



Le neoplasie nel portatore di trapianto renale

VALERIANA G. COLOMBO

**S.C. di Nefrologia, Dialisi e Terapia del Trapianto
ASST-GOM Niguarda**

Trapianto di Rene

- Trattamento di scelta dell'uremia con ripristino della funzione renale
- Migliora la qualità e l'aspettativa di vita, rispetto al trattamento dialitico (sopravvivenza a 5 aa in ED è del 51% vs. 92% del Tx)

KIDNEY360 3: 1890-1898, November, 2022

Quality of Life in CKD, So et al. 1893

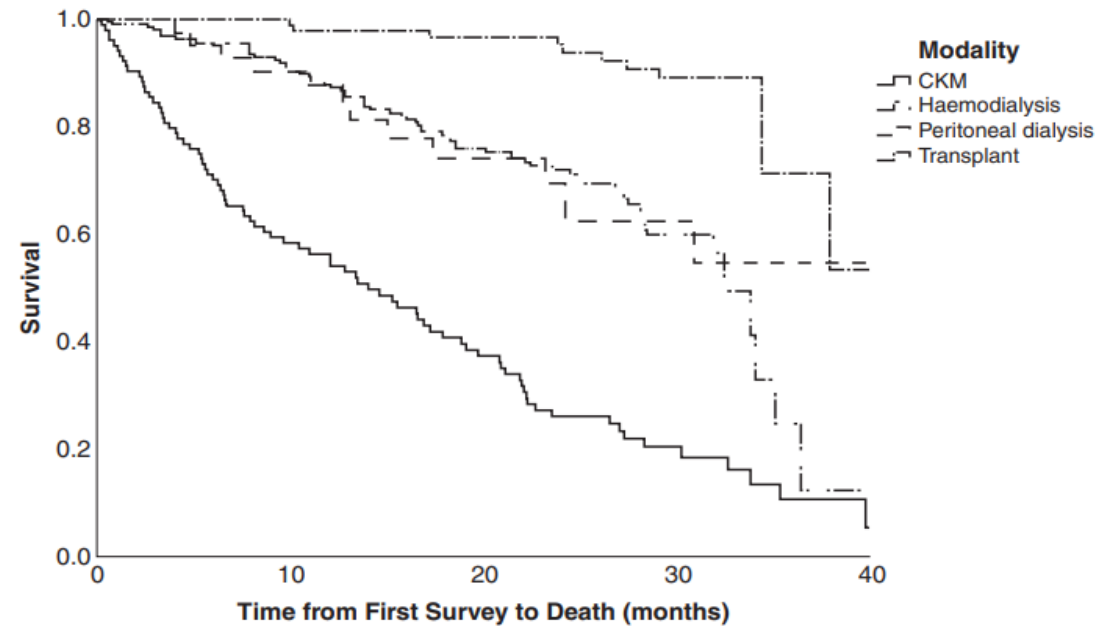
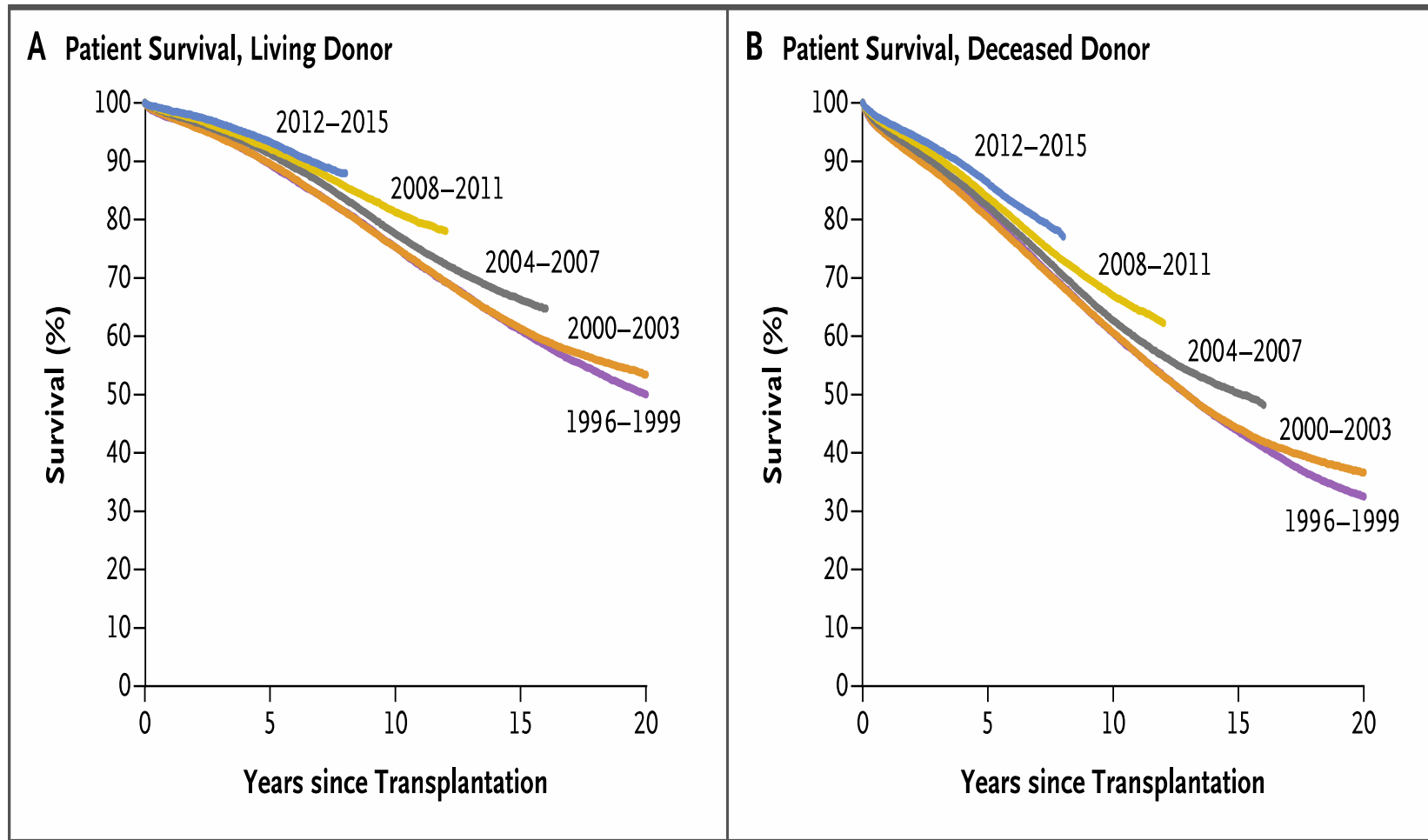


Figure 1. | Survival from time of first survey to death. CKM, conservative kidney management. Comparison of survival curves performed

Patient survival in Kidney Transplant recipients

NEJM, 2021



La sopravvivenza del paziente e del graft e' migliorata nel tempo

Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014)

Am J Nephrol 2018;48:472–481

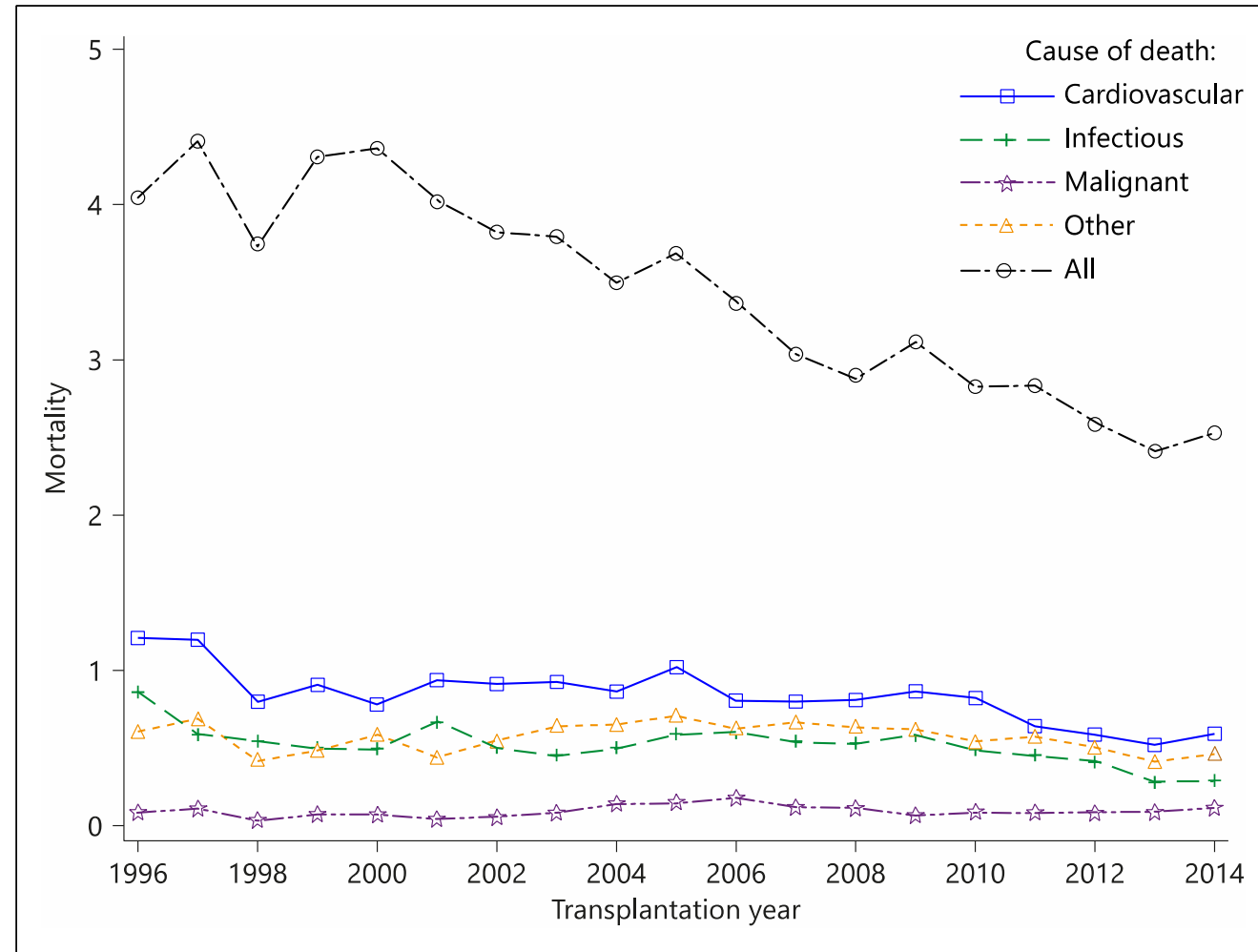
Complicanze maggiori nel post-trapianto:

- Cardiovascolari
- Infezioni
- Tumori

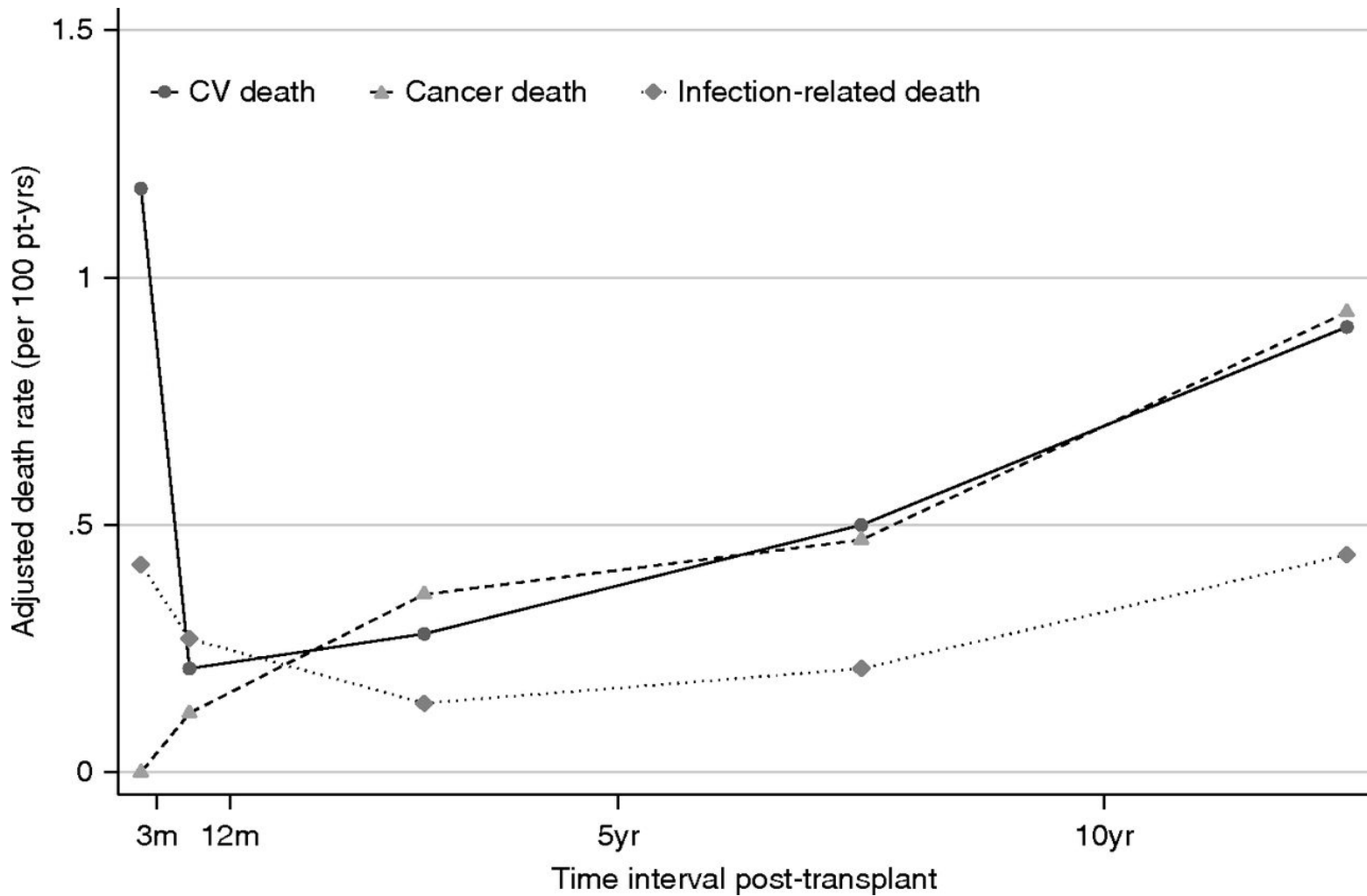
costituiscono la maggioranza di morbilità e mortalità associati a trapianto

I Tumori

Terza causa di morte nel 1° aa post TX



Causes of death after kidney transplantation



I Tumori

Seconda Causa di morte dopo 1 aa

L'incidenza aumenta negli aa

4-5% dopo 5 aa

10% dopo 10 aa

>25% dopo 20 aa

Standardized Incidence Ratio for Kidney Transplant Recipients from registry and multicentre studies for various centers

Region (years; number of patients)	Standardized incidence ratios (95% CI)											Refs
	All cancers	Breast cancer	Cervical cancer	Colorectal cancer	Kidney cancer	Lip cancer	Lung cancer	Malignant melanoma	NHL	NMSC	Prostate cancer	
Canada ^a (1981-1998; 11,391)	2.5 (2.3-2.7)	1.3 (1.0-1.7) ^b	1.6 (0.6-3.4)	1.4 (1.0-1.8)	7.3 (5.7-9.2)	31.3 (23.5-40.8)	2.1 (1.7-2.5)	1.9 (1.2-3.0)	8.8 (7.4-10.5)	NA	0.9 (0.6-1.3)	¹¹
USA ^c (NS; 113,038)	NA	0.95 (0.86-1.0)	1.1 (0.8-1.5)	1.2 (1.1-1.3)	6.4 (5.9-6.8)	18 (15-22)	1.6 (1.1-1.3)	2.8 (2.5-3.2)	5.9 (5.5-6.3)	NA	0.92 (0.85-0.98)	¹⁵
Italy ^d (1997-2007; 7,217)	1.7 (1.6-1.9) ^e	0.8 (0.5-1.2) ^b	NA	0.8 (0.5-1.2)	4.9 (3.4-6.8)	9.4 (3.1-22.0)	1.1 (0.8-1.6)	1.8 (0.9-3.3)	4.5 (3.2-6.1)	NA	1.7 (1.2-2.3)	⁶
Italy ^f (1980-2011; 3,537)	1.5 (1.3-1.8) ^e	1.2 (0.8-1.8)	8.9 (4.4-17.7)	1.2 (0.7-1.9) ^h	7.0 (5.0-9.8)	NA	1.1 (0.1-1.7)	1.0 (0.4-3.0)	7.9 (6.0-10.5)	29.3 (26.0-33.1)	1.3 (0.8-2.1)	¹¹
Sweden ^g (1970-2008; 7,952)	6.5 (6.3-6.8)	1.2 (0.9-1.8)	2.4 (1.2-4.4)	2.3 (1.8-2.9) ^h	6.2 (4.8-7.9)	46 (35-59)	1.7 (1.3-2.2)	2.3 (1.7-3.1)	4.8 (3.8-5.9)	121 (116-127) ^f	1.1 (0.9-1.3)	⁶
UK ^h (1980-2007; 25,104)	2.4 (2.3-2.5) ^e	1.0 (0.8-1.2)	2.3 (1.4-3.5)	1.8 (1.6-2.1)	7.9 (6.7-9.3)	65.5 (49.9-84.6)	1.4 (1.2-1.6)	2.6 (2.0-3.3)	12.5 (11.2-13.8)	16.6 (15.9-17.3)	1.1 (0.9-1.4)	⁶
Australia and New Zealand ⁱ (1982-2003; 10,180)	3.3 (3.1-3.5)	1.0 (0.8-1.3)	2.5 (1.3-4.3)	2.4 (1.9-2.9) ^h	5.0 (3.4-7.1)	47.1 (41.8-52.9)	2.5 (2.0-3.0)	2.5 (2.1-3.1)	9.9 (8.4-11.5)	NA	1.0 (0.7-1.3)	^{10,12}
Hong Kong ^m (1972-2011; 4,674)	2.9 (2.6-3.3)	1.7 (1.0-2.8) ^b	7.2 (3.9-13.4)	1.8 (1.2-2.5)	12.5 (8.5-18.4)	NA	1.7 (1.2-2.4)	9.1 (2.3-36.3)	15.8 (11.9-21.0)	7.4 (4.9-11.2)	0.8 (0.4-2.0)	³
Taiwan ⁿ (1997-2008; 4,716)	3.8 (3.4-4.2)	1.1 (0.6-1.9) ^b	0.88 (0.22-3.0)	2.0 (1.1-3.5) ^h	44.3 (36.2-54.1)	NA	4.8 (2.7-8.5)	5.4 (0.8-38.2)	4.8 (2.6-8.9) ^e	2.3 (0.9-6.1)	1.8 (0.7-4.8)	⁸

I dati da differenti Registri stimano che l'aumento di **incidenza di Tumori nel Tx Rene è 2-4 volte** confrontata con la popolazione generale a parità di sesso ed età (*Am J Kidney Dis.* 2012; *JAMA* 2011)

Rispetto alla popolazione generale questo incremento **non è uniforme per tutti tipi di Tumore**

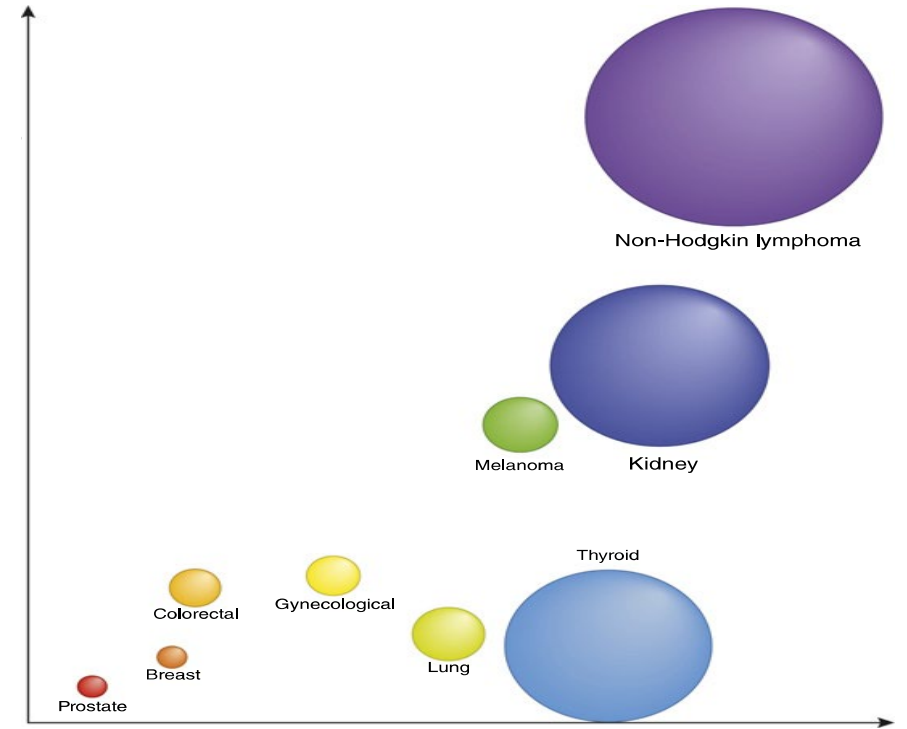
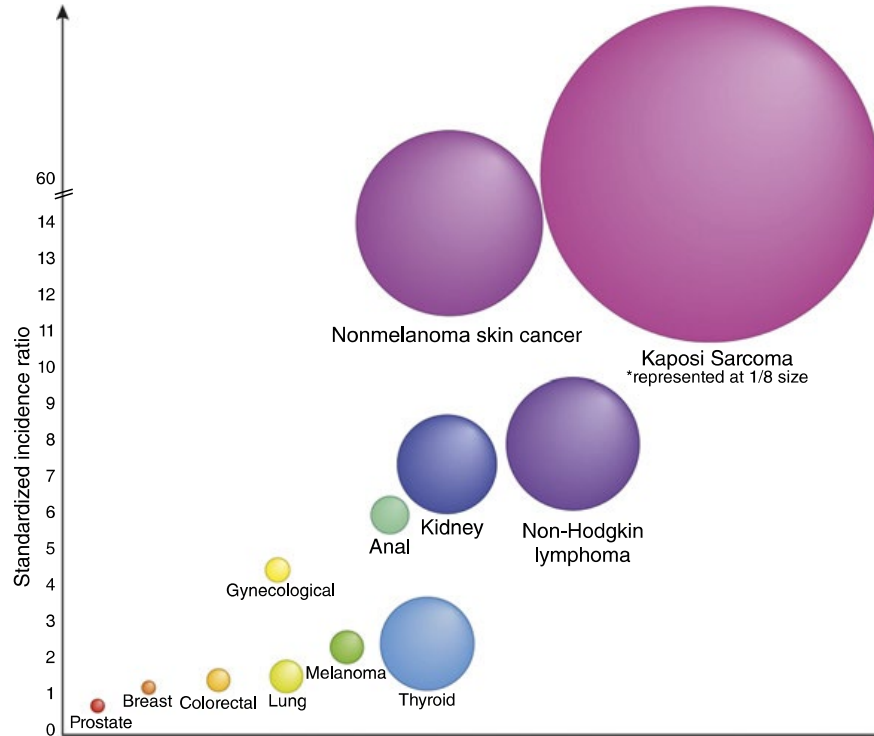
L'incidenza

- **é aumentata**: linfoma (>4 v), tumore cute non melanoma (>100 v), colon, fegato, polmone, melanoma, genitourinario, cervice
- **non è aumentata**: mammella, prostata, ovaio, cervello

La prognosi è peggiore (*Transp* 2015)

DE NOVO MALIGNANCIES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

D. Al-Adra CJASN 2022



The **standardized incidence ratios** of different cancer types in recipients of kidney transplants indicate that the overall risk of cancer is higher for certain cancer types compared to the age- and sex-matched general population. The size of the circle represents the absolute risk of developing cancer compared with the age- and sex-matched general population

The **standardized mortality ratios** of different cancer types in recipients of kidney transplants indicate that the overall risk of cancer-related death is higher for certain cancer types compared to the age- and sex-matched general population

FATTORI DI RISCHIO

Fattori correlati al Paziente: Età > 50 aa vs 35 aa, Sesso, Etnia, Esposizione al sole, Predisposizione genetica, Infezioni da virus oncogeni

Storia Medica: Fumo, Abuso analgesici, Durata Dialisi (> 4,5 aa) e dell'Uremia, Neoplasie Pregresse, Diabetes Mellitus, Malattia Policistica, Trattamenti con agenti citotossici (ciclofosfamide)

Fattori correlati al Trapianto: Donatore, Terapia immunosoppressiva (Tipo e Dose cumulativa), Durata del trapianto

L' immunosoppressione facilita la morbidità e mortalità per neoplasia con un decorso clinico più aggressivo (*Barret , Cancer 1993*)

VIRUS CORRELATI A NEOPLASIE POST TRAPIANTO

VIRUS

NEOPLASIA

EBV (Epstein-Barr Virus)

Lymphoma

HHV8 (Human Herpesvirus 8)

Sarcoma di kaposi

Lymphoma

HPV (Human Papilloma Virus)

Ca Cute

Ca orofaringe

Ca Cervice

Ca Pene

Ca Vulva, Perineo

HBV e HCV (Virus Epatite B e C)

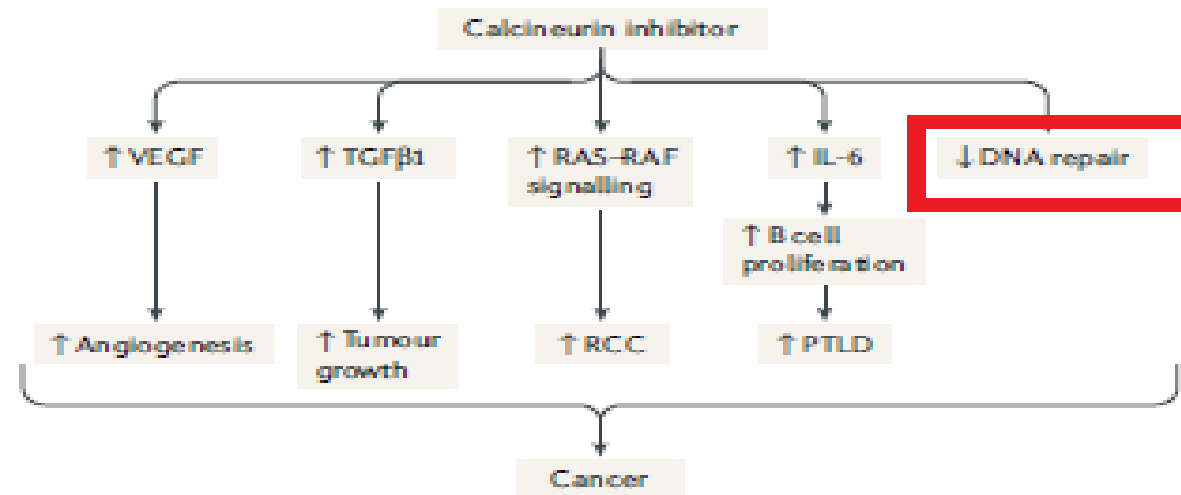
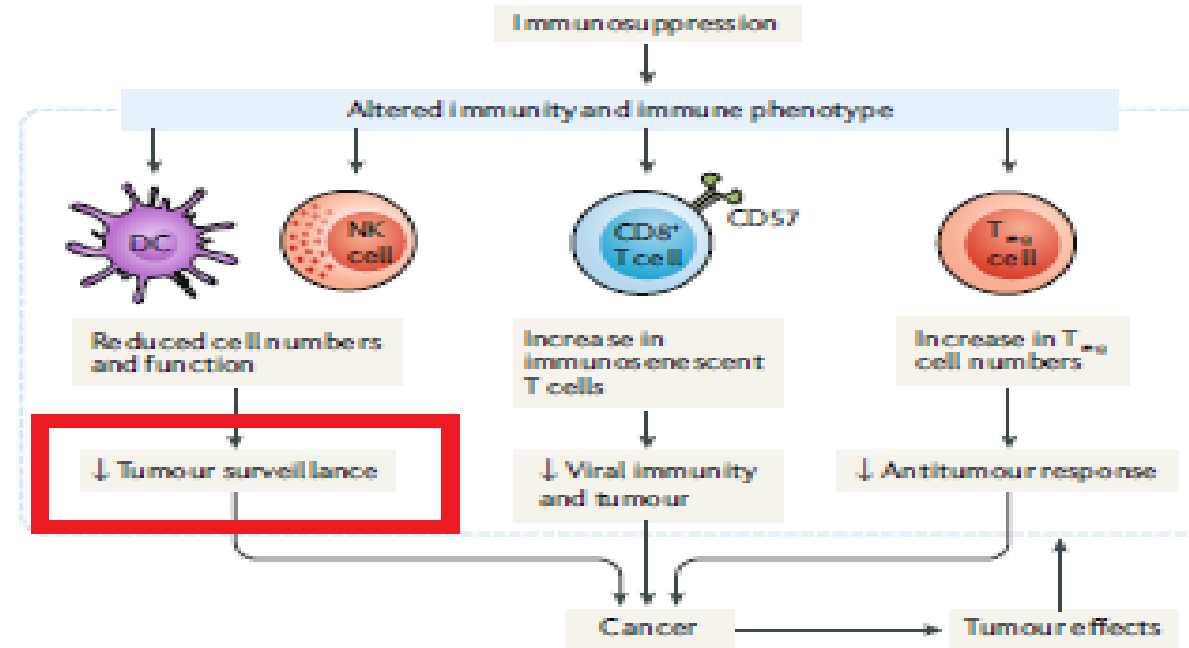
Epatocarcinoma

Virus del Polioma delle Cell. di Merkel

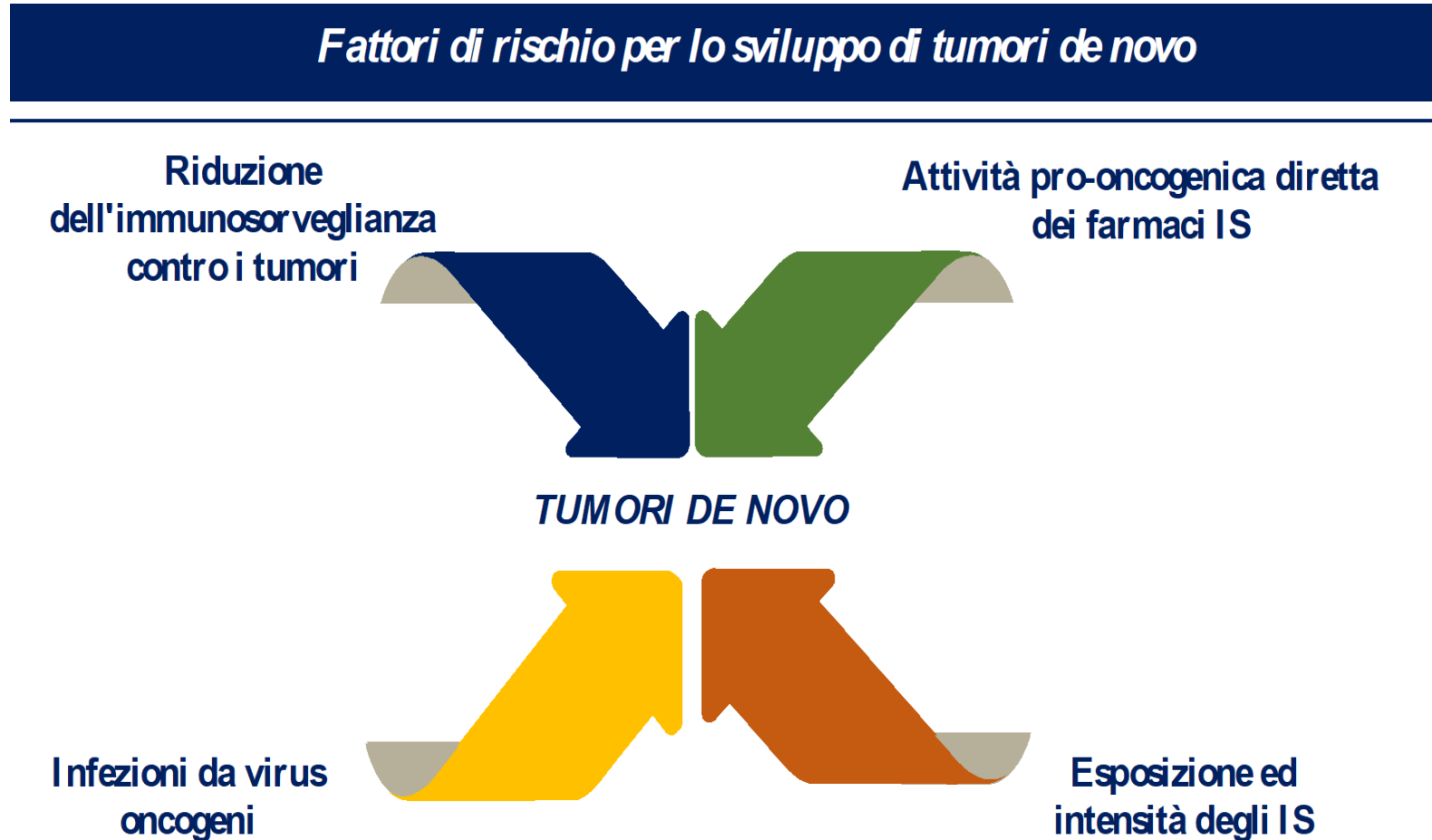
Ca delle cellule di Merkel

Potential Mechanisms Contributing to Cancer

E. Au et al: Nature Reviews Nephrology (2018)



L' aumentato rischio nel Trapianto Renale è multifattoriale ed è attribuito a virus oncogenici, immunosoppressione e alterata immunità T cell



L' immunosoppressione facilita la morbidità e mortalità per neoplasia con un decorso clinico più aggressivo
(Barret , Cancer 1993)

Ridurre il rischio neoplastico post Trapianto

- **Valutazione** di tumori derivanti dal **donatore**
- **Screening nel candidato a Trapianto** e timing di Trapianto nel paziente con pregresso tumore
- **Screening nel paziente trapiantato**

Trasmissione da Donatore

E' un evento raro, con un'incidenza stimata tra lo 0,01% e lo 0,05%.

La valutazione del potenziale donatore d'organo per ridurre al minimo il rischio oncologico (il rischio zero non esiste in urgenza) è sempre più scrupolosa

in considerazione di

- a) aumento dell'età media dei donatori e alla maggior probabilità di avere al momento della donazione o aver avuto in anamnesi una neoplasia maligna**
- b) estensione di donatori con criteri neoplastici**

Screening nel candidato a Trapianto

Due importanti motivi per valutare il rischio di tumore

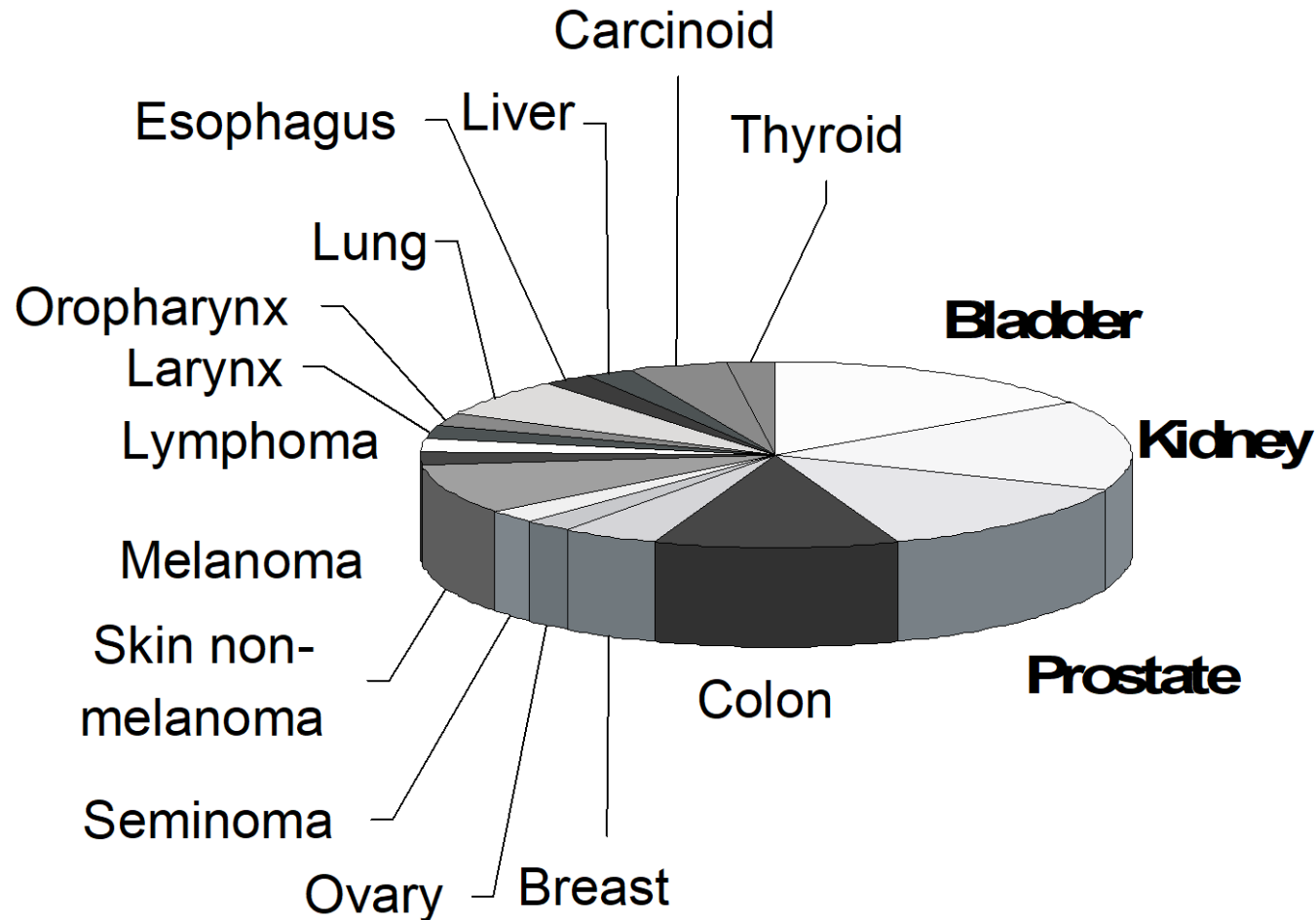
- 1) Evitare di trapiantare organo in paziente con neoplasia per progressione di malattia**
- 2) Evitare di esacerbare il rischio di recidiva di un precedente Tumore**

L'incidenza Di Neoplasia in Pazienti in Dialisi è 2 Volte Maggiore Di quella Della Popolazione Generale (*Maisonneuve, Lancet 1999; Wong.Et.Al Bmc 2016*)

L'incidenza di Neoplasia Occulta e' Maggiore in Eta' Avanzata

L' Aumento Età Paziente e L' Aumento Età Dialitica -> Aumento Rischio di Tumori in Candidati a Trapianto → Cancer Screening

ORGAN INVOLVEMENT FROM CANCERS IN WAITING LIST PATIENTS



Cancer prevalence 9.9%
44% tumours were located
in the urinary system

*Fischereder M, Transplant Int.
2005*

Cancer	General population	Potential transplant candidates
Breast	<ul style="list-style-type: none"> • Women ages 40 to 49 should have the choice to start annual breast cancer screening if they wish to do so • Biennial mammography is recommended for women age 50 and above • Screening should continue as long as woman is in good health and is expected to live 10 more years or longer³⁶² 	<ul style="list-style-type: none"> • As per general population³⁶³
Colorectal	<ul style="list-style-type: none"> • Biennial fecal immunochemical testing (FIT) is recommended for all people age 50 years and above. Those with positive FIT should have full examination of the colon, preferably by colonoscopy • Flexible sigmoidoscopy (every 5 or 10 years) may also be considered for people age 50 years and above • Screening can be stopped for people who are older than 75 years or with life expectancy less than 10 years 	<ul style="list-style-type: none"> • As per general population^{364,365}
Liver	<ul style="list-style-type: none"> • Annual liver ultrasound and alpha-fetoprotein screening for those with known cirrhosis 	<ul style="list-style-type: none"> • As per general population (see Rec 11.1.4)
Cervical	<ul style="list-style-type: none"> • Papanicolaou (Pap) test is recommended for women starting at the age of 21 and screening should be done every 3 years. Alternately, screening using HPV testing should be done every 5 years up to age 65 years. Women older than 65 should talk to their doctors about whether or not they need to have regular cervical screening. The decision to stop is often based on a woman's history of having normal or negative Pap test results • Women who had a previous total hysterectomy (removal of the uterus, including the cervix) do not require routine Pap screen 	<ul style="list-style-type: none"> • As per general population³⁶⁶
Lung	<ul style="list-style-type: none"> • Routine screening for lung cancer using chest radiography and low-dose computed tomography (LDCT) <i>is not recommended</i> for average risk individuals • However, there is some evidence to suggest annual screening for people at high risk of lung cancer using LDCT. Individuals at high risk are adults aged 55 to 80 years who have a smoking history of at least 30 pack-years and currently smoke or have quit within the past 15 years³⁶⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • LDCT of the chest may be recommended for individuals who are at high risk of lung cancer, including a prolonged heavy smoking history (see Rec 11.1.1.2)
Prostate	<ul style="list-style-type: none"> • Men between the ages of 55 to 69 can undergo periodic screening for prostate cancer using prostate specific antigen if they wish to do so after understanding risks and benefits • Clinicians should not screen men who do not express a preference for screening and screening should stop at the age of 70 	<ul style="list-style-type: none"> • As per general population³⁶⁸
Kidney	<ul style="list-style-type: none"> • Routine screening for renal cell cancer is not recommended for average risk individuals 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonographic screening of the native kidneys may be recommended for individuals who have a family history of renal cancer, a personal history of acquired cystic disease, analgesic nephropathy, long-term smoking and/or prolonged waiting time on dialysis³⁶⁹ (see Rec 11.1.2)
Bladder	<ul style="list-style-type: none"> • Routine screening for bladder cancer is not recommended for average risk individuals 	<ul style="list-style-type: none"> • Urine cytology and cystoscopies may be recommended for individuals who had been previously exposed to chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, regular users of compound analgesics and for heavy smokers (≥ 30 pack-year history) (see Rec 11.1.3)

Recommendations for cancer screening in the general population and potential transplant candidates

[KDIGO 2020](#) Transplantation 104 April 2020.

Screening oncologico pre-trapianto

- Ecografia Addome annuale (analgesici, fumo, pregresso k, tempo dialisi)
- Ricerca CTM Urine (chemiotp, pregresso uso analgesici, forte fumatori)
- EGDS- Colonscopia (familiarità o età > 50 aa)
- Mammografia- PAPTest
- PSA + Visita Urologica

Particolare attenzione a:

Fumatori >>>>>>> Cistoscopia e TC Torace

APDKD >>>>>> TC, RMN Addome

IBD >>>>>> Colonscopia, TC Addome

La Presenza di Neoplasia Attiva o Non Guarita è una Controindicazione al Trapianto

L'obbiettivo è fondamentale e punta all'esclusione di neoplasie occulte e di displasie ad alto grado che possono virare verso la malignità dopo l'inizio della terapia immunosoppressiva nel periodo post- trapianto con rischio di disseminazione e 'outcome' fatale

Possono essere inseriti in lista Neoplasie trattabili (chirurgicamente o altro modo)

- Neoplasie della cute (basalioma/spinocellulare non metastatico, melanoma *'in situ'*)
- Neoplasie *'in situ'* (cervice uterina, carcinoma duttale)
- Neoplasia della prostata (Gleason score ≤ 6)
- Neoplasia Renale a piccole cellule (< 3 cm)
- Neoplasia renale (< 1 cm) riscontrato incidentalmente *'Incidentaloma'* in corso di nefrectomia per altre cause
- Neoplasia della tiroide (follicolare/papillare < 2 cm a basso grado istologico)
- Neoplasia superficiale vescica

(Guideline NDT 2013, KDIGO 2020)

NEOPLASIE: Non Idoneità

Neoplasie con bassa prospettiva di cura

Neoplasie con alto grado di recidiva

Neoplasie metastatizzati o Disseminati

Bilancio tra rischio di mortalità dopo trapianto e rimanere in dialisi

Pregressa Storia di Neoplasia

Non è una Controindicazione al Trapianto

- Si raccomanda di candidare a Trapianto Rene pazienti con Pregressa Storia di Neoplasia, solo dopo un periodo di attesa dalla guarigione della neoplasia al trapianto, dipendente dal tipo e dallo stadio della neoplasia al momento della diagnosi
- IL Tempo di attesa **comincia dal termine del trattamento della Neoplasia**
- La **decisione di candidare** un paziente a trapianto dovrebbe essere in **condivisione con oncologo, medici trapiantatori, paziente e proprio caregivers**

Candidati con Storia di Neoplasia

- **Hanno un rischio di recidiva dopo trapianto generalmente di 5- 10%, ma con una prognosi peggiore**

(Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P, et al. Cancer- Specific and All- Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients With and Without Previous Cancer. *Transplantation*. 2015; 99: 2586–2592)

- **Hanno un rischio di mortalità correlata a neoplasia di 3 volte superiore confrontato con paziente senza storia di neoplasia prima del trapianto**

(*sistematica review : Acuna 2017*)

- **Hanno un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia *de novo* dopo trapianto**

(Acuna SA, Huang JW, Daly C, et al. Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2017; 101: 471–481)

Breast	Early	At least 2 years
	Advanced	At least 5 years
Colorectal	Dukes A/B	At least 2 years
	Duke C	2-5 years
	Duke D	At least 5 years
	Invasive	At least 2 years
Bladder	Invasive	At least 2 years
Kidney	Incidentaloma (< 3 cm)	No waiting time
	Early	At least 2 years
Uterine	Large and invasive	At least 5 years
	Localized	At least 2 years
	Invasive	At least 5 years
Cervical	Localized	At least 2 years
	Invasive	At least 5 years
Lung	Localized	2-5 years
Testicular	Localized	At least 2 years
	Invasive	2-5 years
Melanoma	Localized	At least 5 years
Prostate	Invasive	Contraindicated
	Gleason ≤ 6	No waiting time
	Gleason 7	At least 2 years
Thyroid	Gleason 8-10	At least 5 years
	Papillary/Follicular/ Medullary	
	Stage 1	No waiting time
	Stage 2	At least 2 years
	Stage 3	At least 5 years
	Stage 4	Contraindicated
	Anaplastic	Contraindicated
Hodgkin Lymphoma	Localized	At least 2 years
	Regional	3-5 years
	Distant	At least 5 years
Non-Hodgkin Lymphoma	Localized	At least 2 years
	Regional	3-5 years
	Distant	At least 5 years
Post-transplant lymphoproliferative disease	Nodal	At least 2 years
	Extranodal and cerebral	At least 5 years

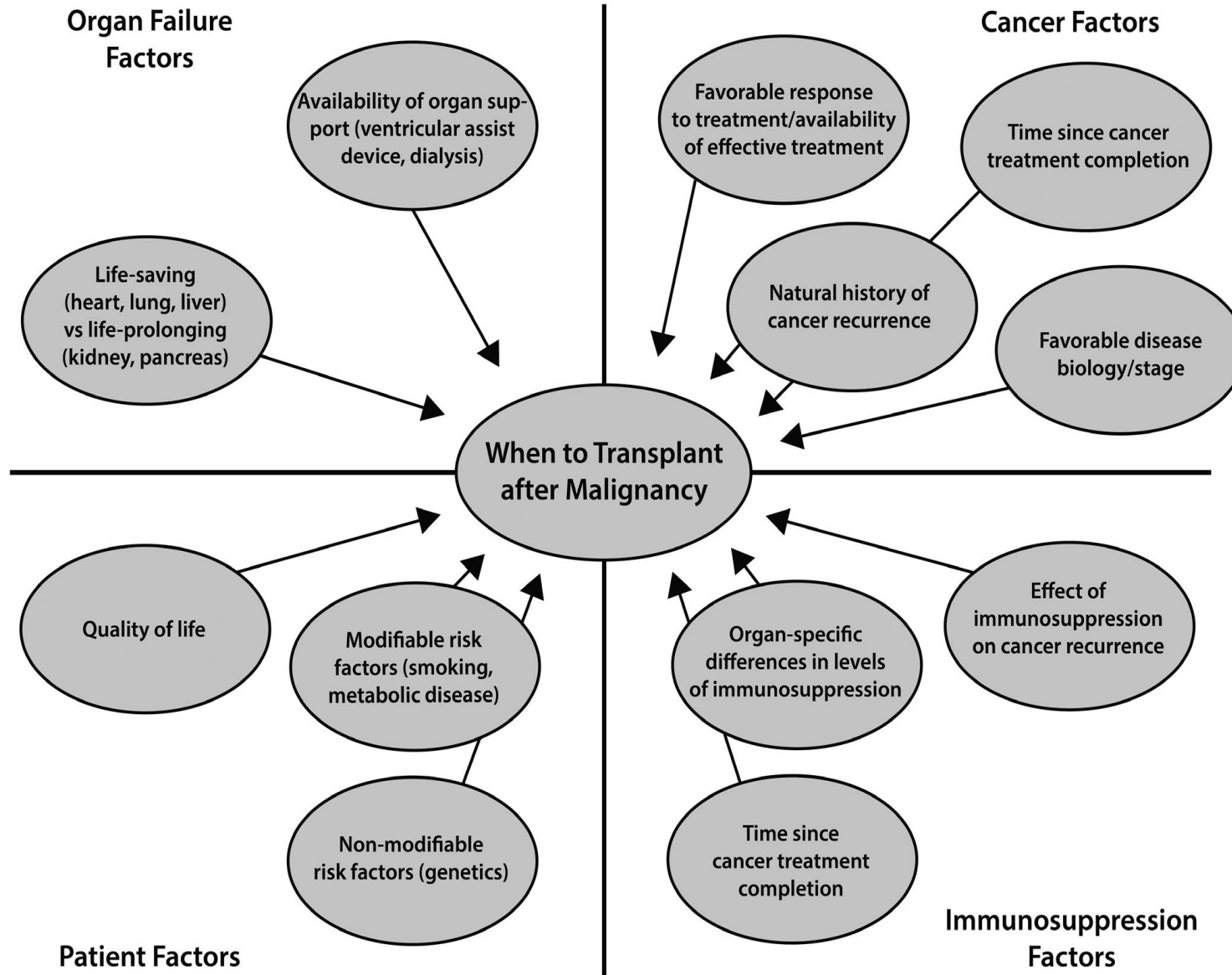
Recommended waiting times between cancer remission and kidney transplantation **KDIGO 2020**

E' raccomandato dalla maggior parte delle linee guida di 'clinical practice' un tempo di attesa fra 2 e 5 anni

E' raccomandato un periodo di attesa di almeno 5 anni per neoplasie con un alto rischio di recidiva entro i primi 5 anni

La stadiazione delle neoplasie segue il Sistema di classificazione TNM

Factors to consider when evaluating a patient with a PTM for transplantation



Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement

- **Recenti sviluppi in oncologia come introduzione di tests genetici e di nuovi farmaci hanno modificato la prognosi di alcune neoplasie e la cinetica di recidiva nella popolazione generale**
- **I tempi di attesa dalla guarigione sono stati decisi in base alla stadiazione, alle caratteristiche biologiche del tumore e alla probabilità di recidiva e alla sopravvivenza dell'80 % a 5aa, dato accettabile prima del trapianto**

Tumore Mammella

Il rischio di recidiva non si riduce nel tempo

Fattori prognostici (AJCC):

Tipo di tumore, dimensione, grado istologico, localizzato o diffuso,

Biomarkers tumorali (ER=estrogen receptor, PR=progesterone receptor, and HER2=human epidermal growth factor receptor 2)

Tests genomici (Oncotype DX breast Recurrence Score, Mamma Print Profile)

Prognosi migliore: linfonodi negativi, dimensione < 1 cm, HR +, HER2 -, stadio I

Tumore Mammella

Rischio Basso

Stadio 0: Ca 'In Situ'

Stadio I: < 2 cm, No
linfonodi, ER + , HER2-

Dopo terapia chirurgica,
radioterapia e/o terapia
sistemica

No Waiting Time

Rischio Intermedio

Stadio I: ER – (rischio
recidiva piu alto nei primi 2-3
aa)

Stadio II: 2-5cm.
linfonodi

Attesa: 2-3 anni

Rischio Alto

Stadio III (avanzato)

Chemioterapia/
chirurgica

Attesa: 5 anni

Rischio Proibitivo

Stadio IV (M)

Non Idoneità

RECOMMENDED WAIT TIME FOR SOT CANDIDATES WITH A PRIOR HISTORY OF MELANOMA

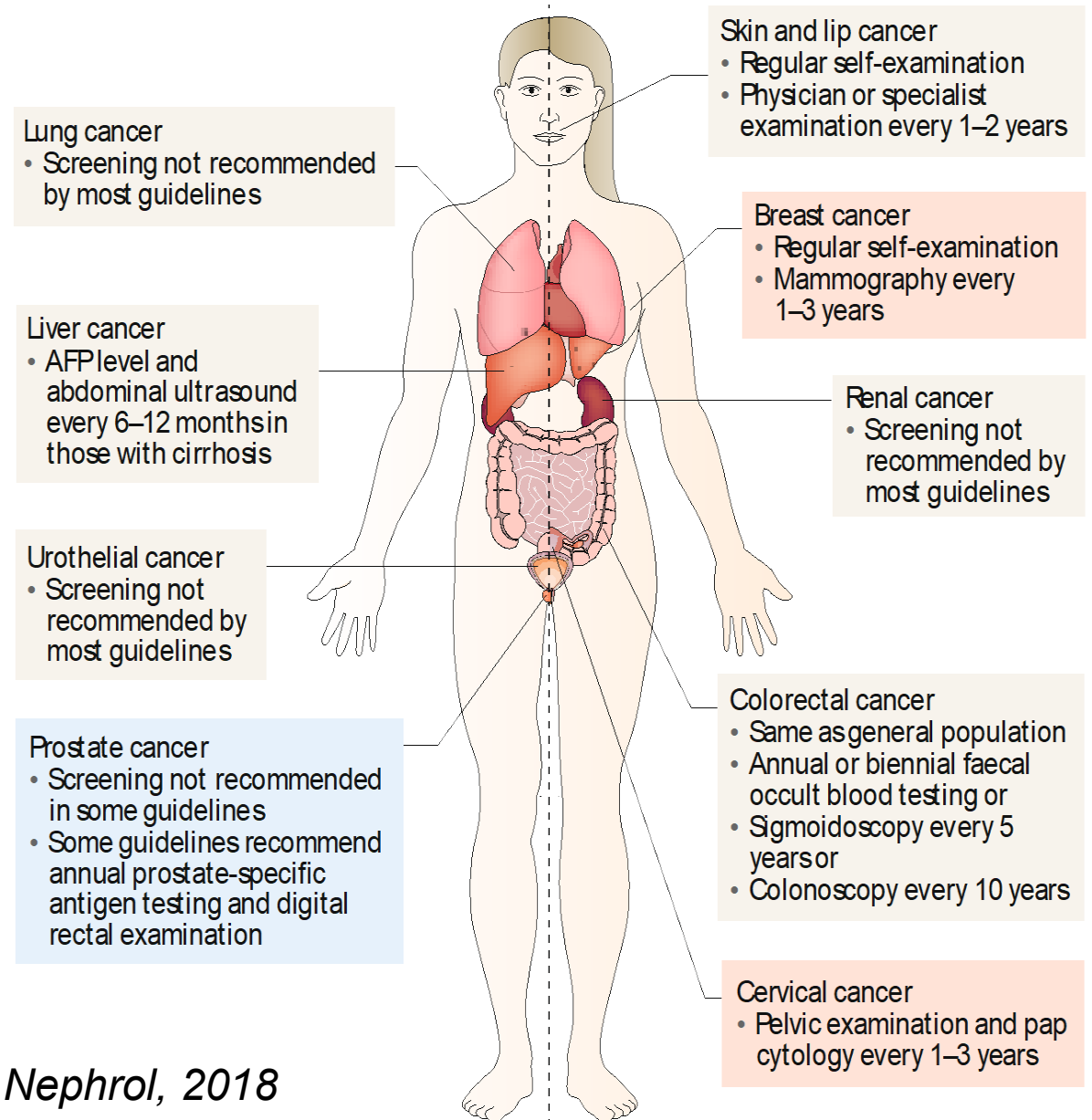
Pathological stage	5-year MSS ¹²	Appropriate treatment pretransplantation	Time interval to transplant	Additional considerations
In situ	99%	Wide local excision	No wait time necessary	Follow-up 3 months post-SOT
Stage IA (T1a)	99%	Wide local excision	1 year	
Stage IB (T1b or T2a)	97%	Wide local excision plus SLNB	1 year	If positive SLNB at time of diagnosis, imaging as for Stage IIA disease
Stage IIA (T2b or T3a)	94%	Wide local excision plus SLNB	1 year	Imaging of the brain, CAP Imaging of the neck for those with head/neck melanoma primary
Stage IIB (T3b or T4a)	87%	Wide local excision plus SLNB	2–4 years	Imaging as above
Stage IIC (T4b)	82%	Wide local excision plus SLNB	2–4 years	Imaging as above
Stage IIIA (T1-2a, N1a or 2a)	93%	Wide excision plus SLNB plus lymph node dissection	1–2 years	Imaging as above Oncology referral
Stage IIIB (T0-3a and N1a/b/c, N2a/b)	83%	Wide excision plus SLNB plus lymph node dissection Adjuvant therapy with CKI	2–4 years	Imaging as above Oncology referral
Stage IIIC (T3b-4b and N2b/c-N3b/c)	69%	Wide excision plus SLNB plus lymph node dissection, Adjuvant therapy with CKI	At least 5 years	Imaging as above Oncology referral (no consensus was possible for this group)
Stage IIID (T4b and N3a-3c)	32%	Wide excision plus SLNB plus lymph node dissection Adjuvant therapy with CKI	At least 5 years	Oncology referral (no consensus was possible for this group)
Stage IV	15%–20%	Wide excision plus SLNB plus lymph node dissection Adjuvant therapy with CKI	At least 5 years	Oncology referral (no consensus was possible for this group)

Abbreviations: MSS, melanoma-specific survival; SLNB, sentinel lymph node biopsy; CKI, checkpoint inhibitor; CAP, chest, abdomen, and pelvis.

Screening nel Paziente Trapiantato

Riepilogo delle raccomandazioni per lo screening del cancro dopo il trapianto di rene

Le raccomandazioni variano tra diverse società lo screening dovrebbe almeno seguire le indicazioni già formulate per la popolazione generale ad eccezione di un controllo dermatologico 1v/ aa in aggiunta ad un costante e scrupoloso automonitoraggio cutaneo per l'elevato rischio di tumori della pelle e delle labbra (tumori cutanei non melanoma)



Screening nel Paziente Trapiantato di Rene

Lo screening post trapianto deve essere adeguato alle caratteristiche del singolo paziente

TUMORI UROLOGICI

Malattia cistica acquisita

Pregresso Ca a cellule renali

Abuso di analgesici

Ecografia Reni nativi ogni 1-3 anni dopo il Tx

TUMORI ASSOCIATI A VIRUS ONCOGENICI

Ca della cervice, Ca anale: HPV, PAP Test Visita Ginecologica/3 aa

Malattia linfoproliferativa post Tx (PTLD): HBV DNA ogni 3 mesi primo anno , poi ogni 12 mesi se viremia in incremento progressivo: valutazione ematologica (+ ECO linfonodi)

Sarcoma di Kaposi: Autoesame mensile; visita dermatologica annuale, HHV-8 DNA nei soggetti a rischio per regione geografica

Post Transplant Cancer Management

Complesso nei Pazienti trapiantati e comprende:

1) Valutazione delle terapie convenzionali:

chemioterapia: dose, nefrotossicità, interazioni con farmaci IS

radioterapia

chirurgia

2) Valutazione IS (Rischio rigetto vs. Rischio progressione tumore):

- Riduzione/sospensione terapia IS dopo diagnosi di Tumore (specie se origine virale) → Evidenze limitate (eccetto PTLD)**
- Switching /Introduzione mTORi (Sarcoma di Kaposi, Tumori pelle non melanoma)**
- Nessuna modifica terapeutica**

Inibitori del Checkpoint Immunitari (ICI)

- **Poco chiara la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.**
- **Stimolazione dell'attività immunitaria cellulo-mediata**, al fine di eliminare le cellule neoplastiche (indicata per tumori avanzati)
- **L'uso simultaneo di terapie immunosoppressive** è collegato a una ridotta efficacia dell'ICI
- **Ridurre o sospendere totalmente la terapia immunodepressiva → Elevato Rischio di rigetto**
- **In corso diversi trial clinici** indirizzati proprio a chiarire la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci

Switching o Introduzione di mTORi

Inibitori mTOR (mammalian target of rapamycin) permettono:

- Mantenimento dell'immunosoppressione post Trapianto
- Effetto antiproliferativo/ antitumorale (riducono angiogenesi / proliferazione tumorale)

Utilizzati con successo per prevenire Tumori De novo o come Switch therapy nel PTLD e Kaposi sarcoma, dove sperimentata in alcuni pazienti completa remissione tumorale
preservazione della funzione del graft

Studi Randomizzati hanno dimostrato che il mantenimento di mTOR riduce l'incidenza di tumori cutanei

Neoplasia Cute Non Melanoma e Labbro

- **Neoplasia più frequente nei pazienti con Trapianto Rene**
- Neoplasie: Ca Squamocellulare (Spinocellulare), Basalioma, Melanoma (raro)
- Incidenza è **100 volte maggiore** nei pz trapiantati rispetto alla popolazione generale
- **Rischio di Neoplasia del 40% dopo 10 aa di Tx rene , del 70 % dopo 20 aa**
- **Fattori di Rischio principali:** Pelle chiara
 - Esposizione a raggi ultravioletti**
 - Storia di tumori pelle**
 - Immunosoppressione (tipo e durata)(AZA/Ciclo)**
 - Infezione da HPV**
 - Fumo (K labbro)**

Neoplasia Cute Non Melanoma e Labbro

RACCOMANDAZIONI

Ridurre ridurre l'esposizione

Uso di creme ad alto indice di protezione da raggi ultravioletti

No Fumo

Autoesame cutaneo

Visita dermatologica 1v/aa (piu frequente se pregresso tumore)

Acitretina orale (se storia di tumore cute)?

Malattia Linfoproliferativa Post Trapianto (PTLD)

- **Malattia linfoproliferativa Post Tx (incidenza 1- 3% nei Tx rene)**
- **Seconda neoplasia post Tx**
- **Comprende un gruppo ampio ed eterogeneo di neoplasia: originano dalle Cell B e in < 15% hanno origine da cell.T, sono associati a infezione da EBV (de novo o riattivazione)**
- **Variano da proliferazione linfoide benigna policlonale a proliferazione monoclonale fulminante con differenti caratteristiche istologiche(Malattia di Hodgkin, leucemie, linfomi non Hodgkin, Linfoma a cell T)**
- **Può essere localizzata o generalizzata e coinvolgere l'organo trapiantato**

FATTORI DI RISCHIO:

- **Immunospressione Cellule T**
- **Sierologia EBV ricevente (IgG D +/-R-)**
- **Sierologia CMV ricevente (IgG D+/R-)**
- **Età ricevente (< 25 aa)**

NEI PZ TX:

- **Decorso clinico aggressivo**
- **Scarsa risposta alla terapia convenzionale**
- **Outcome peggiore rispetto i pz non immunocompromessi**

SI POSSONO MANIFESTARE IN DUE TEMPI:

- **Nell' 80 % dopo Tx nei primi 12 mesi (EBV pos)**
- **Dopo 10 aa dal Tx per lo più EBV neg**

**ASSOCIATA A: Basso tasso sopravvivenza paziente
Basso tasso sopravvivenza del Graft**

Malattia Linfoproliferativa Post Trapianto (PTLD)

- Sintomi iniziali aspecifici: febbre, astenia e perdita pesi, sudorazioni notturne
- Dati Laboratorio: Anemia , Piastrinopenia o leucopenia. Aumento LDH, Ipercalcemia, Iperuricemia, CM siero e/o urine
- EBV DNA

APPROCCIO TERAPEUTICO

- **Radioterapia** in localized diffuse large B cell lymphoma and in primary CNS lymphoma.
- **Riduzione Terapia IS** (modulata in base al paziente, FR, precedenti rigetti, tipo di chemiotp)
→ riduzione o sospensione temporanea di ICN (reintrodotto al termine del trattamento a dosi ridotta (25-50%) come terapia di mantenimento)
- **Sospensione ICN** → maggior rischio perdita rene e mortalità paziente (*Serre, K .I. 2014- Rabot Transp,Int . 2014*)
- ***Utilizzo di mTORi***

Sarcoma Di Kaposi

- Tumore pelle associato a Herpes virus HHV-8
- Macchie di color rosso-viola che interessano cute, bocca, organi genitali, organi interni (prognosi peggiore)
- Quattro Tipi: Classico, Epidemico (AIDS), Endemico o Africano, iatrogeno (Terapia Immunosoppressiva)
- Fattori rischio: Terapia con ICN
 - Sierologia IgG HHV-8 D+/R-
 - M:F = 3:1
- Si manifesta nell'80 % entro i primi 12 mesi post-Tx
- Trattamento: ICN → mTORi
- Tasso incidenza in riduzione (IRR 0,45 -> 0,15) ultimi 10 aa



فرض