

《移植器官质量与安全指南（第6版）》解读—— 恶性肿瘤传播的风险

林俊 李诗新 杨洋

【摘要】 随着我国进入公民逝世后器官捐献时代，伴随潜在恶性肿瘤病史供者的器官捐献案例逐渐增多。欧盟编写的《移植器官质量与安全指南（第6版）》（《指南》）已于2019年出版中文译本。本文对《指南》第9章恶性肿瘤传播的风险进行了解读，以协助我国器官捐献协调员和移植团队筛查存在恶性肿瘤传播风险的供者，以减少供者来源性肿瘤疾病传播的风险。

【关键词】 器官移植；指南解读；恶性肿瘤；供者来源性肿瘤传播；供者；器官捐献；筛查；器官获取组织
【中图分类号】 R617, R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 03-0014-05

Interpretation of Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation(6th edition): risk of malignant tumor transmission

Lin Jun, Li Shixin, Yang Yang. Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: Lin Jun, Email: 13601355682@163.com

【Abstract】 As China enters the era of organ donation after the citizen's death, the organ donation cases with potential malignant tumor history increase gradually. Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation (6th Edition) by European Committee was translated into Chinese in 2019. This article interprets Chapter 9 of the guideline "Risk of Malignant Tumor Transmission" to assist organ donation coordinator and transplant team in screening donors at risk of malignant tumor transmission in our country and to reduce the risk of donor-derived tumor transmission.

【Key words】 Organ transplantation; Guide interpretation; Malignant tumor; Donor-derived tumor transmission; Donor; Organ donation; Screen; Organ Procurement Organization

器官移植供者存在的已知或未知恶性肿瘤，可以传播给免疫抑制的受者^[1]。然而，通过对供者进行仔细地筛查，可降低恶性肿瘤传播风险，仅有约0.05%的受者可发生供者来源性肿瘤传播^[2-4]。随着等待移植患者数量的增加、可移植器官数量的短缺，伴随恶性肿瘤病史的器官捐献标准已被重新考虑^[5]。欧盟编写的《移植器官质量与安全指南（第6版）》（下称《指南》）已于2019年出版了中文译本^[6]。本文对《指南》第9章恶性肿瘤传播的风险的解读如下。

1 检测和评估供者恶性肿瘤的一般建议

检测和评估供者恶性肿瘤的传播风险，应全面审查供者的临床病史、体格检查、实验室检查、影像学检查和组织病理学检查等资料（图1）。考虑到肿瘤标志物的假阳性结果可能导致供者和器官的非必要舍弃，《指南》并不推荐使用常规的肿瘤标志物进行筛查。在选择实验室及影像学检查时，应当结合供者细致全面的临床病史和体格检查。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.014

基金项目：北京市自然科学基金（7192043、7194250）；北京市医院管理中心“青苗”计划（QML20190106）

作者单位：100050 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科

作者简介：李诗新，男，1995年，硕士，研究方向为肾脏移植，Email: lxx986841571@hotmail.com

通信作者：林俊，男，1973年，博士，主任医师，研究方向为肾脏移植，Email: 13601355682@163.com

在器官获取期间,外科医师需探查胸、腹腔内器官(包括整个肠道和生殖器)。无论这些器官是否考虑用于移植,都需要检查可能存在的、隐藏的肿瘤或病理性淋巴结。任何可疑病变必须由经验丰富的病理学专家即刻行冰冻切片诊断^[7]。如果不能获得可疑病变准确的组织学诊断,该捐献器官应被舍弃。若受

者病情严重,无法获得其他捐献器官时,通过受者风险-收益分析可能有利于移植,则可考虑接受风险,但必须强调,这种接受风险的情况是特例,仅应在受者或其家属的充分知情同意下进行。如果在器官已经被移植后诊断出供者存在肿瘤,则必须及时告知受者,并与受者讨论是否切除移植器官或进行再次移植。因此,在整个器官捐献与移植的过程中,充分明确供者肿瘤性疾病的相关情况、充分告知受者可能存在的肿瘤转移风险十分重要。

在供者评估之前,若发现供者既往存在恶性肿瘤诊断病史,则需要进行如下操作:(1)详细的组织学报告、实际诊断结果,要以捐献信息形式记录;(2)器官移植中心需要决定是否接受该器官;(3)寻求肿瘤学专家建议;(4)移植前寻求受者的知情同意;(5)移植后进行定期随访,随时注意肿瘤传播的可能性。

在供者器官评估、获取时和移植前,如供者临床评估或手术检查期间偶然发现肿瘤,则需要进行如下操作:(1)立即冰冻切片诊断;(2)立即通知受者所在移植中心;(3)器官移植中心决定是否继续接受该器官;(4)寻求肿瘤学专家建议;(5)如若移植,移植前获得受者知情同意;(6)移植后进行定期随访,警惕肿瘤传播的可能性。

在受者器官移植之后,发生确诊供者恶性肿瘤的情况常包括:(1)冰冻切片误判,而最终病理学诊断为恶性肿瘤(如冰冻诊断为肾嗜酸细胞瘤,而最终病理学诊断为肾细胞癌);(2)在受者所在移植中心进行移植前准备时,偶然发现移植物肿瘤(但已经移植了其他器官);(3)器官移植完成后,供者尸检结果发现肿瘤形成;(4)移植后任何时期受者的阳性诊断,如肾细胞癌的组织学发现,X线、超声或CT检查发现可疑肿块,出现恶性肿瘤症状等,此时则需立即通知器官获取机构和所有移植中心(其他器官和组织移植)及受者;(5)发现恶性肿瘤后,尤其发现肿瘤已转移时,需考虑进行供者尸检以确定原发肿瘤的起源和程度(已完全切除的孤立性小肾细胞癌pT1a不是必需的),在风险-收益分析的基础上,医师和受者联合决定进一步的治疗方案(切除或治疗),需告知受者严重不良反应,严格执行后续的流程。

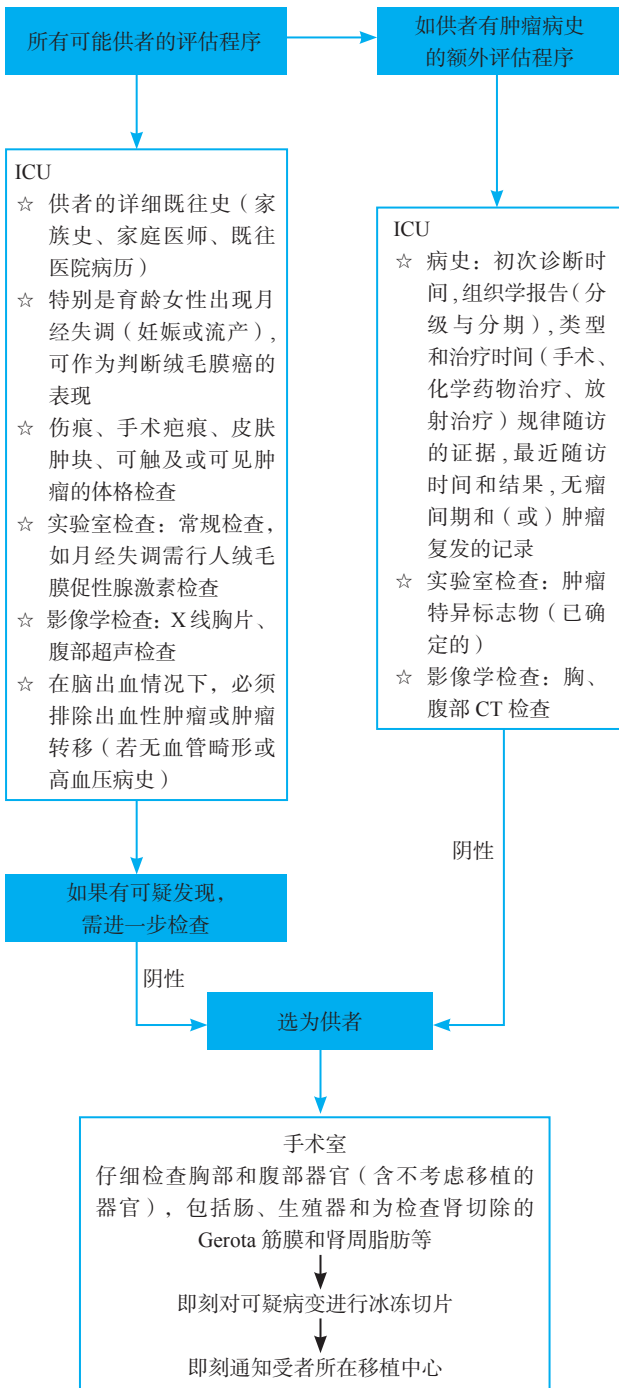


图1 潜在器官移植供者的恶性肿瘤评估流程

Figure 1 Evaluation process of malignant tumor in potential organ transplant donors

2 恶性肿瘤转移风险的评估

在器官获取前或获取期间诊断出供者恶性肿瘤

(包括活动性肿瘤和既往肿瘤病史), 应从供者和受者角度考虑相关的转移风险, 如肿瘤的组织学类型、病理分期与分级、基于现有证据的传播风险以及治疗选择等, 尤其需要注意以下几方面问题: (1) 大多数有活性的恶性肿瘤不能作为可接受的风险, 因此对器官获取过程中新诊断肿瘤的供者需更仔细的评估; (2) 既往接受过恶性肿瘤相关治疗的供者, 在器官移植前应实现 5~10 年的完全缓解, 并可以咨询肿瘤学和病理学专家的建议, 以评估转移风险; (3) 转移性肿瘤患者不应作为器官捐献来源, 除非某些初诊为 pN1 分期、完全治愈、随访无复发、诊断达 5~10 年的病例; (4) 缺乏手术干预、患者恶性肿瘤缺乏随访或随访不完整、姑息治疗等为器官捐献的禁忌证(主动监测下的低级别前列腺癌除外)^[8]; (5) 必须仔细评估有恶性肿瘤病史的供者, 包括既往肿瘤复发及第二肿瘤产生的风险; (6) 移植中心应基于风险-收益分析获得知情同意, 使受者能够认识现实情况, 但不至于在转移风险非常低时引起过度关注。

美国疾病传播咨询委员会, 英国血液、组织与器官安全咨询委员会 (Safety of Blood, Tissues and Organs, SaBTO) 和意大利国家移植中心等移植登记中心曾发布过不同的转移风险分类^[5-6,9], 且前两者的风险分类中规定了估计的转移风险百分比。欧洲委员会也提出了一种风险分类: (1) 最小风险, 即所有供者器官, 所有受者均可接受; (2) 中等风险, 根据受者的具体健康状况或临床严重程度, 以风险-收益分析为基础来判断风险是否可接受; (3) 高风险, 仅在某些特殊情况下讨论其是否可接受, 在其他治疗无效、需通过移植挽救生命者, 经过合理的风险-收益分析, 并获得受者的知情同意; (4) 不可接受风险, 由于活跃性恶性肿瘤和(或)转移性疾病导致的绝对禁忌证。

在评估存在活动性肿瘤或者既往肿瘤病史的潜在供者时应主要考虑哪些信息? 供者信息主要包括: (1) 既往肿瘤病史包括无瘤时间、此肿瘤与晚期复发是否相关、预计 5 年无病生存率; (2) 活动性肿瘤包括肿瘤的特定期型、肿瘤的程度(肿瘤分期、分级)、肿瘤传播的风险(基于目前临床证据)。受者信息主要包括: (1) 受者的潜在诉求、是否完全理解存在的风险; (2) 适合这种情况的移植后复查类型及频次; (3) 若发生肿瘤传播的可选择治疗措施; (4) 若担心肿瘤传播导致移植延期的替代治疗方法^[10]。

3 不同类型恶性肿瘤的传播风险评估

3.1 实体器官恶性肿瘤

各地区对有恶性肿瘤供者的接受程度不尽相同, 基于现有的文献、国家登记数据、专家建议以及对比非移植受者肿瘤情况的数据, 将不同实体肿瘤供者预计发生肿瘤移植传播的风险进行分层^[5-6,9,11]。一般而言, 治疗完整、随访规律、无肿瘤复发、转移证据情况下, 已治愈的实体器官恶性肿瘤供者器官可移植给受者, 但仍应意识到存在肿瘤传播风险的可能。治愈的可能性和传播的风险在不同肿瘤中表现并非一致, 主要取决于肿瘤的组织类型和肿瘤病理分期、等级等。例如对 pT1N0M0 食管癌的 2 年和 25 年无复发生存进行器官捐献肿瘤传播风险评估, 所得结果显然是不相同的。但是目前的文献无法提供确切描述肿瘤传播风险的依据。国际上尚无对肿瘤供者无复发随访时间的共识, 对于相同病理类型和分期的肿瘤, 建议无复发随访时间需 5~10 年不等。此外, 考虑到传播的肿瘤可能在受者体内获得理想的生长环境, 需对每例有潜在风险的受者进行个人风险-收益分析。本《指南》提供了协助评估不同肿瘤的建议, 在临床实践中建议尽可能对供者进行完整评估, 而具体各地区及个人评估策略需与当地专家商议讨论后决定。

3.2 造血系统恶性肿瘤

在器官捐献过程中, 对造血系统疾病应持最谨慎的态度^[12-18], 由于此类疾病呈全身系统性扩散, 不应接受其作为供者。目前尚缺乏关于供者接受造血干细胞移植治疗后, 于无复发的短期和长期存活情况下作为供者的数据报道。对于疾病缓解和应用先进治疗方案(无干细胞移植)的患者, 不能排除恶性克隆细胞发生器官移植传播的风险。指南对器官获取期间供者新诊断的白血病、淋巴瘤和浆细胞瘤, 或既往诊断尚处于活动期的(急性或慢性)白血病、淋巴瘤和浆细胞瘤视为器官捐献不可接受的风险。对经过治疗、随访 5~10 年无病生存的急性白血病和淋巴瘤患者作为供者, 有一定的高风险传播可能。

骨髓增生性肿瘤经积极治疗一般可获得较好的预后^[19-21]。但是, 需注意的是此类疾病为不能治愈的慢性疾病, 有通过器官移植发生肿瘤传播的风险。目前还没有解决这个问题的文献报道, 因此没有依据可以有效估计肿瘤传播风险。克隆性增生的干细胞主要位于骨髓中, 但也存在于血液循环, 并可在脾脏和肝脏

中积累(可能通过肝移植发生传播)。此外,不能排除即使在器官获取期间器官灌注后仍有干细胞黏附于血管壁,也可能在再灌注过程中释放到受者的血液中。由于缺乏报道和证据,不能评估其肿瘤传播风险,并且无法获知传播的骨髓增生性肿瘤在免疫抑制治疗的受者中的可能后果。

3.3 原发性中枢神经系统肿瘤

中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的颅外转移较罕见,但也有报道^[22-23]。与CNS肿瘤的颅外转移风险相关的危险因素包括:(1)特异性组织学类型和高度恶性肿瘤;(2)肿瘤位于颅内边缘位置;(3)既往有开颅手术或立体定向手术史;(4)脑室-体循环分流或脑室-腹腔分流;(5)既往有化学药物治疗(化疗)或放射治疗(放疗)史;(6)疾病的持续时间和手术治疗后的存活时间^[24]。

根据现有信息和肿瘤传播的估计风险^[1,25],《指南》提出了CNS恶性肿瘤的定性分类:(1)世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分级在I级和II级的肿瘤,肿瘤传播风险最小。(2)WHO分级III级的肿瘤,以前的分类将此类肿瘤归为高风险传播。近期的分析表明这可能会高估风险,SaBTO则将其评估为肿瘤传播的低风险。如果没有危险因素(如切除、脑室-腹膜或心室-心房分流、化疗或放疗)的CNS肿瘤供者,应被归为低至中等风险,除非文献中有更多的证据支持。在存在任何风险因素的情况下,风险增加到高风险。(3)WHO分级IV级的肿瘤,以前的分类将此类肿瘤归为不可接受的风险,近期的分析表明这可能高估风险。有关CNS恶性肿瘤未发生肿瘤传播的个案已被报道,SaBTO将其评估为肿瘤传播的中等风险。除非文献中有更多的证据支持,需逐个检查此类肿瘤存在的危险因素,其肿瘤传播风险可有中等至高风险。特别是存在脑室腹腔或脑室循环分流者,以及先前的手术切除、化疗或放疗的情况下,风险可增加。(4)原发性脑淋巴瘤为肿瘤传播的不可接受风险^[26]。

4 器官移植受者发生肿瘤传播的监测及处理

移植后的一些事件可引起对供者肿瘤潜在传播的关注,包括移植后通过供者最终病理学检查或尸检确诊,或受者体内的恶性肿瘤导致可疑症状或体征,或来自相同供者的其他受者出现疑似恶性肿瘤传播。恶

性肿瘤的传播是器官移植中的严重不良事件。当怀疑供者肿瘤传播到受者时应立即通知器官获取机构和所有移植中心。当肿瘤传播已被确认时,医师必须与受者一起讨论并决定干预方案。对于如何干预,《指南》没有明确的建议,但该决定必须考虑肿瘤类型、疾病扩散转移、受者状况和移植器官类型。

5 小结

随着我国全面进入公民逝世后器官捐献的时代,大量边缘供者、扩大标准供者的使用造成移植器官存在潜在风险的可能,供者来源性肿瘤传播是新时期器官移植从业者面临的又一个严峻的挑战。因此有恶性肿瘤病史供者的器官捐献标准值得被我们探讨和制定。对于存在恶性肿瘤病史、乃至部分活跃性恶性肿瘤疾病的供者,不应一概否决其器官捐献的可能。同时,移植团队与器官获取组织(Organ Procurement Organization, OPO)在每个移植病例的风险评估中扮演着重要角色。通过对《指南》这一部分的解读,希望为器官移植从业者们提供建议,为将来制定符合于我国器官移植现状的指南提供必要的参考。

参考文献:

- [1] ISON MG, NALESNIK MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(6):1123-1130. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03493.x.
- [2] DESAI R, COLLETT D, WATSON CJ, et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk[J]. *Transplantation*, 2012, 94(12):1200-1207. DOI: 10.1097/TP.0b013e318272df41.
- [3] NALESNIK MA, WOODLE ES, DIMAIO JM, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(6): 1140-1147. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03565.x.
- [4] 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[J]. *Transplantation*, 2015, 99(2): 282-287. DOI:10.1097/TP.0000000000000584.
- [5] SaBTO (The Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs). Transplantation of organs from deceased donors with cancer or a history of cancer[EB/OL]. (2014-04-01). <https://www.odt.nhs.uk/transplantation/tools-policies-and-guidance/sabto/>.
- [6] European Committee (Partial Agreement) on Organ

- Transplantation (CD-P-TO) EDQM[M]. 移植器官质量与安全指南(原书第6版). 张雷, 译. 北京: 科学出版社, 2019.
- [7] 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[J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(9). DOI: 10.1111/ctr.13045.
- [8] KALIKI S, SHIELDS CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer[J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(2):241-257. DOI: 10.1038/eye.2016.275.
- [9] 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]. *J Nephrol*, 2019, 32(2): 323-330. DOI: 10.1007/s40620-018-00573-z.
- [10] VAN ERP AC, VAN DULLEMEN LFA, PLOEG RJ, et al. Systematic review on the treatment of deceased organ donors[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2018, 32(4):194-206. DOI: 10.1016/j.trre.2018.06.001.
- [11] MILLER AK, YOUNG JW, WILSON DJ, et al. Transmission of donor-derived breast carcinoma as a recurrent mass in a keratolimbal allograft[J]. *Cornea*, 2017, 36(6):736-739. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001185.
- [12] XIAO D, CRAIG JC, CHAPMAN JR, et al. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(10): 2645-2652. DOI: 10.1111/ajt.12430.
- [13] WILLIAMS T, ALJITAWI OS, MOUSSA R, et al. First case of donor transmitted non-leukemic promyelocytic sarcoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(12): 2530-2534. DOI: 10.3109/10428194.2012.695360.
- [14] XIE L, ZHOU F. Development of lymphoma from the donor of haploidentical stem cell transplantation: a case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(5): 851-854. DOI: 10.3892/mco.2017.1414.
- [15] 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[J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(10):1080-1083. DOI: 10.1111/ctr.12417.
- [16] CASSOL CA, HOD-DVORAI R, HUBBELL C, et al. Donor-derived philadelphia chromosome positive B-cell lymphoblastic leukemia presenting with renal allograft involvement in the first year post-transplant[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(3):956-957. DOI: 10.1111/ajt.15117.
- [17] TOFFALORI C, ZITO L, GAMBACORTA V, et al. Immune signature drives leukemia escape and relapse after hematopoietic cell transplantation [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4):603-611. DOI: 10.1038/s41591-019-0400-z.
- [18] SOSIN M, NASSIF SR, GIRLANDA R, et al. Isolated peritoneal donor-related plasmacytoma 3 years after liver transplantation: a case report[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(2):472-476. DOI: 10.1111/ajt.12555.
- [19] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [20] GRINFELD J, NANGALIA J, BAXTER EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(15): 1416-1430. DOI: 10.1056/NEJMoa1716614.
- [21] BARBUI T, BAROSI G, BIRGEGARD G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6):761-770. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436.
- [22] WATSON C, ROBERTS R, WRIGHT K, et al. How safe is it to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? an analysis of UK registry data[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(6): 1437-1444. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03130.x.
- [23] 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[J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(4): E110-E114. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01463.x.
- [24] CAVALIERE R, SCHIFF D. Donor transmission of primary brain tumors: a neurooncologic perspective[J]. *Transpl Rev*, 2004, 18(4): 204-213. DOI: 10.1016/j.trre.2004.09.003.
- [25] 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[J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(4). DOI: 10.1111/ctr.12919.
- [26] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.

(收稿日期: 2020-02-09)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)