

## CICLOSPORINA O SIROLIMUS: A PELLE, QUALE SCEGLIERESTI?



### Dr.ssa Marta Arazzi

Unità di Nefrologia e Dialisi  
Fondazione IRCCS S. Maugeri  
Pavia  
e-mail: t.arazzi@live.it

Che il sonno della sorveglianza immunologica, indotto dalla terapia immunosoppressiva, possa generare tumori nei soggetti trapiantati è una realtà con cui il medico trapiantologo è costretto a fare i conti ogni giorno. In particolare, le neoplasie cutanee colpiscono più della metà dei portatori di trapianto d'organo nel corso della loro vita e, tra queste, i carcinomi squamocellulari, spesso recidivanti e presenti anche in forma multipla, sono i più comuni in assoluto (1, 2). Tuttavia non tutti i farmaci immunosoppressori sembrano avere lo stesso potenziale carcinogenico. Studi sperimentali dimostrano come gli inibitori delle calcineurine (ciclosporina e tacrolimus), anche attraverso meccanismi non legati all'immunità dell'ospite, siano in grado di favorire lo sviluppo della massa tumorale (3). Al contrario, gli immunosoppressori di nuova generazione, quali gli inibitori di mTOR (sirolimus ed everolimus), sembrano possedere un'intrinseca attività antineoplastica (4). A supporto della teoria che questi ultimi possano essere utilizzati a scopo profilattico per prevenire lo sviluppo di nuove lesioni in pazienti già affetti da carcinoma squamocellulare, Euvrard et al. (2) hanno recentemente pubblicato un articolo sul *New England Journal of Medicine*. Questo studio multicentrico e randomizzato aveva arruolato, tra il Marzo 2004 e il Marzo 2009, 120 pazienti portatori di trapianto di rene, con funzione renale stabile, in trattamento con inibitori delle calcineurine e ai quali fosse stato diagnosticato, mediante analisi istologica, almeno un carcinoma invasivo squamocellulare insorto dopo il trapianto (per un totale di 290 diagnosi in 120 pazienti). Erano stati invece esclusi soggetti portatori di trapianto multiorgano, con una storia di rigetto nei precedenti sei mesi, che presentassero un eGFR <30 mL/min (sec. Cockcroft e Gault) o una proteinuria quantitativa >1 gr/24 ore, iperlipidemia e disordini ematologici o epatici o che fossero in trattamento con retinoidi. I pazienti così arruolati erano stati quindi randomizzati secondo un rapporto 1:1 in due gruppi distinti. Per i pazienti del primo gruppo (64 soggetti) era previsto uno shift da inibitore delle calcineurine a sirolimus, da effettuarsi nei tempi stabiliti dai protocolli di ogni singolo centro; tale passaggio si definiva "rapido" se avveniva entro 7 giorni oppure "progressivo" se richiedeva più di 7 giorni. Nel secondo gruppo (56 soggetti) i pazienti proseguivano invece la loro terapia con inibitori delle calcineurine senza modificazioni. Dopo l'arruolamento iniziale, tutti i pazienti venivano controllati a intervalli regolari di 3 mesi, fino a due anni di follow up, da un dermatologo, che ne valutava il fenotipo e il grado di esposizione al sole, come fattori di rischio per neoplasie cutanee, e da un nefrologo, per la modulazione, ove necessaria, della terapia immunosoppressiva e il monitoraggio della funzione renale. L'end point primario era la sopravvivenza libera da carcinoma squamocellulare di nuova insorgenza a 2 anni, mentre gli end point secondari includevano il tempo di comparsa di un nuovo carcinoma squamocellulare o di un'altra neoplasia cutanea o non cutanea oppure un'alterazione nel funzionamento del graft. Alla fine dei 2 anni di osservazione, a parità di effetto immunosoppressivo, il sirolimus si è dimostrato in grado di prolungare la sopravvivenza libera da carcinoma squamocellulare (una media di 15 mesi nel gruppo trattato con sirolimus contro una media di 7 mesi nel gruppo trattato con inibitori delle calcineurine), riducendo anche il numero di casi totali (14 casi contro 22). Tuttavia, dei 64 pazienti trattati con sirolimus, 60 avevano presentato nel corso del follow up almeno un evento avverso al farmaco, specialmente nei primi 6 mesi di trattamento, con la necessità pertanto di ridurre gradualmente il dosaggio fino alla sospensione (15 soggetti). Interessante notare come il maggior numero di eventi avversi, soprattutto gravi, si era osservato nel gruppo che aveva effettuato uno shift "rapido" al sirolimus, contro il gruppo che aveva effettuato un passaggio "progressivo". Anche se questo articolo segna un punto a favore dei nuovi farmaci immunosoppressori, la battaglia alla malattia tumorale nel trapiantato resta ancora aperta.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
2. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2012; 367: 329-39.
3. Hojo M, Morimoto T, Malluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-4.
4. Stallone G, Schena A, Infante B. Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-23.