

Tumori post-trapianto in Italia:

1) Le coorti italiane di trapiantati di rene e fegato

2) Rischio di tumore nei trapiantati italiani

P. PISELLI^{*}, D. SERRAINO^{} per IL GRUPPO DI STUDIO IMMUNOSOPPRESSIONE E TUMORI**

Il trapianto d'organo rappresenta una delle più importanti conquiste cliniche del secondo millennio per i positivi risvolti clinici nella cura di numerose malattie ad evoluzione sfavorevole e non efficacemente trattabili. In Italia, nel 2015, sono stati effettuati 3319 trapianti di cui più della metà erano trapianti di rene (n=1877, 56.6%) e circa un terzo di fegato (n=1090, 32.8%)[fonte Centro Nazionale Trapianti, www.trapianti.salute.gov.it]. I progressi nelle terapie antirigetto raggiunti nelle ultime tre decadi hanno permesso di formulare numerosi protocolli terapeutici sempre più specifici e meno aggressivi verso il sistema immunitario dell'ospite. Ciò ha fatto sì che la sopravvivenza a cinque anni dal trapianto sia, attualmente, superiore al 90% nei trapiantati di rene e di circa il 70% nei trapiantati di fegato¹.

E' noto tuttavia, che l'uso di farmaci immunosoppressivi antirigetto - necessari per il successo del trapianto e per la sopravvivenza stessa del paziente- causano un aumento della frequenza (anche di decine di volte) di infezioni e di tumori, soprattutto dei tumori associati a infezioni virali persistenti, quali il sarcoma di Kaposi (SK), il carcinoma epatico e alcuni tipi di linfomi non-Hodgkin (LNH). I tumori, in particolare, rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità nelle persone sottoposte a trapianto d'organo, un rischio è quantificabile in un aumento di circa 2-3 volte l'incidenza complessiva di neoplasie post-trapianto¹. L'esposizione prolungata a farmaci immunosoppressivi, infatti, sembra influenzare negativamente la capacità di immunosorveglianza antivirale e antitumorale, potenziando in tal modo l'effetto carcinogenico di alcuni fattori di rischio².

In aggiunta alla produzione di nuove conoscenze sulla cancerogenesi, la quantificazione del rischio di cancro nelle persone sottoposte a trapianto d'organo ha importanti ricadute per il monitoraggio e la diagnosi precoce dei tumori in questi individui. Questo aspetto acquisisce una particolare importanza in Italia, poiché la maggior parte delle conoscenze deriva da studi condotti negli Stati Uniti, in Canada, in Australia e Nuova Zelanda, in Giappone e nel Nord Europa².

In Italia, il nostro gruppo di studio (Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori) ha condotto numerose indagini epidemiologiche tese a quantificare il rischio di sviluppare un

tumore dopo trapianto d'organo solido. Queste ricerche sui tumori nelle persone sottoposte a trapianto di organo si riallacciavano a precedenti esperienze sullo sviluppo di neoplasie in pazienti con immunosoppressione acquisita dopo infezione da HIV, nei quali è stato documentato un aumento del rischio degli stessi tumori virus-correlati sopra menzionati (SK e LNH su tutti) osservati nei trapiantati³. Per la conduzione degli studi epidemiologici in ambito trapiantologico sono state costituite le due coorti di pazienti trapiantati di rene e di fegato di seguito descritte.

Per ogni persona sottoposta a trapianto nei centri partecipanti viene compilata una scheda appositamente realizzata che contiene dati relativi al paziente (dati demografici, anamnesi); al trapianto (tipo di organo trapiantato, dati donatore, screening pre-trapianto donatore/ricevente, terapia immunosoppressiva); e agli esiti (rigetto, rientro in dialisi, status vitale). In caso di sviluppo di un tumore maligno, si è proceduto con la compilazione di una ulteriore scheda per la raccolta di informazioni relative al tipo di neoplasia, alla sede, al trattamento e agli esiti. Per facilitare l'informatizzazione dei dati raccolti grazie alle schede di rilevamento, è stato fornito ad ogni centro uno specifico software applicativo (realizzato in MS Access) denominato CONTRAP-DB (dove CONTRAP rappresenta l'acronimo di **C**omplicanze **ON**cologiche nel **TRAP**iantato). Tale applicativo segue fedelmente la scheda di raccolta dati, con il vantaggio di poter essere guidati nell'inserimento in modo da minimizzare possibili errori di digitazione o congruità dei dati grazie a procedure di inserimento controllato delle informazioni. Oltre ai vantaggi nella fase di inserimento e nel periodico aggiornamento, la procedura informatica garantisce una maggiore rapidità e affidabilità nell'analisi dei dati raccolti. A febbraio 2016, i centri trapiantologici italiani che hanno aderito allo studio sono 17 che effettuano trapianti di rene (circa 15000 pazienti inseriti nel database) e 9 che effettuano trapianti di fegato (4500 pazienti inseriti nel database).

L'attività del nostro Gruppo di Studio è stata favorita, nel corso degli anni, dai fondi di ricerca erogati dal Ministero della Salute e della Ricerca (Ricerca Corrente INMI e IRCCS CRO; Regione Basilicata), e da associazioni private (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro; Lega Italiana per la Lotta ai Tumori). Ciò ha favorito la presentazione di numerose comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali, nonché la pubblicazione di diversi articoli scientifici su riviste nazionali ed internazionali³⁻⁴.

Dal punto di vista dei risultati scientifici, tra i trapiantati di rene la più recente analisi condotta su 10185 trapiantati tra il 1997 e il 2015 in 15 dei centri partecipanti ha permesso di osservare 850 tumori *de novo* in 808 riceventi. Questi 10185 trapiantati presentavano

un rischio complessivo di 1.7 volte (IC 95%: 1.5-1.8) più elevato rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso. Tale rischio viene rappresentato come rapporto standardizzato di incidenza (o SIR), ottenuto dividendo il numero di casi osservati con quello atteso in base ai dati della popolazione italiana di pari età, sesso e zona di residenza documentati dai Registri Tumori Italiani (Associazione Italiana Registri Tumori – AIRTUM: <http://www.registri-tumori.it>).

Un rischio particolarmente elevato è stato osservato per il sarcoma di Kaposi (SIR=94.9), e per i tumori del labbro (18.5), il carcinoma renale (6.5), il linfoma non Hodgkin (4.6), connettivo e tessuti molli (4.3), testicolo (2.8) e il mesotelioma (2.7). Per quanto riguarda i tumori solidi nel loro complesso, l'aumento è stato del 30% (SIR=1.3). In generale il rischio aumentava con l'età e diminuiva con l'impiego di inibitori di mTOR, una classe di farmaci immunosoppressivi con attività anche anti-tumorale e anti-angiogenica⁵.

Un analogo studio sul rischio oncologico è stato condotto su 2770 trapiantati di fegato: il loro rischio di sviluppare un qualunque tipo di tumore era 1.5 volte (IC 95%: 1.3-1.8) superiore a quello della popolazione generale di pari età e sesso. In particolare, aumenti statisticamente significativi sono stati osservati per il sarcoma di Kaposi (SIR=51.1), linfoma non-Hodgkin (6.8) e per i tumori dell'esofago (9.1), laringe (5.2), lingua (8.0) e per i tumori testa-collo in genere (4.7). Considerando i fattori di rischio -oltre all'aumento di rischio con l'età- è emerso un aumento di circa il doppio dei casi di tumori (principalmente tumori testa-collo) per i pazienti con storia di alcolismo rispetto al resto della coorte di 2770 trapiantati di fegato⁶.

I dati del nostro Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori confermano che i pazienti italiani sottoposti a trapianto d'organo solido sono a elevato rischio neoplastico. Tale aumento non è generalizzato, ma ristretto soprattutto ai tumori associati ad infezioni virali (ad esempio, sarcoma di Kaposi o linfoma non-Hodgkin) o a fattori di rischio presenti in questi pazienti, ovvero i tumori del rene nei trapianti renali legati allo stato uremico o ai tumori legati alcol/fumo, quali i tumori testa-collo, esofago e laringe in quelli di fegato e polmone nei trapiantati di cuore/polmone. Queste evidenze indicano la necessità di approntare opportuni modelli di screening/sorveglianza in questi pazienti nonché di una maggiore consapevolezza dei fattori di rischio anche comportamentali (es. alcol, fumo⁷), in modo prevenire da o almeno anticipare la diagnosi di tumori post-trapianto. Le evidenze di una diminuzione del rischio di sviluppare un tumore dopo impiego di farmaci immunosoppressori che inibiscono mTOR, apre inoltre la possibilità di impiegare tali farmaci almeno in un gruppo di pazienti a maggior rischio⁸.

Bibliografia

1. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S254 –S264.
2. Piselli P, Busnach G, Fratino L et al. De Novo Malignancies after Organ Transplantation: Focus on Viral Infections. *Curr Mol Med* 2103; 13: 1217-27.
3. Serraino D., Piselli P., Busnach G et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2117-23.
4. Piselli P, Serraino D, Segoloni G et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013; 49: 336-44.
5. Baroja-Mazo A, Revilla-Nuin B, Ramírez P, Pons JA. Immunosuppressive potency of mechanistic target of rapamycin inhibitors in solid-organ transplantation. *World J Transplant* 2016; 6: 183-92.
6. Piselli P, Burra P, Lauro A et al. Head and neck and esophageal cancers after liver transplant: results from a multicenter cohort study. Italy, 1997-2010. *Transpl Int* 2015; 28: 841-8.
7. Opelz G, Döhler B. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 227-32.
8. Hellström VC, Enström Y, von Zur-Mühlen B, et al. Malignancies in transplanted patients: Multidisciplinary evaluation and switch to mTOR inhibitors after kidney transplantation - experiences from a prospective, clinical, observational study. *Acta Oncol* 2016; 29: 1-8.

*Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Pre-Clinica, INMI “L. Spallanzani” IRCCS, Roma

**SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN)

Per la corrispondenza: serrainod@cro.it