

RIDURRE AL MINIMO IL RISCHIO DI NEOPLASIE POST-TRAPIANTO

Josep M. Campistol

Dipartimento di Nefrologia e Trapianto Renale, Istituto Clinico, Ospedale Clínic-Università degli Studi, Barcellona - Spagna

Minimizing the risk of cancer in transplant patients

Recent improvements in immunosuppressive therapies have reduced the incidence of acute rejection and increased patient survival. These agents may however contribute to higher rates of mortality due to an increased risk of cardiovascular disease or malignancy. Transplant patients are in an immunocompromised state, and have a reduced ability to combat the development of malignancy. The higher risk for the activity of oncoviruses may also contribute to the higher incidence and the specific tumor types seen.

Some immunosuppressants may have a direct oncogenic effect. In vitro data have demonstrated that calcineurin inhibitors (CNIs) may have a direct effect on tumor growth and the development of metastases. In contrast, mTOR inhibitors have demonstrated in vitro antitumoral properties, perhaps via a potent antiangiogenic effect.

Recent studies and registry analyses have confirmed that mTOR inhibitors are associated with a reduced incidence of malignancies. UNOS data demonstrated that an mTOR inhibitor, with or without a CNI, is associated with a reduced incidence of cancer compared to regimens without mTOR inhibitors. The Rapamune Maintenance Regimen study demonstrated that patients receiving sirolimus-based, CNI-free therapy after CsA withdrawal at 3 months had a reduced incidence of malignancy at 5 years post-transplant compared with those who continued a regimen including CsA. In the CONVERT study, patients converted to sirolimus had significantly lower malignancy rates (3.1%) at 24 months compared with those who continued CNI-based therapy (9.8%, $p < 0.001$). The elimination of CNIs and the introduction of sirolimus may therefore have a role in reducing the risk of cancer in post-transplant patients.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:
mTOR inhibitors,
Cancer,
Immunosuppressive therapy

PAROLE CHIAVE:
Inibitori mTOR,
Neoplasie,
Terapia immunosoppressiva

✉ **Indirizzo dell'Autore:**

Dr. Josep M. Campistol
Department of Nephrology and
Renal Transplantation, Clinical
Institute
Hospital Clínic-University
of Barcelona
Barcelona, Spain
e-mail: jmcampis@clinic.ub.es

INTRODUZIONE

Ci sono stati miglioramenti significativi nei risultati del trapianto renale nel corso degli ultimi 10-15 anni, soprattutto per i progressi che abbiamo compiuto nella diminuzione dei tassi di rigetto acuto. Attualmente l'incidenza di rigetto acuto a 12 mesi è del 10-15% (1), qualcosa di assolutamente inimmaginabile solo 10 anni fa. Associata a questo positivo progresso vi è un miglioramento significativo nei risultati a breve termine, rappresentati dalla sopravvivenza del paziente e del trapianto a un anno. Tuttavia, i tassi di sopravvivenza a lungo termine del trapianto e del paziente non sono variati in maniera notevole negli ultimi 15 anni (2).

Ci sono due fattori chiave che possono spiegare per-

ché non siamo in grado di migliorare i risultati a lungo termine del trapianto. Il primo di questi è la perdita del trapianto in seguito allo sviluppo della nefropatia cronica del trapianto (CAN) (3); la seconda causa fondamentale è la morte del paziente con un innesto sano e funzionante, più comunemente a causa di mortalità cardiovascolare e cancro (4). È importante riconoscere che il cancro rappresenta oggi la seconda causa di morte del paziente nel *follow-up* a lungo termine (dopo le malattie cardiovascolari) in molti paesi. In alcuni Stati, come l'Australia, il cancro è diventato la principale causa di morte post-trapianto (5).

Per questi motivi il tema delle neoplasie post-trapianto appare meritevole della massima attenzione. Abbiamo bisogno di capire la loro patogenesi e cercare di adat-

tare la nostra gestione per prevenire lo sviluppo del cancro e del tumore dopo trapianto, ove possibile.

In questo elaborato ho passato in rassegna i tre temi chiave legati allo sviluppo di neoplasie post-trapianto: epidemiologia, patogenesi e prevenzione.

EPIDEMIOLOGIA

È assolutamente evidente che l'incidenza e la prevalenza di cancro nella popolazione trapiantata sono significativamente più elevate rispetto alla popolazione generale. L'incidenza di tumore dopo il trapianto è da circa tre a dieci volte superiore rispetto alla popolazione generale. Diversi studi hanno dimostrato che durante tutto il *follow-up*, soprattutto nei pazienti giovani, l'incidenza di cancro è notevolmente più elevata rispetto alla popolazione generale, sia maschile che femminile (6).

In un recente studio condotto da Webster (6), è stato dimostrato che il rischio di cancro nei pazienti trapiantati è equivalente a quella di una popolazione di una età di circa 20 anni maggiore, se confrontato con la popolazione generale. Questo può essere tradotto in un rischio di cancro in un paziente trapiantato di 45 anni equivalente ad un soggetto nella popolazione generale dell'età di circa 70 anni, sia nei maschi che nelle femmine.

In aggiunta a questo studio Australiano, l'analisi di registri come l'UNOS mostrano l'impatto negativo del cancro in termini di sopravvivenza dei pazienti trapiantati. Tumori di organi solidi e malattie linfoproliferative post-trapianto (PTLD), hanno un impatto importante sulla sopravvivenza dei pazienti (7). In questi registri, soltanto il cancro della pelle (con esclusione del melanoma) non è associato ad una riduzione della sopravvivenza del paziente (8).

È anche molto importante sottolineare che i tipi di tumore osservati nella popolazione trapiantata sono spesso diversi da quelli che si osservano nella popolazione generale. Il rischio relativo di tumore del colon, del tumore della mammella o del cancro ovarico, per un paziente trapiantato, è di circa 2 volte quella del soggetto pari età della popolazione normale (9).

Tumori come il sarcoma di Kaposi, tumori della pelle o PTLD, comportano un rischio relativo di circa 20 volte superiore rispetto alla popolazione generale. È anche importante sottolineare che il carcinoma a cellule renali, le leucemie, i tumori ginecologici ed il melanoma, presentano un rischio più elevato nella nostra popolazione di trapiantati (9).

PATOGENESI

Ci sono tre diversi fattori che potrebbero spiegare l'incidenza aumentata di cancro, insieme con la sua

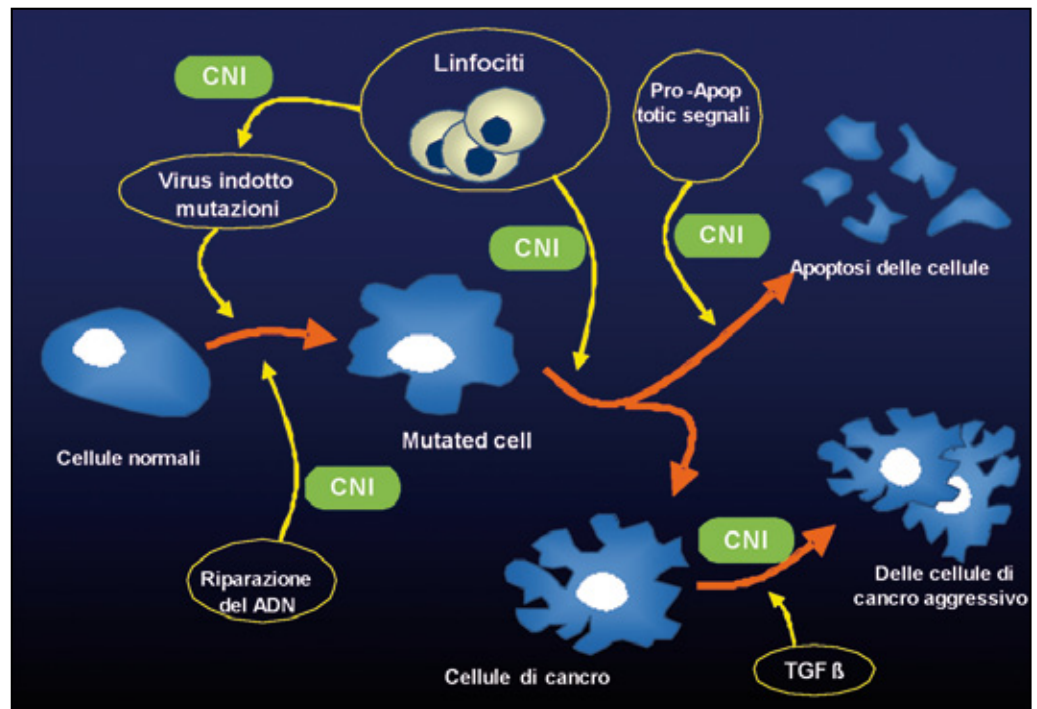
natura, spesso più aggressiva rispetto a ciò che vediamo nella popolazione generale. Questi 3 fattori sono:

- a. Lo stato immunologico associato con l'uso della terapia immunosoppressiva.
- b. Gli oncovirus.
- c. L'effetto oncogeno diretto dei farmaci immunosoppressori.

Rivedere questi 3 argomenti può migliorare la nostra comprensione degli effetti negativi delle neoplasie in termini di risultati dei trapianti.

- a. È chiaro che immunosoppressione ha un ruolo importante nello sviluppo del cancro. L'efficace sorveglianza immunologica è una componente essenziale nella prevenzione dello sviluppo precoce del cancro e delle metastasi. La terapia immunosoppressiva induce uno stato di immunocompromissione che potrebbe in parte spiegare l'alta incidenza di cancro in questa popolazione (10).
- b. Gli oncovirus costituiscono un ulteriore fattore che pone i pazienti portatori di trapianto a rischio di neoplasie. Questo fattore può anche spiegare in parte i diversi tipi di tumori che si osservano nei pazienti sottoposti a trapianto, associati con i diversi tipi di oncovirus che sono stati descritti nella popolazione trapiantata. È importante riconoscere il ruolo particolare del papilloma virus umano (HPV), associato con le neoplasie cutanee, il cancro delle labbra (11, 12), ed anche neoplasie ginecologiche (13); il ruolo del virus di Epstein Barr (EBV), che è associato a PTLD (14); l'associazione del virus herpes simplex-8 con il sarcoma di Kaposi (15), ed infine il ruolo di virus epatotropi come HBV e HCV associati con il cancro al fegato (16). Questi tumori virus-indotti possono essere innescati dall'opportunità data a questi virus dalla terapia immunosoppressiva. Gli oncovirus possono a loro volta favorire lo sviluppo di metastasi e bloccare la sorveglianza immunologica sulle cellule maligne, promuovendo l'aggressività del tumore e lo sviluppo di metastasi.
- c. Una serie di studi hanno dimostrato che l'incidenza dei tumori è direttamente correlata al tipo di terapia immunosoppressiva, alla dose del farmaco, ed alla durata del trattamento post-trapianto. Tutti questi fattori sono stati associati con una maggiore incidenza di cancro e anche con un apparente aumento dell'aggressività del tumore. Uno studio Francese ha dimostrato che basse dosi di ciclosporina sono associate con una minore incidenza di cancro della pelle in confronto con le dosi standard (17). Un gruppo Tedesco ha effettuato un'analisi *post-hoc*, che ha dimostrato una maggiore incidenza di cancro nei pazienti trattati con

Fig. 1 - I meccanismi attraverso i quali gli inibitori della calcineurina potrebbero provocare il cancro o favorire il suo sviluppo.



MMF/tacrolimus in confronto con altri approcci immunosoppressivi (18). Condizioni sperimentali diverse ed in modelli *in vitro* hanno dimostrato che gli inibitori della calcineurina possono avere un effetto diretto di aumento del rischio di cancro, indipendentemente dalle loro proprietà immunosoppressive (Fig. 1). Questo effetto può essere collegato alla produzione di TGFβ ed alla promozione dell'angiogenesi nelle cellule tumorali e nei tumori (19).

PREVENZIONE

Ci sono un certo numero di fattori che dobbiamo prendere in considerazione quando si parla di cancro e della sua prevenzione nei pazienti sottoposti a trapianto.

Dovremmo prendere in considerazione tutti i pazienti sottoposti a trapianto, considerandoli ad alto rischio di cancro, cercando di eliminare eventuali agenti esterni negativi che possono promuovere lo sviluppo del cancro, ed in particolare l'alcool ed il tabacco. Inoltre, incoraggiare una dieta a basso contenuto calorico e di proteine ed evitare la terapia ormonale.

Lo *screening* di routine per il cancro dovrebbe essere parte delle nostre cure regolari nei confronti dei pazienti sottoposti a trapianto. Ciò è stato dimostrato essere efficace nella diagnosi precoce del cancro, in particolare con una gestione multidisciplinare, coinvol-

gendo ad esempio i Dermatologi e le altre specialità interessate che sono in grado di migliorare la diagnostica precoce dei tumori maligni.

L'ultimo fattore è quello di cercare di personalizzare l'immunosoppressione nei nostri pazienti attraverso la minimizzazione dell'immunosoppressione e la considerazione dell'utilizzo di mTOR inibitori nei pazienti ad alto rischio o in pazienti con storia di cancro (20). Sta emergendo, infatti, la nozione che la *pathway* di mTOR svolga un ruolo importante nello sviluppo di diversi tipi di tumori. La via PI3K-Akt-mTOR potrebbe avere un ruolo importante in diversi tipi di cancro nell'uomo. Molte differenti cellule tumorali utilizzano questa via per attivare la proliferazione e anche per lo sviluppo delle metastasi. Bloccando questo percorso con un inibitore di mTOR, come il sirolimus, possiamo utilmente interferire con la proliferazione delle cellule tumorali, la crescita delle cellule e anche inibire l'angiogenesi, e quindi rallentare o impedire la crescita del tumore.

Diversi tipi di tumori, il carcinoma renale ed anche il linfoma Burkitt, utilizzano la *pathway* di mTOR per l'attivazione. Probabilmente, il carcinoma renale rappresenta il tumore più sensibile agli inibitori di mTOR. In questo modo, temsirolimus è stato recentemente approvato dall'EMA e dalla FDA per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato. Questo rappresenta probabilmente l'argomento principale per l'uso e l'effetto positivo di mTOR sullo sviluppo e per la prevenzione del cancro in pazienti sottoposti a trapianto.

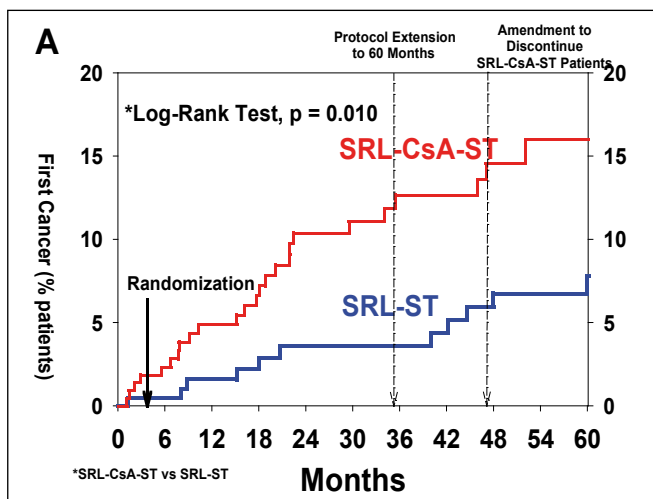


Fig. 2 - Riduzione in prima occorrenza di eventuali tumori maligni (pelle e non pelle): on-analisi di terapia. RMR Studio (24).

Nei pazienti con trapianto ci sono prove sempre più convincenti dell'effetto protettivo degli mTOR-inibitori nello sviluppo del cancro. Uno dei primi lavori era del nostro gruppo, e mostrava la reversione completa del sarcoma di Kaposi cutaneo dopo la conversione da ciclosporina a sirolimus (21). Questa esperienza è stata anche riportata da Stallone et al. (22) in Italia, che ha mostrato la completa scomparsa di simili lesioni cutanee. Probabilmente, il sarcoma di Kaposi, insieme con carcinoma a cellule renali, è uno dei principali tumori da trattare o prevenire con gli inibitori di mTOR.

I dati del Registro di sistema UNOS pubblicati da Kauffman et al. (23), mostrano che i pazienti trattati con inibitori di mTOR, soprattutto SRL, hanno una incidenza significativamente più bassa di cancro rispetto ai pazienti trattati con inibitori della calcineurina. Questo era il caso sia per il cancro della pelle che di organi solidi.

Ci sono due studi che hanno suggerito una minore incidenza di cancro in pazienti sottoposti a trapianto trattati con SRL rispetto ai pazienti trattati con ciclosporina, anche se non erano stati effettuati o progettati per testare questa ipotesi. Campistol et al. (24), hanno dimostrato nello studio *Rapamune Maintenance Regimen* (RMR), a 5 anni post-trapianto, che l'incidenza di qualsiasi tipo di tumore era stata significativamente più bassa nei pazienti trattati con sirolimus più steroidi, in confronto con i pazienti trattati con triplice terapia (SRL + ciclosporina + steroidi) (Fig. 2).

In questo studio l'incidenza del cancro della pelle è stata significativamente più bassa in entrambe le analisi ed il tempo necessario per lo sviluppo delle lesioni cutanee è stato circa il doppio nei pazienti trattati con ciclosporina senza SRL rispetto a quelli trattati con ciclosporina plus SRL. Questa minore incidenza era anche associata

ad una migliore sopravvivenza dei pazienti (24).

Infine, l'ultimo studio che ritengo importante è lo studio CONVERT, il più grande studio di conversione della terapia da CNI a mTORi (SRL). A 24 mesi post-conversione nello studio CONVERT si è dimostrato che l'incidenza di nuovi casi di cancro è stata 3 volte più bassa nei pazienti convertiti a SRL in confronto con i pazienti che avevano proseguito la terapia con CNI. Per i tumori della pelle vi era una differenza di incidenza dal 7 all'1.8% e per i tumori di organi solidi del 3% vs 1% (25).

CONCLUSIONI

In sintesi, è stato dimostrato che l'incidenza di tumore è significativamente più alta nei pazienti sottoposti a trapianto in confronto con la popolazione generale, e che il tipo di cancro è diverso nella popolazione trapiantata rispetto a quella generale. In questo modo, il ruolo della terapia immunosoppressiva e il ruolo degli oncovirus può spiegare la maggiore incidenza di tumori e anche i diversi tipi di tumori nei nostri pazienti sottoposti a trapianto. Gli inibitori di mTOR hanno un ruolo potenziale nel trattamento di diversi tipi di cancro, e diversi studi hanno dimostrato una minore incidenza di cancro quando questi farmaci sono utilizzati o quando i pazienti vengono convertiti da un regime terapeutico CNI-based a un regime basato su mTORi. Gli inibitori di mTOR devono pertanto essere considerati per l'uso in tutti i pazienti trapiantati che sviluppano, o che sono ad elevato rischio di un cancro.

RIASSUNTO

I recenti miglioramenti nelle terapie immunosoppressive hanno ridotto l'incidenza di rigetto acuto ed aumentato la sopravvivenza dei pazienti. Questi agenti possono tuttavia contribuire a tassi più elevati di mortalità a causa di un aumentato rischio di malattie cardiovascolari o tumori maligni. I pazienti trapiantati sono in uno stato di immunocompromissione, ed hanno una ridotta capacità di opporsi allo sviluppo di neoplasie. Un aumentato rischio per l'attività di oncovirus può anche contribuire alla maggiore incidenza ed influenzare la tipologia specifica del tumore. Alcuni immunosoppressori possono avere un effetto diretto sulla crescita del tumore e sullo sviluppo delle metastasi. Al contrario, gli inibitori di mTOR hanno dimostrato in vitro proprietà anti-tumoral, mediato tramite un potente effetto anti-angiogenetico.

Recenti studi e le analisi del Registro di sistema hanno confermato che l'uso degli inibitori di mTOR è associato ad una ridotta incidenza di tumori maligni. Dati

UNOS dimostrano che l'utilizzo di un inibitore di mTOR, con o senza CNI, è associato ad una ridotta incidenza di tumori rispetto ai regimi senza inibitori di mTOR. Lo studio Rapamune Maintenance Regimen ha dimostrato che i pazienti trattati con sirolimus, liberi da terapia con CNI, a seguito della sospensione della CsA a 3 mesi dal trapianto, avevano una ridotta incidenza di neoplasie a 5 anni post-trapianto rispetto a coloro che continuavano con un regime comprendente la CSA. Nello studio CONVERT, i pazienti convertiti a sirolimus avevano tassi significativamente più bassi di sviluppo di tumori

maligni (3.1%) a 24 mesi rispetto a quelli che avevano continuato la terapia a base di CNI (9.8%, $p < 0.001$). L'eliminazione della terapia con CNI e l'introduzione del sirolimus possono quindi avere un ruolo nel ridurre il rischio di cancro nei pazienti trapiantati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- OPTN/SRTR 2006 Annual Report. Available at http://www.ustransplant.org/annual_Reports/archives/2006/chapter_iv_forprint.pdf.
- Meier-Kreische HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-83.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-13.
- ANZDATA Registry 2006 Report. Available at: <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/29thReport/Ch08Transplantation.pdf>.
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2140-51.
- Johnson SR, Cherikh WS, Kauffman HM, Pavlakis M, Hanto DW. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders: an OPTN/UNOS database analysis. *Am J Transplant* 2006; 6: 2743-9.
- Cherikh WS, Christenson LJ, Kauffman HM, et al. The Effect of Post-Transplant Non-Melanoma Skin Cancer on Survival. *Am J Transplant* 2007; 7 (Suppl. 2): 318.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905-13.
- Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, deB Edwardes MD, Loertscher R, Meterissian S. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 785-8.
- de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, ter Schegget J, et al. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation* 2000; 69: 44-9.
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000; 61: 289-97.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-5.
- Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, 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.
- Moosa MR, Treurnicht FK, van Rensburg EJ, Schneider JW, Jordaan HF, Engelbrecht S. Detection and subtyping of human herpesvirus-8 in renal transplant patients before and after remission of Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 1998; 66: 214-8.
- Ridruejo E, Mandó OG, Dávalos M, Díaz C, Vilches A. Hepatocellular carcinoma in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2086-8.
- 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.
- 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.
- Hoyo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-4.
- Campistol JM, Albanell J, Arns W, et al. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies-clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 1): i36-41.
- Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760-2.
- Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-23.
- 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.
- Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-9.
- Alberu J, Schena FP, Wali R, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus (SRL)-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 18A.