

La Sorveglianza Oncologica dei Tumori De Novo: Problemi e Controversie in un Ambulatorio dedicato ai Trapiantati di Organo Solido

E. Vaccher, U. Tirelli

Sommario

I pazienti con immunodepressione iatrogena post-trapianto di organo solido sono ad alto rischio neoplastico per la presenza di una immunodepressione cronica, l'invecchiamento fisiologico della popolazione trapiantata, la presenza di coinfezioni con virus cancerogeni, gli stili di vita dei pazienti (fumo di sigaretta, uso di alcool) e non da ultimo l'azione cancerogena diretta di alcune classi di farmaci immunosoppressori, quali gli inibitori della calcineurina e fra gli antiproliferativi, l'azatioprina. Le neoplasie che insorgono nei pazienti immunodepressi sono caratterizzate da un'elevata aggressività biologica e da una prognosi infausta. Diventa quindi prioritaria l'attivazione di strategie di sorveglianza oncologica che includano anche il monitoraggio e la terapia delle infezioni da virus cancerogeni. Non esistono però studi randomizzati sulla sorveglianza oncologica nella popolazione degli immunodepressi ed i dati a favore/contro sono molto confusi, compresa la fattibilità di una prevenzione neoplastica in una popolazione ad alto tasso di comorbidità. E'opinione comune che le linee guida di sorveglianza/screening oncologico attivate per la popolazione generale non possano essere completamente traslate nella popolazione degli immunodepressi, è pertanto necessario che tali strategie vengano validate da studi prospettici. In accordo con i principi di una medicina centralizzata sul paziente, i nuovi studi devono svolgersi in parallelo con un'attività educativa e di sensibilizzazione della popolazione trapiantata.

Introduzione

I tumori del post-trapianto hanno una rilevanza significativa sulla Sanità pubblica, sia in termini di morbidità che di mortalità. La maggior parte di essi ha una prognosi sfavorevole non solo per caratteristiche intrinseche alla neoplasia ma anche perché viene diagnosticata in fase tardiva di malattia. L'attivazione di un programma di Screening/Sorveglianza Oncologica è una delle priorità nella gestione dei pazienti con

immunodepressione iatrogena, ma esistono molti problemi e controversie che richiedono di essere risolti con studi prospettici multidisciplinari.

Epidemiologia e Mortalità dei Tumori de Novo

Il trapianto di organo solido è una procedura medica consolidata nella terapia della malattia terminale d'organo. Nel corso del 2000-2011 in Italia sono stati eseguiti oltre 34400 trapianti, di cui 54% di rene, 33% di fegato, 11% di cuore e 2% di polmone (1)

La disponibilità di farmaci antirigetto sempre più efficaci ha ridotto in modo significativo il tasso del rigetto acuto e cronico, con un netto miglioramento della sopravvivenza dell'organo ad un anno, che attualmente è stimata fra l'80-90% contro il 40-50% dei primi anni settanta (2). I dati italiani sono sovrapponibili a quelli internazionali, con una sopravvivenza dell'organo ad un anno compresa fra il 92% e l'82% ed una sopravvivenza del paziente ad un anno nel range del 97-65% e a 5 anni del 92 - 46%, con la prognosi migliore nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e la più infausta nei trapiantati di polmone (1). La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido (*Organ Transplantation Recipients, OTRs*) non è però migliorata nel tempo, i tumori, le complicanze cardiovascolari e le infezioni continuano ad essere un'importante causa di morbidità e mortalità (3-5). In USA, dopo 5-10 anni dal trapianto il tasso di mortalità per cancro è risultato del 15% nei trapiantati di rene, 19% nei trapiantati di fegato e 22% nei cardiotrapiantati (3), in Europa, del 26% dopo 20 anni da un trapianto di fegato (5). L'aumento dell'aspettativa di vita e la diminuzione della morbidità/mortalità competitiva hanno determinato un lento ma significativo incremento dell'incidenza del cancro nel tempo, la cui incidenza cumulativa a 5 anni dal trapianto è stata stimata nel 2008 pari al 4,4% contro il 4,2% ($p=0.006$) dell'inizio degli anni 2000 (6).

I tumori che insorgono negli OTRs possono svilupparsi De Novo o come recidiva di una neoplasia preesistente al trapianto nel paziente e/o nell'organo trapiantato; i tumori De Novo sono tardivi mentre gli altri sono precoci e tendono per lo più a manifestarsi nel primo anno post-trapianto. Il nostro protocollo di studio è mirato alle neoplasie De Novo e pertanto il termine tumore sarà usato come sinonimo dei Tumori De Novo (7). Globalmente i pazienti con immunodepressione iatrogena, quali sono gli OTRs hanno un rischio cancerogeno aumentato di 2-5 volte rispetto a quello della popolazione generale (7-13), ma non si tratta di un rischio generico. Come nella popolazione con immunodepressione da HIV, l'aumento di rischio riguarda soprattutto i tumori causati da virus cancerogeni: Sarcoma di Kaposi associato allo Human Herpesvirus 8 (HHV8),

patologie linfoproliferative (*Post-Transplant Lymphoproliferative disorders, PTLD*) compresi i linfomi all'Epstein-Barr virus (EBV), carcinomi anogenitali allo Human Papillomavirus (HPV) ed epatocarcinoma (HCC) associati al virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV) (14-16). Lo spettro (Tabella 1) comprende anche neoplasie con eziologia virale controversa, quali i carcinomi cutanei il cui eccesso di rischio è stimato 20-70 volte superiore a quello della popolazione generale dello stesso sesso e fascia di età e tumori non associati ad agenti infettivi, in particolare tumori indotti da fumo, alcool, o associati alle comorbidità, con un eccesso di rischio che però è significativamente minore rispetto a quello dei tumori da agenti infettivi (6-11,17).

Degno di nota è il dato che non vi è alcun aumento di incidenza per il carcinoma della mammella e della prostata. Se si focalizza l'attenzione sui tumori più frequenti, prevenibili o diagnosticabili in un programma di sorveglianza emerge che il rischio di sviluppare un Linfoma non Hodgkin (NHL) è più alto nei trapiantati di polmone (SIR 18.7), intermedio nei trapiantati di cuore/fegato (SIR 7.8) e più basso (SIR 6.5) nei trapiantati di rene, con un caratteristico pattern bimodale (picco di incidenza nel primo anno post-trapianto nei giovani e dopo il V anno nei soggetti di età > 50 anni). Peculiare è il dato che il rischio di sviluppare un carcinoma del polmone, un carcinoma renale ed un epatocarcinoma (HCC) è massimo nei trapiantati dell'organo corrispondente (6,10).

Le neoplasie che si sviluppano nel post-trapianto sono caratterizzate da un'elevata prevalenza di stadi avanzati all'esordio, da un'elevata aggressività biologica e da una prognosi infausta (7,18-20). Nel post-trapianto, l'eccesso di morte per cancro è risultato significativamente più elevato rispetto a quello dei pazienti della popolazione generale con lo stesso sesso, fascia di età e tumore, con un tasso di mortalità standardizzata (*Standardized Mortality Ratio, SMR*) di 2.83 (95% IC 2.43-3.27) nei trapiantati di fegato e cuore e di 4.41 (95% IC 3.02-6.23) nei trapiantati di polmone (19), mentre nei trapiantati di rene l'eccesso di morte aumenta progressivamente con la durata dell'immunodepressione e l'età del paziente (20). L'eccesso di morte coinvolge tutte le neoplasie, compresi i carcinomi della cute la cui SMR è risultata molto elevata e pari a 49.6 (95% IC 31.5-74.5) (19).

Patogenesi

Lo sviluppo di un cancro è un processo multifasico e multifattoriale. L'immunodepressione iatrogena svolge un ruolo determinante nella patogenesi delle neoplasie post-trapianto perchè riduce la sorveglianza immunitaria e crea un ambiente

permissivo alla proliferazione delle cellule neoplastiche e alla replicazione e azione trasformante dei virus cancerogeni (21-24). In questo background, intervengono anche altri cofattori quali l'invecchiamento fisiologico dei pazienti, il loro stile di vita (fumo di sigaretta, uso di alcool, esposizione solare), alcune comorbidity e non da ultimo l'azione cancerogena diretta di alcune classi di farmaci immunosoppressori (7,25,26). I principali virus cancerogeni sono EBV, HHV8, HPV, HCV ed HBV associati rispettivamente alle PTLN, al Sarcoma di Kaposi, ai carcinomi anogenitali e all' HCC. Il Polyomavirus (BKV) potrebbe secondo alcuni Autori, disattivare alcuni anti-oncogeni (p53, Retinoblastoma) ed essere implicato nella patogenesi di alcune neoplasie quali ependimomi, mesoteliomi, carcinomi uroteliali e patologie linfoproliferative (27). I ceppi di HPV- β 5 e 7 sono stati associati allo sviluppo dei carcinomi squamosi della cute, ma il loro ruolo rimane ancora controverso (28). Si ritiene che l'HPV possa essere coinvolto nei processi di iniziazione dell'oncogenesi, piuttosto che nella promozione o mantenimento del clone neoplastico. Il virus potrebbe agire come co-carcinogeno, amplificando l'azione cancerogena di altri cofattori, quali l'esposizione solare e/o l'azione di alcuni farmaci immunosoppressori (29), quali gli inibitori della calcineurina ("calcineurin inhibitors, CNIs"), ciclosporina (CsA) e tacrolimus e, fra gli antiproliferativi, l'azatioprina (AZA) (30-37). L'azione cancerogena di questi farmaci anti-rigetto avviene probabilmente con molteplici meccanismi. I CNIs aumentano l'espressione del *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) e del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), responsabili rispettivamente dell'invasività delle cellule tumorali e della neo-angiogenesi del tessuto tumorale. Entrambi i farmaci interferiscono anche con i meccanismi di riparo del DNA e tramite il blocco della produzione di Interleuchina-2 da parte dei T linfociti, impediscono l'attivazione di NFAT ed NF- κ B (7,25,26,38-40). Nel gruppo degli antiproliferativi, l'AZA, ma non il micofenolato mofetilico, favorisce lo sviluppo dei tumori cutanei tramite un sinergismo con i raggi ultravioletti nel determinare effetti mutageni sul DNA (41,42). Gli inibitori della rapamicina (*mammalian Target of Rapamycin Inhibitors*, mTORIs), sirolimus ed everolimus, hanno invece un'attività antiproliferativa perché inibiscono la neoangiogenesi ed hanno un'azione inibitoria diretta sulla crescita e sopravvivenza della cellula neoplastica, tramite il blocco della via di trasduzione del segnale mediata da mTOR (32,43-45). In vivo, il loro uso in sostituzione o associazione con altri immunosoppressori, è associato ad una diminuzione dell'incidenza dei carcinomi cutanei ed una regressione delle PTLN e del Sarcoma di Kaposi (7,17,46,47).

Fattori di rischio

Il rischio neoplastico aumenta progressivamente con la severità del regime immunosoppressivo ed indirettamente il numero di rigetti e trapianti subiti (14,48), con la durata dell'immunosoppressione e con l'età avanzata del paziente al momento del trapianto. Altri fattori di rischio includono come già citati l'infezione/riattivazione di infezioni da virus cancerogeni, lo stile di vita del paziente (tabagismo, uso di alcoolici ed esposizione solare), l'impiego di CNIs, AZA, ATG e belatacept e la presenza di alcune comorbidity pre-trapianto, ad es. patologie autoimmuni e diabete mellito. Globalmente, i pazienti a maggior rischio di cancro sono i trapiantati di polmone, perché trattati con regimi ad elevata potenza immunosoppressiva e/o perché hanno avuto un'elevata esposizione a cancerogeni ambientali (ad es. fumo), sono a rischio intermedio i trapiantati di cuore e di fegato e a minor rischio i trapiantati di rene (6,49). L'incidenza cumulativa di tutti i tumori nei trapiantati di rene, cuore e fegato, con l'esclusione dei carcinomi cutanei di cui mancano spesso i dati, è stimata fra il 4.8 ed il 6% a 5 anni dal trapianto, tra il 10-11% a 10 anni e sale in modo esponenziale dopo il 10 anno di immunodepressione (6,7,50-52). Nei trapiantati di rene l'incidenza cumulativa a 25 anni dal trapianto è del 49% per tutti i tumori e del 40% se si escludono i carcinomi cutanei (50).

Rispetto ai giovani di età < ai 35 anni, i soggetti che vengono trapiantati dopo i 50 hanno un rischio neoplastico a 5 anni dal trapianto triplicato, che risulta quadruplicato quando l'età al trapianto è > ai 60 anni (6). Il dato assume una grossa rilevanza sanitaria se si considera che ora vengono trapiantati anche pazienti anziani.

L'impatto dell'abuso di fumo/alcool nel rischio dei tumori post-trapianto è molto evidente nella popolazione dei trapiantati di fegato per cirrosi esotossica, in cui la prevalenza dei tumori oscilla fra 8-27% vs 1-8% dei trapiantati di fegato per altre cause, con uno spettro di tumori che comprende soprattutto carcinomi del polmone, distretto capo-collo ed esofago (53,54), tumori notoriamente associati a fumo/alcool (55).

Sorveglianza Oncologica dei Tumori de Novo: Problemi e Controversie

L'attivazione di strategie di sorveglianza oncologica che permettono di diagnosticare il tumore in fase iniziale di malattia ha la potenzialità di ridurre in modo significativo la mortalità cancro-specifica nel post-trapianto. Lo Screening è l'applicazione dei test diagnostici in soggetti apparentemente sani/a rischio di cancro che permette una diagnosi precoce del tumore, in uno stadio suscettibile di terapia radicale. La Sorveglianza è l'applicazione ripetuta di questi test e presuppone la definizione di un algoritmo per

pianificare le procedure di richiamo, ossia i successivi interventi di conferma della diagnosi (56,57). Sia i programmi di screening/sorveglianza di popolazione che quelli basati sulla clinica, cioè focalizzati su pazienti a rischio di cancro, devono soddisfare i sette postulati di Prorok: 1) la neoplasia deve essere frequente e 2) deve essere gravata da un alto tasso di morbilità/mortalità, 3) la popolazione a rischio deve essere ben identificabile, 4) il test diagnostico deve avere un'elevata accuratezza diagnostica e deve essere ben accettato dalla popolazione, 5) le procedure di richiamo devono essere ben codificate, 6) il tumore deve disporre di una terapia iniziale efficace e 7) il programma di sorveglianza deve essere in grado di ridurre la mortalità cancro-specifica (58).

Per epidemiologia, morbilità e mortalità, i tumori De Novo rispondono pienamente ai primi tre postulati di Prorok, ma esistono molte controversie sui programmi di sorveglianza oncologica nella *real life* del post-trapianto. La grande eterogeneità dei fattori di rischio e la diversa lunghezza del follow-up delle varie serie rendono ragione dei dati contrastanti esistenti in letteratura sui potenziali benefici di una strategia di sorveglianza dei tumori De Novo (59-65). Ad oggi non esistono studi randomizzati e gli studi di coorte sono pochi, limitati solo ad alcune neoplasie e/o riguardano solo alcuni sottogruppi di pazienti (60,61,66). E' opinione degli Esperti che in assenza di studi randomizzati, la sorveglianza debba essere individualizzata in base alla storia familiare e clinica del paziente, alla sua aspettanza di vita e alla presenza di fattori di rischio specifici per un determinato tumore, ad es. tabagismo/cancro del polmone, esposizione solare/cancro della cute, infezioni da HCV e/o HBV/HCC (62,67).

Le linee guida di screening impiegate nella popolazione generale (57) rappresentano il riferimento principale anche per gli OTRs, ma la loro trasferibilità nella popolazione degli immunodepressi compresi i trapiantati rimane sconosciuta. La coesistenza di un'importante comorbilità competitiva oltre a ridurre la aspettanza di vita del paziente, ha la potenzialità di complicare il programma di sorveglianza con una maggiore morbilità delle procedure di screening, una minore compliance del paziente, un aumento degli accertamenti e dei trattamenti per presenza di patologie incidentali e una minore *performance* dei test di screening (59-65).

Il disegno statistico ottimale per uno studio di sorveglianza è uno studio randomizzato, perché permette di eliminare i fattori di confondimento quali l'eterogeneità della malattia di base, il *bias* dell'autoselezione dei pazienti, dell'anticipazione di diagnosi non influenti sulla sopravvivenza (*Lead-Time bias* e *Length Time bias*), l'aderenza ai protocolli e la

sovradiagnosi, tutte variabili che influenzano il rapporto costo-efficacia della sorveglianza(68). Gli studi randomizzati richiedono un numero elevato di pazienti e purtroppo sono gravati da costi molto alti, l'alternativa può essere uno studio osservazionale prospettico ben disegnato, che abbia come obiettivo finale la riduzione della mortalità cancro-specifica e come obiettivi intermedi la valutazione della fattibilità di una sorveglianza oncologica in una popolazione ad alto tasso di comorbidità. Questi studi sono fattibili solo in un contesto multidisciplinare che coinvolga tutti gli Operatori Sanitari dedicati alle patologie del post-trapianto e che preveda il coinvolgimento diretto del paziente trapiantato nel processo decisionale del programma di sorveglianza. In accordo con i principi di una medicina centralizzata sul paziente, essi devono svolgersi in parallelo con un'attività educativa e di sensibilizzazione della popolazione trapiantata.

Bibliografia

1. www.salute.gov.it
2. www.transplant-observatory.org
3. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant.* 2011; 6: 1226-35.
4. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl* 2013; 11: 1252-61.
5. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013; 9: 2384-94.
6. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer* 2013; 119: 2300-8.
7. Campistol JM, Curva-Mons V, Manito N et al. New concepts and best practice for management of pre-and post-transplantation cancer. *Transplantation Reviews* 2012; 26: 261-79.
8. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009; 125: 1747-54.
9. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010; 8:1889-96.
10. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011; 306: 1891-901.

11. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. 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.
12. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. Comparison of de novo cancer incidence in Australian liver, heart and lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 1: 174-83.
13. Billups K, Neal J, Salyer J. Immunosuppressant-driven de novo malignant neoplasms after solid-organ transplant. *Prog Transplant* 2015; 2: 182-8.
14. Serraino D, Piselli P, Busnach G et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2117-23.
15. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
16. Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of cancers in Human Immunodeficiency Virus infection and after organ transplantation. *Semin Oncol* 2015; 42: 247-57.
17. Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C et al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 8: 1251-65.
18. Miao Y, Everly JJ, Gross TG et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 87: 1347-59.
19. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. De novo cancer-related death in Australian liver and cardiothoracic transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 5: 1296-304.
20. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int* 2014; 85: 1395-403.
21. Schulz TF. Cancer and viral infections in immunocompromised individuals. *Int J Cancer* 2009; 125: 1755-63.
22. Smith C, Khanna R. Immune regulation of human herpesviruses and its implications for human transplantation. *Am J Transplant* 2013; Suppl 3: 9-23.
23. Brennan DC, Aguado JM, Potena L et al. Effect of maintenance immunosuppressive drugs on virus pathobiology: evidence and potential mechanisms. *Rev Med Virol* 2013; 2: 97-125.
24. Jenkins FJ, Rowe DT, Rinaldo CR Jr. Herpesvirus infections in organ transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 1: 1-7.
25. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000; 3: 405-26
26. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 2: 137-48.

27. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 10: 611-23.
28. Aldabag B, Angeles JG, Cardones AR et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and Human Papilloma Virus: is there an association? *Dermatol Surg* 2013; 39: 1-23.
29. Wang J, Aldabag B, Yu J et al. Role of Human Papilloma virus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 621-9.
30. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell- autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-34.
31. Herman M, Weintin T, Korzetes A et al. Effects of Cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplantation recipients. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 14-20.
32. Guba M, von Breinterbuch P, Steinauber M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumour growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8:128-35.
33. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumour progression. *Transplantation* 2003; 76: 597-602.
34. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1020-5.
35. Datta D, Contreras AG, Basu A et al. Calcineurin inhibitors activate the proto-oncogene Ras and promote protumorigenic signals in renal cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 8902-9.
36. Ori Y, Herman-Eldestein M, Zingerman B et al. Effect of immunosuppressive drugs on spontaneous DNA repair in human peripheral blood mononuclear cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2012; 66: 409-13.
37. Han W, Soltani K, Ming M He YY. Deregulation of XPC and CypA by Cyclosporin A: An Immunosuppression-independent mechanism of skin carcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 1155-62.
38. Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Hearth Lung Transplantation* 2005; 24:119-30.
39. Wimmer CD, Angele MK, Schwartz B et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transplant International* 2013; 26: 999-1006.
40. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1777-82.
41. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346: 403-6.
42. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005; 12: 2954-60.

43. Koehl GE, Andrassy J, Guba M, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation* 2004; 77: 1319-26.
44. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2212-8.
45. Salvadori M. Antineoplastic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors. *World J Transplantation* 2012; 2: 69-78.
46. Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014; 6: 268ra179.
47. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-9.
48. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009; 87:157-63.
49. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623-8.
50. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation* 2012; 94: 990-8.
51. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int* 2007; 71:1271-8.
52. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 10: 1089-103.
53. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012; 11: 1277-89.
54. Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F et al. Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. *World J Hepatol* 2015; 7: 942-53.
55. Piselli P, Burra P, Lauro A et al. Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Head and neck and esophageal cancers after liver transplant: results from a multicenter cohort study. Italy, 1997-2010. *Transpl Int* 2015; 7:841-8.
56. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2016.
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
57. Bretthauer M, Kalager M. Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 55-65.

58. Smith RA, Andrews K, Brooks D et al. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 95-114
59. Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 2: 117-28.
60. Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 11: 2185-91.
61. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3, Suppl 2: S87-S100.
62. Wong G, Howard K, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 5: 1729-39.
63. Bia M, Adey DB, Bloom RD, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 189-218.
64. Dasari TW, Pavlovic-Surjancev B, Dusek L, Patel N, Heroux AL. Utility of screening computed tomography of chest, abdomen and pelvis in patients after heart transplantation. *Eur J Radiol* 2011; 80: e381-4.
65. AlBugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev* 2014; 2: 76-83.
66. Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 1: 106-13.
67. Spier BJ, Walker AJ, Cornett DD, Pfau PR, Halberg RB, Said A. Screening colonoscopy and detection of neoplasia in asymptomatic, average-risk, solid organ transplant recipients: case-control study. *Transpl Int* 2010; 12: 1233-8.
68. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. *Clin Kidney Inter* 2015; 8: 637-44.
69. Croswell JM, Ranshoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lesson from History and study design. *Semin Oncol* 2010; 37: 202-15.

Tabella 1. Spettro dei tumori post-trapianto (T) di organo solido, stratificati per eccesso di rischio (Standardized Incidence Ratio, SIR)

<u>Tumore con SIR > 5</u>		<u>Tumore con SIR 2- 5</u>		<u>Tumore con SIR <2</u>	
Tumore/sede	SIR	Tumore/sede	SIR	Tumore/sede	SIR
Sarcoma di Kaposi	> 100	Lung	2-2,5	Mammella	
Cute non melanoma		Cervice uterina	5-14	Prostata	
Labbra	>20-70	Orofaringe	>2	Testicolo	
PTLD/NHL	> 20	Colon (con PSC/IBD)	3-5	Colon (senza PSC/IBD)	
Carcinomi Anogenitali	5-25	Melanoma, Mieloma,		Utero	
Vulva, Vagina, Pene		Carcinoma Gastrico, Leucemia		Ovaio	
Rene (T. rene)	> 6				
Fegato (T.fegato)	> 40	Vescica (T.rene)		Pancreas	
Polmone (T.cuore/polmone)	>6				

PTLD:Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders;PSC:Primary Sclerosing Cholangitis;IBD:Inflammatory Bowel Disease;T: Trapianto

Emanuela Vaccher , Umberto Tirelli.
 Oncologia Medica A, Istituto Nazionale Tumori, Aviano

Per la corrispondenza: evaccher@cro.it