

Trapianto renale e neoplasie maligne: esperienza a lungo termine (25 anni) di un singolo centro

S. Stefoni¹, MP. Scolari¹, E. Sestigiani², A. Faenza³, C. Campieri¹, A. Buscaroli¹, G. Liviano D'Arcangelo¹, F. D'Addio¹

¹ Servizio di Nefrologia e Dialisi, Centro Trapianti di Rene

² Centro Riferimento Trapianti della Regione Emilia Romagna

³ Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Rianimatorie e dei Trapianti, Policlinico S. Orsola - Malpighi, Università degli Studi di Bologna, Bologna

Renal transplantation and malignancies: A single-centre experience (25 years)

Background. The prevalence of post-transplant malignancies, in renal transplant recipients, is higher than that expected in age and sex-matched controls from the general population, and there is a markedly increased incidence of certain cancers.

Methods. In 1137 renal transplant recipients (1020 from cadaveric and 117 from living donors, M/F 771/366) performed at the S.Orsola Renal Transplantation Centre since 10/1976 to 9/2001, we studied the post-transplant cancer prevalence, the correlation between cancer prevalence and population characteristics, the risk factors (smoke, cancer history, positive HBsAg and antiHCV infection) and the immunosuppressive therapy.

Results and Conclusions. The prevalence of malignancies was 3.86% (52 malignancies in 44 patients). The period between transplant and diagnosis of malignant disease was 59 ± 85 months. Skin cancer was the most common ($n=16$; 30.7%), followed by lymphoproliferative disorders ($n=8$; 15.4%), Kaposi's sarcoma ($n=6$; 11.5%), uterine cancer ($n=6$; 11.5%), renal carcinoma of native kidney ($n=5$; 9.6%), cancer of breast/stomach/pancreas and urinary bladder ($n=2$; 3.8%) and other cancers ($n=5$; 9.6%). The mean duration of dialysis before transplantation was longer in cancer patients (41 ± 32.1 vs. 33.5 ± 32.4 months). We found a correlation between types of malignancies and viral infection in NHL-lymphoma (EBV positive 4/4) and skin cancer (HZV positive 13/16). We also detected a correlation between Aza and skin cancer (16/22) and CyA and lymphoproliferative disorders (7/8). (G Ital Nefrol 2002; 19: 650-7)

KEY WORDS: Renal transplantation, Complications, Malignancies, Immunosuppression

PAROLE CHIAVE: Trapianto renale, Complicanze, Neoplasie maligne, Immunosoppressione

Introduzione

Il trapianto di rene può a pieno titolo essere considerato il trattamento sostitutivo ottimale per l'insufficienza renale cronica terminale; consente infatti una buona sopravvivenza anche a lungo termine e, rispetto al trattamento dialitico, una migliore qualità di vita ed una più completa riabilitazione sociale e lavorativa (1). Nei pazienti trapiantati possono tuttavia presentarsi, sia nel breve che nel lungo termine, numerose complicanze cliniche, a patogenesi multifattoriale. Fra tali complicanze, le neoplasie rivestono un interesse peculiare, sia per la sopravvivenza che per la gestione terapeutica del paziente. La comparsa di una forma tumorale può verificarsi per la slatentizzazione di una neoplasia "occulta" e non

conosciuta (2) già presente nel ricevente (il paziente in trattamento dialitico ha già di per sé un più elevato rischio neoplastico), per trasmissione dal donatore (3, 4) o per sviluppo *de novo* (5). La comparsa nei pazienti portatori di trapianto renale di una neoplasia *de novo* ha una incidenza superiore alla media della popolazione generale, sia nei Paesi occidentali (6 - 9) che negli asiatici (10 - 12), con una mortalità che è compresa tra il 4 ed il 9% nelle casistiche americane e che oscilla intorno al 6% nelle casistiche italiane (13).

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza di neoplasie *de novo* in pazienti sottoposti a trapianto di rene presso il Centro Trapianti del Policlinico Universitario S.Orsola di Bologna in un periodo di 25 anni (Ottobre 1976 - Settembre 2001).

Pazienti e metodi

È stata effettuata una valutazione retrospettiva di 1137 pazienti (771 maschi, 366 femmine, età media 38.8 ± 12 anni), su un totale di 1227 pazienti sottoposti a trapianto renale dall'ottobre 1976 al settembre 2001 (1020 da donatore cadavere e 117 da donatore vivente). Per i pazienti inclusi nello studio il follow-up post-trapianto è stato di un periodo compreso tra un minimo di 12 ed un massimo di 300 mesi, con una media di 87 ± 70.5 mesi. Nei pazienti riconosciuti affetti da tumore, sono stati definiti il tipo di neoplasia e la sua sede di comparsa, la distanza dal trapianto, la presenza di eventuali fattori di rischio, l'associazione con eventuale patologia virale e le correlazioni con la terapia immunosoppressiva effettuata. Ai fini dello studio sono stati presi in considerazione solo i casi di neoplasie maligne manifestatesi dopo il trapianto e documentate istologicamente. I valori numerici sono riportati come media \pm deviazione standard. Il test t di Student è stato applicato per comparare variabili continue.

Come terapia immunosoppressiva, fino al 1990 i pazienti effettuavano il trattamento di base con steroidi (St) ed azatioprina (Aza); negli anni successivi sono stati introdotti ciclosporina (Csa), tacrolimus (FK506) e, dal 1998, il Mofetil-Micofenolato (MMF). Gli schemi terapeutici di base (Tab. I) sono stati: St + Aza in 273 pazienti; St + Csa in 417; St + Csa + Aza in 196; St + Csa + MMF in 64; St + FK506 in 111; St + FK506 + Aza in 18; St + FK506 + MMF in 58.

Nell'era pre-ciclosporina la dose iniziale di steroidi (metilprednisolone) è stata di 500-1000 mg/die nei primi

3-4 giorni, con progressiva riduzione fino al dosaggio medio di 25-30 mg/die a 30-60 giorni e 5-10 mg/die a 6-12 mesi. L'Aza veniva somministrata il giorno del trapianto alla dose di 2-3 mg/kg/die, eventualmente aggiustata nel prosieguo sulla base del monitoraggio dei globuli bianchi. La Csa è stata somministrata alla dose di 8-12 mg/kg/die per via orale, divisa in due dosi giornaliere, dal giorno del trapianto; successivamente la posologia veniva modulata sulla base dei valori plasmatici. Dal 1995 in tutti i pazienti trattati con ciclosporina è stata effettuata la conversione alla formulazione in microemulsione Neoral, in un rapporto di 1:1. L'FK506 è stato somministrato per via orale il giorno del trapianto, alla dose media di 0.2 mg/kg/die; successivamente, due somministrazioni giornaliere in base all'andamento dei livelli ematici. L'MMF è stato utilizzato alla dose iniziale di 1-2 g/die per via orale, in due dosi giornaliere e successivamente ridotto come mantenimento a 0.75-1.5 g/die.

Il trattamento degli episodi di rigetto acuto è stato in genere effettuato con steroidi ad alte dosi (250-500 mg/die) per 3-4 giorni consecutivi, eventualmente ripetuti; in caso di rigetto steroide-resistente, sono state utilizzate la globulina antilinfocitaria (GAL), o la globulina antimiotica (ATG) per 7-14 giorni, alle dosi raccomandate. Nei rigetti di particolare severità è stato utilizzato l'anticorpo monoclonale anti-CD3 (OKT3), alla dose media di 2.5-5 mg/die e per periodi di 5-14 giorni.

Risultati

Nei 1137 pazienti sottoposti a trapianto renale, 44 (3.86%) hanno sviluppato una o più neoplasie maligne *de novo*, per un totale di 52 forme tumorali.

Nella Tabella II sono riportate le caratteristiche istologiche delle 52 neoplasie maligne identificate: 16 tumori cutanei, 6 sarcomi di Kaposi, 8 malattie mielo-linfoproliferative, 6 carcinomi dell'utero-cervice, 5 carcinomi dei reni nativi, 2 carcinomi della mammella, 2 carcinomi della vescica. Inoltre, 1 adenocarcinoma gastrico e 1 del pancreas, 1 carcinoma del polmone, 1 carcinoma epatico, 1 carcinoma prostatico, 1 seminoma mediastinico e 1 caso di metastasi midollare indifferenziata.

Tra i tumori cutanei sono stati documentati 1 melanoma e 15 tumori epiteliali (10 carcinomi spinocellulari, 4 basocellulari, 1 morbo di Bowen). Dei 6 casi di sarcoma di Kaposi uno era a localizzazione viscerale, i restanti 5 avevano localizzazione cutanea. Si sono verificate recidive plurime (fino a 3) dei carcinomi spinocellulari e dei sarcomi di Kaposi. Le neoplasie mielo-linfoproliferative sono state rappresentate da 4 casi di linfoma non Hodgkin (NH) di tipo B, 1 caso di linfoma non Hodgkin di tipo T, 2 casi di mieloma multiplo e un caso di gammopatia monoclonale verosimilmente tipo MGUS. Tra i tumori dell'apparato genitale femminile, prevalenti i carcinomi della cervice

TABELLA I - CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

Totale pazienti trapiantati	1137
- da donatore cadavere	1020
- da donatore vivente	117
Sesso (M/F)	771 / 366
Età media al trapianto (anni; media \pm DS)	38.8 ± 12.0
Follow-up post-trapianto (mesi; media \pm DS)	87.0 ± 70.5
Terapia immunosoppressiva*	
- St + Aza	273
- St + Csa	417
- St + Csa + Aza	96
- St + Csa + MMF	64
- St + FK506	111
- St + FK506 + Aza	18
- St + FK506 + MMF	58

*St = steroide; Aza = azatioprina; Csa = ciclosporina; FK506 = tacrolimus; MMF = Mofetil-Micofenolato

TABELLA II - PREVALENZA E TIPO ISTOLOGICO DELLE NEOPLASIE MALIGNI (52 CASI IN 44 PAZIENTI)

	n. casi	%
Neoplasie cutanee	16	30.7
<i>Carcinoma spinocellulare</i>	10	
<i>Carcinoma basocellulare</i>	4	
<i>Morbo di Bowen</i>	1	
<i>Melanoma</i>	1	
Forme mielo-linfoproliferative	8	15.4
<i>Linfoma NH tipo B</i>	4	
<i>Linfoma NH tipo T</i>	1	
<i>Mieloma</i>	2	
<i>MGUS</i>	1	
Carcinoma dell'utero-cervice	6	11.5
<i>Carcinoma della cervice in situ</i>	5	
<i>Carcinoma dell'endometrio</i>	1	
Sarcoma di Kaposi	6	11.5
Carcinoma dei reni nativi	5	9.6
Carcinoma mammario	2	3.8
Carcinoma gastrico-pancreatico	2	3.8
Carcinoma delle vie urinarie-vescica	2	3.8
Carcinoma polmonare	1	1.9
Carcinoma epatico	1	1.9
Carcinoma della prostata	1	1.9
Seminoma mediastinico	1	1.9
Metastasi midollare indifferenziata	1	1.9
Totale	52	100.0

uterina (5 casi di carcinoma *in situ*, di cui 2 di grado II e 3 di grado III) ed un carcinoma dell'endometrio. Le 5 neoplasie dei reni nativi sono risultate tutte forme di carcinoma a cellule chiare; in un solo caso l'interessamento neoplastico è stato bilaterale.

Il tempo medio di insorgenza della neoplasia è stato di 59 ± 85 mesi (range 7-120 mesi) dal trapianto. Il sarcoma di Kaposi è risultato essere la neoplasia a comparsa più precoce, nella maggior parte dei casi entro il primo anno, mentre le neoplasie cutanee sono risultate le neoplasie a comparsa più tardiva (Tab. III). La distanza dal trapianto è stata valutata considerando 4 periodi distinti: 1 anno; 2-5 anni; 6-10 anni; più di 10 anni. Nel corso del primo anno post-trapianto si sono evidenziati 10 casi di neoplasia (19.2% del totale): 4 sarcomi di Kaposi, 2 carcinomi della mammella, 1 linfoma NH di tipo B, 1 mieloma multiplo, 1 carcinoma della vescica e 1 carcinoma del fegato. Nel periodo 2-5 anni si sono diagnosticati 8 casi di neoplasia (15.4%): 2 carcinomi dei reni nativi, 2 mieloma, 1 sarcoma di Kaposi, 1 melanoma, 1 carcinoma vescicale e 1 seminoma. Dal 6° al 10° anno 15 tumori (28.8%): 6 neoplasie

TABELLA III - INTERVALLO DI TEMPO DAL TRAPIANTO DI RENE ALLA DIAGNOSI DELLE PIÙ FREQUENTI NEOPLASIE MALIGNI

Tipo di neoplasia	n. casi	Mesi
Sarcoma di Kaposi	6	34.0 (4 - 137)
Carcinoma reni nativi	5	58.0 (15 - 120)
Forme mielo-linfoproliferative	8	71.6 (4 - 168)
Carcinoma utero-cervice	6	83.5 (7 - 192)
Neoplasie cutanee	16	113.5 (48 - 204)

TABELLA IV - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI TRAPIANTATI SENZA E CON NEOPLASIA

	Pazienti senza neoplasia	Pazienti con neoplasia
Totale	1093 (96.14%)	44 (3.86%)
Età al trapianto (anni; media \pm DS)	38.7 ± 11.8	39.2 ± 11.5
Sesso (M/F)	743 / 350	28 / 16
Patologia di base		
- Glomerulare	49%	46%
- Interstiziale	17%	23%
- Cistica/ereditaria	18%	14%
- Vascolare	6%	6%
- Altre	3%	6%
- Non diagnosticata	7%	5%
Tempo in dialisi (mesi; media \pm DS)	33.5 ± 32.4	41 ± 32.1
Fumo	30%	29%
Pregresse neoplasie	2%	0%
Positività HBsAg	2%	2%
Positività anti-HCV	8%	36%

cutanee, 2 linfomi NH di tipo B, 2 carcinomi della cervice-utero, 2 carcinomi dei reni nativi, 1 carcinoma del pancreas, 1 carcinoma della prostata e 1 metastasi midollare indifferenziata. Dopo il 10° anno dal trapianto sono stati diagnosticati 19 tumori (34.6% del totale): 9 neoplasie cutanee, 4 carcinomi della cervice-utero, 2 linfomi NH di tipo B e T, 1 sarcoma di Kaposi, 1 carcinoma polmonare, 1 carcinoma gastrico, 1 carcinoma dei reni nativi.

Sono state identificate e valutate le caratteristiche dei pazienti nel loro insieme e, nei pazienti riconosciuti affetti da neoplasia, è stata ricercata la presenza di eventuali fattori di rischio (Tab. IV). L'età media al momento del trapianto era di 39.2 ± 11.5 anni nei pazienti che hanno sviluppato neoplasie, e di 38.7 ± 11.8 anni nei pazienti senza forme tumorali, con un rapporto maschi/femmine simile (28/16 *versus* 743/350). Nei pazienti che hanno sviluppato neoplasie, la causa primitiva dell'insufficienza renale era di tipo

glomerulare nel 46% dei casi, interstiziale nel 23%, cistico/ereditario nel 14%, vascolare nel 6%, di altro tipo nel 6% e non diagnosticata nel 5%. Nei pazienti senza neoplasie: patologia glomerulare nel 49% dei casi, interstiziale nel 17%, cistico/ereditario nel 18%, vascolare nel 6%, di altro tipo nel 3% e non diagnosticata nel 7%.

I pazienti che hanno sviluppato neoplasie avevano effettuato un periodo di trattamento dialitico pre-trapianto di 41.0 ± 32.1 mesi, contro i 33.5 ± 32.4 mesi dei pazienti liberi da neoplasia; la differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0.001$).

Sono state valutate anche la presenza di fattori di rischio neoplastico, quali il fumo di sigaretta, l'esistenza di pregresse neoplasie (benigne o maligne e guarite) e la presenza di positività per i virus B e/o C (positività HbsAg e positività anti-HCV). L'incidenza di tali fattori è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti, con la sola eccezione della positività per il virus C. In particolare, l'abitudine al fumo era presente nel 29% dei pazienti con neoplasia e nel 30% degli altri; le pregresse neoplasie sono risultate presenti soltanto nei pazienti che non hanno poi sviluppato neoplasie maligne (2% versus 0%). La positività per il virus B era in entrambi i gruppi di pazienti del 2%, mentre per il virus C è risultata del 36% nei pazienti che hanno sviluppato neoplasie rispetto all'8% dei pazienti liberi da neoplasia.

Per quanto riguarda la possibile relazione tra neoplasie e presenza di positività per infezioni da altri virus, nei pazienti che hanno sviluppato linfomi NH si è sempre riscontrata una positività, post-trapianto, per il virus di Epstein Barr (4/4), mentre nelle neoplasie cutanee è risultata presente una consistente positività per Herpes Zoster Virus (13/16). L'unico caso di epatocarcinoma non presentava positività né per il virus B né per il C.

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva effettuata, dei 44 pazienti che hanno sviluppato neoplasie 25 (56.8%) erano in triplice terapia con St + Csa + Aza; 12 (27.3%) erano in duplice terapia con St + Csa e 7 (15.9%) in duplice con St + Aza.

I pazienti affetti da neoplasia sono stati seguiti per un periodo di follow-up minimo di 12 mesi (range 38.1 ± 39.7) dopo la diagnosi. Durante questo periodo sono stati valutati i seguenti parametri: la diffusione metastatica, il numero di recidive, la perdita di funzione del rene, valutata come rientro in dialisi, e numero e causa dei decessi (Tab. V). 5 pazienti hanno presentato metastasi della neoplasia primitiva: di tali pazienti, uno era affetto da sarcoma di Kaposi ad interessamento viscerale, due erano affetti da neoplasie solide (una neoplasia dei reni nativi con metastasi polmonari ed ossee, un carcinoma polmonare con metastasi epatiche), uno presentava un linfoma NH di tipo B; un paziente ha presentato una metastasi midollare di cui non è stato possibile identificare la sede primitiva.

Le neoplasie che hanno presentato una o più recidive sono state il sarcoma di Kaposi (3 pazienti hanno avuto 1

TABELLA V- FOLLOW-UP DEI 44 PAZIENTI (52 CASI) CHE HANNO SVILUPPATO NEOPLASIE DOPO TRAPIANTO DI RENE

Esito	n. pazienti	Neoplasia
Remissione	33	16 neoplasie cutanee 5 sarcomi di Kaposi 6 neoplasie utero-cervice 2 carcinomi dei reni nativi 4 malattie mielo-linfoproliferative
Recidiva	7	4 sarcomi di Kaposi 2 carcinomi spinocellulari 1 carcinoma basocellulare
Ritorno in dialisi	2	1 mieloma 1 linfoma NHT
Metastasi	5	1 sarcoma di Kaposi 1 carcinoma polmonare 1 linfoma NHB 1 metastasi midollare indif. 1 carcinoma dei reni nativi
Decesso	10	1 carcinoma epatico 2 linfomi NHB 1 carcinoma della mammella 1 carcinoma gastrico 1 carcinoma del pancreas 1 metastasi indifferenziata 1 carcinoma dei reni nativi 1 sarcoma di Kaposi 1 seminoma mediastinico

recidiva, 1 paziente 3 recidive) e le neoplasie cutanee, ad eccezione del melanoma (1 paziente con carcinoma spinocellulare ha avuto 2 recidive, uno 3 recidive, un paziente con basalioma 2 recidive). Il rientro in dialisi è stato necessario in 2 pazienti (4.5%).

I pazienti deceduti per la patologia neoplastica sono stati 10 (22.7%): carcinoma del fegato, linfoma NH di tipo B (2 pazienti), carcinoma della mammella, carcinoma gastrico, carcinoma del pancreas, metastasi midollare indifferenziata, carcinoma dei reni nativi, sarcoma di Kaposi (viscerale) e seminoma mediastinico.

Discussione

La maggiore prevalenza di neoplasie nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, rispetto alla popolazione generale, è ben documentata (5, 7, 10) ed è verosimilmente

dovuto a tre motivi di fondo: a) la terapia immunosoppressiva che, anche se meno aggressiva rispetto a quella a cui vengono sottoposti i pazienti trapiantati di altri organi (2, 14), riduce la sorveglianza sulle cellule tumorali (15 - 17); b) la significativa e sempre maggiore sopravvivenza dei trapiantati di rene, con half-life di 9-16 anni nel trapianto da cadavere e di oltre 20 anni in quello da vivente (18); c) la crescente percentuale di pazienti trapiantati in età superiore ai 50-55 anni, con il conseguente aumento del rischio neoplastico età-correlato (6).

Nella nostra casistica, numericamente consistente ed estesa in un arco notevole di tempo, la prevalenza di neoplasie è risultata non particolarmente elevata, sovrapponibile ad altre casistiche europee (7, 8) ed inferiore a quanto riportato dalle esperienze americane (5) ed australiane (19), verosimilmente per fattori genetici, ambientali e raziali (Tab. VI).

In accordo con quanto riscontrato da altri Autori (2, 20 - 22), anche nella nostra esperienza le neoplasie cutanee sono risultate quelle maggiormente frequenti (un terzo di tutte le forme riscontrate), con una prevalenza di tumori cutanei sovrapponibile a quella riscontrata nei Paesi ad alta esposizione ai raggi solari, come l'Australia (23). La caratterizzazione istologica è risultata diversa rispetto alla popolazione generale: i carcinomi spinocellulari sono stati più frequenti rispetto ai basocellulari (rapporto 2:1), mentre nella popolazione generale il rapporto spino/basocellulare è di 1 a 5. Il melanoma si è presentato in un solo caso su 44 pazienti. Rispetto alle altre neoplasie, le forme cutanee, sono comparse più tardivamente, mediamente dopo 8-10 anni dal trapianto, a supporto dell'ipotesi che l'incidenza è correlata con la durata della immunosoppressione farmacologica. La prognosi è risultata complessivamente benigna. Le malattie mielo-linfoproliferative sono risultate al secondo posto per frequenza (15.4% del totale), dato praticamente sovrapponibile a quello riportato nel registro di Cincinnati (12% del totale delle neoplasie). I linfomi non Hodgkin di tipo B sono stati tra i linfomi i più rappresentati (4 su 5 casi), con precoce comparsa post-trapianto (entro i primi due anni). I linfomi sono insorti più frequentemente nei pazienti di sesso maschile (4/5), con presentazione spesso atipica e con interessamento extranodale; non è mai stato riscontrato interessamento del parenchima del rene trapiantato, a differenza di altre casistiche (5) in cui è riportato un coinvolgimento renale nel 23% dei casi.

Non è stata riscontrata una correlazione tra impiego di sieri poli/monoclonali (GAL, ATG, OKT3) e patologia mielo-linfoproliferativa (24 - 26). Questo verosimilmente è dovuto al contenuto uso, nella nostra esperienza, di sieri poli/monoclonali, sia nella terapia di induzione (solo di recente più intensivamente effettuata con basiliximab) che nel trattamento del rigetto acuto, per il quale sono stati utilizzati dosaggi tendenzialmente bassi (OKT3 2.5 mg/die, ATG 1.5-2.5 mg/die), e per periodi di tempo non superiori

TABELLA VI- PREVALENZA DI NEOPLASIE MALIGNI NEI PAZIENTI TRAPIANTATI DI RENE; DATI DELLA LETTERATURA

Autori	n. pazienti	Prevalenza
Hoshida Y (1997)	1744	2.6%
Penn I (1998)	8868	6.0%
Kasike BL (1999)	1500	5.9%
Park JH (2000)	1130	3.3%
Kyllonen L (2000)	2890	3.3%
Zeier M (2001)	1732	3.2%
Stefoni S (2002)	1137	3.8%

a 7-10 giorni. Non è stato possibile documentare la presenza o l'assenza di anticorpi anti Epstein-Barr virus (EBV) prima del trapianto; tuttavia, in tutti i pazienti che hanno sviluppato linfomi era presente, nel post-trapianto, una positività per infezione da Epstein-Barr virus. Anche se la correlazione fra infezione da EBV e malattie linfoproliferative post-trapianto è oggi accertata, non è ancora ben definito l'eventuale ruolo patogenetico di tale infezione; non è infatti chiaro se l'associazione con terapie anti-linfocitarie possa essere la causa della riattivazione del virus, riducendo la sorveglianza immunologica e stimolando la produzione di citochine responsabile dell'aumento della trascrizione e della riattivazione del virus stesso (27 - 29). In prospettiva, sarà interessante valutare se l'incidenza di linfomi verrà modificata dalle nuove strategie terapeutiche basate su farmaci con meccanismi di azione maggiormente mirati verso specifici cloni cellulari. In ogni caso i pazienti a rischio di sviluppare una infezione primaria da EBV andrebbero identificati, e trattati con dosi minori di terapia immunosoppressiva rispetto ai protocolli standard; in alcuni centri europei sono in corso studi sull'utilizzo di una vaccino- profilassi (30).

Il sarcoma di Kaposi ha mostrato una presenza significativa nella nostra casistica (11.5% di tutti i tumori), verosimilmente per la particolare predisposizione alla malattia delle popolazioni del bacino mediterraneo, inclusa quella italiana (31, 32). Nella maggior parte dei casi si è trattato comunque di forme cutanee localizzate e con andamento benigno; la comparsa di Kaposi è stata la più precoce fra le varie neoplasie (media 34 mesi, da un minimo di 4 ad un massimo di 137 mesi), ancora più precoce delle malattie mielo-linfoproliferative (media 71.6 mesi).

La nostra esperienza conferma (33, 34) una frequenza relativamente elevata per i carcinomi dell'utero-cervice. Le pazienti che hanno presentato tali neoplasie erano di età compresa tra 18 e 38 anni, a conferma che le pazienti trapiantate sono colpite più precocemente dei soggetti non trapiantati dello stesso sesso, che solitamente sviluppano questa neoplasia nel periodo post-menopausale (9).

Comunque il 90% delle neoplasie ginecologiche erano rappresentate da carcinomi della cervice *in situ*, che sono state completamente e tempestivamente eradiccate dalla terapia chirurgica.

I carcinomi renali, che nella nostra casistica si sono sviluppati solo sui reni nativi, hanno mostrato un'incidenza in assoluto non particolarmente elevata. Lo sviluppo del carcinoma renale è risultato in rapporto con la degenerazione cistica dei reni nativi, situazione peculiare dell'uremico cronico in dialisi da lungo tempo (35, 36).

Si segnala inoltre, il riscontro di un caso di seminoma primitivo mediastinico, una patologia rara (37) che origina da cellule germinali primordiali, migrate dal sacco vitellino al mediastino invece che alla regione genitale. Nel caso da noi identificato la patologia è esordita con anemia e linfadenopatia laterocervicale e mediastinica; la biopsia linfonodale e la caratterizzazione immunohistochimica hanno consentito la diagnosi di neoplasia di derivazione germinale tipo seminoma.

In base alla nostra esperienza, l'età media al momento del trapianto, il sesso e i fattori di comorbidità studiati (fumo, pregresse neoplasie benigne o maligne e guarite) non si propongono come fattori di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di patologia tumorale. Da rilevare l'elevata incidenza di positività per il virus C in pazienti nei quali si sono sviluppate neoplasie rispetto ai pazienti liberi da tumore; tale dato, che sembrerebbe proporre per l'infezione da HCV un possibile ruolo predisponente allo sviluppo di forme tumorali, necessita di attenta ed ulteriore valutazione, anche sulla base di altre e più ampie casistiche. Da notare che si è avuto un solo caso di epatocarcinoma del fegato, in un paziente negativo sia per il virus B che per il virus C.

Per la patologia di base, nei pazienti che hanno sviluppato tumori è stata riscontrata una maggiore presenza di nefropatie interstiziali, con associazione tra tali nefropatie e le neoplasie localizzate nel tratto uro-vescicale (2/2), mentre la malattia degenerativa cistica è risultata costantemente correlata allo sviluppo di neoplasie dei reni nativi (5/5).

Il periodo di trattamento dialitico pre-trapianto è risultato più lungo nei pazienti che hanno sviluppato neoplasia (41 ± 32.1 versus 33.5 ± 32.4 mesi, $p < 0.001$), a conferma dell'importanza del tempo totale di uremia-dialisi come fattore di rischio aggiunto; il paziente uremico è già un paziente con immunodeficienza, ed in dialisi il rischio di sviluppare neoplasie è già significativamente maggiore rispetto a quello della popolazione generale (38, 39).

È indubbio comunque, che sia la terapia immunosoppressiva il più rilevante fattore di rischio neoplastico nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e che per lo sviluppo delle neoplasie esista un rapporto causale con l'entità dell'immunosoppressione, nel suo insieme, praticata. Infatti, nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore, nei quali la terapia immunosoppressiva è particolarmente aggressiva, l'incidenza di tumori, soprattutto di forme

linfoproliferative, è particolarmente elevata (2, 14), mentre nei trapiantati di rene trattati con dosaggi di ciclosporina a dosi inferiori allo standard si è dimostrato una minore incidenza di forme neoplastiche (40). Nella nostra esperienza, la prevalenza minore di tumori maligni si è riscontrata nei pazienti sottoposti a duplice terapia con steroidi e azatioprina.

Si è rilevata una distribuzione preferenziale di alcuni tipi istologici rapportabile alla terapia immunosoppressiva effettuata. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato neoplasie cutanee era in terapia con azatioprina (tumori epiteliali 9/16, sarcoma di Kaposi 6/6, melanoma 1/1), mentre i pazienti che hanno sviluppato neoplasie mielo-linfoproliferative erano in trattamento con ciclosporina in 7 casi su 8. Non si è riscontrata una correlazione tra tipo istologico di neoplasia e l'utilizzo dei sieri poli/monoclonali; nei 15 pazienti trattati con anticorpi poli/monoclonali (GAL, ATG, OKT3) non è emerso un "cluster" neoplastico specifico: 2 linfomi NH, 3 sarcomi di Kaposi, 4 carcinomi dell'utero-cervice, 3 carcinomi della cute, 1 carcinoma del pancreas 1 carcinoma del polmone, 1 metastasi midollare indifferenziata.

Per quanto riguarda l'outcome clinico dei pazienti, la specifica trattazione delle procedure terapeutiche messe in atto nelle varie forme di neoplasie identificate travalica le finalità eminentemente di casistica proprie del presente lavoro. È tuttavia possibile affermare che risultati sostanzialmente positivi (mortalità da tumore per il 22.7% dei pazienti, rientro in dialisi nel 4.5%) sono stati ottenuti con strategie terapeutiche (mediche, radianti e chirurgiche) analoghe a quelle della popolazione generale. Inoltre, è stato nel tempo ampliato l'impiego di protocolli di screening clinici, laboratoristici e strumentali, a livello anche specialistico.

Riassunto

Premesse. I pazienti portatori di trapianto renale presentano una più elevata prevalenza di tumori, con una tipologia di forme neoplastiche diversa rispetto alla popolazione generale.

Metodi. È stata effettuata una valutazione retrospettiva della prevalenza di neoplasie in 1137 pazienti portatori di trapianto renale (M/F 771/366; 1020 da donatore cadavere e 117 da donatore vivente) seguiti presso il Centro Trapianti di Rene del Policlinico S. Orsola dal 10/1976 al 9/2001. La prevalenza di neoplasie è stata correlata alle caratteristiche della popolazione, ad alcuni fattori di rischio tumorale quali fumo, pregresse neoplasie, infezioni virali (HCV, HBV, EBV, HZV) ed alla terapia immunosoppressiva praticata.

Risultati e Conclusioni. La prevalenza di neoplasie è risultata del 3.86% (44 pazienti con 52 forme tumorali). Il tempo medio di insorgenza dal trapianto è stato di $59 \pm$

85 mesi. I tumori della cute sono risultati i più frequenti (n=16; 30.7%) seguiti da: malattie mielo-linfoproliferative (n=8; 15.4%), sarcoma di Kaposi (n=6; 11.5%), neoplasie dell'utero-cervice (n=6; 11.5%), tumori dei reni nativi (n=5; 9.6%), neoplasie della mammella stomaco/pancreas e vescica (n=2; 3.8%); altre forme: 5 (9.6%). Il tempo di dialisi è risultato maggiore (41 ± 32.1 mesi versus 33.5 ± 32.4 mesi) nei pazienti affetti da neoplasia. La correlazione tra tipo di neoplasia e infezioni virali è risultata positiva nei pazienti che hanno sviluppato linfomi NH (EBV positivi 4/4) e nelle neoplasie cutanee (HZV positivi 13/16). Si è rilevata una correlazione tra azatioprina e tumori della cute (16/22) e ciclosporina e malattie mielo-linfoproliferative (7/8).

Ringraziamenti

Il presente studio è stato realizzato nell'ambito dei Progetti di Ricerca "Ricerca fondamentale orientata (ex-quota 60%)" anno 2001-2002, Fondi MIUR, Università degli Studi di Bologna.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Sergio Stefoni
Cattedra di Nefrologia - Centro Trapianti di Rene
Policlinico Universitario S.Orsola - Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
e-mail: sstefoni@almdns.unibo.it

Bibliografia

- Hariharan S, Johnson CP, Bresaahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States 1988-1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-12.
- Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. In: *Clinical Transplants*, edited by Cecka JM and Terasaki PI, 1998, 147-58.
- Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing transplant tumor registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000; 70: 1747-51.
- Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2: 7-12.
- Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 147-56.
- Kasike BL, Danpanich E. Malignancies in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1499-1500.
- Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 1): S74-80.
- Kyllonen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int* 2000; 13 (suppl 1): S394-8.
- Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-12.
- Yang TC, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Malignancy following renal transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1998; 61: 281-8.
- Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997; 71: 517-20.
- Park JH, Park JH, Bok HJ, et al. Posttransplant malignancy during 30 years at a single Center. *Transplant Proc* 2000; 32: 1979.
- Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant* 1996; 10: 461-9.
- Tenderich G, Deyerling W, Schulz U, et al. Malignant neoplastic disorders following long-term immunosuppression after orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 3653-5.
- Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000; 23: 101-13.
- Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001; 411: 380-4.
- Souillou JP, Giral M. Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. *Transplantation* 2001; 72: 89-93.
- Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 6): S44-50.
- Sheil AGR. Patterns of malignancies following renal transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1263-5.
- Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with non melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 167-76.
- Harden PN, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Ramsey HM. Annual incidence and predicted risk of non melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1302-4.
- Ramrakha-Jones VS. Transplant patients need to be made aware of skin cancer risk. *BMJ* 2002; 324: 296.
- Kimlin MG, Parisi AV, Wong JC. Quantification of personal solar UV exposure of outdoor workers, indoor workers and adolescents at two locations in Southeast Queensland. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998; 14: 7-11.
- Wall CA, George JM, Mellotte M, Keogh JAB. Low-grade lymphoma in a cadaveric renal transplant donor following organ transplantation: recipient management and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1069-71.
- Sheil AG, Disney AP, Mathew TH et al. Lymphoma incidence, cyclosporine, and the evolution and major impact of malignancy following organ transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 825-7.
- Penn I. Some problems with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2000; 69: 705-6.
- Paya CV, Fung JJ, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999; 68: 1517-25.
- Dotti GP, Fiocchi R, Motta T, et al. Epstein-Barr virus negative lymphoproliferative disorders in long-term survivors after heart, kidney and liver transplant. *Transplantation* 2000; 69: 827-33.
- Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signalling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1413-21.
- Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, Locker J, Fung JJ, Swerdlow SH. Epstein-Barr virus negative post-transplant

- lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 375-85.
31. Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1027-38.
 32. Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian post-transplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 1997; 90: 2826-9.
 33. Ozsaran AA, Ates T, Dikmen Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 127-30.
 34. Brown MR, Noffsinger A, First MR, Penn I, Husseinzadeh N. HPV subtype analysis in lower genital tract neoplasms of female renal transplant recipients. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 220-4.
 35. Headley CM, Wall B. Acquired cystic kidney disease in ESRD. *ANNA J* 1999;26: 381-7.
 36. Ishikawa I, Ishii H, Shinoda A, Tateishi K, Ben A, Suzuki K, Tsugawa R. Renal cell carcinoma of the native kidney after renal transplantation. A case report and review of the literature. *Nephron* 1991; 58: 354-8.
 37. Appetecchia M, Pucci E. A rare association between malignant mediastinal seminoma and other malignant neoplasms. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(4):373-6.
 38. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *The Lancet* 1999; 354: 93-9.
 39. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355: 1886-7.
 40. 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.

Giunto in Redazione il 5.8.2002

Accettato il 3.10.2002