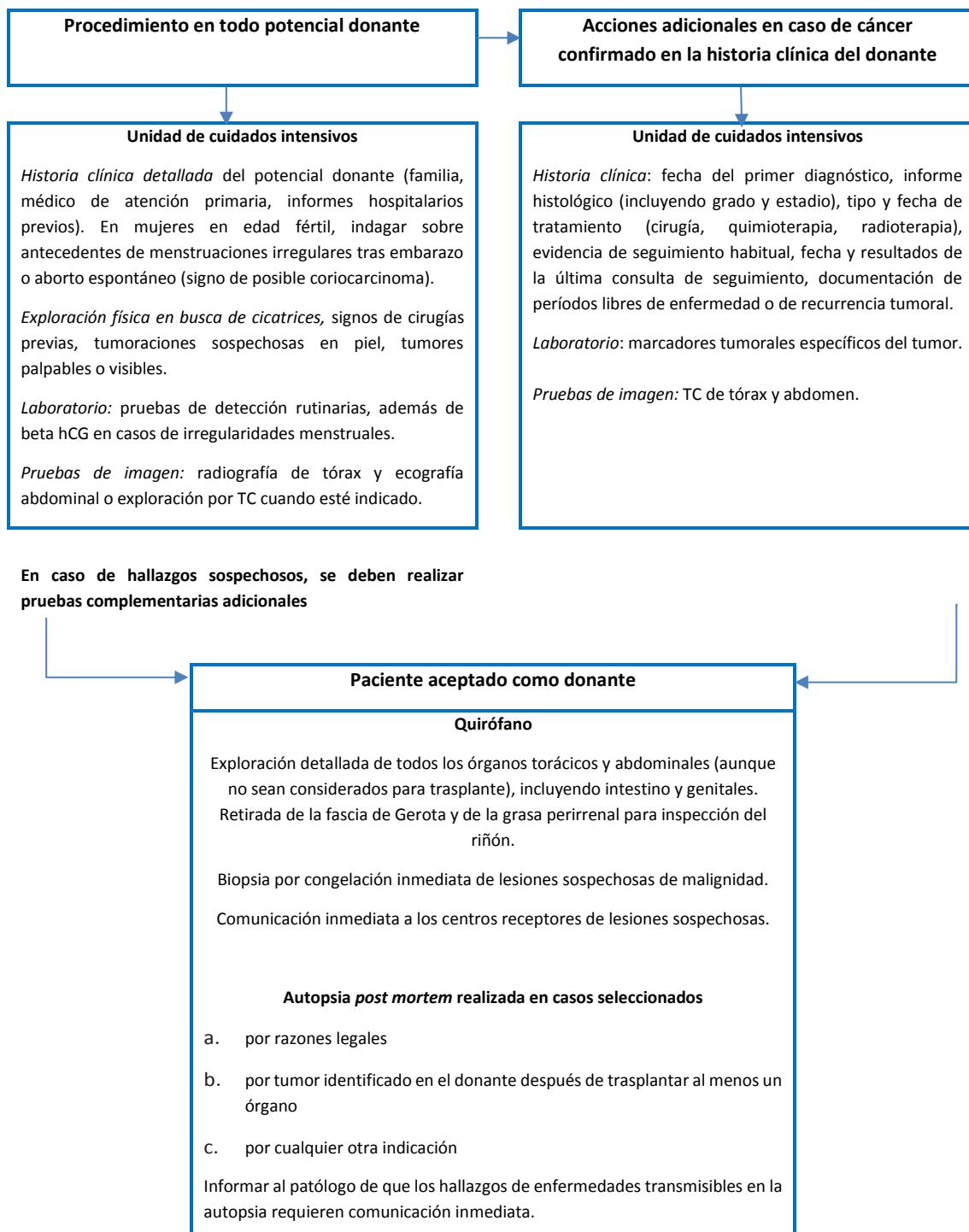
Debe prestarse especial atención al examen renal, dado el número relativamente alto de tumores renales benignos y malignos que se identifican en los riñones tras la extracción. Es esencial retirar la fascia de Gerota y la grasa perirrenal, lo que debe hacerse durante la extracción para que la inspección detallada de los riñones se complete antes de que los riñones abandonen el hospital donante y se trasplacent otros órganos<sup>5</sup>. Los centros receptores deben ser informados de cualquier hallazgo sospechoso con carácter urgente.

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

---

<sup>4</sup> El Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, establece como requisito de autorización de los centros de obtención de órganos la disponibilidad de las instalaciones y materiales necesarios para la correcta realización de las obtenciones, de conformidad con los estándares aceptados en esta materia y con las mejores prácticas médicas. Esto implica el acceso 24/7 a servicios de anatomía patológica que puedan realizar en tiempo y forma los análisis histopatológicos que sean precisos para la valoración de los órganos o de lesiones sospechosas, incluyendo aquellas de tipo tumoral. Tal acceso puede garantizarse a través de los centros de trasplante de referencia o servicios de anatomía patológica que puedan designar las CCAA.

**Figura 1. Flujo de trabajo: acciones para la detección/evaluación de tumores malignos en potenciales donantes de órganos**



**Tabla 1** Diagnóstico confirmado de tumor en el donante

¿Cuándo?	¿Cómo?	¿Qué hacer?
<b>Antes de la evaluación del donante</b>	Tumor maligno confirmado en la historia clínica del donante	<p>Si se aceptan los órganos de un donante con antecedentes de tumor maligno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentar informes histológicos detallados, estudios de estadaje y pruebas de imagen, además de toda la información disponible y los resultados de pruebas diagnósticas actuales.</li> <li>• Los centros de trasplante pueden tomar la decisión de aceptar los órganos.</li> <li>• Valorar solicitar consulta a oncología.</li> <li>• Obtener consentimiento informado del receptor/es o sus familiares antes del trasplante.</li> <li>• Realizar un seguimiento exhaustivo, teniendo en cuenta la posibilidad de transmisión (p.ej. en caso de tumores de riesgo mínimo de transmisión, puede realizarse un seguimiento convencional del receptor)<sup>6</sup>.</li> <li>• Comunicar cualquier sospecha de transmisión a la Autoridad Sanitaria responsable de la biovigilancia<sup>7</sup>.</li> </ul>
<b>Durante la evaluación del donante o la obtención de los órganos, pero antes del trasplante</b>	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 haberse descubierto un tumor maligno durante la evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar de manera inmediata biopsia por congelación para un diagnóstico preliminar; realizar estudio posterior para un diagnóstico definitivo.</li> <li>• Avisar de inmediato a todos los centros receptores.</li> <li>• Valorar solicitar consulta a oncología.</li> <li>• Obtener consentimiento informado del receptor antes del trasplante.</li> <li>• Realizar un seguimiento exhaustivo, teniendo en cuenta la posibilidad de transmisión.</li> </ul>

<sup>6</sup> En España, los receptores de órganos de donantes con historia actual o previa de patología tumoral se incluyen en el Programa de Donante de Riesgo No Estándar de la Organización Nacional de Trasplantes.

<sup>7</sup> Las Autoridades Sanitarias responsables de la biovigilancia en España son las Coordinaciones Autonómicas de Trasplante y la Organización Nacional de Trasplantes, cada una en el ámbito de sus competencias. El Protocolo Nacional de Biovigilancia de Órganos está disponible en el siguiente enlace: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/5.-2.-Sistema-nacional-de-notificación-y-gestión-de-reacciones-y-eventos-adversos-en-donación-y-trasplante-de-órganos.pdf>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunicar cualquier sospecha de transmisión a la Autoridad Sanitaria responsable de la biovigilancia<sup>7</sup>.</li> </ul>
<b>Después del trasplante de al menos un órgano</b>	<p>a. Biopsia por congelación interpretada erróneamente como benigna, con diagnóstico definitivo de malignidad (p. 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>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, p. ej.:</p> <p>hallazgo histológico de CCR;</p> <p>masa sospechosa en radiografía, ecografía o TC;</p> <p>enfermedad tumoral maligna sintomática.</p>	<p>Si los órganos del donante son trasplantados y se descubre patología tumoral maligna en el donante a posteriori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alertar inmediatamente a la organización responsable de la obtención de órganos y a la Autoridad Sanitaria responsable de la biovigilancia<sup>7</sup>.</li> <li>• La Autoridad Sanitaria avisará a todos los receptores y establecimientos de tejidos involucrados<sup>7</sup>.</li> <li>• 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).</li> <li>• Decidir de manera conjunta entre el equipo médico y el receptor la actitud terapéutica a seguir (trasplantectomía, tratamiento), basándose en un análisis de riesgo-beneficio.</li> <li>• Realizar un seguimiento meticuloso.</li> </ul>

## 2.5. Examen histopatológico

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 la oferta de otro órgano, 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 transplantado 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 ([Tabla 1](#)).

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 trasplantar cualquier órgano ([Figura 1](#) y [Tabla 1](#)). Debe discutirse con el anatómopatólogo la forma en que se toma y almacena la muestra. 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 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International Society of Urological Pathology (ISUP) de un cáncer de células renales (CCR) no siempre es posible en una muestra congelada. Sin embargo, el resultado histopatológico final basado en el análisis de secciones en parafina y/o tinciones especiales generalmente no estará disponible antes de aceptar el corazón o el pulmón<sup>8</sup>.

Debe resecarse completamente cualquier masa para investigar adecuadamente una posible malignidad, siempre que sea posible sin sacrificar un órgano que por lo demás puede ser apto para trasplante. Debe proporcionarse al anatómopatólogo 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 anatómopatólogo la masa tumoral completa con un margen circundante libre de enfermedad (p. 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 pulmón<sup>8</sup>. Cuando no exista un diagnóstico histológico (ni antecedentes de cáncer), los órganos de un donante con una lesión ocupante de espacio intracraneal, sugestiva radiológicamente de un tumor cerebral primario y sin metástasis en la TC corporal, solo deben usarse en receptores en lista de espera cuya mortalidad probable justifique el riesgo adicional y únicamente tras haber obtenido el consentimiento plenamente informado del receptor o de sus familiares<sup>9</sup>. Si existe alguna posibilidad de que esa lesión sea una metástasis, no es seguro utilizar los órganos para trasplante.

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

<sup>8</sup> La disponibilidad actual de máquinas de preservación *ex situ* que permiten prolongar el tiempo hasta el trasplante puede facilitar la realización de estudios anatómopatológicos más completos en determinados casos.

<sup>9</sup> En España, en caso de lesiones intracraneales ocupantes de espacio en las que no sea posible disponer de 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 del SNC de bajo grado sin otros factores de riesgo asociados, se recomienda seguir adelante con el proceso de donación tras una evaluación individualizada del riesgo-beneficio. Se dejará a criterio de los equipos de coordinación y de trasplante implicados la realización de examen histopatológico posterior a la donación y el trasplante, en función de la mencionada evaluación riesgo-beneficio.

trasplantado y se revele malignidad en una histología posterior (p. ej. cáncer diagnosticado incidentalmente en un lóbulo pulmonar descartado por 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.* [16] 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, siete renales y 13 tumores 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 solo 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 con urgencia los resultados del estudio histopatológico, dado que los resultados de las autopsias habitualmente no se comunican hasta pasado un tiempo. Para los receptores, es esencial una comunicación rápida de estos resultados [20].

## 2.6. Cambios en el estadioje del cáncer y en la clasificación de los tumores

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

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. El estadioje TNM está definido por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC). Recientemente, el AJCC ha pasado de ofrecer un manual de estadioje del cáncer a un sistema de estadioje del cáncer, convirtiendo las ediciones en versiones [21]. La OMS revisó su clasificación de los tumores del SNC en 2021 (ver **Tabla 4**), cambiando, modificando o abandonando varias denominaciones tradicionales de los tumores, y ahora se basa mucho más en el fenotipo histológico y el genotipo molecular [22, 23]. Por lo tanto, en potenciales donantes de órganos con largos tiempos de supervivencia tras el diagnóstico y el tratamiento de un cáncer (p. ej. > 5 años), se ha podido utilizar un sistema para su estadioje 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.

## 2.7. Riesgo de segundos tumores y complicaciones en supervivientes a largo plazo de un cáncer previo

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

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* [24] (p. ej. carcinoma de colon metacrónico, ver sección 4.9, 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 (p. 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) [25, 26].

## 3. CONSIDERACIONES GENERALES PARA MINIMIZAR LA TRANSMISIÓN DE TUMORES

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 [13] y con la notificación obligatoria a las Autoridades Sanitarias nacionales responsables de la biovigilancia (incluyendo casos sospechosos/confirmados de transmisión tumoral)<sup>10</sup>, debería ser posible valorar en el futuro de manera más precisa la frecuencia de transmisión tumoral a través del trasplante de órganos.

### 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 mencionan a continuación (Tabla 2). 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

<sup>10</sup> 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 de Órganos está disponible en el siguiente enlace: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/5.-2.-Sistema-nacional-de-notificación-y-gestión-de-reacciones-y-eventos-adversos-en-donación-y-trasplante-de-órganos.pdf>

diferentes tipos tumorales (p. ej. tumores de piel, tumores del SNC) y no proporcionan 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 sobre patología tumoral en el donante (1994-96) que publica la United Network for Organ Sharing (UNOS) [27, 28] documenta una incidencia de donantes con antecedentes de cáncer del 1,7 %; se trasplantaron 650 órganos de 257 donantes. El 85 % de estos donantes tenía antecedentes de cáncer de piel (32 %), cerebral (29 %) o genitourinario (24 %), si bien en la mayoría de los casos no se disponía de un diagnóstico histológico preciso ni de información sobre el estadiaje. De los 188 trasplantes realizados de donantes con antecedentes de neoplasia del SNC, solo 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, solo 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 9 con linfoma. La mayoría de los donantes tuvo un intervalo libre de enfermedad de más 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 (1994-2001) [29] la UNOS describe la transmisión de 11 tumores de fuera del SNC a 15 de los 108.062 (0,017 %) receptores transplantados 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) [30] 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 [31] y un melanoma maligno (resecado 32 años antes de la donación) que se transmitió a uno de los seis receptores transplantados. 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 la causa de muerte del donante), de los que se trasplantaron 1.220 receptores (con un seguimiento medio de 36 meses) [32]. La histología se registró solo 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 transplantados 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 [33]. 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.* [34] presentan datos del *Disease Transmission Advisory Committee* (DTAC) correspondientes al año 2013, incluyendo cinco casos adicionales de transmisiones tumorales a ocho receptores (tres melanomas, dos adenocarcinomas, otras tres neoplasias), con dos muertes relacionadas con el tumor transmitido.

Más recientemente, Kaul *et al.* [35] describen resultados de informes recibidos por el DTAC; entre 2012 y 2017 identificaron 36 donantes asociados con una transmisión tumoral probada/probable a al menos un receptor. En total, 47 de 82 (57 %) receptores en riesgo desarrollaron tumores transmitidos por el donante: adenocarcinoma de origen desconocido (transmitido a 5/8 pacientes), tumor hepático (5/7), neoplasia hematológica (2/7), sarcoma de Kaposi (2/5), tumor pulmonar (6/7), melanoma (4/4), tumor neuroendocrino (3/3), renal (11/26), urotelial (1/1) u otra neoplasia (8/14). La mortalidad fue del 38 % (18/47) y la tasa más elevada se describió para el adenocarcinoma y el tumor hepático. En 2011, Nalesnik *et al.* [7] sugirieron una 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) [36] 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, por lo que el registro solo incluye una cohorte seleccionada y reducida de casos, 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 de 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 cardiotorácicos [37, 38], así como el trasplante de riñones con CCR de pequeño tamaño [39].

### 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.* [8] 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.* [40] 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 alto de transmisión tumoral de acuerdo con la clasificación anterior del Consejo de Europa (25 glioblastomas, seis meduloblastomas, diez 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.* [41] 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). Estos datos han sido actualizados por Greenhall *et al.* [42], que no identificaron ninguna transmisión tumoral en 282 donantes con tumores cerebrales, incluidos 95 de alto grado (grados 3 y 4 de la OMS), de los que se realizaron 262 trasplantes.

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 en el Reino Unido [12].

### 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 tumores diagnosticados después de la obtención de los órganos [6]. 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 correspondieron a dos receptores renales que se trasplantaron y posteriormente desarrollaron un adenocarcinoma renal y un carcinoma papilar, respectivamente. En ambos casos, el diagnóstico se realizó con una biopsia posterior al trasplante.

La ONT publicó más recientemente la experiencia española de donantes fallecidos con patología tumoral durante 2013-2018 [43]. De 10.076 donantes utilizados, 349 (3,5 %) fueron

diagnosticados de cáncer. De estos, 275 tenían una historia previa o actual de enfermedad tumoral maligna (10 cumplían criterios de alto riesgo de transmisión) conocida antes del trasplante de órganos en 651 receptores, sin que se notificara ningún caso de transmisión tumoral. Los otros 74 donantes fueron diagnosticados de cáncer después del trasplante. Dentro de este grupo, 64 donantes (22 con tumores de riesgo alto o inaceptable) cuyos órganos fueron transplantados en 126 receptores no resultaron en ninguna transmisión tumoral, aunque se realizó 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 no diferenciado (n=1). La evolución fue fatal en 9 receptores con tumor transmitido. El riesgo de transmisión tumoral estimado fue de seis casos por 10.000 trasplantes de órganos. 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. Registro del Centro Nazionale Trapianti (Italia)*

Desde 2001, el Centro Nazionale Trapianti (CNT) ha usado una estrategia para evaluar la seguridad y aceptabilidad de los donantes de órganos [44]. Dicha estrategia consiste en analizar los donantes con infecciones y tumores, estableciendo niveles de riesgo. Un análisis específico de los años 2001-2002 mostró 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 [45].

Taioli *et al.* [46] 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 localizados 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.* [47] y en otro análisis de 28 donantes de 2003 a 2010 realizado en el sur de Italia [48].

La última actualización (2006-2015) se realiza sobre 11.271 donantes e incluye 415 donantes con historia pasada o presente de cáncer [49]. 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 diez receptores afectados fallecieron.

### 3.1.7. Datos del registro de la Deutsche Stiftung Organtransplantation (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 transplantados 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. En octubre de 2015, siete de estos receptores habían fallecido como resultado del tumor transmitido (cuatro receptores desarrollaron cáncer de hígado, dos desarrollaron cáncer de riñón y uno desarrolló cáncer 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 transplantados 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 anatomo-patológico 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.

Böhler *et al.* [50] analizan datos de biovigilancia de un periodo de seis años (2016-2022) e informan de 16 donantes que transmitieron cáncer a 22 receptores: tres adenocarcinomas, dos linfomas, dos melanomas, dos CCR, dos cánceres neuroendocrinos de pulmón, dos carcinomas uroteliales, un angiosarcoma, un mesotelioma pleural y un carcinoma de células escamosas. De los 22 receptores, 11 (50 %) fallecieron por el tumor transmitido. El riesgo de transmisión tumoral estimado fue del 0,11 % (22/20.315). El periodo de tiempo medio transcurrido hasta el diagnóstico fue de 6,3 meses (0-36 meses).

### 3.1.8. Datos del registro danés

Birkeland y Storm [51] vincularon 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, solo uno transmitió un tumor maligno a un receptor. Se trataba de un

melanoma de estadio desconocido en el momento de la extracción (0,2 %).

### 3.1.9. Datos del registro australiano

Hedley *et al.* [52] publican en 2021 su experiencia de transmisión o no transmisión tumoral por trasplante en un estudio retrospectivo de cohortes de donantes y receptores de órganos. Incluyen todos los trasplantes de órganos realizados en Nueva Gales del Sur de donantes fallecidos (2000-2012) y vivos (2004-2012), el seguimiento de los donantes vivos y los receptores y los resultados del trasplante hasta finales de 2016.

De los 1.431 donantes (715 fallecidos y 716 vivos), 38 (3 %) presentaban al menos una enfermedad tumoral pasada o actual (43 cánceres en total); entre ellos hubo 17 donantes fallecidos y 21 vivos que donaron a 68 receptores de Nueva Gales del Sur (se excluyeron del análisis seis receptores interestatales). Los cánceres más frecuentes fueron los de riñón (n=14), cerebro (n=7), próstata (n=6), melanoma (n=4), mama (n=3) y tiroides (n=3). Hubo cuatro transmisiones tumorales de dos donantes vivos y dos fallecidos, y 64 casos sin transmisión de 19 donantes vivos y 16 fallecidos. La tasa global de transmisión fue del 0,16 % en 2.544 trasplantes (2.502 receptores).

Todas las transmisiones procedían de donantes con CCR, descubierto durante la extracción de órganos. En el primer caso, de un donante fallecido, el adenocarcinoma se resecó antes del trasplante renal, pero recidivó ocho meses después y se extirpó el riñón; el receptor seguía vivo 13 años después del trasplante. Otra presunta transmisión de cáncer de riñón se produjo a partir de un donante fallecido cuyos riñones fueron rechazados tras el descubrimiento de un adenocarcinoma en el momento de la extracción de los órganos, pero los pulmones sí fueron transplantados. El receptor del pulmón desarrolló un adenocarcinoma metastásico de localización incierta con metástasis pulmonares seis meses tras el trasplante y falleció un mes después.

En un caso de transmisión a partir de dos donantes vivos, el cáncer fue resecado y el riñón se utilizó para trasplante. En uno de ellos, el receptor desarrolló un CCR metastásico tres años después del trasplante; en el otro, el receptor desarrolló un CCR en el riñón transplantado dos años tras el trasplante, que le fue extirpado un mes después. Solo uno de estos cuatro receptores falleció.

No se notificó ninguna transmisión a partir de donantes con cáncer cerebral (cuatro glioblastomas de grado 4, un oligodendrogioma de grado 2 y dos gliomas de grado desconocido), cáncer de próstata, mama, melanoma o tiroides.

**Tabla 2** Resumen de los datos de registro de donantes con cáncer (excluye tumores del SNC; ver Tabla 5)

Autores, año (periodo de análisis), país	Donantes con cáncer*/ donantes totales	Transmisiones notificadas / causantes de muerte	Cáncer transmitido por el donante / todos los receptores (porcentaje)	Tipo de cáncer transmitido
<b>Kauffman et al. 2000 (1994-1996), EE. UU. [21]</b>	257/14.705 <i>Cáncer conocido en la historia del donante</i>	0	0	0
<b>Birkeland et al. 2002 (1969-1996), Dinamarca [51]</b>	13/626 <i>Cáncer conocido en la historia del donante y cáncer no detectado</i>	1/1	nd**/nd	melanoma
<b>Kauffman et al. 2002 (1994-2001), EE. UU. [29]</b>	14/34.933 <i>Todos cánceres no detectados en el donante</i>	15/6	18/108.062 (0,02 %)	adenocarcinoma, mama, pulmón, melanoma, neuroendocrino, oncocitoma, páncreas, papilar, próstata, células pequeñas, escamosas no dif.***
<b>Kauffman et al. 2007 (2000-2005), EE. UU. [30]</b>	1.069/39.455 <i>Cáncer conocido en la historia del donante</i>	4/4	0,004 %	glioblastoma, melanoma
<b>Garrido, Matesanz 2008 (1990-2006), España [6]</b>	117/20.016 <i>Cáncer detectado tras la extracción de órganos</i>	10/7	0,06 %	cáncer de células germinales, riñón, sarcoma, carcinoma no diferenciado
<b>Zucchini et al. 2008 (2002-2005), Italia [47]</b>	114/4.459 <i>Incluye 14 donantes de alto riesgo con cáncer identificado tras el trasplante</i>	0	0	0
<b>Desai et al. 2012 (2001-2010), Reino Unido [8]</b>	13/14.986 <i>Todos cánceres no detectados en el donante</i>	15/3	15/30.765 (0,05 %)	colon, pulmón, linfoma, neuroendocrino, riñón
<b>Moench et al. 2012 (2006-2011), Alemania [9]</b>	248/7.483 <i>Incluye donantes de alto riesgo y</i>	13/7	(0,05 %)	mama, colorrectal, neuroendocrino, riñón

	<i>de riesgo inaceptable</i>			
<b>Desai <i>et al.</i> 2014 (1990-2008), Reino Unido [40]</b>	202/17.639 <i>Cáncer conocido en la historia del donante (incluye 61 donantes de alto riesgo y de riesgo inaceptable, 74 % tumores del SNC)</i>	0	0	0
<b>Eccher <i>et al.</i> 2019 (2006-2015), Italia [49]</b>	415/11.271 <i>Donantes con cáncer conocido en la historia clínica y cáncer no detectado</i>	10/9	10/29.858 (0,03 %)	intestinal, leucemia, linfoma, no dif.
<b>Kaul <i>et al.</i> 2021 (2008-2017), DTAC EE. UU. [35]</b>	70/147.661 (2008-2017) <i>Todos cánceres no detectados en el donante</i>	47/18 (2012-2017)	0,03 % (2012-2017)	adenocarcinoma (origen desconocido), hematológico, sarcoma de Kaposi, hígado, pulmón, melanoma, neuroendocrino, riñón, urotelial, otros
<b>Mahillo <i>et al.</i> 2020 (2013-2018), España [43]</b>	339/10.076 275 diagnosticados antes del trasplante (10 de alto riesgo) y 74 diagnosticados después del trasplante (22 de alto riesgo o riesgo inaceptable)	16/9 <i>Todos cánceres no detectados en el donante</i>	16/25.785 (0,06 %)	colangiocarcinoma, duodenal, pulmón, próstata, riñón, no dif.
<b>Hedley <i>et al.</i> 2021 (2000-2012, donantes fallecidos; 2004-2012 donantes vivos), Australia [52]</b>	38/1.431 <i>Donantes con cáncer conocido en la historia clínica y cáncer no detectado (17 donantes fallecidos, 21 donantes vivos)</i>	4 /1	4/2.502 (0,16 %)	riñón
<b>Böhler <i>et al.</i> 2023 (2016-</b>	<b>16/8.519</b>	<b>22/11</b>	<b>22/20.315</b>	<b>adenocarcinoma,</b>

<b>2022) [50]</b>	<i>Todos cánceres no detectados en el donante</i>		(0,11 %)	linfoma, melanoma, riñón, neuroendocrino, urotelial, angiosarcoma, mesotelioma pleural, carcinoma de células escamosas
<b>TOTAL</b>		<b>157/76 (48 %)</b>		

\* *donantes con cáncer: esta columna contiene tanto casos de donantes con cáncer conocido en la historia clínica como casos de donantes con cáncer desconocido antes de la donación de órganos. Esto se especifica en cada línea.*

\*\* nd: no disponible; \*\*\* no dif.: no diferenciado

### 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 3](#)):

- 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.
- 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 valoración minuciosa del pronóstico, atendiendo a los actuales cambios en la clasificación tumoral.
- Los pacientes con tumores metastásicos (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 tratamiento completo, seguimiento libre de enfermedad, sin sospecha de recidiva y que se consideran curados.
- 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).
- 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 presenta un riesgo aumentado de desarrollar un nuevo

adenocarcinoma de colon [53]. 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 (p. 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 anatomicopatólogos 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.
- h.

**Tabla 3 Aspectos a considerar ante un potencial donante de órganos con historia pasada o presente de cáncer**

<b>Relacionados con el donante</b>	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 estimada a 5 años? ¿Recibió el donante tratamiento curativo para el cáncer? ¿Ha habido un seguimiento adecuado después del tratamiento?
<b>Relacionados con el receptor</b>	¿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 e Ison [54]

La [Tabla 4](#) muestra la clasificación del riesgo de transmisión tumoral publicada por DTAC (EE. UU.) [7], SaBTO (Reino Unido) [12] y CNT (Italia) [49]. El Consejo de Europa ha adoptado la clasificación del riesgo numérica de DTAC (EE. UU.) y SaBTO (Reino Unido). Los detalles sobre cómo clasificar el riesgo de transmisión de tumores específicos se proporcionan en la [sección 4](#) de este documento. En el [Anexo 1](#) se resumen las categorías de riesgo de cáncer transmitido por el donante en receptores de órganos.

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 4**.

**Tabla 4** Recomendaciones internacionales para la evaluación del riesgo de transmisión de cáncer a partir del donante

CNT/Italia 2015	DTAC/EE. UU. 2011	SaBTO/Reino Unido 2020	Consejo de Europa 2024
<b>Riesgo estándar</b>	Riesgo no significativo		
<b>Riesgo no estándar - insignificante</b>	Riesgo mínimo (<0,1 %)	Riesgo mínimo (<0,1 %)	<b>Riesgo mínimo (&lt;0,1 %)</b> Donante aceptable para todos los órganos y todos los receptores
<b>Riesgo no estándar - aceptable</b>	Riesgo bajo (0,1-1 %)	Riesgo bajo (0,1-2 %)	<b>Riesgo bajo (0,1-1 %) a intermedio (1-10 %)</b> Donante aceptable, justificado por la situación específica del receptor, en base a un análisis de riesgo-beneficio
	Riesgo intermedio (1-10 %)	Riesgo intermedio (2-10 %)	
	Riesgo alto (>10 %)	Riesgo alto (>10 %)	<b>Riesgo alto (&gt;10 %)</b> Donante aceptable sólo para casos excepcionales y trasplantes vitales en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, tras una valoración individualizada y una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, así como con consentimiento informado del paciente
<b>Riesgo no estándar - inaceptable</b>	-	Contraindicación absoluta	<b>Riesgo inaceptable</b> Contraindicación absoluta por enfermedad tumoral maligna activa y/o metastásica
-	Riesgo desconocido (no equivale a contraindicación absoluta)	-	

### 3.3. Células tumorales circulantes y biopsia líquida

En muchos pacientes con cáncer (p. ej. mama [55, 56], colorrectal [57], próstata [58]) y glioblastoma [59]) se han detectado células tumorales circulantes (CTC) incluso en fases tempranas. En el cáncer metastático, la presencia de CTC guarda relación con la probabilidad de recidiva y de 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 metastáticos puede explicarse en parte por la capacidad limitada de las células del glioblastoma para sobrevivir fuera del cerebro, aunque el 20-40 % de los pacientes

tengan CTC [59].

Lamentablemente, la probabilidad de detectar CTC en cualquier tipo de cáncer se correlaciona con el volumen de la muestra, y una muestra pequeña de unos pocos mililitros de sangre — como ocurre en la denominada biopsia líquida— analizada en el contexto de una donación de órganos puede arrojar un resultado falso negativo debido a la escasa representatividad de la muestra [60]. 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 búsqueda de CTC en donantes de órganos no es apropiada en el momento actual, aunque podría convertirse en un método valioso en el futuro.

Además de las CTC, los marcadores de biopsia líquida incluyen la búsqueda de fragmentos de células tumorales, ácidos nucleicos y proteínas. El análisis de *big data* y la inteligencia artificial combinados con el historial del paciente, los datos clínicos y los marcadores de biopsia líquida podrían posibilitar un diagnóstico más preciso y precoz. Es posible que en el futuro se disponga de paneles multianalíticos para detectar varios tipos de cáncer [61]. También se está estudiando su inclusión en los algoritmos actuales de cribado y diagnóstico del cáncer [62]. Por el momento, su utilización en el cribado del cáncer de los donantes de órganos se considera una asignatura pendiente.

#### 4. TUMORES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

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

- También debe tenerse en cuenta si existe un 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) [64].

La aceptación de órganos de donantes con determinados tipos de tumores varía entre países europeos y a nivel mundial. Las recomendaciones publicadas [5, 12, 49, 63] 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 del tipo histológico, el estadio, el grado y el tratamiento recibido. Por ejemplo, un cáncer esofágico pT1N0M0 será evaluado de manera diferente si la supervivencia libre de enfermedad es de 2 años *versus* 25 años. Por tanto, la valoración del riesgo de transmisión tumoral que se realiza a

continuación puede ser menor cuando el cáncer se considera curado en el donante, pero no existen suficientes datos en la literatura para realizar afirmaciones definitivas. Tampoco 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 posible de acuerdo con lo especificado en la **sección 2** y en las **Tablas 1** y **3<sup>11</sup>**. Cuando existan dudas, las recomendaciones nacionales pertinentes y los aspectos individuales del caso deben consultarse con expertos.

El siguiente listado en orden alfabético por su nomenclatura en inglés (**secciones 4.1-4.31**) cubre los cánceres de órganos más comunes en términos de incidencia y mortalidad en Europa [65], 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.

#### 4.1. Tumores adrenales

De forma ocasional se hallan tumores corticales adrenales (suprarrenales) en la revisión de los riñones. Se recomienda realizar una biopsia por congelación de estos tumores, aunque no siempre es posible determinar si estas lesiones son malignas o benignas. Se ha estimado que los carcinomas adrenales constituyen el 2 % de las lesiones de menos de 4 cm, el 6 % de los tumores de 4-6 cm y el 25 % de los tumores de más de 6 cm [66]. Otra característica que se relaciona con la malignidad es el peso superior a los 100 g, la invasión vascular macroscópica o microscópica, la invasión local, la necrosis tumoral sin causa previa, las mitosis atípicas y el aumento de la actividad mitótica. Existen varios sistemas de puntuación para evaluar estos cambios, aunque no todos son aplicables a las distintas variantes de la enfermedad y algunos requieren estudios complementarios. Para evaluar los tumores pediátricos, se utiliza un sistema de puntuación distinto [67].

Las lesiones quísticas suelen ser benignas, pero pueden representar la degeneración quística de un tumor o una lesión independiente, como un quiste hidatídico. Por lo tanto, también deben someterse a evaluación cuando se identifican.

Las glándulas suprarrenales son también una localización común de enfermedad metastásica, por lo que es fundamental realizar biopsia por congelación de las lesiones tumorales.

Hasta la fecha no hay casos publicados de carcinoma adrenocortical transmitidos por un donante.

---

<sup>11</sup> 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.

Los feocromocitomas medulares se describen en detalle en la [sección 4.16](#).

#### 4.2. Tumores apendiculares

##### ***Tumor apendicular no neuroendocrino diagnosticado durante el proceso de donación***

La presencia de un tumor apendicular no neuroendocrino contraíndica la donación.

##### ***Tumor apendicular no neuroendocrino en la historia del donante***

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

##### ***Tumor apendicular neuroendocrino en la historia del donante***

Se asume que un tumor neuroendocrino (NET) bien diferenciado, <2 cm (pT1), sin afectación ganglionar ni metástasis a distancia tiene un riesgo bajo de transmisión después de una resección adecuada<sup>12</sup>. El riesgo aumenta con el tamaño/estadio y debe tenerse en cuenta la probabilidad estimada de curación.

Los tumores del apéndice son comúnmente tumores neuroendocrinos (ver [sección 4.16](#)), si bien también pueden ser adenocarcinomas y neoplasias mucinosas. Los tumores carcinoides apendiculares (tumores neuroendocrinos bien diferenciados) <2 cm (pT1) rara vez metastatizan; en una serie de 127 pacientes no se notificó ninguna metástasis [68, 69].

Los adenocarcinomas apendiculares tienen mal pronóstico, mientras que el pronóstico de las neoplasias mucinosas es muy dependiente del estadio.

No hay casos reportados en la literatura de transmisión de carcinomas apendiculares, neoplasias mucinosas o tumores neuroendocrinos.

#### 4.3. Carcinoma basocelular

Ver [sección 4.15](#).

#### 4.4. Cáncer biliar

Ver [sección 4.17](#).

#### 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 obtener evidencia. El cáncer urotelial (de células transicionales) del uréter

<sup>12</sup> 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

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. El adenocarcinoma primario de vejiga es más raro (0,5-2 % de las neoplasias malignas de vejiga). Se asocia con la extrofia vesical y con afecciones inflamatorias crónicas y también tiene un mal pronóstico debido al estadio avanzado en el que se presenta. No hay casos publicados de donantes con carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de vejiga.

#### 4.6. Cáncer de mama

##### **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 IA (T1 N0; AJCC, 8.<sup>a</sup> edición) [21] 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 llevan un alto riesgo de transmisión, independientemente de la presunta supervivencia libre de enfermedad y el tratamiento.
- Se considera que el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de grado nuclear alto tiene un riesgo de transmisión de bajo a intermedio.

Los histotipos del cáncer de mama se dividen en dos subgrupos principales: los histotipos no especiales son definidos por la OMS como carcinomas de mama invasivos que no pueden clasificarse morfológicamente como ninguno de los tipos histológicos especiales; y los histotipos especiales son aquellos en los que se presenta un patrón histológico especial en más del 90 % del tumor.

El comportamiento biológico del cáncer de mama no solo está influído por el histotipo, sino principalmente por una serie de factores pronósticos, como la edad de la paciente, el estadio de la enfermedad, el grado tumoral, el estado de los márgenes, los marcadores pronóstico-predictivos (ER, PgR, HER2, índice de proliferación por inmunorreactividad Ki-67) y la invasión linfovascular [70].

### *Tipo no especial*

El subtipo histológico más común es el carcinoma de mama invasivo de tipo no especial, frecuentemente denominado carcinoma ductal invasivo, que representa hasta el 75 % de todos los cánceres de mama invasivos. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años oscila entre el 87,5 % y el 74,1 % en diferentes series [71, 72].

### *Tipo especial*

Los tipos especiales de cáncer de mama son menos frecuentes; representan aproximadamente el 25 % de todos los cánceres de mama, y unos pocos subtipos extremadamente raros componen solo el 1 % o menos de todos los cánceres de mama. En consecuencia, hay una cantidad limitada de datos documentados sobre el comportamiento clínico y el pronóstico de los subtipos histológicos especiales, con resultados controvertidos [70].

Otros tipos especiales muestran por lo general un buen comportamiento —en particular, el carcinoma tubular y el carcinoma cribiforme [73-77]—, mientras que otros histotipos como el micropapilar parecen correlacionarse con altas tasas de recidiva local [78, 79] y el carcinoma metaplásico presenta un peor pronóstico [80].

Las neoplasias neuroendocrinas son un grupo muy poco frecuente de carcinoma de mama invasivo que representan menos del 1 % de todos estos carcinomas. Este grupo incluye todas las neoplasias con diferenciación neuroendocrina; pueden dividirse en NET y carcinomas neuroendocrinos (NEC, por sus siglas en inglés) [70]. Su comportamiento es similar al observado en otros órganos y los NEC siempre se correlacionan con un peor pronóstico [81].

### *Transmisión del 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 [82-84], los pacientes con este tipo de cáncer solo deben ser aceptados como donantes de órganos para receptores muy seleccionados y con gran precaución.

Friedman et al. informan de nueve pacientes que recibieron órganos de ocho donantes mujeres con cáncer de mama (a dos se les diagnosticó el cáncer de mama a los 0,3 y 16 meses tras una donación en vida); dos receptores renales fueron diagnosticados de cáncer de mama transmitido por el donante a los cuatro y a los 12 meses después del trasplante [85]. Un receptor varón 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. describen 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* [86]; no informan del número total de casos, pero podrían haber incluido los casos comunicados por Friedman et al. [85]. Kauffman et al. notifican otro caso de transmisión de un adenocarcinoma de mama ductal oculto a partir de un donante renal vivo [29]. El receptor renal rechazó tanto el injerto como 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. [87] 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 pulmonar 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 queratolímbal, que se manifestó 4 años después del trasplante [88].

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 [89, 90]. 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 [91, 92].

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 revisión de 2016 del AJCC [21], aunque se asocia 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 [93-95]. Se considera que el riesgo de transmisión del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es de bajo a intermedio.

#### 4.7. Carcinoma *in situ* y neoplasia intraepitelial pancreática y biliar

##### ***Carcinoma *in situ*, PanIN y BilIN diagnosticados durante el proceso de donación***

Se puede considerar que muchos carcinomas *in situ* (p. ej. cérvix uterino, colon, mama [solo de bajo grado], piel no melanoma, cuerda vocal), junto con la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) o la neoplasia intraepitelial biliar (BilIN) 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 BilIN.

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, 8.<sup>a</sup> edición

[21]), se considera que presentan un riesgo mínimo para los trasplantes no renales. Los trasplantes renales de estos donantes deben considerarse de riesgo más alto de transmisión debido al frecuente carácter multifocal de los cánceres de células de transición y al mayor riesgo de cáncer en la 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.

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.

En el sistema de estadiaje del AJCC, el carcinoma *in situ* se suele representar como Tis respecto al estadio tumoral (T).

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* [96]. Dado que el carcinoma *in situ* representa un estadio tumoral precoz no invasivo [97], pueden aceptarse como donantes de órganos los pacientes con estos diagnósticos, si bien con cautela (ver [secciones 4.6 y 4.14](#) para más información sobre el cáncer de mama y el melanoma, respectivamente).

#### 4.8. Coriocarcinoma (gestacional)

##### ***Coriocarcinoma diagnosticado durante el proceso de donación***

Dada la alta incidencia de transmisión y elevada mortalidad, se considera de 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.

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. Si metastatiza en el cerebro, suele formar aneurismas oncolíticos en las arterias cerebrales que provocan hemorragias intracerebrales en las mujeres afectadas. El IPITTR ha descrito una alta tasa de transmisión (93 %) y una elevada mortalidad en los receptores (64 %) [86] de órganos de donantes con coriocarcinoma, aunque es muy probable que estas incidencias estén sobreestimadas. Dado que este registro se basa en la notificación voluntaria, se desconoce el número total de casos de coriocarcinoma transmitidos por donantes y de casos sin transmisión tumoral.

Sin embargo, de manera ocasional todavía se describen casos de coriocarcinomas no identificados en las donantes que resultan en múltiples transmisiones [35, 98-101]. En una

revisión de 2013 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 [102]. Las revisiones actuales de la literatura describen hasta 10 casos de transmisión de coriocarcinoma a receptores renales, hepáticos y cardíacos con alta mortalidad [103-105]. Cabe destacar un caso de transmisión a un receptor pediátrico de hígado con diseminación a pulmones. El paciente se sometió a quimioembolización y recibió sorafenib y quimioterapia seguidos de hepatectomía parcial. No se realizó retrasplante. Tras 11 años de seguimiento, las lesiones pulmonares ya no eran detectables y el paciente se encontraba en remisión completa. También se trasplantó un riñón de la misma donante y el receptor falleció debido a un tumor diseminado que se suponía era un coriocarcinoma.

En caso de sospecha de coriocarcinoma (p. ej. irregularidades menstruales, hemorragia cerebral en mujeres sin factores de riesgo), deben determinarse niveles de  $\beta$ HCG en la orina o en sangre (p. 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 transmisión de este tumor, dada su rara frecuencia.

#### 4.9. Cáncer colorrectal

##### **Cáncer colorrectal diagnosticado durante el proceso de donación**

Los donantes con tumores pT1 (donde pT1 se define en AJCC, 8.<sup>a</sup> edición [21]) solo 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 (infiltración de submucosa/*muscularis propria*) 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 estimada de curación.

Existen cuatro casos clínicos publicados que describen la transmisión metastásica de un carcinoma colorrectal oculto en el donante a dos receptores hepáticos [106, 107]. 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 [108], el receptor hepático presentaba enzimas hepáticas elevadas y una lesión hepática de 5 cm en una ecografía abdominal realizada 11 meses después del trasplante. El examen histológico confirmó un adenocarcinoma a partir de un tumor primario de colon y el análisis de microsatélites mostró el origen en el donante. Debido a su rápido desarrollo y su tamaño, no se consideró la posibilidad de un retrasplante. El receptor recibió terapia locoregional y falleció ocho meses después del diagnóstico de cáncer. En el tercer [109] y cuarto caso [107], se detectaron metástasis de cáncer colorrectal en el aloinjerto 4,5 y 13 meses después del trasplante. Los dos pacientes se mantuvieron libres de

enfermedad tras la realización de hepatectomía y retrasplante, falleciendo ambos tres años después por sepsis pulmonar tras una cirugía de hernia y por recidiva de una infección por el VHC, respectivamente. Los receptores de riñón, córneas y válvulas cardíacas del cuarto donante no desarrollaron tumor postrasplante. Los cuatro donantes tenían 69, 79, 71 y 68 años, respectivamente.

Tanto en los datos del registro de Reino Unido recopilados en un periodo de 10 años (2001-2010) [8] como en los del registro de Alemania en un periodo de 6 años (2006-2011) [9] se recoge un caso de cáncer de colon oculto transmitido de un donante a un receptor hepático, detectado un año / cinco meses después del trasplante. Tras el retrasplante, el receptor británico seguía con vida después de 68 meses de seguimiento. El receptor alemán falleció a causa del tumor transmitido. En ambos casos, los cuatro receptores renales de los donantes no presentaron indicios de transmisión tumoral. La serie de 10 años de DTAC (2008-2017) de EE. UU. Incluye dos transmisiones probables o demostradas de neoplasias malignas de colon, sin aportar más información [35].

Buell et al. [86] 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. 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 artículo brasileño se informa de dos receptores renales que desarrollaron un cáncer de origen intestinal, posiblemente de intestino grueso, transmitido por un donante [110].

Varios registros han informado de donantes con antecedentes de cáncer de colon que no han resultado en la transmisión posterior de la enfermedad [5, 9, 30, 40, 46, 48, 49, 51] (ver [sección 3.1](#)). El registro de España [43] informa de nueve donantes utilizados con historia de cáncer colorrectal conocida y riesgo de transmisión valorado como mínimo (4), bajo (2), intermedio (1) y alto (2). Además, describe el caso de un donante con cáncer colorrectal detectado tras el trasplante de los órganos (evaluado como de riesgo mínimo). En el momento de la publicación, no se había notificado ninguna transmisión en los 10 receptores renales y los ocho hepáticos transplantados a partir de estos donantes.

Los casos de transmisión descritos, poco frecuentes, pero potencialmente devastadores, recuerdan la importancia de que los cirujanos responsables de la extracción de órganos examinen cuidadosamente todas las estructuras intraabdominales e intratorácicas en busca de lesiones sospechosas, sobre todo en donantes de edad avanzada. En los donantes con antecedentes de cáncer colorrectal, debe tenerse en cuenta la probabilidad de un nuevo cáncer colorrectal —un tumor metacrónico, con una incidencia de alrededor del 3 % a los 10 años [53, 111]— cuando se examine la cavidad abdominal durante la extracción de órganos.

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 resecar. Sin embargo, la profundidad de la infiltración de la submucosa (sm 1-3), la invasión linfovascular (L0-1), el *budding* tumoral y la inestabilidad de microsatélites también influyen de manera significativa en el riesgo de metástasis en ganglios linfáticos y a distancia en tumores pT1 [112-114]. Esto constituye una razón suficiente para ser cautos a la hora de aceptar un donante con un cáncer colorrectal pT1 de reciente diagnóstico.

#### 4.10. Cáncer gástrico

Ver [sección 4.17.](#)

#### 4.11. Tumor de estroma gastrointestinal (GIST)

##### ***Diagnóstico de GIST durante el proceso de donación***

Los 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 intermedio. 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 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 recuento mitótico elevado, se asocian con un mayor riesgo de metástasis y un riesgo alto de transmisión. No hay información detallada ni recomendaciones disponibles en la literatura.

Los tumores de estroma gastrointestinal (GIST) pueden aparecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal y, en ocasiones, fuera de él (mesenterio, epiplón y retroperitoneo). En el tracto gastrointestinal, las localizaciones más frecuentes son el estómago (54 %), el intestino delgado, incluido el duodeno (30 %), el colon y el recto (5 %) y el esófago (1 %).

El sistema de estadiaje del AJCC combina tres características cruciales (tamaño, localización e índice mitótico). La localización es una de las características más importantes para determinar el riesgo de progresión. Los GIST gástricos presentan una tasa de comportamiento agresivo mucho menor que los GIST yeyunales e ileales de tamaño y/o índice mitótico comparables [115].

Se han publicado muchas clasificaciones sobre el riesgo de recidiva de los pacientes con GIST, atendiendo al tamaño del tumor, el recuento mitótico, la localización del tumor y su ruptura antes o durante la cirugía: sistema de estadiaje de Fletcher de los National Institutes of Health (NIH), criterios de Miettinen del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) o los criterios modificados de los NIH [116], por ejemplo.

Fiaschetti et al. [48] identifican un solo donante con GIST gástrico confirmado, sin evidencia de transmisión a los receptores. Posteriormente, Novelli et al. [117] 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 (con ausencia de mitosis o mitosis muy escasas) 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 solo pueden evaluarse en biopsias definitivas y, generalmente, no pueden determinarse en biopsias por congelación. Los GIST son las neoplasias mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal. Los GIST clínicamente ocultos (menos de 1 cm) se identifican hasta en un 35 % de las muestras de gastrectomía [118]; muchos de ellos nunca progresan a una enfermedad potencialmente metastásica.

#### 4.12. Cáncer de hígado

Ver [sección 4.17](#).

#### 4.13. Cáncer de pulmón

##### **Cáncer de pulmón diagnosticado durante el proceso de donación**

Cualquier tipo histológico de cáncer de pulmón de reciente diagnóstico 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.

La clasificación de la OMS de 2021 incluye más de 50 subtipos de tumores pulmonares basándose en una combinación de aspectos histológicos, inmunocitoquímicos y moleculares [119]. Sin embargo, teniendo en cuenta el conocimiento actual, basta con evaluar simplemente si una lesión pulmonar tiene características de malignidad. Se ha descrito la transmisión de cáncer de pulmón oculto en el donante (incluyendo carcinomas de células pequeñas y de células no pequeñas) en varios informes de registros [5, 8, 29, 35, 43, 86] y casos clínicos [120-125], habiendo resultado en la mayoría de los casos en el fallecimiento del receptor. 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 tabáquico.

Jaillard et al. [126] publican el caso de un cáncer pulmonar de células pequeñas detectado en el donante siete meses después de una donación renal de vivo. Se confirmó la transmisión en el receptor, que se encontraba asintomático y fue tratado con nefrectomía del órgano transplantado y tres ciclos de quimioterapia. Se objetivó respuesta metabólica completa por tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa-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 [102] sobre transmisiones tumorales en el trasplante renal, se describen nueve casos de transmisión 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 tumores que presentan un peor pronóstico. Una revisión sistemática independiente sobre cánceres transmitidos por el donante tras un trasplante de órgano ortotópico indica el fallecimiento en cinco de seis pacientes con cáncer de pulmón transmitido por el donante [105] (ver también la [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 (incluido en el artículo de Greenhall et al. [105]), se objetivó una masa pulmonar con afectación ganglionar metastásica 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 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 [127]. 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, confirmándose su origen en el donante. No se realizó retrasplante y el paciente falleció poco después con evidencia de enfermedad extrahepática [124].

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

#### 4.14. Melanoma maligno

##### ***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***

Dada la carencia de datos exhaustivos, el trasplante de órganos de donantes con melanoma maligno tratado todavía 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, podría considerarse la donación de órganos para receptores seleccionados.

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

Se han descrito casos de transmisión de melanoma maligno en publicaciones de registros e informes de casos [5, 30, 34, 51, 128, 129]. En la mayoría de los casos publicados sobre transmisión de melanomas, el tumor no se había detectado en el donante [86, 130, 131]. Strauss y Thomas [132] describen 12 casos de melanoma maligno transmitido por el donante a 23 receptores (23/30 receptores, tasa de transmisión del 76 %); 17 de los 23 receptores (74 %) fallecieron de melanoma metastásico. La red OPTN/UNOS comunica datos de 39.455 donantes fallecidos, de los que 1.069 tenían antecedentes de cáncer; en 140 trasplantes se utilizaron

órganos de donantes con antecedentes de melanoma. En contraste con otros datos publicados [5, 34, 130, 132], solo se notificó una transmisión a un receptor pulmonar, que desarrolló un melanoma metastásico. El donante había sido sometido a la resección de un melanoma 32 años antes de la donación del pulmón y no se produjo la transmisión del tumor a los otros cuatro 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 que se describe en este análisis. El informe no descarta el riesgo de transmisión e incide en la importancia de mejorar la recogida de datos, con información sobre el estadio de los melanomas en el donante, lo que 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 una cohorte australiana (2010-2018) se identificaron nueve de 993 donantes con antecedentes de melanoma maligno en la historia clínica: cuatro melanomas *in situ* considerados de riesgo bajo y cinco melanomas invasivos de riesgo alto a inaceptable. Los receptores de órganos de estos donantes fueron 16, sin casos de transmisión (dos receptores con seguimiento insuficiente) [133].

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 [30, 51, 86]. 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 [134].

Alsara y Rafi [135] y Sepsakos et al. [136] 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 EE. UU. 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. Los donantes con melanoma metastásico conocido se excluyen de cualquier donación de tejido ocular [137, 138]. La Eye Bank Association diferencia la donación de tejido vascularizado de la de tejido avascular, restringiendo la donación de tejido vascularizado en donantes con historia de cáncer [139].

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 (p. ej. el trasplante de un órgano con melanoma micrometastásico latente a un receptor inmunodeprimido) puede conllevar un crecimiento metastásico en el receptor [140-142].

En pacientes no trasplantados se han documentado recidivas tardías de pequeños melanomas de <1 mm de espesor [143], 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 pT1aN0M0 (<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 [144, 145], 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 [132], 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 [97]. En el melanoma maligno cutáneo, la supervivencia total a 10 años específica del melanoma para un tumor de espesor <0,6 mm es de hasta el 98 % [146]. En el resto de casos, es esencial obtener todos los datos acerca de la estadificación (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 punto de control 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; el paciente desarrolló enfermedad metastásica generalizada tres meses después, que se trató mediante resección de metástasis cerebral seguida de irradiación craneal e ipilimumab [129]. En el segundo caso, se identificó un melanoma metastásico con la mutación BRAF-V600E en un receptor renal seis meses después del trasplante. Tras realizar nefrectomía, el paciente fue tratado con trametinib y dabrafenib, seguido de nivolumab, con regresión tumoral 14 meses después [147]. El tercer caso fue un melanoma metastásico de transmisión renal (también con la mutación BRAF-V600E) tratado con éxito con vemurafenib seguido de ipilimumab, estando el paciente en remisión completa a los cinco años [131]. También se ha informado de un tratamiento exitoso utilizando inmunoterapia dirigida al donante [148].

#### 4.15. Cáncer de piel no melanoma

##### **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.

Los carcinomas de células basales y 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 solo un riesgo mínimo de transmisión al receptor. No existen casos publicados de transmisión de estos tumores a través del trasplante de órganos.

Se ha descrito [149-151] la detección de queratinocitos del donante en cáncer de piel de receptores de aloinjertos con una larga supervivencia. Aunque estos hallazgos son interesantes desde un punto de vista biológico, no se considera que representen ejemplos de transmisión tumoral a partir del donante y su importancia está por determinar.

En una revisión de trasplantes de piel realizada por Bosma et al. [152] no se encontraron casos de transmisión de carcinoma de células basales o escamosas. Estos autores proponen que la piel no lesionada de donantes con estas afecciones podría utilizarse para trasplante, aunque el uso de tejido lesionado estaría contraindicado.

Por el contrario, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de células Merkel y el sarcoma de piel son tumores cutáneos muy agresivos. Las personas con cualquiera de estos diagnósticos, realizados durante la donación o identificados 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](#).

#### 4.16. Tumores neuroendocrinos

##### ***Tumores neuroendocrinos diagnosticados durante el proceso de donación***

Dado su potencial de metástasis no detectadas, los tumores neuroendocrinos (NET, por sus siglas en inglés) de alto grado y todos los carcinomas neurendocrinos (NEC, por sus siglas en inglés), presentan un riesgo inaceptable para la donación de órganos.

No existe información suficiente para guiar la práctica a seguir en caso de feocromocitomas (FCC) y paragangliomas (PGL). 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 NET de alto grado y cualquier tipo de NEC que hayan sido tratados se consideran de alto riesgo para la donación de órganos.

Los donantes con historia previa (> 5 años) de NET de bajo grado, FCC 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.

Esta sección se refiere al carcinoma neuroendocrino (NEC, por sus siglas en inglés), el tumor neuroendocrino (NET, por sus siglas en inglés), el feocromocitoma (FCC) y el paraganglioma (PGL). En el pulmón, los NET también se denominan tumores carcinoides, carcinoides típicos y carcinoides atípicos (dependiendo del grado). Los NET se dividen en bajo grado (G1-G2) y alto grado (G3). Los NET de alto grado son poco frecuentes y se desarrollan principalmente en el timo, el estómago y el colon. La mayoría de los NET son de bajo grado y se manifiestan en el

pulmón, el aparato genital femenino, el tracto gastrointestinal y el genitourinario.

Los NEC se dividen en dos subtipos: carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (SCNEC, por sus siglas en inglés) y carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC, por sus siglas en inglés). En el pulmón, el SCNEC se denomina carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés), mientras que el término para un carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón es el mismo que en otras localizaciones (LCNEC). La localización es similar para los SCNEC (pulmón, tracto gastrointestinal, aparato genital femenino y tracto genitourinario), mientras que los LCNEC aparecen principalmente en el pulmón. Ambos tipos de neoplasia tienen mal pronóstico y se comportan de forma muy agresiva.

Se ha informado de la transmisión de NEC previamente desconocidos en el donante [121, 123, 125, 153-158]. Todos eran NEC de alto grado (células pequeñas) y dos se asociaron con la producción paraneoplásica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [121, 155]; los tumores se identificaron 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 a los 5 años después de haberse transplantado, habiendo sido controlado por un NEC desde el día 11 postrasplante; el paciente seguía vivo 12 meses más tarde [158]. Se intentó un retrasplante en otros dos receptores hepáticos, pero ambos fallecieron por metástasis extrahepáticas [154, 156]. Cinco receptores renales permanecían vivos después de haberse realizado nefrectomía del injerto y administrado quimioterapia [121, 155] y dos todavía estaban en tratamiento con quimioterapia en el momento de la publicación del informe [123, 153]. 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 de bajo grado tras el trasplante.

La detección de NEC y NET de alto grado (SCNEC y LCNEC) durante la obtención de órganos debe considerarse una contraindicación para la donación de órganos debido a su comportamiento altamente agresivo y su tendencia a causar metástasis a distancia.

El FCC y el PGL son tumores secretores de catecolaminas de la médula adrenal y de zonas extradrenales, respectivamente. Aproximadamente el 10 % de los FCC 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 [159]. 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. No existe un único hallazgo histológico o biomarcador para predecir la enfermedad metastásica. Se han desarrollado diferentes sistemas de puntuación, pero por el momento ninguno ha sido aprobado por la OMS para su uso rutinario [160]. 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. Los niveles elevados de metanefrina en orina o plasma en un potencial donante de órganos con antecedentes de FCC/PGL requieren una evaluación adicional para excluir metástasis.

Los FCC 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 %

[161].

Se ha notificado un único caso de un trasplante renal procedente de un donante con un FCC 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 [162]. 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 transplantado 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 [163].

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

#### **4.17. Cánceres esofágicos, gástricos, intestinales, pancreáticos, hepáticos y biliares**

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

Estos tumores se clasifican como de riesgo inaceptable.

##### ***Cánceres esofágicos, gástricos, intestinales, pancreáticos, hepáticos 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.

Existen pocos datos disponibles para la mayoría de estos tumores. Se han reportado dos trasplantes hepáticos de donantes con carcinoma esofágico confirmado sin transmisión [46], pero no se dispone de información sobre su estadio inicial, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad del donante. 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 [164] en el que la evaluación anterior a la donación de un donante vivo de hígado reveló un cáncer gástrico de células en anillo de sella 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 dichas intervenciones como una buena práctica y/o algo

rutinario.

En 2020 Atreya *et al.* [165] informan sobre la transmisión de un carcinoma gástrico pobremente diferenciado de un varón de 34 años a cuatro receptores (corazón, hígado, riñón izquierdo y riñón derecho-páncreas). El donante no tenía antecedentes de cáncer y no se objetivaron hallazgos que contraindicaran la donación de órganos en una radiografía de tórax y una ecografía abdominal. El receptor del corazón (69 años) murió de cáncer 143 días después del trasplante; el receptor del hígado (54 años) murió de cáncer el día 293. El receptor del riñón izquierdo (63 años) ingresó el día 143 por anorexia, vómitos, dolor y distensión abdominal, diarrea y malestar general. La TC mostró enfermedad metastásica multifocal, confirmada como carcinoma pobremente diferenciado por citología. Comenzó un tratamiento de quimioterapia e inmunoterapia, pero falleció el día 812 por causas inciertas, sin que se realizara autopsia. El receptor del riñón derecho y el páncreas era una mujer de 41 años. El día 195 fue sometida a nefrectomía y pancreatectomía del injerto, confirmándose adenocarcinoma en la muestra patológica. En el día 732 (537 días tras el explante), la paciente no mostraba síntomas de recidiva. 749 días después del trasplante original, recibió un segundo trasplante de riñón de un donante fallecido. Se mantuvo en tratamiento inmunosupresor estándar con prednisona, tacrolimus y micofenolato. Un año después, no presentaba signos de malignidad. El origen en el donante se estableció mediante análisis de STR, mostrando los tumores altos niveles de alelos del donante, y mediante morfología e inmunohistoquímica.

En un programa de cribado de donantes en Italia, se descubrió que el 0,7 % de los donantes tenían adenocarcinomas pancreáticos [49]. Se han descrito dos casos de transmisión de un adenocarcinoma pancreático no detectado en el donante a través de un trasplante renal [166, 167]. En el primer caso, el tumor fue diagnosticado en el donante después de que el riñón fuera transplantado (en tejido suprarrenal extirpado en la cirugía de banco). El receptor desarrolló linfangitis carcinomatosa pulmonar nueve meses después del trasplante y falleció seis meses más tarde [166]. En el segundo caso se produjo la transmisión de un adenocarcinoma de páncreas a dos receptores renales. El cáncer se detectó en el donante durante la autopsia. En un primer momento, los dos receptores renales rechazaron la nefrectomía, pero se diagnosticó un adenocarcinoma en ambos injertos renales 14 meses y casi dos años después, respectivamente, procediéndose a la retirada de la inmunosupresión y la nefrectomía del injerto. Uno de los receptores falleció 3,5 años después del trasplante por otras causas; el otro receptor seguía vivo siete años más tarde [167]. 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 [29]. 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.* [168], un paciente con trasplante renal desarrolló un cáncer transmitido por el donante, que se detectó cuatro 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 metastásico, 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) 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 anormal. 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 transplantado. En ausencia de datos, no se recomienda el trasplante del páncreas con una PanIN conocida.

La neoplasia intraepitelial biliar (BilIN) representa una situación análoga de cambio preneoplásico en los conductos biliares intrahepáticos de mayor tamaño y se clasifica de manera similar [169]. En ausencia de datos, no se recomienda el trasplante de un hígado con BilIN conocida.

Yamacake *et al.* [110] publican la transmisión de un adenocarcinoma intestinal metastático, 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.

#### 4.18. Cáncer orofaríngeo

##### **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.

En 1965 McIntosh *et al.* [170] y Murray *et al.* [2] publican el caso de un carcinoma de seno piriforme que se manifestó en forma de metástasis hepáticas en un receptor renal. No hay más casos de transmisión descritos en la literatura. Existe una publicación de 11 órganos transplantados 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 [30]. Sin embargo, no debe obviarse la agresividad de estos tumores.

#### 4.19. Cáncer de ovario

##### **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, tratamiento y tiempo de supervivencia libre de enfermedad (>5 años), la categoría de riesgo puede disminuir individualmente.

Existe un caso publicado [171] de transmisión de cáncer de ovario a dos receptores renales con enfermedad metastásica fulminante y mortal. La UNOS reporta tres donantes con transmisión posible pero no probada de cáncer de ovario, sin proporcionar más detalles [34]. En un informe más reciente de transmisión de cáncer de ovario, que se manifestó 3 años después de un trasplante renal en un receptor varón, se describe la supervivencia del paciente a los dos años de seguimiento tras la extirpación del aloinjerto y la aplicación de quimioterapia combinada [172].

Nickkholgh *et al.* [173] publican el caso 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.

A partir de los datos de la población donante de España en los años 2013-2018, Mahillo *et al.* [43] informan de una donante con antecedentes de cáncer de ovario. Se evaluó como de riesgo mínimo de transmisión y se transplantaron el hígado y un riñón a dos receptores. En el momento de la publicación, el seguimiento de ambos receptores no había mostrado evidencia de transmisión.

Desai *et al.* [40] describen dos donantes con cistoadenoma mucinoso de ovario tratados 11 y 14 años antes, de los que se transplantaron órganos sin transmisión del cáncer.

#### 4.20. Cáncer pancreático

Ver [sección 4.17](#).

#### 4.21. Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN)

Ver [sección 4.7 y 4.17](#).

#### 4.22. Paraganglioma

Ver [sección 4.16](#).

#### 4.23. Feocromocitoma

Ver [sección 4.16](#).

#### 4.24. Cáncer de próstata

##### **Cáncer de próstata diagnosticado durante el proceso de donación**

Si está disponible la puntuación de Gleason (p. 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  $\leq 6$ ) se consideran de riesgo mínimo. Los tumores intraprostáticos con una puntuación 7 de Gleason se consideran de riesgo bajo a intermedio. Los tumores intraprostáticos 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 3 + 3 que han recibido tratamiento curativo, así como aquellos donantes con cáncer de próstata de muy pequeño tamaño y puntuación Gleason 3 + 3 en vigilancia activa, pueden considerarse de riesgo mínimo de transmisión en cualquier momento después del diagnóstico, con el prerequisito 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 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.

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.* [174] 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.* [175] identifican 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 a los donantes mayores de 50 años [16]. Junto con la determinación de niveles de PSA, el tacto rectal ayuda a evaluar la necesidad de realizar un examen histológico de la próstata:

- a. tacto rectal negativo con PSA <10 ng/mL: no se requiere examen histológico de la próstata;
- b. tacto rectal negativo con valores de PSA >10 ng/mL: el examen histológico es recomendable, pero no obligatorio;
- c. tacto rectal positivo: el examen histológico es obligatorio.

Existe un amplio consenso sobre que la determinación aislada de PSA no tiene un alto valor pronóstico [176]. 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.* [177] reportan que la determinación sistemática de PSA en 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 [178].

En caso de cáncer de próstata confirmado, la escala de Gleason [179] y la correspondiente agrupación de grados según el sistema de la OMS/ISUP [180], 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 de Gleason representa el grado tumoral, determinado mediante la evaluación de los patrones arquitectónicos de crecimiento tumoral presentes. Originalmente, Gleason describió cinco patrones de crecimiento (con subdivisiones), siendo el 1 un tumor bien diferenciado y el 5 el tumor peor diferenciado. Sin embargo, en la práctica actual solo se describen y utilizan los patrones 3, 4 y 5. Para derivar la puntuación de Gleason, el primer

número, que representa el patrón predominante, se añade al segundo número, que es el segundo patrón más predominante (o en el caso de las biopsias, si hay tres patrones presentes, el patrón de mayor número se toma como el segundo número, si no está ya representado en la puntuación). Si solo hay un patrón, simplemente se duplica el número. A continuación, se determina el grupo de grado pronóstico, de 1 a 5, mediante la puntuación de Gleason:

<b>Gleason Grupo 1</b>	Gleason $\leq 6$ (p. ej. 3 + 3, 3 + 2, etc.)
<b>Gleason Grupo 2</b>	Gleason 3 + 4
<b>Gleason Grupo 3</b>	Gleason 4 + 3
<b>Gleason Grupo 4</b>	Gleason 4 + 4, 3 + 5, 5 + 3
<b>Gleason Grupo 5</b>	Gleason 4 + 5, 5 + 4, 5 + 5

A continuación, se describe el riesgo de recidiva en pacientes no trasplantados con cáncer de próstata. 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 [21].

En pacientes no trasplantados cuidadosamente seleccionados, de muy bajo riesgo, con carcinomas de próstata pequeños localizados T1/2 y una puntuación de Gleason 3+3 y pertenecientes al Grupo 1, puede aplicarse un sistema de «vigilancia activa» [181], 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 vigilancia 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 9 (19,1 %) de 47 en el grupo 3 también desarrollaron metástasis o fallecieron por cáncer de próstata durante el seguimiento [182]. Las Directrices de la European Association of Urology (EAU) sobre cáncer de próstata de 2024 ofrecen una visión global basada en la evidencia sobre la posibilidad de recidiva tumoral tras la terapia [181].

La importancia del grupo de Gleason es reconocida en el estudio de Pabisak *et al.* [177], que concluyen que los donantes con tumores confinados a la próstata y puntuaciones de Gleason  $\leq 7$  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 cuatro años con donantes con sospecha de cáncer de próstata, en los que valoraban la glándula completa con biopsias por congelación [183]. Los donantes fueron clasificados inicialmente en tres categorías según el riesgo de transmisión tumoral:

- sin cáncer de próstata o con cáncer intraprostático Gleason  $\leq 6$ : riesgo estándar;

- tumor intraprostático con una puntuación Gleason de 7: riesgo no estándar;
- cáncer extraprostático pT3a/b o nódulos linfáticos y/o metástasis a distancia: 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 Italia publicado en 2019, que abarcaba el período 2006-2015, describe 112 (26,5 %) donantes con cáncer de próstata de 422 donantes con cáncer [49]. 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.* [184] 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.* [185] 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 bajo grado de Gleason, 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 [186] y otro en un trasplantado hepático en 2019 [187]. En el caso del trasplante cardíaco [58], se observó que el donante tenía un adenocarcinoma de próstata con extensión linfática y a glándula suprarrenal, pero solo después de que se hubiera extraído el corazón y se hubiera explantado el corazón en el receptor. Este caso se menciona en varios informes de registro [4, 29, 37]. En el segundo caso, se detectaron tres lesiones nodulares en un aloinjerto hepático dos meses después del trasplante [187]. 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. El origen de las metástasis del cáncer de próstata en el donante se confirmó mediante pruebas moleculares tras realizar una hemihepatectomía del injerto tres años más tarde. Poco después, se identificaron metástasis en los ganglios linfáticos periesofágicos.

#### 4.25. Carcinoma de células renales

##### **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 prerequisito 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 8.<sup>a</sup> 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 8.<sup>a</sup> ed.) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman I/II) se considera de riesgo bajo;
- CCR > 4 - 7cm (estadio T1b AJCC 8.<sup>a</sup> ed.) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman I/II) se considera de riesgo intermedio;
- CCR > 7 cm (estadio T2 AJCC 8.<sup>a</sup> ed.) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman I/II) se considera de riesgo alto;
- CCR con extensión más allá del riñón (estadios T3/T4 AJCC 8.<sup>a</sup> ed.) se considera una contraindicación para el trasplante;
- Todo CCR con grado 3/4 de la OMS/ISUP (grado Fuhrman III/IV) se considera de alto riesgo de transmisión;
- Los riñones contralaterales y otros órganos no afectados por el carcinoma presentan un riesgo mínimo 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 rhabdoides en la histología es una contraindicación para la utilización de cualquier órgano de ese donante.

En todos los casos se recomienda realizar vigilancia y seguimiento.

##### ***CCR en la historia del donante***

El riesgo de transmisión de un CCR tratado depende del tipo histológico del tumor [188] 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.

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

- a. Trasplante inadvertido de riñones con CCR no identificado en el momento de la intervención.
- b. Resección de un CCR pequeño en el momento de la extracción con posterior trasplante del riñón afectado.

- c. Trasplante del riñón contralateral o de otros órganos procedentes de donantes con CCR aislado.
- d. 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 en los que el CCR se extirpaba ampliamente antes de su implante, 14 en los que se utilizó el riñón contralateral y 17 en los que 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 debido a otras complicaciones (8 CCR, 1 tumor urotelial) o ante el 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.* [8] 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.* [102] identifican 20 casos de transmisión de CCR. La mediana de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de cáncer fue de 10,5 meses, con una supervivencia a cinco años superior al 70 %. 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  $\leq 7$  cm (pT1a) en personas no transplantadas [189], con tasas de supervivencia específica de cáncer comparables a la nefrectomía radical [190]. 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 resultados adecuados con la extirpación de CCR de pequeño tamaño (pT1a,  $\leq 4$  cm), solitarios y bien diferenciados (Fuhrman grado I-II) en el momento de la extracción, seguida del trasplante del riñón tratado [3, 7-9]. En una revisión sistemática reciente de este tipo de casos, Hevia *et al.* [191] reportan 88 riñones con CCR resecados 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.* [192] 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.* [191]. 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.* [193] 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 resecó antes del trasplante, cinco se identificaron en donantes vivos, la mayoría eran Fuhrman I o II (con un caso grado III) y todos eran ≤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 tumoral.

Tras una revisión de la literatura en 2011, la OPTN/DTAC [7] concluye que los CCR solitarios, bien diferenciados (Fuhrman grado I o II), de menos de 1 cm y completamente resecados 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 [194] y otros como parte de una nefrectomía para el tratamiento del cáncer [195, 196]. La donación renal después de una nefrectomía terapéutica en tales circunstancias plantea algunas cuestiones éticas [197]; de hecho, las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan ofrecer la nefrectomía parcial como tratamiento para pacientes con CCR pequeños que son compatibles con este enfoque [198].

#### *4.25.3. Trasplante del riñón contralateral o de otros órganos procedentes de donantes con CCR aislado*

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.* [199] muestran que la supervivencia sin recidiva a 5 años de un paciente con un tumor pT1a (<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 transplantó 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 [193].

Serralta *et al.* [200] y Carver *et al.* [201] informan sobre cinco donantes con CCR, de los cuales fueron trasplantados cinco hígados y un riñón contralateral, sin recidiva tras una mediana de seguimiento de 55 meses (rango 14 a 68).

En el Registro de la ONT (datos 1990-2006), no se detectó ninguna transmisión tumoral en 56 receptores transplantados con injertos de 47 donantes 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, realizándose nefrectomía del injerto, sin observar enfermedad maligna sintomática [6].

El proyecto 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 transplantaron 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.* [202] y Sack *et al.* [203] notifican sendos casos de transmisión de un CCR identificado en el donante durante la extracción cuando ya se estaba transplantando 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 el grado del tumor renal en estos casos.

Barrou *et al.* [204] describen la transmisión de un CCR al receptor cardíaco 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 cuatro meses más tarde por infiltración tumoral y el receptor cardíaco falleció siete 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.* [192] revisan la evolución de 21 riñones contralaterales sanos de donantes con CCR. Excepto el caso de transmisión reportado por Barrou *et al.* [204] descrito previamente, no se reportaron transmisiones. Buell *et al.* [37] informan de dos CCR del donante metastásicos en el momento de la obtención de los órganos (detectados después del trasplante de órganos) que se trasmitieron 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 transplantaron 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 a los 5 años y la recidiva generalmente ocurre en los dos primeros años [205].

#### 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 (p. 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 indicar el tamaño de la lesión resecada (si solo se toma una biopsia, el cirujano debe informar sobre 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 de un carcinoma 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 [206, 207] 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 [208, 209].

De acuerdo con la clasificación de 2022 de la OMS/ISUP de los tumores genitourinarios, los CCR de células claras son el tipo esporádico más frecuente en adultos (60-75 %) y los CCR papilares y cromófobos son los siguientes en frecuencia (13-20 % y 5-7 %, respectivamente). El CCR de células claras es el de peor pronóstico. Los CCR papilares son los más propensos a ser múltiples y bilaterales. Las neoplasias renales papilares de bajo grado y de tamaño igual o menor de 1,5 cm deben considerarse adenomas papilares benignos por definición [210], 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 [211]. 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.

#### 4.25.6. 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 [207]. En cortes por congelación o en parafina rápida, lo más probable es que se diagnostiquen como «neoplasias oncocíticas de células renales». Esto incluye una serie de neoplasias: oncocitomas benignos, tumores híbridos, CCR cromófobos y varias entidades descritas más recientemente [210]. No es posible diagnosticar con seguridad un oncocitoma benigno sin inmunohistoquímica, pero puede ser posible diagnosticar un CCR cromófobo solo a

partir de la morfología en una muestra congelada. En general, se considera que los tumores categorizados como «neoplasia renal oncocítica» que parecen de bajo grado, pero son difíciles de clasificar pueden mostrar un comportamiento indolente.

#### *4.25.7. CCR sarcomatoide y rabdoide*

Llamas *et al.* [212] 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 [207]. Los tumores sarcomatoides puros son poco frecuentes y se incluyen en la categoría «no clasificada» de CCR de la clasificación de la OMS de 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 [207]. La presencia de características rabdoides o sarcomatoides en una biopsia durante la extracción contraindicaría el uso de órganos de dichos donantes.

### **4.26. Sarcoma**

#### ***Sarcoma diagnosticado durante el proceso de donación***

Debido a su comportamiento altamente agresivo, el sarcoma se considera de riesgo inaceptable para la donación de órganos en cualquier estadio de la enfermedad.

#### ***Sarcoma en la historia del donante***

Debido a su comportamiento altamente agresivo, el sarcoma se considera mayoritariamente de riesgo inaceptable 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 alto riesgo de transmisión.

A pesar de la ingente variedad de sarcomas, la orientación que puede proporcionarse para la mayoría de los casos (con pocas excepciones, p. 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 transplantectomía precoz [37, 213, 214], pero lo más habitual es que la transmisión de este tumor sea letal [6, 215, 216]. Por esta razón, el sarcoma o la historia de sarcoma se consideran en la actualidad una contraindicación para la donación de órganos o tejidos.

#### **4.27. Carcinoma de células escamosas de la piel**

Ver [sección 4.15](#).

#### 4.28. Cáncer testicular

##### **Tumor testicular diagnosticado durante el proceso de donación**

El cáncer testicular diagnosticado en el momento de la extracción se considera una contraindicación absoluta para 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, y sin recidiva, se relacione con un riesgo mínimo de transmisión.

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.

En el informe del registro de la UNOS correspondiente al período 1994 a 1996 [27, 28] 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 [30]. 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.* [217] reportan un caso de tumor testicular de células germinales mixto no seminomatoso 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 transplantados 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 [218]. Los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) y  $\beta$ 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. La recidiva tardía ( $>5$  años) es rara, se produce en el 1 % de los casos y suele darse en pacientes con tumores testiculares de células germinales no seminomatosos, con alrededor del 50 % de las recidivas en el retroperitoneo [219].

#### 4.29. Cáncer de tiroides

##### **Cáncer de tiroides diagnosticado durante el proceso de donación**

El carcinoma solitario de tiroides de tipo papilar < 1 cm se considera de riesgo mínimo y el de 1 – 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 del 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.

Aunque ha mejorado el nivel de conocimiento sobre la genética y el pronóstico del cáncer de tiroides diferenciado (cáncer folicular y papilar) [220, 221], sigue sin estar clara su relevancia en el ámbito del trasplante.

Los nódulos tiroideos son muy frecuentes y el cáncer de tiroides es actualmente el quinto cáncer más diagnosticado en mujeres en EE. UU. [222]. El pronóstico del carcinoma de tiroides está estrechamente relacionado con el estadio, el grado, la presencia de invasión linfática y sanguínea, algunas variantes histológicas (muy raras) y la edad (más o menos de 55 años).

De acuerdo con la 5<sup>a</sup> edición de la OMS [223], los carcinomas tiroideos pueden clasificarse en formas papilares y foliculares diferenciadas y formas no diferenciadas, carcinomas de alto grado de origen folicular y carcinomas anaplásicos. Los carcinomas papilares tienden a metastatizar predominantemente por vía linfática y los carcinomas foliculares por vía sanguínea; los carcinomas anaplásicos de alto grado son muy agresivos y presentan un mal pronóstico.

Un histotipo particular es el carcinoma medular, que se desarrolla en las células C parafoliculares productoras de calcitonina y puede presentarse de forma hereditaria o esporádica. Cuando se presenta como un nódulo palpable, se correlaciona con la presencia de metástasis linfáticas (50-70 %) y metástasis a distancia (10-15 %) [223].

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 comporta de manera más agresiva y probablemente contraindica 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, solo en dos casos existía un cáncer de tiroides y ninguno de los dos se convirtió en donante de órganos eficaz [17]. En un estudio italiano de seguimiento, cinco de 7.608 (0,07 %) potenciales donantes fueron excluidos debido a la detección de un cáncer de tiroides [47].

Penn [4] describe el único caso probado de transmisión de cáncer de tiroides, estando el tumor confinado al riñón transplantado 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 los informes de 2011 y 2013 de la OPTN sobre posibles casos de transmisión tumoral, se citan 13 donantes con posible transmisión, pero no confirmada, de cáncer de tiroides [5]. Por el contrario, Fiaschetti *et al.* [48] informan 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.* [224] 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 de 2019 que abarcaba el período 2006-2015, se observan 28 donantes con cáncer de tiroides, sin evidencia de transmisión [49].

Las recomendaciones de Nalesnik *et al.* y SaBTO [7, 12] se basan en el conocimiento del comportamiento del cáncer de tiroides diferenciado por apariencia histológica (folicular vs. papilar), tamaño y grado.

#### 4.30. Carcinoma urotelial

##### **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 del donante**

Debe haberse realizado un seguimiento estricto tras el diagnóstico inicial, puesto que estos tumores pueden ser multicéntricos y tienden a recidivar y progresar, siendo necesarias las cistoscopias repetidas y la resección transuretral de tumores vesicales (TUR-B), además del reestadiaje. El trasplante renal podría conllevar un incremento de riesgo de transmisión, pero esto aún no ha sido documentado en la literatura médica.

Después de un intervalo libre de enfermedad de más 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 uroeliales no invasivos del músculo, el cáncer urotelial *in situ* (pTis) y el carcinoma urotelial papilar intraepitelial (pTa/G1-2) (ver AJCC, 8.<sup>a</sup> edición [21]) se consideran de riesgo mínimo para trasplantes no renales. Los trasplantes renales de estos donantes deben considerarse como de un riesgo más alto de transmisión debido al frecuente carácter multifocal de los cánceres de células de transición y al mayor riesgo de cáncer en la pelvis renal.

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.* [225] documentan una obstrucción ureteral como primer síntoma en su receptor. Otro paciente, mencionado por Ferreira *et al.* [226], 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.* [227] describen en otra publicación que el receptor del hígado del mismo donante necesitó ser retrasplantado por metástasis de 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.* [228] 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 [229].

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

Mannami *et al.* [230] 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 resecados durante la cirugía de banco antes del implante, confirmando márgenes negativos en una biopsia definitiva. 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 señala que dos receptores adicionales habían fallecido por causas no relacionadas con el cáncer y la supervivencia del injerto a 10 años fue del 50 % [231]. 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 [232].

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 [233].

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

#### 4.31. Cáncer de útero y de cérvix

##### **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 de 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.

Con excepción de la displasia cervical/carcinoma *in situ*, que no se asocia a transmisión tumoral [51], no hay datos en la literatura especializada respecto a la transmisión del cáncer de útero y de cérvix a través del trasplante.

A partir de los datos de la población donante de España en los años 2013-2018, Mahillo *et al.* [43] informan de siete donantes con cáncer de útero y ocho donantes con cáncer de cérvix, todos ellos conocidos antes de la donación por los antecedentes de la donante. Todos los cánceres de útero se evaluaron como de bajo riesgo de transmisión y los cánceres de cérvix se clasificaron como de bajo riesgo de transmisión en cinco casos. Los tres casos restantes de cáncer de cérvix fueron carcinomas *in situ*, con un riesgo de transmisión mínimo (confirmado por los autores previa solicitud). Un total de 40 receptores recibieron estos órganos (27 riñones, nueve hígados y cuatro órganos torácicos), sin que se notificara ninguna transmisión en el momento de la publicación (34 informes de seguimiento disponibles).

El carcinoma *in situ* de cérvix 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 denominan 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.

### 5. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Las neoplasias hematológicas 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.

## 5.1. Neoplasias linfoides: leucemia, linfoma, gammaglobulinas monoclonales

### ***Leucemia, linfoma y plasmocitoma diagnosticados durante el proceso de donación***

Estos procesos 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 definido libre de enfermedad >10 años y tras una valoración riesgo/beneficio.

Se han comunicado casos de transmisión inadvertida de linfomas a través del trasplante [234, 235]. En una revisión sistemática sobre cáncer transmitido a partir del donante a receptores renales, Eccher *et al.* [103] concluyen que el linfoma es uno de los cánceres transmitidos más frecuentes (20,5 % de los casos notificados). En raras ocasiones, un linfoma linfoblástico de células T, no sospechado en el donante, se ha manifestado como una leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) en el receptor [236].

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.

### **5.1.1. Gammaglobulinas monoclonales**

#### ***Gammaglobulina monoclonal de significado incierto (MGUS) en la historia del donante***

Se puede considerar la posibilidad de 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<sup>13</sup>.

Dado el envejecimiento progresivo de la población donante, han de considerarse también las gammaglobulinas monoclonales de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés) [237]. En

<sup>13</sup> Para aquellos casos diagnosticados hace < 5 años se recomienda valoración individualizada y, si es posible, por un hematólogo.

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 ( $\kappa/\lambda$ ) y proteinuria de cadena ligera. El análisis electroforético es útil en casos sospechosos [237]. 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 receptores de órganos a través de linfocitos pasajeros/células plasmáticas [238, 239]. 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 [240].

Sosin *et al.* [241] informan de un plasmocitoma peritoneal relacionado con el donante tres años después del trasplante en el receptor hepático, que mostraba un origen químérico en el donante y el receptor. No hay más información disponible en la literatura sobre plasmocitomas en donantes de órganos.

El mieloma múltiple como enfermedad linfoproliferativa postrasplante (MM-PTLD) se ha descrito en solo el 0,24 % de los receptores de trasplante renal, con un número significativo de casos asociados a la presencia del virus de Epstein-Barr (VEB o HHV4) [242]. Por el contrario, se ha informado sobre el desarrollo de mieloma múltiple de origen en el donante, sin aumento de la carga viral del VEB, un año después del trasplante renal, lo que indica que las células del donante con potencial iniciador de mieloma múltiple pueden transmitirse al receptor a través de los injertos renales [243]. Los casos notificados indican que las características clínicas y patológicas del mieloma múltiple tras un trasplante de órganos siguen siendo similares a las del mieloma múltiple convencional [244].

## 5.2. Neoplasias mieloideas: leucemia mieloide, síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas

### ***Neoplasias mieloproliferativas diagnosticadas durante el proceso de donación***

Dada la escasa literatura disponible sobre las neoplasias mieloproliferativas (NMP) y la donación de órganos, los órganos procedentes de estos donantes solo deben aceptarse con la máxima precaución y tras 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, p. ej. trombo-/eritro-/leucocitosis extensa, debería ser evaluado para detectar oncogenes específicos en sangre y médula ósea (células CD34<sup>+</sup>, 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 solo 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/hepatomegalia 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 en casos con diagnóstico confirmado desde hace años y buena respuesta al tratamiento. La mielofibrosis primaria (MFP) parece presentar mayor riesgo de transmisión, dada la mayor proporción de blastos circulantes.

A diferencia de las neoplasias linfoides, las neoplasias mieloideas que aparecen tras un trasplante de órgano son poco frecuentes. Un análisis retrospectivo de 23 casos de neoplasia mieloide publicado por Wu *et al.* [245] incluía la leucemia mieloide aguda (LMA) en 11 casos, el síndrome mielodisplásico (SMD) en cinco, la leucemia mieloide crónica (LMC) en cuatro y otras neoplasias mieloproliferativas (NMP) en dos casos. El período de latencia desde el trasplante hasta el diagnóstico osciló entre 8 y 384 meses, con una mediana de 56 meses. Los datos clínicos sugieren que el desarrollo de la neoplasia mieloide puede verse acelerado por el propio trasplante o por el tratamiento inmunosupresor.

La transmisión de LMA a través del trasplante de órganos es extremadamente rara y puede presentarse como una enfermedad extramedular (sarcoma mieloide o sarcoma promielocítico) con afectación del aloinjerto [246]. La evaluación preoperatoria del donante no suele mostrar ninguna anomalía, lo que dificulta la detección precoz de la enfermedad.

Las NMP [247, 248] 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 NMP mencionadas a continuación, las células madre clonogénicas producen un número elevado de células sanguíneas en sangre periférica, que pueden causar complicaciones (p. ej. tromboembólicas o hemorrágicas):

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

En la cuarta enfermedad del grupo, las células madre clonogénicas producen una fibrosis de la médula ósea con la consecuente disminución en la producción de células sanguíneas:

- iv. 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 LMA (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 [244]. 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).

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 [245]. 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. El período de latencia osciló entre 8 y 160 meses, con una mediana de 32 meses. Los pacientes presentaban leucocitosis y/o trombocitosis, lo que condujo a un examen de la médula ósea y al posterior diagnóstico. La supervivencia de los pacientes con NMP tras un trasplante de órgano parece ser comparable a la de la enfermedad *de novo*, aunque la evidencia aún es limitada.

## 6. TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En determinadas circunstancias, puede ser posible utilizar los órganos de donantes con tumores del SNC sin confirmación histológica antes de la extracción, en las siguientes situaciones<sup>14</sup>:

- la radiología es característica de un tumor cerebral primario (previa revisión por un neurorradiólogo);
- se descarta razonablemente que la lesión sea una metástasis de otra localización;
- no hay pruebas de que la lesión sea un linfoma cerebral primario.

<sup>14</sup> En España, en caso de lesiones intracraneales ocupantes de espacio en las que no sea posible disponer de 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 del SNC de bajo grado sin otros factores de riesgo asociados, se recomienda seguir adelante con el proceso de donación tras una evaluación individualizada del riesgo-beneficio. Se dejará a criterio de los equipos de coordinación y de trasplante implicados la realización de examen histopatológico posterior a la donación y el trasplante, en función de la mencionada evaluación riesgo-beneficio.

Los tumores malignos primarios del SNC representan hasta un 2 % de las causas de muerte de los donantes de órganos [41, 249, 250]. Aunque son raras, se han descrito metástasis extraneurales de tumores del SNC, siendo las localizaciones más comunes los ganglios linfáticos cervicales, el hueso, los pulmones, la pleura, el hígado y los ganglios linfáticos de las cavidades intratorácica e intraabdominal [251, 252]. 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 [253]:

1. tipos histológicos y moleculares específicos y grado de malignidad;
2. antecedentes de craneotomía o cirugía estereotáctica;
3. derivaciones ventriculosistémicas o ventriculoperitoneales;
4. antecedentes de quimioterapia o radioterapia;
5. duración de la enfermedad y supervivencia después del tratamiento quirúrgico.

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 (varios grados de astrocitoma, ependimoma y oligodendrogioma), 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 oligodendrogioma (5,3 %) [251].

La cirugía o quimioterapia previas no son un requisito previo para la diseminación, y existen ejemplos de diseminación espontánea a los ganglios linfáticos craneales y cervicales, incluso de metástasis a distancia [254]. 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 [254].

La derivación sistémica de líquido cefalorraquídeo mediante derivación ventricular es común en el tratamiento de algunos tumores del SNC —en particular, los tumores de la fosa craneal posterior, como el meduloblastoma en niños—, pero la diseminación a través de derivaciones es infrecuente [253] y cuando se ha descrito diseminación extracraneal, menos del 1 % de los casos estaban asociados a derivaciones.

### 6.1. Clasificación de los tumores del sistema nervioso central

La clasificación de los tumores cerebrales de la OMS se publicó originalmente en 1979 y se revisó en 1993, 2000, 2007 y 2016. La última revisión incluía cambios que reflejaban el uso creciente de la caracterización molecular y la asociación de diferentes genotipos moleculares con el pronóstico. En 2021 se publicó una quinta revisión en la que se cambiaron, modificaron o abandonaron varios nombres de tumores tradicionales [22, 23]. Además, a diferencia de los cánceres que no afectan al SNC, en los que el estadiaje se basa en la extensión de la diseminación, en los tumores cerebrales la ausencia de diseminación extracraneal significa que es el grado de los tumores cerebrales el que dicta el pronóstico. Esta clasificación se basa ahora en mayor medida tanto en el fenotipo histológico como en el genotipo molecular ([Tabla 5](#)).

Tabla 5 Clasificación de 2021 de la OMS de tumores comunes del SNC [22, 23].

Categoría del tumor	Grado del SNC de la OMS			
	1	2	3	4
<b>Gliomas, tumores glioneuronales y neuronales</b>				
Gliomas de tipo difuso en adultos				
Astrocitoma, IDH-mutado		x	x	x
Oligodendrogioma, IDH-mutado y 1p/19q-codeletado		x	x	
Glioblastoma, IDH-salvaje				x
Gliomas difusos de tipo pediátrico (poco frecuentes)				
Glioma difuso de la línea media, H3 K27-alterado				x
Glioma difuso hemisférico, H3 G34-mutado				x
Otros gliomas/tumores glioneuronales y neuronales				
Astrocitoma pilocítico			x	
Ependimoma				
Ependimoma supratentorial	x	x		
Ependimoma de la fosa posterior	x	x		
Ependimoma espinal	x	x		
Ependimoma mixopapilar			x	
Subependimoma			x	
<b>Tumores de los plexos coroideos</b>				
Papiloma del plexo coroideo		x		
Papiloma atípico del plexo coroideo		x		
Carcinoma del plexo coroideo			x	
<b>Tumores embrionarios</b>				
Meduloblastoma (definido molecular o histológicamente)			x	
Otros tumores embrionarios del SNC			x	
Tumor teratoide/rabdoide atípico			x	
Tumor neuroepitelial cribiforme			x	
<b>Tumores pineales</b>				
Pineocitoma			x	
Tumor parenquimatoso pineal de diferenciación indeterminada	x	x		
Pineoblastoma				x
Tumor papilar de la región pineal	x	x		
<b>Tumores de los nervios craneales y paraespinales</b>				
Schwannoma	x			

Neurofibroma	x		
Perineurioma	x		
Tumor maligno de la vaina nerviosa melanótico	x	x	x
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico	x	x	x
<b>Meningiomas</b>			
Varios subtipos diferentes	x	x	x
<b>Tumores mesenquimales, no meningoteliales</b>			
Tumor fibroso solitario	x	x	x
Hemangioblastoma	x		
<b>Tumores melanocíticos</b>			
Tumores melanocíticos menígeos difusos (melanocitosis y melanomatosis)			
Tumores melanocíticos menígeos circunscritos (melanocitoma y melanoma)			
<b>Tumores de células germinales</b>			
Germinoma			
<b>Tumores de la región selar</b>			
Craneofaringioma adamantinomatoso	x		
Craneofaringioma papilar	x		
Pituicitoma	x		
Tumor neuroendocrino hipofisario (PitNET, anteriormente conocido como adenoma hipofisario)	x		
Tumor de células granulares	x		

Las consecuencias más importantes de la nueva clasificación están relacionadas con el tratamiento de cánceres individuales y la predicción del pronóstico [255]. Aunque la literatura histórica sobre la diseminación de los tumores del SNC puede utilizar una nomenclatura diferente, sigue siendo un hecho que los cánceres que se ven ahora son los mismos que se veían históricamente, aunque con nombres diferentes, y que los eventos de transmisión eran poco comunes.

Los principales cambios en la clasificación de los tumores cerebrales —que se indican principalmente para ayudar al lector cuando se remita a la literatura histórica—, son los siguientes:

- 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. Para facilitar la lectura, en esta sección se hará referencia a los tumores con la abreviatura «grado de la OMS» en lugar de «grado del SNC de la OMS». En ocasiones, el SNC se califica con el número cinco (es decir, SNC5) para hacer referencia a la quinta revisión (2021).
- El término «anaplásico» ya no se utiliza para describir los tumores grado 3 del SNC de la OMS, como el astrocitoma anaplásico; ahora se denominan simplemente

astrocitomas grado 3 del SNC de la OMS.

- c. 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.
- d. La clasificación de la OMS de 2021 agrupa los tumores de una manera ligeramente diferente a las clasificaciones anteriores.
- e. La caracterización molecular puede dar lugar a la definición de nuevos subtipos de tumores. Por ejemplo, los meningiomas ahora se consideran un solo tipo de tumor con 15 subtipos según su caracterización molecular [256]. El conocimiento de los subtipos influirá a menudo en los regímenes de tratamiento.

La ampliación de la caracterización molecular, que dio lugar a esta revisión temprana de la clasificación de la OMS de 2016, va a seguir avanzando. Independientemente de las revisiones de la OMS, en el momento actual existe un consorcio de expertos (cIMPACT) que informa sobre los enfoques moleculares y prácticos de la taxonomía de los tumores del SNC y publica cambios incrementales en la clasificación a medida que se identifican nuevos genotipos tumorales con importancia pronóstica y/o terapéutica.

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

Los grados del SNC de la OMS predicen la biología natural del tumor sin tratamiento. La caracterización molecular ha permitido desarrollar paulatinamente nuevos tratamientos a los que pueden responder incluso los tumores de mayor grado. Las características principales de los tumores del SNC según los grados de la OMS son las siguientes:

- El grado 1 de la OMS se refiere a lesiones con un bajo potencial proliferativo y posibilidad de curación solo mediante resección quirúrgica.
- Las neoplasias designadas como grado 2 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; por ejemplo, un astrocitoma difuso isocitrato deshidrogenasa (IDH)-mutado grado 2 puede transformarse en un astrocitoma IDH-mutado grado 3. Con el tiempo, el oligodendroglionoma IDH-mutado grado 2 sufre una transformación similar y se convierte en un tumor grado 3.
- El grado 3 de la OMS generalmente se reserva para lesiones con evidencia histológica de malignidad, incluyendo atipia nuclear e intensa actividad mitótica.
- El grado 4 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 en ausencia de terapia adyuvante.

## 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, 31, 37, 257-271]. 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 existía ningún otro factor de riesgo, salvo el alto grado del tumor [272].

Los informes de registros que describen todos los donantes identificados con tumores del SNC y que tienen un buen seguimiento de los receptores han descrito un bajo riesgo de transmisión de la enfermedad. En la **Tabla 6** se resumen los informes de esos registros, de los que se desprende que solo se ha notificado transmisión en uno de más de 128 donantes con tumores del SNC grado 4 de la OMS, que afectó a los tres receptores de sus órganos; los otros >472 receptores de órganos procedentes de >127 donantes no presentaron ningún evento de transmisión.

En contraste con los estudios de la **Tabla 6** que informan de un bajo riesgo de transmisión, el IPITTR publica datos que sugieren que el riesgo de transmisión de tumores primarios del SNC es alto [38], pero son datos indudablemente sesgados por tener un denominador inadecuado.

**Tabla 6 Datos de registros sobre cáncer transmitido por el donante a receptores de órganos transplantados a partir de donantes diagnosticados de tumores grado 4 del SNC**

País (periodo analizado), autores, año	Todos los tumores del SNC y tumores de grado 4 del donante		Evolución
<b>Australia y Nueva Zelanda (1989-1996)</b>	Número total de tumores del SNC	28 donantes	96 receptores; sin transmisión
<b>Chui <i>et al.</i> 1999 [273]</b>	Tumores de grado 4	4 glioblastomas, 5 meduloblastomas	Número de receptores desconocido
<b>República Checa (1986-1998)</b>	Número total de tumores del SNC	41 donantes	89 receptores; sin transmisión
<b>Pokorna y Vitko 2001 [274]</b>	Tumores de grado 4	9 glioblastomas, 2 meduloblastomas	27 órganos transplantados
<b>EE. UU. (1992-1999)</b>	Número total de tumores del SNC	397 donantes	1220 receptores
<b>Kauffman <i>et al.</i> 2002 [32]</b>	Tumores de grado 4	17 glioblastomas, 2 meduloblastomas	56 órganos transplantados
<b>EE. UU. (2000-2005)</b>	Número total de tumores del SNC	Número de donantes no indicado	642 receptores
<b>Kauffman <i>et al.</i> 2007 [30]</b>	Tumores de grado 4	Número de donantes con tumores de grado 4	175 receptores; una transmisión, a receptor pulmonar, hepático y renal (diseminación ganglionar observada en

		no indicado	la extracción del órgano)
<b>Reino Unido (1985-2001)</b>	Número total de tumores del SNC	177 donantes	448 receptores; sin transmisión
<b>Watson et al. 2010 [41]</b>	Tumores de grado 4	24 glioblastomas 9 meduloblastomas 1 pineoblastoma	68 receptores; sin transmisión
<b>Corea del Sur (2005-2014)</b>	Número total de tumores del SNC	17 donantes	60 receptores; sin transmisión
<b>Lee et al. 2020 [275]</b>	Tumores de grado 4	1 glioblastoma, 1 meduloblastoma 1 tumor mixto de células germinales	10 receptores; sin transmisión
<b>España (2013-2018)</b>	Número total de tumores del SNC	104 donantes	243 receptores con datos de seguimiento: sin transmisión
<b>Mahillo et al. 2022 [43]</b>	Tumores de grado 4	1 glioblastoma	2 receptores; sin transmisión
<b>Reino Unido (2000-2016)</b>	Número total de tumores del SNC	282 donantes	778 receptores
<b>Greenhall et al. 2023 [249]</b>	Tumores de grado 4	54	142 receptores; sin transmisión
<b>Resumen de los informes anteriores*</b>	<b>Número total de tumores del SNC reportados</b>	<b>&gt; 1.023 donantes</b>	<b>&gt; 3.515 receptores</b>
	<b>Número total de tumores de grado 4 del SNC (definición anterior a 2021)</b>	<b>&gt; 128 donantes con grado 4</b>	<b>&gt; 475 receptores</b> <b>Transmisión de 1 donante a 3 receptores</b>

\* Excluye los tumores de donantes y receptores que se solapan en los dos estudios británicos de Watson et al. y Greenhall et al.

### 6.2.1. Datos sobre el tratamiento previo

En algunos informes de los registros se detallan los tratamientos previos del donante, pero históricamente este aspecto ha estado poco documentado. 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 [273].

Un informe del registro del Reino Unido de 2023 objetiva 282 donantes con tumores del SNC, de los cuales 54 eran de grado 4 de la OMS. En concreto, el informe analiza los distintos tratamientos a los que se habían sometido los donantes [249]; el 72 % se había sometido a algún tipo de neurocirugía, incluido un 70 % que se había sometido a una resección del tumor, un 25 % a la inserción de un drenaje ventricular externo, y un 9 % a una derivación interna de líquido

cefalorraquídeo; y un 35 % se había sometido únicamente a una biopsia. No hubo transmisión tumoral a partir de ninguno de estos donantes. De hecho, la única transmisión descrita en el Reino Unido se produjo a partir de una donante que se presentó con un glioblastoma y falleció a los pocos días; el receptor del lóbulo hepático izquierdo desarrolló un glioblastoma transmitido, pero ni el receptor del lóbulo derecho del hígado ni ninguno de los receptores renales se vieron afectados.

La ruptura de la barrera hematoencefálica mediante cirugía suele citarse como razón para no utilizar órganos de un donante con un tumor del SNC. Los tumores de grado 4 que históricamente se definían por su histología habían traspasado, por definición, la barrera hematoencefálica.

#### *6.2.2. Duración de la presencia del tumor antes de la donación*

Un informe previo del registro del Reino Unido de 2010 también aborda el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor del SNC hasta la donación [41]. La serie incluye a 448 receptores de órganos procedentes de 177 donantes con tumores del SNC. El intervalo entre el diagnóstico del tumor en los donantes y su fallecimiento presentaba una gran variación: 119 donantes fueron diagnosticados en los 30 días anteriores al 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 fallecimiento. Ninguno de los 448 receptores desarrolló una neoplasia maligna transmitida por el donante durante un seguimiento mínimo de cinco años.

### **6.3. Estimaciones del riesgo de transmisión de tumores del sistema nervioso central**

En 2011, basándose en la información disponible en el momento de la publicación, el DTAC Malignancy Subcommittee de EE. UU. asignó los tumores del SNC de grados 3 a 4 de la OMS a la categoría de alto riesgo de transmisión ( $>10\%$ ), junto con cualquier tumor del SNC (independientemente del grado) que presentara otros factores de riesgo de transmisión de la enfermedad [54]. El DTAC Malignancy Subcommittee señaló que algunos tumores de grado 4 de la OMS podrían presentar solamente un riesgo intermedio de transmisión y que esta cuestión debía abordarse de forma exhaustiva y basada en la evidencia. Esto es más relevante hoy en día, con los conocimientos adicionales obtenidos tras la caracterización molecular. Su enfoque cuantitativo de las estimaciones de riesgo sugería que las futuras revisiones podrían tener en cuenta datos más recientes y, en algunos casos, revisar a la baja las estimaciones de riesgo. Las estimaciones de riesgo han sido publicadas por SaBTO [12], donde los tumores de grado 4 de la OMS han sido categorizados en el grupo de riesgo intermedio según los datos nacionales.

### **6.4. Clasificación de riesgo de 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.

**Diagnóstico conocido antes de la obtención (incluido el diagnóstico de 4 capas según la clasificación de la OMS):**

- Tumores de grado 1 y 2 de la OMS: riesgo mínimo de transmisión tumoral.
- Tumores de grado 3 y 4 de la OMS: riesgo bajo a intermedio de transmisión tumoral<sup>15</sup>.

Sin embargo, es necesario evaluar caso por caso los factores de riesgo adicionales, como la presencia de shunts ventrículo-peritoneales o ventrículo-auriculares, y la exposición a radiación o quimioterapia. Se recomienda realizar una tomografía computarizada de cuerpo entero, así como el examen de las cavidades torácica y abdominal durante la obtención para detectar lesiones ocupantes de espacio inesperadas, y de los ganglios linfáticos del cuero cabelludo y la región cervical si se ha realizado craneotomía y resección. Debe examinarse histopatológicamente cualquier lesión sospechosa de malignidad.

- Linfoma cerebral primario: riesgo inaceptable de transmisión tumoral.
- Cáncer que no corresponda a un tumor cerebral primario (es decir, metástasis): 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 extracraneal.

---

<sup>15</sup> En España, en caso de proceder con el trasplante de órganos de donantes con neoplasias del SNC de alto grado (grados 3 y 4 de la OMS) debe revisarse previamente de manera pormenorizada toda la información disponible de la historia oncológica del donante, informes de anatomía patológica y pruebas de imagen. Se recomienda contar con una RMN cerebral realizada en los tres meses previos. En las 48 h anteriores a la obtención de los órganos, ha de llevarse a cabo una TC corporal total con contraste (incluyendo el cráneo) para descartar enfermedad fuera del SNC y realizar biopsia urgente de cualquier lesión sospechosa antes del trasplante de órganos.

En ningún caso deben utilizarse órganos de donantes en los que exista sospecha o evidencia de enfermedad extra-axial. Los tumores del SNC grado 3 y 4 de la OMS son considerados por esta guía de riesgo bajo a intermedio, aumentando dicho riesgo con derivaciones VP o VA, resección previa o quimio/radioterapia (si bien algunos autores cuestionan que el riesgo se vea incrementado por estos factores, en particular, por la cirugía y la quimio/radioterapia). Se desaconseja la donación pulmonar, por ser el pulmón el órgano donde es más frecuente que existan metástasis extracraneales. Es recomendable que el donante sea valorado por un panel de expertos que incluya especialistas en oncología y realizar en diferido un estudio histopatológico de aquellos órganos que no vayan a ser utilizados para trasplante con el objetivo de descartar lesiones extra-axiales.

El trasplante ha de realizarse tras una evaluación individualizada del riesgo-beneficio y con el consentimiento informado específico del receptor o de sus representantes legales. Ha de realizarse un seguimiento estrecho de los receptores tras el trasplante, con pruebas de imagen periódicas e implicación del servicio de oncología.

En el momento actual, un centro español (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia) está llevando a cabo un estudio prospectivo sobre el trasplante de órganos de donantes con tumores de alto grado del SNC basado en un protocolo riguroso, cuya hipótesis es que solo la existencia de derivaciones VP o VA incrementa el riesgo para este tipo de tumores y no la resección previa o quimio/radioterapia. Si bien está previsto que otros centros en España se puedan adherir a este estudio, los órganos de estos donantes pueden trasplantarse en cualquier centro de nuestro país, siempre con las premisas especificadas.

## 7. TUMORES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### 7.1. Tumores embrionarios

Todos los tumores embrionarios son de grado 4 de la OMS y aparecen predominantemente en niños y adultos jóvenes. Antes se denominaban tumores neuroectodérmicos primitivos, un término obsoleto con la llegada de la caracterización molecular.

#### 7.1.1. *Meduloblastoma*

El meduloblastoma en niños es el tumor primitivo del SNC que más frecuentemente metastatiza fuera del SNC. El riesgo puede aumentar si previamente se ha realizado una derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial, se ha resecado el tumor o se ha administrado quimio/radioterapia. Los órganos de potenciales donantes con meduloblastoma (grado 4 de la OMS) se consideran de riesgo intermedio o alto de transmisión, dependiendo de las recomendaciones internacionales existentes; esta evaluación del riesgo de transmisión podrá afinarse cuando se disponga de un mayor nivel de evidencia.

Estos órganos deberían ser utilizados exclusivamente en pacientes con riesgo de fallecimiento en lista de espera superior al riesgo de transmisión estimado de transmisión tumoral<sup>16</sup>.

El meduloblastoma (grado 4 de la OMS) es el tumor embrionario 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, y, a menudo causan hidrocefalia que requiere derivaciones. 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,

<sup>16</sup> En España, en caso de proceder con el trasplante de órganos de donantes con neoplasias del SNC de alto grado (grados 3 y 4 de la OMS) debe revisarse previamente de manera y pormenorizada toda la información disponible de la historia oncológica del donante, informes de anatomía patológica y pruebas de imagen. Se recomienda contar con una RMN cerebral realizada en los tres meses previos. En las 48 h anteriores a la obtención de los órganos, ha de llevarse a cabo una TC corporal total con contraste (incluyendo el cráneo) para descartar enfermedad fuera del SNC y realizar biopsia urgente de cualquier lesión sospechosa antes del trasplante de órganos.

En ningún caso deben utilizarse órganos de donantes en los que exista sospecha o evidencia de enfermedad extra-axial. Los tumores del SNC grado 3 y 4 de la OMS son considerados por esta guía de riesgo bajo a intermedio, aumentando dicho riesgo con derivaciones VP o VA, resección previa o quimio/radioterapia (si bien algunos autores cuestionan que el riesgo se vea incrementado por estos factores, en particular, por la cirugía y la quimio/radioterapia). Se desaconseja la donación pulmonar, por ser el pulmón el órgano donde es más frecuente que existan metástasis extracraneales. Es recomendable que el donante sea valorado por un panel de expertos que incluya especialistas en oncología y realizar en diferido un estudio histopatológico de aquellos órganos que no vayan a ser utilizados para trasplante con el objetivo de descartar lesiones extra-axiales.

El trasplante ha de realizarse tras una evaluación individualizada del riesgo-beneficio y con el consentimiento informado específico del receptor o de sus representantes legales. Ha de realizarse un seguimiento estrecho de los receptores tras el trasplante, con pruebas de imagen periódicas e implicación del servicio de oncología.

En el momento actual, un centro español (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia) está llevando a cabo un estudio prospectivo sobre el trasplante de órganos de donantes con tumores de alto grado del SNC basado en un protocolo riguroso, cuya hipótesis es que solo la existencia de derivaciones VP o VA incrementa el riesgo para este tipo de tumores y no la resección previa o quimio/radioterapia. Si bien está previsto que otros centros en España se puedan adherir a este estudio, los órganos de estos donantes pueden trasplantarse en cualquier centro de nuestro país, siempre con las premisas especificadas.

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 [276]. 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 [277]. En una tercera serie, el 3,6 % de niños con meduloblastoma desarrolló metástasis extraneurales [278]. Una serie más reciente informa sobre 14 de 292 (4,8 %) pacientes con meduloblastoma que desarrollan metástasis extracraneales [279]. 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 meduloblastoma a través del trasplante de órganos. Lefrançois *et al.* [266] 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 [38]. Tres de los siete receptores presentaron transmisión tumoral en los 5-7 primeros meses después del trasplante. De estos tres receptores, dos fallecieron por 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.

La clasificación de 2021 de la OMS define varios subtipos de meduloblastoma, todos de grado 4.

## 7.2. Gliomas

En la actualidad, los gliomas difusos se clasifican en tipo adulto y tipo pediátrico. El glioma difuso de tipo adulto comprende solo tres subtipos: astrocitoma IDH-mutado, oligodendroglíoma IDH-mutado y 1p/19q-codeleteado y glioblastoma IDH-salvaje. Además, existen gliomas astrocíticos circunscritos, como el astrocitoma pilocítico.

Los datos históricos sugieren una incidencia de diseminación extracraneal del glioma del 0,4-2,3 %, sobre todo a partir del glioblastoma y predominantemente al pulmón, la pleura, los ganglios linfáticos, el hueso y el hígado [252]. Además de la posibilidad de sesgo en la notificación, se ha cuestionado el diagnóstico histológico. En un amplio estudio nacional en el que se revisó la histología, se confirmó que solo el 59 % de los 258 pacientes que se creía que tenían un ependimoma lo tenían realmente, habiéndose diagnosticado erróneamente otros tumores, desde meningiomas ( $n = 2$ ) a glioblastomas ( $n = 34$ , 13 %) [280].

### 7.2.1. Astrocitomas

El astrocitoma IDH-mutado puede clasificarse histológicamente como grado 2, 3 o 4. El astrocitoma IDH-mutado de grado 4 se denominaba anteriormente glioblastoma, pero este

término se reserva ahora para el glioblastoma de tipo IDH-salvaje de grado 4. Los gliomas difusamente infiltrantes de tipo IDH-mutado son menos agresivos que los gliomas de tipo IDH-salvaje, incluidos los tumores de grado 4 con las características histológicas que anteriormente les habrían valido el nombre de glioblastoma.

### 7.2.2. *Astrocitoma grado 3 y 4, y Glioblastoma (grado 4 de la OMS)*

#### **Evaluación del riesgo de transmisión en casos de donantes con astrocitomas grado 3 y grado 4 y glioblastomas<sup>17</sup>**

Las metástasis extraneurales espontáneas de astrocitomas grado 3 y glioblastomas grado 4 son raras pero se han observado, y parece que ocurren más frecuentemente cuando se asocian con tratamiento quirúrgico previo y / o drenaje ventrículo-peritoneal o quimio/radioterapia.

Los potenciales donantes con astrocitoma grado 3 de la OMS pueden ser aceptados como donantes de órganos. El riesgo de transmisión se considera de bajo a intermedio en ausencia de otros factores de riesgo.

Los potenciales donantes con glioblastoma IDH-salvaje o astrocitoma IDH-mutado se consideran de riesgo intermedio de transmisión, dependiendo de las recomendaciones disponibles a nivel internacional. El nivel de riesgo se irá actualizando a medida que haya mayor evidencia disponible.

El riesgo de transmisión aumenta en todos los casos con intervenciones previas, como la resección tumoral, el drenaje ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial y/o la quimio/radioterapia craneal.

Como se ha mencionado, lo que históricamente se denominaba glioblastoma multiforme se ha dividido ahora en glioblastoma IDH-salvaje de grado 4 y astrocitoma IDH-mutado de grado 4. Al revisar la literatura histórica no es posible determinar a qué tipo de tumor se está haciendo

<sup>17</sup> En España, en caso de proceder con el trasplante de órganos de donantes con neoplasias del SNC de alto grado (grados 3 y 4 de la OMS) debe revisarse previamente de manera pormenorizada toda la información disponible de la historia oncológica del donante, informes de anatomía patológica y pruebas de imagen. Se recomienda contar con una RMN cerebral realizada en los tres meses previos. En las 48 h anteriores a la obtención de los órganos, ha de llevarse a cabo una TC corporal total con contraste (incluyendo el cráneo) para descartar enfermedad fuera del SNC y realizar biopsia urgente de cualquier lesión sospechosa antes del trasplante de órganos.

En ningún caso deben utilizarse órganos de donantes en los que exista sospecha o evidencia de enfermedad extra-axial. Los tumores del SNC grado 3 y 4 de la OMS son considerados por esta guía de riesgo bajo a intermedio, aumentando dicho riesgo con derivaciones VP o VA, resección previa o quimio/radioterapia (si bien algunos autores cuestionan que el riesgo se vea incrementado por estos factores, en particular, por la cirugía y la quimio/radioterapia). Se desaconseja la donación pulmonar, por ser el pulmón el órgano donde es más frecuente que existan metástasis extracraneales. Es recomendable que el donante sea valorado por un panel de expertos que incluya especialistas en oncología y realizar en diferido un estudio histopatológico de aquellos órganos que no vayan a ser utilizados para trasplante con el objetivo de descartar lesiones extra-axiales.

El trasplante ha de realizarse tras una evaluación individualizada del riesgo-beneficio y con el consentimiento informado específico del receptor o de sus representantes legales. Ha de realizarse un seguimiento estrecho de los receptores tras el trasplante, con pruebas de imagen periódicas e implicación del servicio de oncología.

En el momento actual, un centro español (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia) está llevando a cabo un estudio prospectivo sobre el trasplante de órganos de donantes con tumores de alto grado del SNC basado en un protocolo riguroso, cuya hipótesis es que solo la existencia de derivaciones VP o VA incrementa el riesgo para este tipo de tumores y no la resección previa o quimio/radioterapia. Si bien está previsto que otros centros en España se puedan adherir a este estudio, los órganos de estos donantes pueden trasplantarse en cualquier centro de nuestro país, siempre con las premisas especificadas.

referencia, si al glioblastoma IDH-salvaje o al astrocitoma IDH-mutado.

Al menos el 80 % de los gliomas malignos se han definido como glioblastomas, que representan el tipo de tumor primario del SNC biológicamente más agresivo en los adultos. Puede estar localizado en cualquier parte del cerebro, pero normalmente afecta a los hemisferios cerebrales. A diferencia del astrocitoma IDH-mutado, que se vuelve más agresivo con el tiempo y se presenta inicialmente en adultos jóvenes como un tumor de grado 2, el glioblastoma se presenta más a menudo en adultos de más de sesenta 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 se ha administrado radioterapia.

La diseminación de un glioblastoma por el líquido cefalorraquídeo no es infrecuente y generalmente ocurre por invasión o ruptura en la cavidad ventricular. Se han objetivado metástasis extracraneales de astrocitomas de grado 3 (que hoy podrían tipificarse molecularmente como glioblastomas de grado 4) y glioblastomas de grado 4 en ausencia de cirugías previas [251, 264], si bien ocurren con más frecuencia tras una cirugía o derivación ventriculoperitoneal [281]. Cuando se producen metástasis extraneurales de astrocitomas de grado 3 o glioblastomas, éstas se localizan con mayor frecuencia en hueso (especialmente en vértebras), hígado, pulmón y ganglios linfáticos cervicales [282].

Se ha documentado la transmisión de enfermedad neoplásica de donantes con glioblastoma en publicaciones individuales [5, 30, 31, 259, 263, 269]. 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 transplantados de riñón, hígado y pulmón. No se ha publicado ningún caso de transmisión de glioblastoma en receptores de corazón [37, 283].

Fecteau *et al.* [284] 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 IPITTR ha descrito una serie de 25 trasplantes de órganos de 16 donantes con gliomas entre 1970-2002, en los que 14 de los órganos procedían de donantes con factores de riesgo para la transmisión tumoral: cuatro astrocitomas/glioblastomas de grado 3/4 de la OMS, cinco craneotomías previas, cuatro radioterapias previas y cuatro quimioterapias previas [38]. Se produjo un caso de transmisión tumoral 20 meses después del trasplante, en el que el donante presentaba un único factor de riesgo (grado 3/4 de la OMS). De 26 órganos transplantados de 15 donantes con glioma o glioblastoma, ocho se asociaban con un glioblastoma de grado 3/4 de la OMS y 18 con otros gliomas. De estos, 15 tenían algún factor de riesgo (10 craneotomías previas y nueve gliomas de grado 3/4 de la OMS). Se produjeron ocho transmisiones tumorales entre los 2 y los 15 meses después del trasplante.

#### 7.2.3. Gliomas de grado 1 y 2 de la OMS

##### Evaluación del riesgo de gliomas de grado 1 y 2 de la OMS en trasplantes

- Los potenciales donantes con gliomas de grado 1 y 2 de la OMS pueden ser considerados para la donación de órganos con un riesgo mínimo de transmisión.
- Las metástasis extraneurales de gliomas de grado 1 y 2 de la OMS son poco frecuentes y se han asociado con resección y derivaciones ventriculoperitoneales. En ausencia de estos factores de riesgo, el donante puede considerarse de riesgo mínimo. El riesgo puede aumentar con el alcance de las intervenciones realizadas.
- Debe realizarse un examen histológico completo del tumor para poder descartar áreas de transformación en una neoplasia maligna más agresiva. Dado que el astrocitoma IDH-mutado de grado 2 de la OMS tiene tendencia a recidivar con un grado de malignidad histológicamente superior, deben realizarse nuevos exámenes histológicos para reclasificar el tumor si se produce la recidiva.
- Si el tumor coexiste con áreas histológicas de mayor malignidad o es muy invasivo localmente, debe considerarse de alto grado y se asociará a un mayor riesgo de transmisión.

Los gliomas de bajo grado (astrocitomas, oligodendrogiomas y ependimomas) tienen un bajo riesgo de diseminación extracraneal y se considera que presentan un riesgo mínimo de transmisión.

#### *7.2.4. Linfomas cerebrales primarios*

##### **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.

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 [20]. 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 [234]. Los receptores de riñón y páncreas sobrevivieron después de la extirpación de los aloinjertos y recibir quimioterapia, pero el receptor hepático falleció como

consecuencia del tumor a pesar del tratamiento.

## 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 linfotrópico de células T humanas tipo 1 [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) [285]. En poblaciones sin inmunosupresión, especialmente en países en vías de desarrollo, el 15-20 % de todos los cánceres están relacionados con la infección por estos virus oncogénicos [285, 286].

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 (p. ej. VPH si se considera un trasplante uterino).

La [Tabla 7](#) 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 en caso de existir.

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, p. ej. cualquier combinación de virus-BK, virus-JK, VPH, CMV, VEB, 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 [287], lo que tiene implicaciones para las estrategias de detección y de reducción del daño en los receptores.

## 9. DONANTES CON PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL DESARROLLO DE

## TUMORES

Existen diversas condiciones genéticas que predisponen al desarrollo de cáncer ([Tabla 8](#)). 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 7 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	
<b>HHV4 = VEB</b>	ADN bícatenario no integrado en el genoma del huésped; IARC 1	Fases líticas y latentes; en nucleolo celular vía proteínas ARNm 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 VEB, seguimiento clínico	
									Linfoma plasmablastico	H			
									Linfoma de Burkitt	H			
									Linfoma de Hodgkin	H	EBNA3C, LMP1, LMP2 (latencia tipo 2)		
									Linfoma de células T/NK	H	LMP1, LMP2 (latencia tipo 2)		
									Leucemia/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	E	EBNA 1,		

									linfoepitelial (p. ej. estómago, esófago, glándulas salivares, amígdalas, parótida, pulmón, vía biliar intrahepática)		LMP1, LMP2 (latencia tipos 1 y 2)	
<b>HHV8 = KSHV</b>	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	Sexual (MSM), por lo demás, pobemente definida	Linfocitos B, células mononucleares periféricas (BPMC)	Asintomática	Test fiable no disponible en la actualidad	Global 10%; Mediterráneo, África subsahariana, África, norte de China	Leiomiosarcoma	M	EBNA 1	Identificar en riesgo (¿serología?), seguimiento clínico	
								Neoplasia mesenquimal	M			
								Folicular dendrítica	M			
								Sarcoma de Kaposi	M			
<b>VHB</b>	ADN bicatenario circular, integrado en el genoma del huésped (p. ej. ADNccc); IARC 1	En el núcleo celular, ADN y ARN polimerasas virales producen virus, la transcriptasa inversa codifica ADN viral	Sexual, parenteral (vertical), cualquier contacto sanguíneo	Hepatocito	Hepatitis aguda o infección crónica (10 %)	Serología, NAT	Vacunación, tratamiento con antivirales si replicación crónica del virus	Global 5%; África subsahariana, sudeste asiático, pueblo Inuit	E	Pre-S2, eliminar proteínas de mutación, STAT y NF-KB, proteína viral HBx/ estado inflamatorio, estrés oxidativo, desregulación de los microARN,	VHB NAT, tratamiento VHB, seguimiento clínico	

											productos vírales	
<b>VHC</b>	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, resto tratamiento con antivirales de acción directa	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	E2		
								MALT	H	Desconocido o NS3, E7		
								Hepatocarcinoma	E	FNDC38		
<b>HTLV 1</b>	ARN, retrovirus, integrado en el genoma del huésped; IARC 1	La transcriptasa inversa copia ARN en ADN bícatenario > 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 subsahariana, América del Sur, Caribe	Leucemia de células T en adultos	H	Tax HBz	
<b>Merke I MCPy V</b>	ADN bícatenario circular, integrado en el genoma del huésped; IARC 2a	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

<b>HPV</b>	ADN bicatenario , integrado en el genoma del huésped; IARC 1	En núcleo: transcripción por ADN y ARN polimerasa del huésped	Sexual (mucosas 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 /cervix, etc.	Vacunación (4-valente: VPH-6, 11, 16, 18 o 9-valente: VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	Global 15 %; África subsahariana, este de Asia, América del Sur	Carcinoma cervical	E	E6, genotipo 16, 18	Seguimiento clínico
									Piel: carcinoma de células basales y escamosas	E	E7	
									Carcinoma orofaríngeo de células escamosas	E	E7, genotipo 16, 18 y 6, 11	
									Neoplasia escamosa de la superficie ocular	E	E7, muchos aspectos sin resolver	

**Tabla 8** 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)
<b>APC</b>	Poliposis familiar adenomatosa	Colorrectal (100 %); hepatoblastoma; pólipos y cáncer duodenal; tiroides papilar (1-12 %); desmoides; adenomas/carcinomas adrenocorticales (<1 %)
<b>BAP1</b>	Síndrome de predisposición a tumores <i>BAP1</i>	Melanoma; mesotelioma; melanoma uveal; CCR
<b>BRCA1</b>		Mama (50-80 %); ovario (30-50 %); páncreas; colorrectal; próstata
<b>BRCA2</b>		Melanoma; mama (50-80 %); páncreas (3-6 %); próstata (15 % a los 65 años); ovario (10-25 %)
	Complejo de Carney	Mixoma en mama; schwannoma melanocítico psamomatoso maligno; tumores de pituitaria y adrenales benignos
	Triada de Carney	GIST gástrico; leiomioma esofágico; condroma pulmonar; adenoma adrenocortical; paraganglioma
	Síndrome de Carney-Stratakis	GIST gástrico; paraganglioma
<b>CDH1</b>		Mama (55 %, lobular); gástrico (50-80 %); colorrectal
<b>CDKN2A</b>		Melanoma (50-80 %); estómago; pulmón
	Síndrome de Cowden	Melanoma; mama (70-95 %); colorrectal; tiroides folicular; útero; CCR (17-50 %)
<b>DICER1</b>	Síndrome DICER1	PNET cervical; sarcoma botriode; tumor ovárico de células de Sertoli-Leydig; blastoma pleuropulmonar (10-20 %); bocio multinodular; blastoma pituitario; rabdomiosarcoma embrionario; tumor de Wilms
<b>FAP</b>	Poliposis familiar adenomatosa	Colorrectal (100 %); hepatoblastoma; pólipos y cáncer duodenal; tiroides papilar (1-12 %); desmoides
<b>FLCN</b>	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	Quistes pulmonares benignos; oncocitomas y CCR
<b>H19, IGF2, CDKN1C, KCNQ1OT1</b>	Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Tumor de Wilms, hepatoblastoma (~10 %, pediátrico); neoplasias adrenocorticales (<1 %)
<b>HLRCC</b>	Leiomiotasis hereditaria y CCR; síndrome de Reed	Leiomioma de piel; fibromas benignos de útero; CCR deficiente en fumarato hidratasa (10-16 %)
	Hiperparatiroidismo-síndrome de tumor de mandíbula	Carcinoma de paratiroides (10-15 %); tumor de Wilms; quistes renales y hamartomas
<b>JPS</b>	Síndrome de poliposis juvenil	Melanoma (2-9 %); cáncer gástrico (21 %)
<b>MAX</b>		Feocromocitoma; paraganglionoma
<b>MEN1</b>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	Pancreático endocrino (gastrinoma, VIPoma; glucagonoma); carcinoide de pulmón; cáncer adrenocortical (1 %); benigno de

		pituitaria; paratiroides y meningioma
<b>MEN2</b>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	Cáncer medular de tiroides (95-100 %); adenoma de paratiroides; feocromocitoma adrenal (50 %)
<b>MLH1/MSH2</b>	Síndrome de Lynch	Cáncer sebáceos de la piel; colorrectal; gástrico; pancreático; hepatobiliar; intestino delgado; útero y ovario; adrenocortical; SNC; urotelial; leucemia/linfoma
<b>MSH6</b>	Síndrome de Lynch	Como el anterior
<b>MUTYH</b>	Poliposis asociada a MUTYH	Estómago; poliposis/cáncer colorrectal (43-100 %); pólipos y cáncer duodenal (3-4 %)
<b>NF1</b>	Neurofibromatosis tipo 1	Mama (8 % a los 50 años); tumor maligno de vaina del nervio periférico; gliomas cerebrales; leucemia; cáncer adrenocortical (<1 %)
<b>NF2</b>	Neurofibromatosis tipo 2	Fibromas benignos; schwannoma vestibular; meningioma; ependimoma
<b>PALB2</b>		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)
<b>PMS2</b>	Síndrome de Lynch	Cáncer sebáceos de la piel; colorrectal; gástrico; pancreático; hepatobiliar; intestino delgado; útero y ovario; adrenocortical; SNC; urotelial; leucemia/linfoma
<b>PRKAR1A</b>	Complejo de Carney	Mixoma de corazón y otras localizaciones; cánceres de tiroides, colorrectal, hígado, páncreas, ovario, cánceres adrenocorticales; tumores de células de Sertoli y Leydig; schwannoma
<b>PTCH1, PTCH2, SUFU</b>	Cáncer basocelular nevoide (síndrome de Gorlin)	Cáncer basocelular; meduloblastoma en niños
<b>RAD51C</b>	<i>BROVCA3</i>	Mama; ovario (10 %)
<b>RAD51D</b>		Ovario (10 %)
<b>RB1</b>		Melanoma; pulmón; retinoblastoma (90 %); osteosarcoma
<b>SDHA</b>	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad A	Feocromocitoma; paraganglioma
<b>SDHB</b>	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad B	GIST; tiroides; feocromocitoma; paraganglioma; CCR (14 % a los 70 años)
<b>SDHC</b>	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad C	Feocromocitoma; paraganglioma
<b>SDHD</b>	Complejo succinato deshidrogenasa subunidad D	Feocromocitoma (71 % a los 60 años); paraganglioma (29 % a los 60 años); CCR (8 % a los 70 años)
<b>TP53</b>	Síndrome de Li-Fraumeni	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
<b>VHL</b>	Síndrome de Von Hippel-	Tumores neuroendocrinos pancreáticos (5-17 %);

	Lindau	feocromocitoma(10-20 %); hemangioblastoma benigno de retina y hemangioblastoma en cerebro y médula espinal; CCR
--	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 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 transplantado, 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 (p. ej. CCR en el injerto renal diagnosticado ocho años después del trasplante, algunos casos de enfermedad linfoproliferativa postrasplante). En ocasiones, esta distinción puede ser arbitraria (p. ej. CCR que surge dos años después del trasplante). Se debe prestar especial atención a los linfomas postrasplante. Categorizados simplemente como linfomas, pueden incluir tanto tumores linfoides (p. 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 realización de 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 [288] que deben generar la sospecha razonable de una posible transmisión tumoral a partir 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 transplantado 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 (p. 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 transplantado sin enfermedad del SNC;
- f. cáncer sexo-específico (p. ej. coriocarcinoma), que aparece en un paciente del sexo opuesto [171];

- g. cáncer discordante con la edad (p. 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 (p. 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 más de cinco años después del trasplante [163].

Los síntomas y signos clínicos de la transmisión tumoral son heterogéneos y dependen del tipo de tumor y el órgano transplantado. Normalmente, la enfermedad transmitida es identificable en el órgano transplantado, 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 (p. ej. carcinoma hepatocelular), ha de tenerse en cuenta que esas lesiones hepáticas también pueden corresponder a metástasis de un tumor originado en el donante [108]. 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. Se 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](http://www.notifylibrary.org).

## 10.2. Manejo de los receptores de órganos de donantes con tumor

Los receptores deben ser informados y otorgar un consentimiento específico cuando se transplantan órganos procedentes de donantes con historia previa o actual de cáncer. Los pacientes deben ser sometidos a un seguimiento estricto para identificar de manera precoz una eventual transmisión tumoral<sup>18</sup>. Siempre que se investigue una disfunción del injerto, debe considerarse la posibilidad de una transmisión tumoral. 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 un seguimiento excesivo, particularmente cuando se trata de tumores de bajo riesgo de transmisión. Dicho equilibrio cambia cuando se diagnostica una transmisión tumoral en el receptor de otro órgano procedente del mismo donante.

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* [289-291], estando menos definidos sus efectos sobre otros tipos de cáncer [292-294]. En el ensayo internacional prospectivo aleatorizado SiLVER, el

<sup>18</sup> En España, los receptores de órganos de donantes con historia conocida actual o previa de cáncer son incluidos en el **Programa de Donantes de Riesgo No Estándar** de la ONT, lo que conlleva la inclusión de información en el correspondiente registro sobre su evolución. De existir sospecha de transmisión tumoral, debe activarse una **alerta de biovigilancia**.

tratamiento profiláctico con inhibidores de la mTOR no mostró beneficios a largo plazo en términos de recidiva de carcinoma hepatocelular después del trasplante hepático [295].

### 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<sup>19</sup>. Estas acciones son obligatorias en los Estados miembros de la UE, de acuerdo con lo especificado en la Directiva 2010/53/UE [13].

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 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. En ausencia de dicha Autoridad Sanitaria, deberá establecerse un procedimiento alternativo para alertar a los centros receptores implicados.
- b. La Autoridad Sanitaria responsable de coordinar la biovigilancia 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 (p. ej. comité ad hoc o comité permanente de expertos). 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 (p. 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 (según la organización administrativa de cada lugar), no solo 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 y para adoptar medidas preventivas y terapéuticas coordinadas.

### 10.4. Histología tumoral y pruebas genéticas en el donante y el receptor

Cuando se sospecha la existencia de transmisión tumoral por parte de un donante, debe realizarse un examen histopatológico e inmunohistoquímico completo. Si se dispone de ellas, deben solicitarse pruebas genéticas moleculares adicionales. Existen diferentes métodos

<sup>19</sup> 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-notificación-y-gestión-de-reacciones-y-eventos-adversos-en-donación-y-trasplante-de-órganos.pdf>

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) con una muestra de ADN del receptor libre de tumor [153]. 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:

- 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.
- b. 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.
- c. 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 el de riñón y el de páncreas, la retirada de la inmunosupresión seguida de la extracción del órgano rechazado, con retorno a la diálisis y/o el reinicio del tratamiento con insulina, ha sido exitosa en algunos casos a la hora de promover el rechazo de células tumorales residuales [9, 85, 129, 257, 296].

Para los receptores de trasplantes ortotópicos, como el de hígado, corazón y pulmón, se ha considerado el retrasplante cuando es probable que el receptor sobreviva sin tumor [213, 297, 298], aun sabiendo que puede no eliminarse el tumor transmitido, incluso cuando se realiza a los pocos días de sospechar un cáncer transmitido del donante [127]. En una revisión sistemática de la transmisión tumoral en receptores de órganos ortotópicos, Greenhall *et al.* identifican el retrasplante como un factor asociado de forma independiente a un resultado favorable [105].

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. Se ha descrito un caso en el que 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 [148]. Estas observaciones sugieren que las células T con receptor de antígeno químérico (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]<sup>20</sup>. En los países de la UE debe elaborarse un informe final de cada caso en un periodo definido de 3 meses [13]. 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 (p. ej. Eurotransplant) deberían establecerse registros de tumores en el trasplante como estrategia de gestión<sup>21</sup>. 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 con el beneficio del trasplante en receptores seleccionados. La literatura médica disponible consiste en series retrospectivas de casos con información incompleta y 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

<sup>20</sup> En España, ante alertas de biovigilancia, incluyendo las consistentes en la identificación de tumores malignos en el donante y las sospechas de transmisión tumoral, se gestionan por parte de los equipos implicados, sus Coordinaciones Autonómicas de Trasplante y la ONT. Es habitual la creación de grupos de expertos *ad hoc* para informar la toma de decisiones en casos de alta complejidad.

<sup>21</sup> En España, el Programa de Donante de Riego No Estándar y el Sistema Nacional de Biovigilancia están concebidos para permitir generar evidencia sobre los límites de seguridad en la utilización de órganos para trasplante, incluyendo los casos de donantes con patología tumoral.

integral de trazabilidad con detalles sobre el manejo de los eventos adversos.

Son prerrequisitos para la aceptación individual de este tipo de órganos la revisión detallada del antecedente neoplásico en el donante y su tratamiento, así como 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.

En un campo en rápida evolución, con un panorama terapéutico cada vez más amplio, la consulta con oncólogos expertos podría ayudar en el proceso de toma de decisiones sobre el riesgo de transmisión de tipos específicos de cáncer y las posibles alternativas postrasplante para tratar a los pacientes en riesgo de transmisión de cáncer o que desarrollen un tumor transmitido.

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:

- 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.
- Evaluación de la modificación de la inmunosupresión para incluir un inhibidor de la mTOR cuando se trasplanta un órgano de un donante con antecedentes de cáncer.
- 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.
- Exploración de terapias inmunológicas como las células CAR-T para el tratamiento de tumores transmitidos.
- Evaluación de los biomarcadores circulantes y las características de las células tumorales circulantes («biopsia líquida») en relación con el pronóstico del tumor, el riesgo de recidiva y el riesgo de metástasis.

## 12. REFERENCIAS

1. McPhaul JJ and McIntosh DA. Tissue transplantation still vexes. *N Engl J Med* 1965;272(2):105.
2. Murray J, Gleason R and Bartholomay A. Fourth Report of the Human Kidney Transplant Registry: 16 de septiembre de 1964 a 15 de marzo de 1965. *Transplantation* 1965;3(5):684-99.
3. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59(4):480-5.
4. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transpl* 1997;2(4):7-12.
5. Ison MG and Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(6):1123-30.
6. Garrido G and Matesanz R. The Spanish National Transplant Organization (ONT) tumor registry. *Transplantation* 2008;85(8 Suppl):S61-3.
7. 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.
8. Desai R, Collett D, Watson CJ et al. Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. *Transplantation* 2012;94(12):1200-07.
9. Moench K, Breidenbach T, Fischer-Fröhlich C-L et al. 6-year survey of organ donors with malignancies in Germany. *Transplantation* 2012;94(10S):208.
10. Domínguez-Gil B, Moench K, Watson C et al. Prevention and management of donor-transmitted cancer after liver transplantation: guidelines from the ILTS-SETH Consensus Conference. *Transplantation* 2022;106(1):e12-e29.
11. López-Navidad A and Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003;17(4):308-24.
12. SaBTO Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs. Transplantation of organs from deceased donors with cancer or a history of cancer. Londres: Department of Health 2014 [actualizado el 24 de diciembre de 2020], disponible en [www.gov.uk/government/publications/transplantation-of-organs-from-donors-with-a-history-of-cancer](https://www.gov.uk/government/publications/transplantation-of-organs-from-donors-with-a-history-of-cancer), accedido el 4 de enero de 2024.
13. Directiva 2010/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre normas de calidad y seguridad de los órganos humanos destinados al trasplante. Bruselas: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 7 de julio de 2010, disponible en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02010L0053-20100806&from=EL>, accedido el 4 de enero de 2024.
14. Berthier E, Ridereau-Zins C, Dubé L et al. Simultaneous CT angiography and whole-body CT is an effective imaging approach before multiorgan retrieval. *Diagn Interv Imaging* 2017;98(3):235-43.
15. Chotkan KA, Mensink JW, Pol RA et al. Radiological screening methods in deceased organ donation: an overview of guidelines worldwide. *Transpl Int* 2022;3510289.
16. Eccher A, Cima L, Ciangherotti A et al. Rapid screening for malignancy in organ donors: 15-year experience with the Verona “Alert” protocol and review of the literature. *Clin Transplant* 2017;31(9):e13045, disponible en <https://doi.org/10.1111/ctr.13045>, accedido el 5 de enero de 2024.
17. 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.
18. Mensink JW, Pol RA, Nijboer WN et al. Whole body CT imaging in deceased donor screening for malignancies. *Transplant Direct* 2019;5(12):e509.

19. 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.
20. Königsrainer A, Steurer W, Schumer J et al. Transmission of Non-Hodgkin's Lymphoma through renal allografts – disastrous result of false diagnosis and inadequate information. *Transplant Proc* 1993;25(6):3075-6.
21. AJCC Cancer Staging Manual, 8.<sup>a</sup> ed. y actualizaciones de la versión 9, disponible en [www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/](http://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/), accedido el 4 de enero de 2024.
22. Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-51.
23. Smith HL, Wadhwani N and Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors. *Neurotherapeutics* 2022;19(6):1691-704.
24. VanderWalde AM and Hurria A. Second malignancies among elderly survivors of cancer. *Oncologist* 2011;16(11):1572-81.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002;74(3):358-62.
30. 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.
31. 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 Oncol* 2004;6(3):259-63.
32. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS et al. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002;73(4):579-82.
33. 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):e12919, available at <https://doi.org/10.1111/ctr.12919>, accessed 4 January 2024.
34. 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.
35. Kaul DR, Vece G, Blumberg E et al. Ten years of donor-derived disease: a report of the Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant* 2021;21(2):689-702.

36. 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.
37. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ et al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001;130(4):660-6; discussion 666-8.
38. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G et al. Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 2003;76(2):340-3.
39. 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.
40. 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.
41. Watson CJE, 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.
42. Greenhall GHB, Rous BA, Robb ML et al. Organ transplants from deceased donors with primary brain tumors and risk of cancer transmission. *JAMA Surg* 2023;158(5):504-13.
43. Mahíllo B, Martín S, Molano E et al. Malignancies in deceased organ donors: the Spanish experience. *Transplantation* 2022;106(9):1814-23.
44. Venettoni S, Emilio SC, Scalamogna M et al. Strategies for evaluation of suitable donors: Italian experience. *Ann Transpl* 2004;9(2):15-16.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Böhler K, Rahmel A and Barreiros AP. Vigilance data in organ donation and solid organ transplantation in Germany: six years of experience 2016-2022. *Transplant Int* 2023;36:11610, available at <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11610>, accessed 4 January 2024.
51. 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.
52. Hedley JA, Vajdic CM, Wyld M et al. Cancer transmissions and non-transmissions from solid organ transplantation in an Australian cohort of deceased and living organ donors. *Transpl Int* 2021;34(9):1667-79.
53. 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.
54. Nalesnik M and Ison M. Organ transplantation from deceased donors with cancer: is it safe? *Open Access Surg* 2011;411-20.

55. 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.
56. 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.
57. Hu M, Wang Z, Wu Z et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer in the era of precision medicine. *J Mol Med (Berl)* 2022;100(2):197-213.
58. 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.
59. Muller C, Holtschmidt J, Auer M et al. Hematogenous dissemination of glioblastoma multiforme. *Sci Transl Med* 2014;6(247):247ra101.
60. Coumans FA, Lighthart ST, Uhr JW et al. Challenges in the enumeration and phenotyping of CTC. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5711-18.
61. Susan HG, Laurel J, Nicolette J et al. Current and future opportunities for liquid biopsy of circulating biomarkers to aid in early cancer detection. *J Cancer Metastasis Treat* 2022;8(5):26.
62. Lone SN, Nisar S, Masoodi T et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer* 2022;21(1):79.
63. Documento de consenso sobre la evaluación del donante de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades tumorales; available at: [https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/08/Doc-Consenso-Ev-Don-Orgs-PrevencionTransmision-Enf-Tumorales\\_agosto23.pdf](https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/08/Doc-Consenso-Ev-Don-Orgs-PrevencionTransmision-Enf-Tumorales_agosto23.pdf), accessed 4 January 2024.
64. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Policy 15.5.A Transplant program requirements for communicating post-transplant discovery of disease or malignancy; 293, available at [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn\\_policies.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf), accessed 4 January 2024.
65. 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;103:356-387.
66. Aron D, Terzolo M and Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(1):69-82.
67. Gambella A, Volante M and Papotti M. Histopathologic features of adrenal cortical carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2023;30(1):34-46.
68. 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.
69. 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.
70. WHO Classification of Tumours: Breast Tumours. 5th edn, Vol. 2, Geneva: WHO Press;2019.
71. Sabatier R, Sabiani L, Zemmour C et al. Invasive ductal breast carcinoma with predominant intraductal component: Clinicopathological features and prognosis. *Breast* 2016;27:8-14.
72. Goh CW, Wu J, Ding S et al. Invasive ductal carcinoma with coexisting ductal carcinoma in situ (IDC/DCIS) versus pure invasive ductal carcinoma (IDC): a comparison of clinicopathological characteristics, molecular subtypes, and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(7):1877-86.
73. Diab SG, Clark GM, Osborne CK et al. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1442-8.
74. Rakha EA, Lee AH, Evans AJ et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its

- excellent prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28(1):99-104.
75. Venable JG, Schwartz AM and Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 1990;21(3):333-8.
76. Liu XY, Jiang YZ, Liu YR et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of invasive cribriform carcinoma of breast: a SEER populationbased study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1309.
77. Marrazzo E, Frusone F, Milana F et al. Mucinous breast cancer: a narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast* 2020;49:87-92.
78. Wu Y, Zhang N and Yang Q. The prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared with invasive ductal carcinoma in the breast: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17(1):839.
79. Tang SL, Yang JQ, Du ZG et al. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncotarget* 2017;8(26):42455-65.
80. El Zein D, Hughes M, Kumar S et al. Metaplastic carcinoma of the breast is more aggressive than triple-negative breast cancer: a study from a single institution and review of literature. *Clin Breast Cancer* 2017;17(5):382-91.
81. Wei B, Ding T, Xing Y et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* 2010;116(19):4463-73.
82. Foldi J, O'Meara T, Marczyk M et al. Defining risk of late recurrence in early-stage estrogen receptorpositive breast cancer: clinical versus molecular tools. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1365-9.
83. Takeshita T, Yan L, Asaoka M et al. Late recurrence of breast cancer is associated with pro-cancerous immune microenvironment in the primary tumor. *Sci Rep* 2019;9(1):16942.
84. Kamata A, Hino K, Kamiyama K et al. Very late recurrence in breast cancer: is breast cancer a chronic disease? *Cureus* 2022;14(3):e22804.
85. 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.
86. Buell JF, Beebe TM, Trofe J et al. Donor transmitted malignancies. *Ann Transpl* 2004;9(1):53-6.
87. 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.
88. 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.
89. Dittmer J. Mechanisms governing metastatic dormancy in breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2017;44:72-82.
90. Gomis RR and Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol* 2017;11(1):62-78.
91. 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):4190-8.
92. 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):1296-1302.
93. 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.
94. 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.

95. Benson JR and Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol* 2013;14(9):e348-57.
96. 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.
97. 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.
98. Braun-Parvez L, Charlin E, Caillard S et al. Gestational choriocarcinoma transmission following multiorgan donation. *Am J Transplant* 2010;10(11):2541-6.
99. de Queiroz Moura D, Rawache R, Garcia MFG et al. Donor choriocarcinoma transmission from solid organ transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2021;53(4):1345-9.
100. Aghsaeifard Z, Latifi M, Bagherpour F et al. Choriocarcinoma transmitted with the transplant: case study. *SAGE Open Med Case Rep* 2022;102050313x221087567.
101. Pessanha I, Heitor F, Furtado E et al. Long-term survival after choriocarcinoma transmitted by liver graft: a successful report in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2022;26(1):e14135.
102. 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.
103. Eccher A, Girolami I, Motter JD et al. Donortransmitted cancer in kidney transplant recipients: a systematic review. *J Nephrol* 2020;33(6):1321-32.
104. Eccher A, Girolami I, Marletta S et al. Donor-transmitted cancers in transplanted livers: analysis of clinical outcomes. *Liver Transpl* 2021;27(1):55-66.
105. Greenhall GHB, Ibrahim M, Dutta U et al. Donor-transmitted cancer in orthotopic solid organ transplant recipients: a systematic review. *Transpl Int* 2021;3510092.
106. 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.
107. Zelinkova Z, Geurts-Giele I, Verheij J et al. Donor-transmitted metastasis of colorectal carcinoma in a transplanted liver. *Transplant Int* 2012;25(1):e10-15.
108. 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.
109. Loosen SH, Schmeding M, Roderburg C et al. A liver nodule in a patient transplanted for primary sclerosing cholangitis: an interdisciplinary diagnostic approach. *Z Gastroenterol* 2017;55(1):56-62.
110. Yamacake KG, Antonopoulos IM, Piovesan AC et al. Donor transmission intestinal carcinoma after kidney transplantation: case report. *Transplant Proc* 2015;47(3):827-30.
111. 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.
112. 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.
113. Mou S, Soetikno R, Shimoda T et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in

- submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27(8):2692-703.
114. 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.
115. Rutkowski P. Why we still need the better risk classification for GIST. *Ann Surg Oncol* 2021;28(5):2425-7.
116. Li S, Chen D, Li S et al. Novel prognostic nomogram for recurrence-free survival of patients with primary gastrointestinal stromal tumors after surgical resection: combination of prognostic nutritional index and basic variables. *Front Oncol* 2020;10:581855.
117. 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;5:862-6.
118. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer;2019.
119. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):362-87.
120. 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.
121. 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.
122. Winter TC, Keller PR, Lee FT Jr. et al. Donor-derived malignancy: transmission of small-cell lung cancer via renal transplantation. *J Ultras Med* 2001;20(5):559-62.
123. Göbel H, Gloy J, Neumann J et al. Donor-derived small cell lung carcinoma in a transplanted kidney. *Transplantation* 2007;84(6):800-2.
124. 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.
125. Takeda K, Mittenzwei R, Geisinger KR et al. Donor-derived neuroendocrine carcinoma transmission to two kidney transplant recipients demonstrated by short tandem repeat analysis: a case report. *Transplant Proc* 2021;53(4):1337-41.
126. 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):250-4.
127. Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T et al. Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. *Liver Transpl* 2003;9(10):1102-7.
128. 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.
129. Chen KT, Olszanski A and Farma JM. Donor transmission of melanoma following renal transplant. *Case Rep Transplant* 2012;764019.
130. 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.
131. 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.

132. Strauss DC and Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol* 2010;11(8):790-6.
133. Rosales BM, Hedley J, De La Mata N et al. Transmission and non-transmission of melanoma from deceased solid organ donors to transplant recipients: risks and missed opportunities. *Transplantation* 2024 Jul 1;108(7):1623-31, available at <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004961>, accessed 28 November 2024.
134. Ng WHS, Curchin DJ, McGinn S et al. Outcomes in organ transplants from donors with melanoma: a systematic review. *Int J Dermatol* 2023;62(9):1121-30.
135. Alsara A and Rafi M. Donor-transmitted melanoma after limbal stem cell transplantation. *Avicenna J Med* 2017;7(2):75-7.
136. Sepsakos L, Cheung AY, Nerad JA et al. Donor-derived conjunctival-limbal melanoma after a keratolimbal allograft. *Cornea* 2017;36(11):1415-18.
137. Li JY. EBAA (Eye Bank Association of America) major guidance and standards changes. *Int J Eye Banking* 2016;4(2):1-3.
138. EDQM, Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 5th edn. 2023, Council of Europe: Strasbourg.
139. EEBA (European Eye Bank Association). Minimum medical standards. Venice: EEBA;2016.
140. Tseng WW, Fadaki N and Leong SP. Metastatic tumor dormancy in cutaneous melanoma: does surgery induce escape? *Cancers (Basel)* 2011;3(1):730-46.
141. 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.
142. Linde N, Fluegen G and Aguirre-Ghiso JA. The relationship between dormant cancer cells and their microenvironment. *Adv Cancer Res* 2016;13245-71.
143. Tsao H, Cosimi AB and Sober AJ. Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma. *Cancer* 1997;79(12):2361-70.
144. 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.
145. Kaliki S and Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 2017;31(2):241-57.
146. Isaksson K, Mikiver R, Eriksson H et al. Survival in 31 670 patients with thin melanomas – a Swedish population-based study. *Br J Dermatol* 2021 Jan;184(1):60-67 (epub 2020).
147. Boyle SM, Ali N, Olszanski AJ et al. Donor-derived metastatic melanoma and checkpoint inhibition. *Transplant Proc* 2017;49(7):1551-4.
148. 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.
149. Cui CB and Gerber DA. Donor-associated malignancy in kidney transplant patients. *J Clin Invest* 2013;123(9):3708-9.
150. Kanitakis J and Euvrard S. Transplantation: Donor-derived skin cancer in a kidney transplant recipient. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(12):702-3.
151. Verneuil L, Varna M, Leboeuf C et al. Donor-derived keratinocytes in actinic keratosis and squamous cell carcinoma in patients with kidney transplant. *J Invest Dermatol* 2013;133(4):1108-11.

152. Bosma S, Van Wijk MJ, Richters CD et al. The risk of transmitting cutaneous malignancy through skin transplantation: a literature-based risk assessment. *Cell Tissue Bank* 2015;16(4):503-12.
153. Baehner R, Magrane G, Balassanian R et al. Donor origin of neuroendocrine carcinoma in 2 transplant patients determined by molecular cytogenetics. *Hum Pathol* 2000;31(11):1425-9.
154. 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.
155. Schroettner P, Gruelich 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.
156. Begum R, Harnois D, Satyanarayana R et al. Retransplantation for donor-derived neuroendocrine tumor. *Liver Transpl* 2011;17(1):83-7.
157. Al-Azzawi Y, Stein LL, Shrestha R et al. Donorderived hepatic neuroendocrine tumor: pause before proceeding with liver retransplantation. *Transplant Direct* 2016;2(7):e88.
158. Mrzljak A, Kocman B, Skrtic A et al. Liver retransplantation for donor-derived neuroendocrine tumor: a case report. *World J Clin Cases* 2019;7(18):2794-801.
159. 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.
160. Juhlin CC and Mete O. Advances in adrenal and extra-adrenal paraganglioma: practical synopsis for pathologists. *Adv Anat Pathol* 2023;30(1):47-57.
161. 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.
162. Abdalla AH, Rassoul Z, Mousa DH et al. A pheochromocytoma in a cadaver kidney donor: to transplant or not to transplant? *Nephrol Dial Transpl* 1996;11(10):2080-2.
163. 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.
164. 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.
165. Atreya CE, Collisson EA, Park M et al. Molecular insights in transmission of cancer from an organ donor to four transplant recipients. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(11):1446-52.
166. Gerstenkorn C and Thomusch O. Transmission of a pancreatic adenocarcinoma to a renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2003;17(5):473-6.
167. Belčič Mikič T, Mlinšek G, Oblak M et al. Transmission of pancreatic adenocarcinoma by a single multiorgan donor to two kidney transplant recipients: A case report. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1142611.
168. Georgieva LA, Gielis EM, Hellemans R et al. Singlecenter case series of donor-related malignancies: rare cases with tremendous impact. *Transplant Proc* 2016;48(8):2669-77.
169. Matsukuma KE and Yeh MM. Update on the pathology of liver neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2019;38:126-37.
170. McIntosh DA, McPhaul JJ, Peterson EW et al. Homotransplantation of a cadaver neoplasm and a renal homograft. *JAMA* 1965;192:1171-3.

171. 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.
172. Shao H, Ma J, Yang H et al. Donor-derived ovarian cancer in a male recipient after kidney transplant: a case report. *Transplant Proc* 2022;54(6):1579-82.
173. Nickkhohlg 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 Transpl* 2011;16(1):75-9.
174. Sánchez-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.
175. 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.
176. Frutos MA, Daga D, Ruiz P et al. Prostate-specific antigen in the assessment of organ donors. *Transplant Proc* 2003;35(5):1644-6.
177. Pabiszak K, Ostrowski M, Kram A et al. Prostate-specific antigen: nonspecific in deceased organ donors. *Transplant Proc* 2016;48(5):1374-7.
178. 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.
179. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23(3):273-9.
180. 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.
181. EAU Guidelines: Prostate cancer; available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>, accessed 4 January 2024.
182. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL et al. Ten-year mortality, disease progression, and treatmentrelated 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.
183. 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.
184. Doerfler A, Tillou X, Le Gal S et al. Prostate cancer in deceased organ donors: a review. *Transplant Rev* 2014;28(1):1-5.
185. Dholakia S, Johns R, Muirhead L et al. Renal donors with prostate cancer, no longer a reason to decline. *Transplant Rev* 2016;30(1):48-50.
186. Loh E, Couch FJ, Hendrickson C et al. Development of donor-derived prostate cancer in a recipient following orthotopic heart transplantation. *JAMA* 1997;277(2):133-7.
187. 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.
188. 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.
189. EAU (European Association of Urology). Renal cell cancer guidelines: the 2022 update, available at <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>, accessed 4 January 2024.

190. 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.
191. 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.
192. Yu N, Fu S, Fu Z et al. Allotransplanting donor kidneys after resection of a small renal cancer or contralateral healthy kidneys from cadaveric donors with unilateral renal cancer: a systematic review. *Clin Transplant* 2014;28(1):8-15.
193. Pavlakis M, Michaels MG, Tlusty S et al. Renal cell carcinoma suspected at time of organ donation 2008-2016: a report of the OPTN ad hoc Disease Transmission Advisory Committee Registry. *Clin Transplant* 2019;33(7):e13597.
194. 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.
195. 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.
196. Ogawa Y, Kojima K, Mannami R et al. Transplantation of restored kidneys from unrelated donors after resection of renal cell carcinoma: Results from 10 patients. *Transplant Proc* 2015;47(6):1711-19, available at <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.06.030>, accessed 4 January 2024.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. Barrou B, Bitker MO, Delcourt A et al. Fate of a renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. *Transplantation* 2001;72(3):540-1.
205. 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.
206. 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.

207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. WHO Classification of Tumours, 5th edition, Volume 8. Urinary and Male Genital Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2022.
211. Grimaldi G, Reuter V and Russo P. Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5(6):548-52.
212. Llamas F, Gallego E, Salinas J et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2009;41:4422-4.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Oerlemans M, Groenewegen G, Vink A et al. Donor-derived testicular germ cell cancer in a heart transplant recipient. *JACC CardioOncol* 2021;3(2):322-5.
218. 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.
219. Moore JA, Slack RS, Lehner MJ et al. Very late recurrence in germ cell tumor of the testis: lessons and implications. *Cancers (Basel)* 2022 Mar;14(5):1127.
220. Asa SL and Ezzat S. The epigenetic landscape of differentiated thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2018 Jul 5;469:3-10.
221. Kim JG. Molecular pathogenesis and targeted therapies in well-differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29(3):211-16.
222. Centers for Disease Control and Prevention. United States Cancer Statistics: Data Visualizations; available at: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/AtAGlance/>, accessed 4 January 2024.
223. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours, Vol. 8. 5th edn, 2022; available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>, accessed 4 January 2024.
224. 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.
225. 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.
226. Ferreira GF, de Oliveira RA, Jorge LB et al. Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):641-3.

227. 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.
228. 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;2013196528.
229. Olsburgh J, Zakri RH, Horsfield C et al. TCC in transplant ureter – when and when not to preserve the transplant kidney. *Am J Transplant* 2016;16(2):704-11.
230. Mannami M, Mannami R, Mitsuhashata N et al. Last resort for renal transplant recipients, 'restored kidneys' from living donors/patients. *Am J Transplant* 2008;8(4):811-18.
231. Mitsuhashata N, Mannami M, Mannami R et al. Restored renal transplants from donors with distal ureteral carcinomas. *Am J Transplant* 2012;12(1):261.
232. 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.
233. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006;68(3):538-42.
234. 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.
235. 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):1080-3.
236. 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.
237. Mouhieddine TH, Weeks LD and Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2019;133(23):2484-94.
238. Goebel TE, Schiltz NK, Woodside KJ et al. Neoplastic and non-neoplastic complications of solid organ transplantation in patients with preexisting monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Transplant* 2015;29(9):851-7.
239. 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.
240. 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.
241. Sosin M, Nassif SR, Girlanda R et al. Isolated peritoneal donor-related plasmacytoma 3 years after liver transplantation: a case report. *Am J Transplant* 2014;14(2):472-6.
242. Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood* 2016;127(20):2361-4.
243. Fujiwara SI, Ikeda T, Morita K et al. Multiple myeloma derived from a kidney transplant donor who also developed myeloma after kidney donation. *Am J Transplant* 2019;19(8):2374-7.
244. Ofori K, Soderquist CR, Murty VV et al. The clinical and pathological features of plasma cell myeloma post solid organ transplantation. *Am J Hematol* 2020;95(12):1531-41.
245. Wu B, Ingersoll K, Jug R et al. Myeloid neoplasms following solid organ transplantation: clinicopathologic studies of 23 cases. *Am J Clin Pathol* 2017;149(1):55-66.
246. Ghandili S, Kluger MA, Leitner T et al. Donor-transmitted extramedullary acute myeloid leukaemia

- after living donor kidney transplantation. *Br J Haematol* 2022;198(1):199-202.
247. 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.
248. Spivak JL. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2017;377(9):895-6.
249. Greenhall GHB, Rous BA, Robb ML et al. Organ transplants from deceased donors with primary brain tumors and risk of cancer transmission. *JAMA Surg* 2023;158(5):504-13, available at <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.8419>, accessed 18 Mar 2024.
250. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018 [Annual report on organ donation and transplantation in Germany, 2018], DSO: Frankfurt am Main, 2019; available at [https://dso.de/SiteCollectionDocuments/JB\\_2018\\_Web.pdf](https://dso.de/SiteCollectionDocuments/JB_2018_Web.pdf), accessed 4 January 2024.
251. 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.
252. 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.
253. Cavaliere R and Schiff D. Donor transmission of primary brain tumors: a neurooncologic perspective. *Transplant Rev* 2004;18(4):204-13.
254. Hoffman HJ and Duffner PK. Extraneural metastases of central nervous system tumors. *Cancer* 1985;56(7 Suppl):1778-82.
255. Horbinski C, Berger T, Packer RJ et al. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours. *Nat Rev Neurol* 2022;18(9):515-29.
256. Torp SH, Solheim O and Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of central nervous system tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know – a minireview. *Acta Neurochir (Wien)* 2022;164(9):2453-64.
257. Bosmans JL, Ysebaert D, De Cock AM et al. Interferonalpha and the cure of metastasis of a malignant meningioma in a kidney allograft recipient: a case report. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):838.
258. Chen H, Shah AS, Giris RE et al. Transmission of glioblastoma multiforme after bilateral lung transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3284-5.
259. Collignon FP, Holland EC and Feng S. Organ donors with malignant gliomas: an update. *Am J Transplant* 2004;4(1):15-21.
260. Colquhoun SD, Robert ME, Shaked A et al. Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. *Transplantation* 1994;57(6):970-4.
261. 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.
262. Fatt MA, Horton KM and Fishman EK. Transmission of metastatic glioblastoma multiforme from donor to lung transplant recipient. *J Comp Assist Tomogr* 2008;32(3):407-9.
263. Frank S, Muller J, Bonk C et al. Transmission of glioblastoma multiforme through liver transplantation. *Lancet* 1998;352(9121):31.
264. 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. *Transplant Int* 1996;9(4):426-9.

265. 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.
266. Lefrançois 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.
267. 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.
268. Perosa M, Crescentini F, Antunes I et al. Donor-derived malignancy in a pancreas graft. *Transpl Int* 2010;23(5):e5-6.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. Chui AK, Herbert 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.
274. Pokorna E and Vitko S. The fate of recipients of organs from donors with diagnosis of primary brain tumor. *Transplant Int* 2001;14(5):346-7.
275. Lee MS, Cho WH, Ha J et al. Safety of donation from brain-dead organ donors with central nervous system tumors: analysis of transplantation outcomes in Korea. *Transplantation* 2020;104(3):460-6.
276. 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.
277. 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.
278. Nikitovic M, Bokun J, Paripovic L et al. Bone metastases in medulloblastoma – single institution experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(2):80-91.
279. 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.
280. 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.
281. Newton HB, Rosenblum MK and Walker RW. Extraneural metastases of infratentorial glioblastoma multiforme to the peritoneal cavity. *Cancer* 1992;69(8):2149-53.
282. Awan M, Liu S, Sahgal A et al. Extra-CNS metastasis from glioblastoma: a rare clinical entity. *Expert Rev Anticanc* 2015;15(5):545-52.
283. 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.

284. Fecteau AH, Penn I and Hanto DW. Peritoneal metastasis of intracranial glioblastoma via a ventriculoperitoneal shunt preventing organ retrieval: case report and review of the literature. *Clin Transplant* 1998;12(4):348-50.
285. Mui UN, Haley CT and Tying SK. Viral oncology: molecular biology and pathogenesis. *J Clin Med* 2017 Nov 29;6(12):111, available at <https://doi.org/10.3390/jcm6120111>, accessed 10 January 2024.
286. Vélez-Bohórquez A, Bohórquez-Lozano M and Echeverry-de-Polanco M. The viruses in the human oncogenesis. *Infectio* 2018;22(4):213-22.
287. Lunn RM, Jahnke GD and Rabkin CS. Tumour virus epidemiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372(1732).
288. Nalesnik MA. Reporting post-transplant tumors to the OPTN. DTAC news. 2010: OPTN/UNOS Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee.
289. Dhakal P, Giri S, Siwakoti K et al. Renal cancer in recipients of kidney transplant. *Rare Tumors* 2017;9(1):6550.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation* 2017;101(1):45-55.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.

## ANEXO 1: CATEGORÍAS DE RIESGO DE TRANSMISIÓN DE CÁNCER DEL DONANTE EN RECEPTORES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

CÁNCER DIAGNOSTICADO DURANTE LA OBTENCIÓN DE ÓRGANOS			
MÍNIMO	BAJO-INTERMEDIO	ALTO	INACEPTABLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de vejiga urinaria no invasivo del músculo, carcinoma urotelial <i>in situ</i> (pTis) y carcinoma urotelial papilar intraepitelial (pTa/G1-2) para trasplantes no renales</li> <li>Cáncer de próstata intraprostático, pequeño, de bajo grado (puntuación de Gleason ≤ 6)</li> <li>CCR &lt; 1 cm (estadio T1a) y grado 1/2 de la OMS/ISUP (grado de Fuhrman I/II)</li> <li>Cáncer papilar solitario de tiroides &lt; 1 cm y carcinoma folicular mínimamente invasivo &lt; 1 cm</li> <li>Tumores del SNC de grado 1 y 2 de la OMS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de mama <i>in situ</i> de alto grado, carcinoma pulmonar <i>in situ</i> y melanoma <i>in situ</i>/léntigo maligno</li> <li>GIST gástrico o duodenal de pequeño tamaño (&lt; 2 cm) y recuento mitótico &lt; 5 %</li> <li>Cáncer de próstata intraprostático, con puntuación de Gleason 7</li> <li>CCR de 1-4 cm (estadio T1a) y grado 1/2 OMS/ISUP (grado de Fuhrman I/II) – riesgo bajo</li> <li>CCR &gt; 4-7 cm (estadio T1b) y grado 1/2 OMS/ISUP (Fuhrman I/II) – riesgo intermedio</li> <li>Cáncer papilar solitario de tiroides de 1-2 cm y carcinoma folicular mínimamente invasivo de 1-2 cm</li> <li>Tumores del SNC grado 3 y 4 de la OMS – riesgo bajo a intermedio (el riesgo aumenta con derivaciones VP o VA, resección previa o quimio/radioterapia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer colorrectal pT1</li> <li>GIST de localización primaria distinta a estómago o duodeno, de tamaño &gt; 2 cm o con alto recuento mitótico</li> <li>Cáncer de próstata intraprostático con puntuación de Gleason &gt; 7</li> <li>CCR &gt; 7 cm (estadio T2) y grado 1/2 OMS/ISUP (Fuhrman I/II)</li> <li>Todos los CCR de grado 3/4 OMS/ISUP (Fuhrman III/IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor apendicular no neuroendocrino</li> <li>Cáncer de mama invasivo</li> <li>Coriocarcinoma</li> <li>Cáncer colorrectal más allá del pT1</li> <li>Sarcoma de Kaposi, carcinoma de células de Merkel y sarcoma cutáneo</li> <li>Cáncer de pulmón independientemente del subtipo histológico</li> <li>Melanoma maligno</li> <li>Cáncer esofágico, gástrico, pancreático, hepático y de vías biliares</li> <li>Cáncer orofaríngeo</li> <li>Cáncer de ovario</li> <li>Cáncer de próstata con extensión extraprostática</li> <li>Tumor neuroendocrino (NET) de alto grado y todos los carcinomas neuroendocrinos (NEC)</li> <li>CCR con extensión más allá del riñón (estadios T3/T4)</li> <li>Sarcoma</li> <li>Cáncer testicular</li> <li>Cáncer medular y anaplásico de tiroides</li> <li>Cáncer de útero o de cuello uterino</li> <li>Leucemia, linfoma y plasmocitoma</li> <li>Linfoma cerebral primario</li> <li>Cualquier tumor metastásico</li> </ul>

CÁNCER EN LA HISTORIA DEL DONANTE			
MÍNIMO	BAJO-INTERMEDIO	ALTO	INACEPTABLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de mama basocelular y espinocelular de la piel</li> <li>Cáncer de mama de cérvix, mama de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de mama <i>in situ</i> de alto grado, carcinoma pulmonar <i>in situ</i> y melanoma <i>in situ</i>/léntigo maligno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de mama invasivo estadio &gt; 1A (AJCC, 8<sup>a</sup> edición) tras tratamiento completo, remisión completa y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coriocarcinoma (riesgo alto o inaceptable según el período libre de recidiva)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• bajo grado, cuerda vocal, PanIN, BillN)</li> <li>• Cánceres de vejiga urinaria no invasivos del músculo, carcinoma urotelial in situ (pTis) y carcinoma urotelial papilar intraepitelial (pTa/G1-2)</li> <li>• Cáncer de próstata ≤ pT2 (confinado a la próstata), Gleason 3+3 (tratado con intención curativa), y cánceres prostáticos muy pequeños Gleason 3+3 bajo vigilancia activa con seguimiento no sospechoso</li> <li>• Cáncer de próstata ≤ pT2 (confinado a la próstata) y Gleason = 7 tras tratamiento curativo y período libre de enfermedad &gt; 5 años</li> <li>• CCR &lt; 1 cm (estadio T1a) y grado 1/2 OMS/ISUP (Fuhrman I/II)*</li> <li>• Cáncer testicular estadio 1 con al menos 5 años de seguimiento libre de recidiva</li> <li>• Cánceres diferenciados de tiroides (papilar y folicular) tratados y de pequeño tamaño, se consideran aceptables y análogos a los cánceres recién diagnosticados. Se asume tratamiento curativo y seguimiento adecuado</li> <li>• Tumores del SNC grado 1 y 2 de la OMS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama estadio 1A (AJCC, 8<sup>a</sup> edición) con cirugía curativa y &gt; 5 años libre de enfermedad</li> <li>• Cáncer colorrectal pT1/pT2 sin afectación ganglionar ni metástasis a distancia tras tratamiento adecuado y supervivencia libre de enfermedad &gt; 5 años. El riesgo aumenta con el estadio y debe considerarse la probabilidad de curación presunta</li> <li>• GIST &lt; 2 cm gástrico o duodenal y recuento mitótico &lt; 5 % (riesgo mínimo según terapia, tiempo de seguimiento y supervivencia libre de recidiva)</li> <li>• CCR 1–4 cm (estadio T1a) y grado 1/2 OMS/ISUP (Fuhrman I/II) – riesgo bajo *</li> <li>• CCR &gt; 4–7 cm (estadio T1b) y grado 1/2 OMS/ISUP (Fuhrman I/II) – riesgo intermedio *</li> <li>• Cánceres diferenciados de tiroides tratados (papilar y folicular) de pequeño tamaño se consideran aceptables y análogos a los casos recién diagnosticados. Se asume tratamiento curativo y seguimiento adecuado</li> <li>• Tumores del SNC grado 3 y 4 – riesgo bajo a intermedio (el riesgo aumenta con derivaciones VP o VA, resección previa o quimio/radioterapia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>seguimiento estricto durante &gt; 5 años</li> <li>• GIST de localización primaria distinta a estómago o duodeno, tamaño &gt; 2 cm o alto recuento mitótico, tratados</li> <li>• Cáncer de pulmón tratado (el riesgo puede disminuir tras tratamiento curativo, con tiempo libre de recidiva y aumento de la probabilidad de curación)</li> <li>• Melanoma maligno tratado (si se dispone de información precisa del donante sobre estadio, tratamiento, seguimiento y supervivencia libre de recidiva, y la evaluación por dermatólogo-oncólogo concluye baja probabilidad de recidiva y metástasis, podría considerarse la donación en pacientes seleccionados)</li> <li>• Cánceres esofágico, gástrico, pancreático, hepático y de vías biliares tratados (el riesgo puede disminuir en estadios precoces tras terapia curativa, con tiempo libre de recidiva &gt; 5 años y con aumento de la probabilidad de curación, especialmente en supervivientes a largo plazo)</li> <li>• Cáncer orofaríngeo tratado: dependiendo del estadio inicial, grado, tratamiento y tiempo libre de recidiva (&gt; 5 años), la categoría de riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoma de Kaposi, carcinoma de células de Merkel y sarcoma cutáneo</li> <li>• CCR con extensión más allá del riñón (estadios T3/T4)*</li> <li>• Sarcoma (el riesgo puede considerarse alto incluso tras tratamiento curativo y supervivencia libre de recidiva &gt; 5 años)</li> <li>• Cáncer medular y anaplásico de tiroides (pueden considerarse con máxima precaución en casos tratados y con seguimiento libre de recidiva a largo plazo)</li> <li>• Leucemia, linfoma y plasmocitoma (pero la leucemia aguda y el linfoma tratados tras un intervalo libre de enfermedad definido de 10 años pueden considerarse, asumiendo un riesgo alto de transmisión)</li> <li>• Linfoma cerebral primario</li> <li>• Cualquier tumor con metástasis a distancia</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>puede reducirse individualmente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de ovario tratado: dependiendo del estadio inicial, grado, tratamiento y tiempo libre de recidiva (<math>&gt; 5</math> años), la categoría de riesgo puede reducirse individualmente</li> <li>• Tumores neuroendocrinos (NET) de alto grado y todos los carcinomas neuroendocrinos (NEC) tratados</li> <li>• Cáncer de próstata con antecedentes de extensión extraprostática</li> <li>• CCR <math>&gt; 7</math> cm (estadio T2) y grado 1/2 (Fuhrman I/II), y CCR de grado 3/4 OMS/ISUP (Fuhrman III/IV)*</li> </ul>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

\*Se considera que conllevan el mismo riesgo durante los primeros cinco años tras el diagnóstico, que si se hubieran identificado durante el proceso de donación. Después de este tiempo, el riesgo de los estadios avanzados puede disminuir.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; Billn: Neoplasia intraepitelial biliar, por sus siglas en inglés; CCR; Carcinoma de Células Renales; GIST: Tumor del Estroma Gastrointestinal, por sus siglas en inglés; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica, por sus siglas en inglés; OMS: Organización Mundial de la Salud; PanIN: Neoplasia Intraepitelial Pancreática, por sus siglas en inglés; SNC: Sistema Nervioso Central; VA: Ventrículo-atrial; VP: Ventrículo-peritoneal.