

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

## CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Medicina-DIMED  
Direttore: Ch.mo Prof. Paolo Simioni

Cattedra di Nefrologia  
Direttore: Ch.mo Prof. Federico Nalesso

### TESI DI LAUREA

**“Rischio di neoplasie post-trapianto: uno studio retrospettivo  
monocentrico comparativo tra everolimus e micofenolato nei  
pazienti sottoposti a trapianto renale”**

Relatore: Dott.ssa Lucia Federica Stefanelli  
Correlatore: Dott.ssa Marianna Alessi

Laureando: Alex Manfren

Anno accademico 2024-2025



# INDICE

RIASSUNTO .....	6
ABSTRACT:.....	8
INTRODUZIONE.....	10
Il trapianto di rene .....	10
Introduzione ai trapianti e tipologie di trapianto .....	10
L'intervento chirurgico .....	10
Indicazioni al trapianto di rene .....	11
Controindicazioni al trapianto di rene .....	13
Trapianto vs dialisi, vantaggi e svantaggi.....	13
Principi generali da considerare nella terapia immunosoppressiva nel trapianto d'organo.....	15
Classi di farmaci immunosoppressori.....	16
Com'è strutturata la terapia antirigetto .....	18
Complicanze mediche nel trapianto di rene.....	20
Neoplasie e immunosoppressione .....	23
Fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie nella popolazione generale....	23
Fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie nei trapiantati di rene .....	25
Quali sono le neoplasie più frequenti post trapianto di rene.....	26
Screening delle neoplasie nei trapiantati e strategie preventive .....	28
Gestione dell'immunosoppressione in pazienti trapiantati di rene affetti da neoplasia .....	29
PROTOCOLLO SPERIMENTALE .....	31
Obiettivi dello studio .....	31
Materiali e metodi.....	33
Casistica .....	33
Metodi.....	34
Analisi statistica.....	36
Risultati.....	38

Descrizione del campione .....	38
Neoplasie de novo .....	40
Sopravvivenza dei pazienti e del graft in relazione alla terapia immunosoppressiva.....	42
Tassi di rigetto dopo trapianto di rene in relazione al tipo di terapia immunosoppressiva.....	42
DISCUSSIONE .....	44
CONCLUSIONI.....	49
BIBLIOGRAFIA .....	51



## RIASSUNTO

**Introduzione:** la mortalità correlata a cause cardiovascolari e infettive è migliorata nel corso degli anni grazie ai progressi nella cura dei trapianti, mentre non si è registrato alcun cambiamento significativo nei decessi per cause neoplastiche. Sebbene l'immunosoppressione sia la principale causa di cancro nei trapiantati, gli effetti di diversi farmaci immunosoppressori, come gli inibitori della calcineurina (CNI), il micofenolato o gli inibitori del target della rapamicina nei mammiferi (mTORi), sia sull'organo trapiantato che sullo sviluppo del cancro, non sono ancora del tutto chiari.

**Pazienti e metodi.** Abbiamo condotto uno studio retrospettivo monocentrico retrospettivo su 159 pazienti sottoposti a trapianto di rene singolo o doppio, seguiti presso l'Unità Ambulatoriale di Trapianto Rene-Pancreas dell'Ospedale Universitario di Padova che hanno ricevuto un trapianto tra il 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2018. Il nostro obiettivo è stato esaminare il ruolo dell'immunosoppressione nello sviluppo del cancro mediante un confronto tra i pazienti trattati con mTORi (everolimus) con quelli trattati con micofenolato (MMF), su un periodo di osservazione medio di 7 anni. Inoltre, abbiamo analizzato la tendenza relativa all'incidenza dei tumori, i tipi di cancro più frequenti, la mortalità e la sopravvivenza del graft nei pazienti sottoposti a protocolli immunosoppressivi diversi.

**Risultati.** Abbiamo osservato che 54 pazienti su 159 hanno sviluppato tumori de novo. Il tumore cutaneo non-melanoma è risultato essere il più frequente (28,3%). Tuttavia, non abbiamo trovato una differenza significativa nell'incidenza di tumori tra i pazienti trattati con mTORi e quelli trattati con micofenolato. Attraverso un'analisi multivariata, abbiamo identificato l'età, l'infezione da HCV e la presenza di un tumore precedente al trapianto come fattori significativi nello sviluppo di tumori de novo dopo il trapianto. Inoltre, i pazienti trattati con micofenolato hanno mostrato risultati clinici migliori rispetto a quelli trattati con everolimus, con tassi di sopravvivenza sia del paziente che del graft più elevati e un tasso di rigetto inferiore. In conclusione, i nostri risultati non supportano l'ipotesi che l'uso di

mTORi riduca significativamente l'incidenza di nuovi tumori nei pazienti trapiantati rispetto al micofenolato. Al contrario, l'età, l'infezione da HCV e la storia tumorale pre-trapianto sembrano essere fattori più rilevanti nello sviluppo di nuove neoplasie in questa popolazione.

**Conclusioni:** i risultati del nostro studio suggeriscono chiaramente che i pazienti trapiantati renali più anziani hanno una maggiore probabilità di sviluppare neoplasie de novo post-trapianto. Considerato il noto ruolo dell'immunosoppressione nel rischio di sviluppare neoplasie post-trapianto e il fatto che non abbiamo osservato differenze significative tra i diversi farmaci immunosoppressori, al fine ridurre l'incidenza di neoplasie nei pazienti più anziani, soprattutto in quelli con una storia di cancro, è opportuno ridurre al minimo l'immunosoppressione.

## ABSTRACT:

**Background.** Cardiovascular and infection-related mortality have improved over the years with advancements in transplant care, while there has been no significant change in malignancy-related deaths. The post-transplant malignancy risk is largely attributed to immunosuppression but whatever immunosuppressive approach, such as calcineurin inhibitors (CNIs), mycophenolate or mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) is considered, their effect on both graft outcome and cancer development is not yet clearly determined.

**Patients and methods.** This monocentric, retrospective study of 159 single or double kidney transplant recipients (KTRs) followed at the Kidney–Pancreas Transplant Ambulatory Unit of Padua University Hospital, who underwent kidney transplantation in Padua University Hospital between 1 January 2015 and 31 December 2018 was conducted in order to examine the role of immunosuppression in cancer development through a comparison between patients treated with mTORi (everolimus) and patients treated with mycophenolate in a mean observation time of 7 years. In addition, we have investigated cancer trends, cancer type, mortality and graft survival rates in KTRs receiving different immunosuppression protocols.

**Results.** 54 out of 159 patients were diagnosed with de novo cancers. Skin cancer (non-melanoma) was the most common cancer (28.3%); no significant association was found between the 2 groups of KTRs in terms of development of de novo malignancies. In the multivariate analysis, age, HCV and history of pre transplant malignancy were significant predictors of the cancer development. The overall patients and graft survival rates during the follow up period were higher in mycophenolate treated group than in everolimus treated group, while rejection rate was higher in patients treated with everolimus. In our cohort of KTRs, mTORi was not associated to a significant reduction of de novo cancer compared with mycophenolate. Older transplant recipient age, HCV and a history of cancer before transplant were significant factors associated with cancer development.

**Conclusion.** The results of our study clearly suggest that older KTRs are more likely to develop post-transplant malignancies. Given the known role of



immunosuppression in post-transplant malignancy risk and that no difference emerged between the different immunosuppressive agents, the reduction of immunosuppression to the greatest possible extent should be obtained in older transplant recipients especially those with a history of cancers.

# INTRODUZIONE

## Il trapianto di rene

### Introduzione ai trapianti e tipologie di trapianto

Il trapianto consiste nel trasferimento di cellule, tessuti o organi (insieme definiti *graft*) da un donatore a un ricevente.

A seconda della sede di impianto del graft, si distinguono diverse tipologie di trapianto:

- **Ortotopico:** il graft viene posizionato nella stessa sede anatomica dell'organo nativo. Esempi tipici includono il trapianto cardiaco ed epatico. A volte, anche il trapianto di rene può essere ortotopico <sup>1 2</sup>.
- **Eterotopico:** il graft viene impiantato in una sede diversa rispetto alla sua posizione anatomica originaria. Un esempio classico è il trapianto di rene, in cui il nuovo rene viene posizionato in fossa iliaca.
- **Ausiliario:** in questo tipo di trapianto, il graft non sostituisce completamente l'organo nativo, ma ne integra la funzione, svolgendo un ruolo supplementare.

### L'intervento chirurgico

Il trapianto di rene è solitamente eseguito in modo singolo ed eterotopico, con sede di impianto nella fossa iliaca destra, in posizione extraperitoneale. I reni nativi del ricevente vengono lasciati in sede, poiché, essendo ridotti a tessuto fibroso e privi di vascolarizzazione, non interferiscono con l'emodinamica <sup>3</sup>.

La scelta della fossa iliaca destra come sede per il trapianto di rene e l'adozione di tecniche chirurgiche mini-invasive consentono di ridurre al minimo le complicanze post-operatorie e di accelerare i tempi di recupero. L'incisione chirurgica, che evita il peritoneo, permette di accedere facilmente ai vasi iliaci per realizzare le anastomosi vascolari. L'uretere del rene trapiantato viene poi collegato alla vescica o all'uretere nativo. L'intervento, di durata generalmente contenuta (circa due ore),

ha un impatto moderato sul paziente, che viene trasferito in terapia semi-intensiva al termine dell'operazione.

La decisione di eseguire un trapianto di rene singolo o doppio si basa su parametri bioptici, sull'età del donatore e del ricevente. Solitamente, nei pazienti giovani il trapianto di rene singolo è il preferito in quanto un solo organo è sufficiente a garantire una funzione adeguata, mentre nei soggetti più anziani o con una severa compromissione renale, viene preferito un doppio trapianto doppio, al fine di assicurare una maggiore capacità funzionale. Questo permette, inoltre, di utilizzare graft provenienti da donatori marginali, che in caso contrario verrebbero scartati in quanto considerati non idonei <sup>4</sup>.

### **Indicazioni al trapianto di rene**

L'insufficienza renale cronica, che si divide in cinque stadi secondo la classificazione KDIGO, decorre inizialmente asintomatica, danno spesso manifestazione di sé solo in stadi avanzati. I pazienti lamentano la comparsa di sintomatologia uremica come affaticamento, inappetenza, nausea, vomito, prurito, stato confusionale, spasmi e crampi muscolari e/o la difficoltà di controllo del bilancio idrico; ai sintomi si accompagnano alterazioni riscontrabili agli esami ematochimici e all'esame urine (tra cui acidosi metabolica e iperkaliemia, a causa dell'insufficiente eliminazione di H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>, accumulo di composti azotati, aumento della creatinina). Se i sintomi o le alterazioni ematochimiche non risultano più controllabili con la terapia farmacologica, allora è indicato l'avvio di una terapia sostitutiva della funzione renale.

Il parametro che incide nella decisione di avvio di trattamento dialitico o di trapianto di rene è la velocità di filtrazione glomerulare. E' richiesta terapia sostitutiva della funzionalità renale quando il paziente presenta insufficienza renale cronica terminale (IRC), ossia presenta una velocità di filtrazione glomerulare minore di 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> <sup>5</sup>.

Le principali cause che possono portare a insufficienza renale includono:

1. Diabete mellito: è la causa più comune di malattia renale cronica. L'iperglicemia cronica associata al diabete comporta un danno graduale e cronico a carico dei nefroni, che si riscontra con microalbuminuria dapprima e proteinuria successivamente <sup>6</sup>.
2. Ipertensione: l'esposizione continua a valori pressori elevati provoca nefroangiosclerosi progressiva, con riduzione e compromissione della capacità di filtrazione glomerulare<sup>7</sup>.
3. Glomerulonefriti: di cui si distinguono forme primarie e secondarie ad altre malattie sistemiche. Queste patologie causano un danno alla membrana basale glomerulare e alla struttura dei glomeruli, compromettendo la loro funzione di filtrazione <sup>8</sup>.
4. Malattie renali ereditarie: tra queste la più comune è rappresentata dalla malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD), la cui mutazione genetica causa la formazione di cisti renali che determinano un progressivo sovvertimento della struttura del parenchima renale, evolvendo nel tempo in insufficienza renale cronica<sup>9</sup>.
5. Ostruzioni croniche delle vie urinarie: causate da calcoli renali, ipertrofia prostatica o tumori, le ostruzioni determinano un aumento della pressione all'interno del sistema collettore, con conseguente idronefrosi e atrofia del parenchima renale
6. Infezioni renali croniche: possono causare danni irreversibili al tessuto renale, con formazione di ascessi o cicatrici <sup>10</sup>.

Esistono ad oggi due diverse terapie disponibili per il trattamento dell'*End Stage Kidney Disease* (ESKD): la dialisi (peritoneale o emodialisi) e il trapianto di rene. Sebbene il trapianto rappresenti il *gold standard* per la gestione dell'insufficienza renale cronica, sia in termini di sopravvivenza del paziente sia di costi a lungo

termine, solo un quarto dei pazienti affetti da insufficienza renale accede a questa opzione terapeutica. La limitazione è dovuta a:

- Scarsità di donatori: il numero di reni disponibili è insufficiente a coprire il fabbisogno, determinando lunghe liste d'attesa.
- Compatibilità immunologica: il rene è un organo fortemente immunologico e ciò rende complessa la ricerca di un donatore compatibile.

## **Controindicazioni al trapianto di rene**

Il trapianto di rene, pur rappresentando il gold standard per molti pazienti affetti da insufficienza renale cronica, potrebbe non rappresentare in alcune situazioni la scelta terapeutica più indicata. Infatti, nel caso in cui il paziente presenti fattori che aumentano significativamente il rischio di complicanze o che compromettono la sopravvivenza del paziente nel post-operatorio, il trapianto non è considerato la terapia di elezione e il paziente viene indirizzato a un trattamento alternativo.

Le principali controindicazioni comprendono:

- Neoplasie in atto ad alto rischio di metastasi, poiché la patologia neoplastica potrebbe essere esacerbata dall'immunosoppressione.
- Infezioni in corso
- Grave insufficienza d'organo (cuore, polmoni, fegato)
- Grave vasculopatia
- Alterazioni della coagulazione
- Previsione di non compliance al trattamento post-operatorio

## **Trapianto vs dialisi, vantaggi e svantaggi**

Il trapianto è la miglior terapia per l'uremia. Infatti in un confronto diretto tra trapianto e dialisi sono maggiori gli elementi a favore del primo.

Tra i vantaggi del trapianto rientrano:

- **Maggiore qualità di vita:** a differenza della dialisi, che limita la libertà e l'autonomia, il trapianto permette di riprendere una vita normale, con meno

restrizioni e una maggiore sensazione di benessere, inoltre il paziente risulta svincolato dagli impegni legati ai trattamenti dialitici <sup>28</sup>.

- **Maggiore sopravvivenza:** i pazienti trapiantati vivono mediamente più a lungo rispetto a quelli in dialisi, grazie al ripristino di una funzione renale più fisiologica <sup>11</sup>. La terapia dialitica infatti presenta una serie di carenze, tra cui: l'eliminazione dei soluti in base al peso molecolare senza selezione tra molecole utili o dannose; l'assenza dell'elaborazione tubulare della pre-urina, con la conseguente mancanza di secrezione di sostanze tossiche o nocive e di riassorbimento di sostanze utili (come glucosio, sali e proteine); l'assenza di funzioni ormonali, come la produzione di renina, eritropoietina, vitamina D attiva, prostaglandine e il catabolismo di ormoni proteici; infine, la dialisi sostituisce meno del 10% della funzione glomerulare. Questo comporta una serie di complicanze associate, quali: malnutrizione, anemia (per carenza di EPO), osteodistrofia, ipertensione, complicanze cardiovascolari, polineuropatia, alterazioni metaboliche, endocrine, dermatologiche e gastrointestinali. Inoltre, esiste una forte associazione tra emodialisi ed ischemia del tessuto miocardico <sup>12 13</sup>. Questi eventi, spesso recidivanti nel tempo, possono determinare alterazioni sia funzionali che strutturali del miocardio, esitando in un quadro di insufficienza cardiaca cronica <sup>14 15</sup>.
- **Riduzione dei sintomi:** il trapianto di rene riduce sia i sintomi tipici dell'insufficienza renale associati all'accumulo di tossine uremiche, come l'affaticamento, la nausea e il prurito, sia il rischio cardiovascolare <sup>16</sup>.
- **Costi a lungo termine inferiori:** nonostante i costi iniziali elevati, il trapianto risulta economicamente più vantaggioso della dialisi nel lungo periodo. Il costo annuale di un paziente in dialisi è mediamente di circa 60.000 euro, rispetto ai circa 10.000 euro per un trapianto di rene <sup>17</sup>.

Tra i vantaggi della dialisi rientrano:

- **Disponibilità immediata:** la dialisi rappresenta la terapia salvavita per i pazienti con IRC in stadio V, poiché può essere avviata rapidamente, senza la necessità di attendere un donatore compatibile.

- **Opzione per pazienti non idonei al trapianto:** la dialisi rappresenta una valida alternativa terapeutica per quei pazienti che, a causa di controindicazioni al trapianto, come l'intolleranza alla terapia immunosoppressiva o l'impossibilità di sottoporsi a un intervento chirurgico, non possono accedere a questa opzione. Inoltre, la dialisi costituisce una soluzione necessaria quando la domanda di reni supera l'offerta dei donatori.
- **Flessibilità:** esistono diverse modalità di dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale) che possono essere adattate alle esigenze individuali del paziente.

### **Principi generali da considerare nella terapia immunosoppressiva nel trapianto d'organo**

Nel trapianto d'organo, la terapia immunosoppressiva rappresenta uno dei pilastri fondamentali per il successo a breve e lungo termine. L'obiettivo principale è prevenire il rigetto dell'organo trapiantato mantenendo, al contempo, un equilibrio tra efficacia e tossicità, per garantire la migliore qualità di vita al paziente.

Alcuni principi generali da considerare nella gestione di questa complessa terapia:

1. Preparare accuratamente il paziente e selezionare il miglior gruppo sanguigno ABO compatibile con HLA disponibile per la donazione di organi.
2. Adottare una terapia immunosoppressiva a più livelli, utilizzando contemporaneamente diversi farmaci, ognuno mirato a un differente bersaglio molecolare nella risposta al trapianto. L'azione sinergica tra i vari farmaci permette di somministrarli a dosi relativamente basse, riducendo così la tossicità specifica e massimizzando l'effetto immunosoppressivo.
3. Utilizzare protocolli di induzione intensiva e mantenimento con dosaggi ridotti; una maggiore immunosoppressione è necessaria nelle fasi iniziali per favorire l'attecchimento del trapianto o trattare episodi di rigetto acuto,

mentre a lungo termine si preferiscono dosi più basse per ridurre il rischio di effetti collaterali. Nel tempo, il rischio iniziale di rigetto acuto viene sostituito dal rischio crescente di effetti avversi legati ai farmaci, il che richiede una riduzione graduale della terapia di mantenimento.

4. Ogni episodio di disfunzione del trapianto deve essere attentamente investigato, considerando la possibilità di recidiva della malattia, rigetto, tossicità da farmaci o infezione, tenendo conto che tali complicazioni possono coesistere.
5. Ridurre il dosaggio o sospendere un farmaco se la sua tossicità supera i benefici terapeutici.

## **Classi di farmaci immunosoppressori**

La storia dei farmaci immunosoppressori si intreccia indissolubilmente con quella dei trapianti d'organo. Introdotti alla fine degli anni '50 con l'azatioprina e i corticosteroidi, questi farmaci trasformarono le prospettive del trapianto d'organo, segnando l'inizio dell'immunosoppressione farmacologica moderna. Tuttavia, il vero progresso avvenne negli anni '70 con la scoperta della ciclosporina A, un farmaco innovativo che si dimostrò superiore agli altri disponibili, grazie alla capacità di modulare la risposta immunitaria contro l'organo trapiantato senza compromettere eccessivamente le difese naturali dell'organismo. Con l'introduzione della ciclosporina A, l'incidenza del rigetto acuto diminuì drasticamente, migliorando significativamente la sopravvivenza sia del trapianto che del paziente.

In base meccanismo d'azione i farmaci immunosoppressori possono essere categorizzati in:

### **1. Glucocorticoidi (prednisolone, metilprednisolone):**

- Meccanismo d'azione: i glucocorticoidi sono potenti antinfiammatori e immunosoppressori che agiscono principalmente sull'immunità cellulare, riducendo l'attività delle cellule T e modulando l'infiammazione, con minore effetto sull'immunità umorale.



- Effetti collaterali: in cronico possono causare ipertensione, aumento di peso, iperglicemia, osteoporosi, cataratta, soppressione della funzione surrenalica, maggiore vulnerabilità alle infezioni e alterazioni dell'umore.

## 2. **Inibitori della calcineurina** (ciclosporina, tacrolimus):

- Meccanismo d'azione: bloccano l'enzima calcineurina, impedendo la trascrizione di citochine come l'IL-2, essenziali per l'attivazione delle cellule T e la proliferazione delle cellule B. Il tacrolimus, rispetto alla ciclosporina, ha una minore interazione con altri farmaci immunosoppressori come il micofenolato mofetile, permettendo di utilizzare dosi più basse di quest'ultimo e riducendo così gli effetti collaterali.
- Effetti collaterali: nefrotossicità, ipertensione, ipertricosi, tremori, cefalea, disturbi gastrointestinali e un rischio aumentato di sviluppare linfomi.

## 3. **Antimetaboliti** (azatioprina, micofenolato mofetile, metotrexato):

- Meccanismo d'azione: interferiscono con la sintesi degli acidi nucleici inibendo la proliferazione dei linfociti T e B. Nel 90% dei casi l'antimetabolita utilizzato è il MMF dato che è più efficace e sicuro rispetto all'azatioprina <sup>18</sup>.
- Effetti collaterali: i principali effetti collaterali del MMF comprendono nausea, vomito, diarrea, epatotossicità, aumentato rischio di infezioni e di effetti teratogeni (rischio per la gravidanza). Questi sintomi sono solitamente dose-dipendenti. L'effetto collaterale più grave dell'azatioprina è invece la leucopenia.

## 4. **Inibitori meccanicistici del bersaglio della rapamicina (mTORi)** (sirolimus ed everolimus):

- Meccanismo d'azione: si legano alla proteina legante FK e bloccano l'attività della chinasi mTOR, una proteina citoplasmatica chiave nella regolazione della crescita cellulare. In questo modo interrompono la sintesi del DNA e delle proteine, impedendo la proliferazione delle cellule T, delle cellule natural killer e delle cellule B. Questi farmaci sono spesso utilizzati come

alternative nei pazienti che non possono continuare ad assumere un inibitore della calcineurina (CNI) a causa della tossicità o nei pazienti che sviluppano un nuovo cancro post-trapianto.

- Effetti collaterali: gli inibitori mTOR possono causare diversi effetti collaterali, tra cui dislipidemia, mielodepressione, aumentato rischio di infezioni, problemi gastrointestinali, stomatite e nefrotossicità.

#### **5. Anticorpi monoclonali (basiliximab, muromonab)**

- Meccanismo d'azione: si legano a specifici antigeni presenti sulla superficie delle cellule immunitarie, bloccandone l'attività. Questi farmaci sono progettati per inibire in modo mirato la risposta immunitaria, riducendo il rischio di rigetto nei trapianti. Il basiliximab, ad esempio, si lega al recettore IL-2R sulle cellule T, impedendo l'attivazione delle cellule T stesse, mentre il muromonab agisce legandosi al recettore CD3 delle cellule T, inibendo anch'esso la loro funzione.
- Effetti collaterali: possono includere reazioni allergiche, edema polmonare, mal di testa, nausea, vomito e mal di gola.

### **Com'è strutturata la terapia antirigetto**

La terapia antirigetto viene suddivisa in una terapia di induzione e una terapia di mantenimento.

La terapia di induzione è progettata per fornire un'immunosoppressione immediata e potente, che favorisca l'accettazione del graft. Questa terapia viene utilizzata nelle fasi iniziali per ridurre il rischio di rigetto acuto e migliorare le probabilità di successo a breve termine, riducendo la necessità di farmaci immunosoppressori a lungo termine.

La terapia di induzione combina farmaci anticorpali con una terapia immunosoppressiva standard. I farmaci anticorpali più utilizzati includono:

- **Globulina antitimocitaria (ATG):** è impiegata soprattutto nei pazienti ad alto rischio di rigetto acuto, poiché ha una potente azione immunosoppressiva. Tuttavia, l'uso di ATG comporta il rischio di ridurre notevolmente la quota linfocitaria, aumentando la suscettibilità alle infezioni post-operatorie <sup>19</sup>.
- **Inibitori del recettore IL-2 (Basiliximab):** questi farmaci sono utilizzati in pazienti con un rischio immunologico inferiore, in quanto presentano un profilo di sicurezza migliore e minori effetti collaterali rispetto ad ATG <sup>20</sup>  
<sup>21</sup>.
- **Anticorpi anti-CD20 (Rituximab):** usati meno frequentemente, questi anticorpi mirano a ridurre la presenza di cellule B, che possono contribuire al rigetto.

La terapia immunosoppressiva di mantenimento nei trapianti d'organo varia a seconda del tipo di trapianto e delle caratteristiche del paziente. L'obiettivo è prevenire il rigetto cronico dell'organo trapiantato. Generalmente, si utilizza una combinazione di farmaci come inibitori della calcineurina (tacrolimus), antimetaboliti (micofenolato) e corticosteroidi.

In alcuni casi, come nei trapianti da donatore vivente gemello monozigote, l'immunosoppressione può essere temporanea o a dosi ridotte grazie all'elevata compatibilità tra donatore e ricevente<sup>22 23</sup>.

Dopo i primi tre mesi, gli steroidi vengono progressivamente ridotti: da un dosaggio iniziale di 20 mg al giorno, si arriva a sospenderli completamente entro tre mesi. Successivamente, il paziente trapiantato continua a seguire la terapia con gli altri immunosoppressori per tutta la vita. La terapia di mantenimento del trapianto di rene si diversifica rispetto al trapianto di fegato, in quanto essendo più immunotollerante, consente talvolta di sospendere anche l'inibitore della calcineurina, mantenendo solo la terapia con micofenolato.

Negli ultimi anni, gli inibitori di mTOR, come sirolimus ed everolimus, sono emersi come valide alternative all'acido micofenolico per i pazienti a basso rischio di rigetto. Questi farmaci presentano un profilo di effetti collaterali e di efficacia differente rispetto ad altri immunosoppressori. Anche in questo caso, viene adottata una terapia triplice che include l'uso di steroidi.

## **Complicanze mediche nel trapianto di rene**

Tra le complicanze mediche più rilevanti che possono incidere negativamente sull'esito del trapianto, si segnalano:

- **Rigetto dell'organo:** il rigetto d'organo rappresenta una complicanza frequente dei trapianti d'organo, causata dalla normale attività di difesa del sistema immunitario<sup>24</sup>. L'organo trapiantato, essendo geneticamente diverso dal ricevente, viene riconosciuto come *non self* e quindi attaccato dal sistema immunitario. Il rigetto rimane un ostacolo importante al successo del trapianto di rene. La complessa fisiopatologia del rigetto

dipende da un'interazione finemente calibrata tra i sistemi immunitario innato e adattativo <sup>25 26</sup>. In base al tempo di insorgenza, il rigetto del trapianto può essere classificato in:

- **Rigetto iperacuto:** si verifica nei minuti o nelle ore successive al trapianto ed è causato dalla presenza di anticorpi preformati nel ricevente diretti contro gli antigeni dell'organo trapiantato. Grazie ai moderni test di compatibilità, questo tipo di rigetto è ad oggi molto raro.
- **Rigetto acuto:** si manifesta entro pochi giorni dal trapianto ed è la forma di rigetto più comune, coinvolgendo circa il 20% dei pazienti. Può essere causato da un sottodosaggio della terapia immunosoppressiva, che può essere suggestivo di una scarsa aderenza al trattamento <sup>27</sup>.
- **Rigetto cronico:** si sviluppa mesi o anni dopo il trapianto e la sua causa non è completamente chiara. È provocato da una reazione cronica del sistema immunitario e si manifesta con fibrosi dei vasi sanguigni dell'organo trapiantato, che porta a una progressiva compromissione della funzionalità. Questo tipo di rigetto è la principale causa di perdita dell'organo e della necessità di un nuovo trapianto.
- **Infezioni:** le infezioni rappresentano la principale causa non cardiovascolare di morte nei pazienti trapiantati renali <sup>28</sup>. L'immunosoppressione dopo il trapianto rende il ricevente del trapianto suscettibile a una vasta gamma di patogeni virali. La maggior parte delle infezioni è causata da esposizioni comunitarie, come l'influenza e l'adenovirus, mentre altre derivano da riattivazioni di infezioni pregresse in contesti di immunosoppressione, come la varicella e il virus varicella-zoster. Solo lo 0,2% delle infezioni è trasmesso con l'allotrapianto, in particolare si tratta di Citomegalo virus, Epstein-Barr virus, virus dell'epatite B e C <sup>29</sup>. Sono comuni anche infezioni multiple simultanee, sia virali che non, come quelle da CMV e virus herpes umano (HHV6) o CMV e Pneumocystis <sup>30</sup>.
- **Neoplasie**



## Neoplasie e immunosoppressione

Le neoplasie sono la seconda causa di morte a livello mondiale, superate solo dalle malattie cardiovascolari; nei Paesi sviluppati, rappresentano addirittura la principale causa di decesso. In Italia, sono responsabili del 30% di tutti i decessi.

### Fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie nella popolazione generale

I fattori di rischio tumorale sono variabili che influenzano la probabilità di sviluppare un cancro. Questi possono essere suddivisi in due macro categorie: non modificabili e modificabili:

**Fattori di rischio non modificabili:** a questo gruppo appartengono:

- Età
- Sesso
- Predisposizione genetica, come nel caso di BRCA 1 e 2, soprattutto per neoplasie mammaria e ovarica
- Storia familiare
- Etnia

**Fattori di rischio modificabili:** sono quei fattori su cui è possibile intervenire per ridurre la probabilità di sviluppare tumori. Circa il 60% dei tumori è legato a questi fattori. I più rilevanti sono:

- Alimentazione: è stato osservato che una dieta ricca di grassi e povera di vegetali è associata a un aumento del rischio di sviluppare tumori del colon-retto, della mammella, del pancreas, della prostata, dell'utero e dello stomaco. Si stima che una corretta alimentazione potrebbe prevenire circa il 35% dei tumori <sup>31</sup>.
- Fumo: è responsabile di circa il 30% dei tumori, con una forte associazione con il cancro ai polmoni, alla testa e al collo, ma anche con quelli alla vescica e alla mammella. Il fumo è considerato un "cancerogeno perfetto" poiché contiene sostanze tossiche, favorisce l'infiammazione cronica e provoca riduzione degli agenti antiossidanti <sup>32</sup>.

- Infezioni: si stima che circa il 10% dei tumori sia causato da infezioni, principalmente di origine virale. I virus con maggiore cancerogenicità includono HBV e HCV, responsabili dell'epatocarcinoma, HPV, associato al carcinoma della cervice uterina e a tumori del cavo orale ed esofago. Altri virus legati a una maggior incidenza di neoplasie sono: HTLV-1 (linfoma a cellule T), EBV (linfoma di Burkitt), H. pylori (MALT e carcinoma gastrico), HIV (che, causando immunosoppressione, aumenta il rischio di tumori), HHV-8 (sarcoma di Kaposi) e HHV-6 (linfoma angioimmunoblastico, LH).
- Alcol: è un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie del cavo orale, della laringe, della testa e del collo, nonché di tumori dell'esofago, dello stomaco, del fegato, del pancreas, della mammella e del colon-retto <sup>33</sup>.
- Obesità: l'azione cancerogena del tessuto adiposo è multifattoriale e si manifesta su tre principali fronti. In primo luogo, il tessuto adiposo produce e rilascia citochine che favoriscono processi infiammatori. In secondo luogo, l'azione ormonale, in particolare l'aumento degli estrogeni dopo la menopausa, si associa a un maggior rischio di cancro al seno. Infine, l'obesità provoca alterazioni metaboliche, come l'incremento dei livelli di insulina e di altri fattori di crescita, che contribuiscono allo sviluppo di neoplasie.
- Inquinamento (2%) <sup>34</sup>
- Radiazioni (1%) <sup>35</sup>
- UV (1%) <sup>36</sup>



## **Fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie nei trapiantati di rene**

Oltre ai fattori di rischio comuni presenti nella popolazione generale, i pazienti sottoposti a trapianto di rene sono esposti a ulteriori fattori che aumentano significativamente il rischio di sviluppare neoplasie. Questo aumento del rischio è strettamente correlato alle terapie immunosoppressive necessarie per prevenire il rigetto del rene trapiantato e alle altre condizioni mediche spesso associate a questa procedura, che rendono l'organismo più vulnerabile alla formazione di tumori<sup>37</sup>.

Tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie nei pazienti trapiantati di rene, si annoverano:

- **Uso prolungato di immunosoppressori:** i farmaci immunosoppressori, necessari per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato, agiscono riducendo l'attività delle cellule T del sistema immunitario. Tuttavia, questa riduzione della risposta immunitaria espone i pazienti a un maggiore rischio di sviluppare tumori, poiché il sistema immunitario diventa meno efficace nel riconoscere e distruggere le cellule tumorali. I farmaci immunosoppressori, essenziali per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato, riducono la capacità del sistema immunitario di riconoscere e distruggere le cellule tumorali, aumentando la suscettibilità alle infezioni virali oncogene. Studi hanno dimostrato che i pazienti trapiantati presentano un rischio di sviluppare tumori da 2 a 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, con un'incidenza aumentata di tumori cutanei, in particolare il carcinoma a cellule squamose, e di alcuni tumori solidi come quelli renali, epatici e polmonari. Inoltre, è stato osservato che una riduzione graduale della dose di immunosoppressori, soprattutto nei pazienti trapiantati renali, può contribuire a diminuire il rischio di neoplasie, pur garantendo un adeguato controllo del rigetto<sup>38</sup>.
- **Episodi di rigetto acuto:** il rigetto acuto è un evento in cui il sistema immunitario del paziente attacca il rene trapiantato. Quando si verifica, può richiedere terapie immunosoppressive più aggressive, che a loro volta compromettono ulteriormente la sorveglianza immunitaria contro le cellule neoplastiche, aumentando così il rischio di neoplasie<sup>39</sup>.

- **Stato di sensibilizzazione immunologica:** un paziente sensibilizzato presenta anticorpi contro antigeni di altri individui. Questa condizione può complicare il trapianto e richiedere un regime immunosoppressivo più intenso, portando a una maggiore probabilità di sviluppare tumori <sup>40</sup>.
- **Durata della dialisi pre-trapianto:** la lunga durata della dialisi prima del trapianto è un fattore che sembra influire sulla predisposizione del paziente a sviluppare neoplasie. Studi indicano che una dialisi prolungata, oltre a indebolire il sistema immunitario, crea un ambiente pro-infiammatorio che favorisce la crescita di cellule tumorali. L'estensione del tempo trascorso in terapia dialitica rappresenta un fattore di rischio significativo per i tumori solidi, come il cancro ai polmoni e i tumori del tratto urinario nei trapiantati di rene, indipendentemente dall'età <sup>41</sup>.
- **Malattia renale cronica:** aumenta il rischio di tumori, come carcinoma a cellule renali e mieloma multiplo. Un livello di GFR ridotto rappresenta un fattore di rischio indipendente per il cancro renale e uroteliale. Attualmente, non esistono raccomandazioni di screening oncologico basate su evidenze specifiche per i pazienti con CKD. Sono infatti necessari ulteriori studi per chiarire le ragioni di questa associazione e definire il potenziale utilizzo di uno screening mirato per il cancro nei pazienti con CKD <sup>42</sup>.
- **Neoplasie maligne pre-trapianto:** i pazienti con una storia di cancro trattato prima del trapianto hanno un rischio maggiore di sviluppare nuove neoplasie o recidive. Infatti questa condizione è considerata una controindicazione relativa al trapianto di organi solidi. Sono solitamente richiesti tempi minimi di remissione del cancro prima che un candidato al trapianto con una neoplasia maligna pre-trapianto (PTM) possa essere inserito in lista per il trapianto <sup>43</sup>.

Questi fattori, specifici per i pazienti con malattia renale e per coloro che ricevono un trapianto, aumentano il rischio di neoplasie a causa della combinazione tra immunosoppressione, alterazioni immunologiche e condizioni cliniche preesistenti, evidenziando l'importanza di un monitoraggio oncologico attento in questa popolazione.

## Quali sono le neoplasie più frequenti post trapianto di rene

I pazienti sottoposti a trapianto di rene presentano un rischio di sviluppare neoplasie circa triplo rispetto alla popolazione generale, causato in gran parte da tumori virali e immuno-correlati. L'incidenza cumulativa del cancro degli organi solidi varia tra il 10% e il 15% a circa 15 anni dal trapianto <sup>44</sup>. Sebbene il rischio di sviluppo di cancro complessivo sia elevato dopo il trapianto, i rischi di alcuni tipi di cancro sono molto più alti di altri.

- **Tumori cutanei:** sono il gruppo di tumori più frequenti nei trapiantati di rene, inoltre hanno un andamento più aggressivo degli stessi tumori nella popolazione generale. I tumori cutanei più comunemente segnalati nei riceventi di trapianto di rene includono il carcinoma squamocellulare, il carcinoma basocellulare, il sarcoma di Kaposi e il melanoma, con carcinomi cheratinocitari che ne rappresentano il 90%. In particolare, rispetto alla popolazione generale, i trapiantati renali hanno un rischio di sviluppare il carcinoma squamocellulare fino a 250 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale <sup>45</sup>.
- **Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTLD):** l'incidenza cumulativa di PTLD nei primi 10 anni dopo il trapianto di rene è di circa l'1-2% nei riceventi adulti. In circa il 90% dei casi, la patologia è associata all'infezione da EBV. In particolare, la sieronegatività per EBV pre-trapianto e l'infezione primaria da EBV rappresentano fattori di rischio significativi per lo sviluppo di PTLD EBV-positivi precoci, specialmente nei trapiantati più giovani. Questi fattori possono spiegare il rischio più elevato di insorgenza della malattia nelle fasi iniziali dopo il trapianto <sup>46</sup>.
- **Carcinoma a cellule renali:** i riceventi di trapianto di rene hanno un rischio più elevato (fino a 7 volte) di carcinoma a cellule renali, con il 90% dei casi che si verifica nei reni nativi. Il rischio risulta maggiore nei pazienti trapiantati per glomerulonefriti o nefroangiosclerosi, rispetto a quelli con diabete o malattia policistica autosomica dominante <sup>47</sup>.

## **Screening delle neoplasie nei trapiantati e strategie preventive**

I pazienti sottoposti a trapianto di rene presentano un rischio aumentato di sviluppo di neoplasie, e questo richiede un approccio allo screening personalizzato. Per quanto riguarda i tumori più comuni nella popolazione generale, come quelli al seno, al colon-retto e al collo dell'utero, si possono seguire le linee guida standard. Tuttavia, l'immunosoppressione necessaria nei trapiantati rende questi pazienti particolarmente vulnerabili ai tumori cutanei, in particolare ai carcinomi a cellule basali e squamose. Si raccomanda, pertanto, un attento auto-esame mensile e visite dermatologiche semestrali. Inoltre, alcune linee guida suggeriscono ai pazienti con malattia epatica e infezioni croniche da virus dell'epatite B di sottoporsi periodicamente a controlli per il carcinoma epatocellulare, monitorando i marcatori tumorali ed effettuando ecografie addominali. Infine, nei trapiantati è consigliabile un'ecografia annuale o biennale dei reni nativi, soprattutto in presenza di fattori di rischio come la malattia cistica acquisita. L'utilità dello screening deve essere valutata caso per caso, considerando l'aspettativa di vita del paziente e la potenziale aggressività del tumore. L'approccio allo screening deve essere individualizzato, tenendo conto della storia clinica, dei fattori di rischio e delle preferenze del paziente <sup>48</sup>.

## **Gestione dell'immunosoppressione in pazienti trapiantati di rene affetti da neoplasia**

La gestione dell'immunosoppressione nei riceventi di trapianti che vivono con il cancro è complessa e impegnativa. È quindi necessario un approccio multidisciplinare al fine di comprendere il rischio immunologico sottostante e della gravità del cancro per ottimizzare la dose di immunosoppressione per prevenire il rischio di rigetto acuto, bilanciando al contempo la necessità di indurre la regressione della lesione maligna e prevenire la progressione futura.

Per i pazienti con tumori cutanei non melanoma, è stato dimostrato che la conversione della terapia da un regime standard (micofenolato e ciclosporina/tacrolimus) a un inibitore di mTOR in combinazione con ciclosporina o tacrolimus a dosi più basse può ridurre il rischio di cancro a lungo termine, senza che si abbiano differenze significative tra i due gruppi in termini di rigetto del trapianto, perdita del graft o mortalità <sup>49</sup>. Tuttavia altri studi hanno osservato come l'uso di inibitori di mTOR sia associato a un più elevato rischio di mortalità <sup>50</sup>. Pertanto, non ci sono ad oggi dati sufficienti per considerare gli inibitori mTOR come protettivi contro altri tipi di cancro oltre al carcinoma a cellule squamose e al sarcoma di Kaposi <sup>51</sup>.



## **PROTOCOLLO SPERIMENTALE**

### **Obiettivi dello studio**

Non ci sono evidenze in letteratura di studi osservazionali comparativi tra i vari regimi immunosoppressivi utilizzati nel trapianto di rene (CNIs, mTOR, micofenolato) e rischio neoplastico aumentato. Inoltre, la maggior dei trials presenti offre solo informazioni limitate a riguardo e per un breve periodo di follow up. Al fine di valutare il ruolo dell'immunosoppressione nello sviluppo di neoplasie, abbiamo effettuato uno studio di tipo retrospettivo monocentrico comparativo tra inibitori di mTOR, in particolare everolimus e micofenolato.

A tale scopo, abbiamo reclutato 159 pazienti che si sono sottoposti a trapianto di rene singolo o doppio, in follow-up presso l'Ambulatorio Trapianti Rene-Pancreas dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

Lo scopo principale del nostro studio era, dunque, di indagare se l'everolimus potesse avere un effetto protettivo nello sviluppo di neoplasie confrontato con il micofenolato.

Oltre allo scopo principale, abbiamo, inoltre, valutato, come end point secondario quali fossero le tipologie di neoplasie più frequenti nella nostra corte di pazienti trapiantati.

Infine, abbiamo confrontato i tassi di mortalità sia del paziente che del graft nei 2 gruppi di pazienti in terapia con differenti farmaci immunosoppressori.





## Materiali e metodi

### Casistica

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo osservazionale su una coorte di 159 pazienti sottoposti a trapianto di rene singolo o doppio, in follow up presso l'Ambulatorio di Trapianti Rene-Pancreas dell'Azienda Ospedale-Università di Padova.

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a trapianto di rene singolo o doppio presso il Centro Trapianti Rene-Pancreas dell'Azienda Ospedale-Università di Padova tra il 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2018.

Abbiamo escluso tutti i pazienti in duplice terapia immunosoppressiva di mantenimento (steroidi e CNI), in assenza di antimetaboliti o mTORi.

Abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi principali in base alla terapia immunosoppressiva di mantenimento:

- Gruppo 1: Pazienti trattati con:
  - CNI
  - Micofenolato
  - Metilprednisolone
- Gruppo 2: Pazienti trattati con:
  - CNI
  - Everolimus
  - Metilprednisolone

Per entrambi i gruppi, abbiamo monitorato:

- Livelli terapeutici dei farmaci:
  - CNI: tra 5 e 8 µg/L
  - Everolimus: tra 3 e 4 µg/L
- Terapia di induzione:
  - ATG (antiglobulina linfocitaria) per pazienti ad alto rischio immunologico

- Basiliximab (anticorpo anti-CD25) per pazienti a basso rischio immunologico

Per ogni paziente, abbiamo raccolto i seguenti dati:

- Caratteristiche socio-demografiche
- Storia medica: precedenti trapianti, storia di neoplasia, durata della dialisi
- Caratteristiche del trapianto: tipo di trapianto (singolo o doppio), episodi di rigetto, comorbidità
- Outcome: sviluppo di nuove neoplasie, sopravvivenza del paziente, tipo di tumore

Tutti i dati sono stati estratti dalle cartelle cliniche e i pazienti sono stati seguiti regolarmente per monitorare lo stato immunitario e la progressione della malattia.

## **Metodi**

Abbiamo valutato la funzione renale attraverso la misurazione della creatinina plasmatica espressa in  $\mu\text{mol/L}$ .

La presenza del virus di Epstein-Barr (EBV) è stata valutata mediante rt-PCR, considerando positivo un valore di EBV-DNA uguale o superiore a 1000 copie/mL.

Sono stati effettuati test sierologici per l'epatite B e C (HBsAg, anti-HBs [titolo], HBeAg, anti-HBe, anticorpi anti-HCV) a 3 e 6 mesi dal trapianto, e poi a distanza di un anno. Tutti i campioni sono stati processati presso il Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova.



## **Analisi statistica**

Per l'analisi dei dati abbiamo utilizzato il programma software statistico SPSS versione 29 (IBM, Armonk, NY, USA). Le variabili categoriche sono state riportate come percentuali e numeri assoluti, mentre le variabili continue sono state riportate utilizzando media e deviazione standard o mediana e deviazione standard. Sono stati effettuati confronti tra le caratteristiche demografiche, la sopravvivenza del graft e del paziente e tra i tipi di tumore nei 2 gruppi di pazienti.

Le comparazioni tra i due gruppi sono state valutate utilizzando il t-test per campioni appaiati per le variabili normalmente distribuite o il test di Wilcoxon per le variabili non normalmente distribuite. Sono stati utilizzati i test di Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Chi-quadrato di Pearson per confrontare le variabili continue e categoriche a seconda dei casi. È stata utilizzata la regressione lineare univariata e multivariata per valutare l'impatto delle covariate sullo sviluppo di nuovi tumori. Le differenze sono state considerate statisticamente significative con un valore  $p < 0,05$ .



## Risultati

### Descrizione del campione

Nella [Tabella 1] sono riportate le caratteristiche di base e i dati demografici della coorte del nostro studio. Sono stati inclusi un totale di 159 pazienti sottoposti a trapianto di rene singolo o doppio, con un'età media di  $54,2 \pm 12,3$  anni. Il numero di pazienti anziani era particolarmente elevato nel gruppo in everolimus, con un'età media di  $60,6 \pm 9$  anni rispetto a  $50,5 \pm 12,5$  anni nel gruppo in micofenolato ( $p < 0,001$ ). La durata media del follow-up è stata di  $7,4 \pm 1,1$  anni e il livello medio di creatinina dopo il trapianto è stato di  $163,3 \pm 98,3 \mu\text{mol/L}$ .

Per quanto riguarda il sesso, il 50,3% dei pazienti erano donne e il 49,1% uomini. Inoltre, il 2,6% e il 4,5% dei pazienti erano rispettivamente HBV e HCV positivi. Si è osservata una prevalenza maggiore di pazienti non caucasici nel gruppo trattato con micofenolato ( $p < 0,019$ ).

Tra le comorbidità associate, l'ipertensione era presente nel 74,8% dei pazienti, in particolare nel gruppo di pazienti in everolimus (87,9% vs 67,3%,  $p < 0,04$ ), mentre il diabete era presente nel 46,5% dei casi.

Nella nostra coorte, il micofenolato è stato il farmaco immunosoppressore di scelta nei trapianti da donatore vivente (28,7% nel gruppo micofenolato vs 8,6% nel gruppo everolimus,  $p < 0,003$ ).

Per quanto riguarda i virus, la positività all'EBV-DNA era più frequente nel gruppo in everolimus rispetto al micofenolato (46,6% vs 24,2%,  $p < 0,004$ ).

		<b>Gruppo micofenolato</b>	<b>Gruppo everolimus</b>	<b>P-Value</b>
Numero di pazienti		100	59	
Età del ricevente (anni)		50.5±12.5	60.64±9	
Sesso del ricevente %	Femminile	43.6%	62 %	
	Maschile	55.4%	38%	
Tipo di donatore %	Vivente	28.7%	8.6%	<0.003
	Deceduto	70.3%	91.4%	
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )		25.5±3.47	24.35±3.8	
Durata della dialisi (anni)		2.9±3.5	2.6±2.16	
Storia di rigetto %	si	10%	6.9%	
Storia di trapianto %	si	14.3%	10.3%	
Razza %	caucasica	91.1%	100%	
	Non caucasica	8.9%		<0.019
Terapia di induzione %	ATG	85.7%	89.7%	
	basiliximab	14.3%	10.3%	
Creatinina (umol/l)		153.6±96.6	180.6±99.5	
Ipertensione %	si	67.3%	87.9%	<0.004
Diabete mellito %	si	50.5%	39.7%	
Ritorno in dialisi %	si	3%	8.6%	
EBV %	si	24.2%	46.6%	<0.004
HBV %	si	2.1%	3.4%	
HCV %	si	3.1%	6.9%	

**Tabella 1:** Caratteristiche demografiche e cliniche dei 159 pazienti trapiantati inclusi nello studio

## Neoplasie de novo

Nella nostra coorte, 54 pazienti su 159 hanno sviluppato nuovi tumori. Il tumore cutaneo non melanoma è stato il più comune (28,3%), seguito da tumori solidi (10,7%) e melanoma (1,3%). 3 pazienti su 54 hanno presentato sia tumore cutaneo che tumore solido, mentre 2 pazienti hanno sviluppato sia tumore cutaneo che malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD).

In [Tabella 2] è presente il confronto dei tipi di tumore tra i due gruppi di pazienti. Nella nostra coorte, non è stata osservata alcuna associazione significativa tra i due gruppi di pazienti sottoposti a trapianto di rene in termini di sviluppo di nuovi tumori.

Nell'analisi multivariata, l'età, l'infezione da HCV e la storia di malignità pre-trapianto sono risultati fattori predittivi significativi dello sviluppo di tumori, come mostrato nella [Tabella 3].

La [Figura 1] riporta l'età e la sua relazione con la terapia.

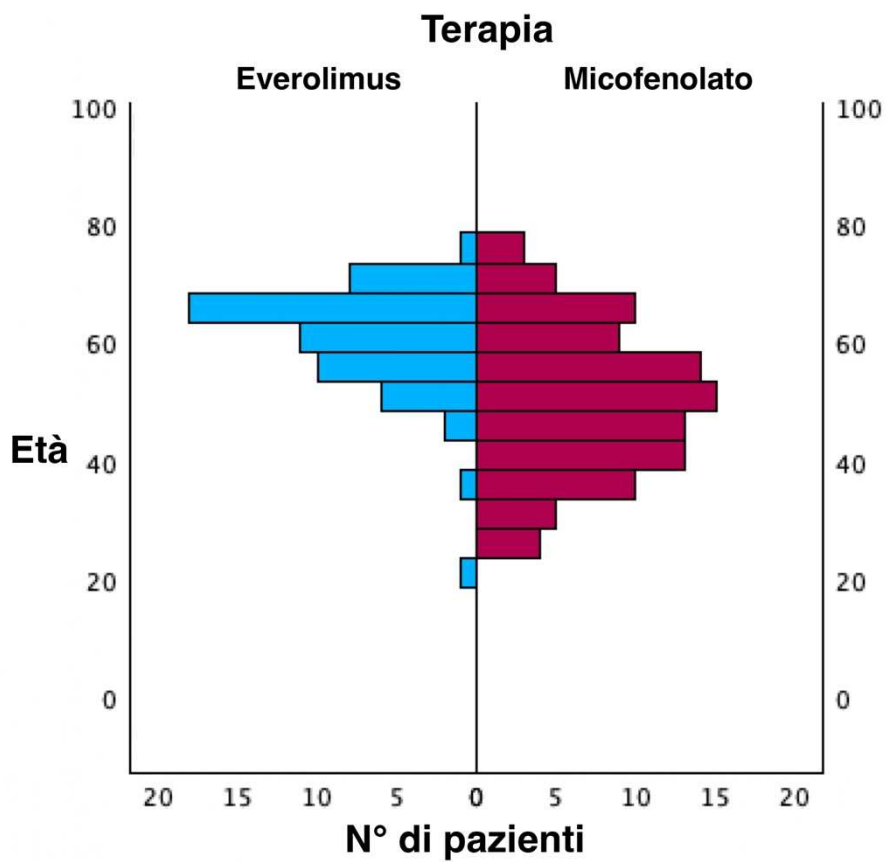
	<b>Gruppo micofenolato</b>	<b>Gruppo everolimus</b>
Numero dei pazienti	100	59
Numero totale dei pazienti con tumore	31	23
Numero di pazienti con due tumori	3	2
Tipi di cancro		
Tumore cutaneo (non- melanoma)	28	17
Tumori solidi	9	8
PTLD	1	0
Melanoma	1	0

*Tabella 2: Distribuzione di tipi di cancro*



Analisi di regressione multivariata			
	Coefficiente-Beta	<i>p</i>	95% IC
Età	0.053	0.001	1.022 1.088
HCV	1.640	0.055	0.965 27.54
Neoplasie post-trapianto	0.983	0.021	1.160 6.155

*Tabella 3: Neoplasie nell'analisi di regressione lineare multivariata*



*Figura 1: Differenza di età tra il gruppo everolimus e il gruppo micofenolato*

## **Sopravvivenza dei pazienti e del graft in relazione alla terapia immunosoppressiva**

Abbiamo confrontato la sopravvivenza globale dei pazienti e del graft nei due gruppi della nostra coorte. Come mostrato nella [Tabella 4], nel gruppo trattato con micofenolato, il tasso di sopravvivenza globale durante il periodo di osservazione è stato del 90,4%, mentre nel gruppo trattato con everolimus, la sopravvivenza dei pazienti dopo il trapianto di rene è stata dell'84,5%, senza differenze significative tra i due gruppi ( $p=0,27$ ), sebbene il gruppo micofenolato abbia mostrato una tendenza a una migliore sopravvivenza rispetto al gruppo everolimus.

Il tasso di sopravvivenza del graft è stato dell'89% nei pazienti trattati con micofenolato, mentre è stato dell'81% nel gruppo everolimus. Tuttavia, questa differenza non è stata statisticamente significativa ( $p=0,156$ ).

	<b>Gruppo everolimus</b>	<b>Gruppo micofenolato</b>
<b>Fallimento del graft %</b>	10.9%	19%
<b>Mortalità del paziente %</b>	9.6%	14%
<b>Tassi di rigetto %</b>	10%	6.9%

*Tabella 4: Fallimento del graft, mortalità del paziente, tassi di rigetto*

## **Tassi di rigetto dopo trapianto di rene in relazione al tipo di terapia immunosoppressiva**

Nel gruppo trattato con micofenolato, il tasso di rigetto dopo il trapianto è stato del 10%, mentre nel gruppo trattato con everolimus è stato del 6,9%. Tuttavia, questa differenza non è stata statisticamente significativa ( $p=0,510$ ).



## DISCUSSIONE

Nel nostro studio monocentrico retrospettivo su 159 pazienti sottoposti a trapianto di rene con un follow-up medio di 7 anni, abbiamo esaminato l'incidenza di nuovi tumori e gli outcome correlati, confrontando il micofenolato e l'everolimus, due farmaci immunosoppressori utilizzati come terapia di mantenimento dopo il trapianto. Inoltre, abbiamo analizzato i tassi di sopravvivenza del paziente e del graft nei due gruppi della nostra coorte.

Nel nostro studio, non abbiamo trovato differenze significative tra i due gruppi di pazienti sottoposti a trapianto di rene in termini di sviluppo di nuovi tumori post-trapianto. Questo risultato sembra contraddire i dati di alcuni studi clinici, che indicano una riduzione dell'incidenza tumorale, specialmente dei carcinomi cutanei non melanoma nei pazienti trattati con mTORi <sup>52</sup>.

Infatti, sia nello studio CONVERT che nello studio ZEUS, i pazienti trattati con sirolimus e un regime senza CNI hanno presentato un'incidenza complessiva di neoplasie inferiore <sup>53 54</sup>. Questi risultati suggeriscono che gli mTORi offrono una protezione contro i tumori. Gli mTORi, infatti, potrebbero prevenire la rapida progressione del cancro post-trapianto attraverso diversi meccanismi, tra cui l'inibizione della crescita cellulare e la soppressione della risposta immunitaria interferendo con la proliferazione dei linfociti T <sup>55</sup>. Nella nostra coorte, l'incidenza di tumori cutanei non melanoma è risultata ridotta nel gruppo everolimus (60%) rispetto al gruppo micofenolato (66%), sebbene questa differenza non sia risultata statisticamente significativa. Il nostro risultato è, tuttavia, in linea con altri studi in cui i pazienti sottoposti a trapianto di rene hanno presentato un rischio più elevato di sviluppare tumori cutanei rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dal farmaco immunosoppressore utilizzato <sup>56</sup>.

Gli studi CONVERT e ZEUS, oltre ad aver riportato un miglioramento di sopravvivenza del paziente e del graft, hanno anche riportato una riduzione dell'incidenza di nuove neoplasie in un breve periodo di follow up <sup>53 57</sup>. Questi studi, supper importanti, non hanno analizzato i potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di nuove neoplasie, lasciando ancora una volta incerto il ruolo esatto

dell'immunosoppressione nella cancerogenesi. Solo uno studio clinico prospettico ha confrontato il micofenolato con l'everolimus riguardo al loro ruolo nel neoplastico <sup>58</sup>. Tuttavia, questo studio presentava diverse limitazioni, come la piccola coorte di pazienti trapiantati, l'uso esclusivo della ciclosporina come immunosoppressore e del basiliximab come terapia di induzione. Il nostro studio, sebbene retrospettivo, è il primo a confrontare due tipi di terapia immunosoppressiva al fine di analizzare la presenza di predittori di neoplasie in una coorte di 159 pazienti trapiantati di rene e di valutare la sicurezza e l'efficacia di entrambi gli immunosoppressori.

Dall'analisi multivariata è emerso che l'età avanzata e una precedente storia di neoplasia prima del trapianto erano associati a un rischio maggiore di sviluppare nuovi tumori, in linea con quanto riportato da altri studi <sup>59 60</sup>. Tuttavia, nel nostro gruppo di pazienti, né la data del trapianto né la durata della dialisi sembravano influenzare il rischio neoplastico; questo probabilmente a causa del breve periodo di osservazione del nostro studio di circa 7 anni. La maggior parte degli studi, infatti, riporta un'incidenza crescente di nuovi tumori nel tempo, con un'incidenza cumulativa di tumori solidi superiore al 25% dopo 20 anni <sup>61</sup>. Diversi studi hanno incluso la durata della dialisi come fattore di rischio, ma questo è particolarmente vero per il carcinoma a cellule renali e altri tumori solidi, che non erano presenti nella nostra coorte <sup>62</sup>.

L'immunosoppressione è nota essere il principale fattore di rischio per lo sviluppo di tumori nei pazienti trapiantati, a causa di diversi meccanismi, come l'immunodeficienza a lungo termine che può aumentare il rischio di neoplasie legate alle infezioni, come quelle causate dal virus Epstein-Barr (EBV), dal virus dell'epatite B (HBV), dal virus dell'epatite C (HCV), dal virus della leucemia a cellule T umana tipo 1 (HTLV1) e dal papillomavirus umano (HPV) <sup>63</sup>. I tumori legati a virus oncogeni sono potenzialmente più immunogeni, grazie alla presentazione di peptidi virali rispetto ai tumori che originano da carcinogenesi chimica o ambientale. Questi ultimi, infatti, potrebbero non essere riconosciuti come non-self. In un contesto di immunosoppressione, il sistema immunitario perde la capacità di riconoscere e distruggere le cellule tumorali, ma quando viene ripristinato, esso è in grado di revertire la crescita dei tumori associati ai virus <sup>64</sup>.

Nel nostro studio, il 4,6% dei pazienti era epatite C positivo e l'HCV stesso si è rivelato un significativo fattore predittivo di nuovi tumori ( $p < 0,005$ ). Questo risultato ha confermato l'importante ruolo dell'immunosoppressione nella carcinogenesi dopo il trapianto di rene, indipendentemente dal tipo di farmaco utilizzato sia per la terapia di mantenimento che per la terapia di induzione. Infatti, nei due gruppi analizzati nel nostro studio, il tipo di terapia di induzione somministrata ai pazienti non è stato associato a una maggiore incidenza di tumori. Inoltre, questi dati contrastano con altri studi che hanno riportato un aumento del rischio di linfoma di 20 volte rispetto alla popolazione generale <sup>65</sup>. Ancora una volta, nel nostro studio emerge il ruolo più rilevante dell'immunosoppressione in generale, insieme ad altre comorbidità come l'età avanzata, una precedente storia di cancro e un'infezione oncogena, rispetto all'impatto di un farmaco specifico sullo sviluppo del cancro.

Per quanto riguarda un altro virus oncogeno, l'EBV, l'associazione con la malattia linfoproliferativa (PTLD) è ben nota. Esistono due importanti meccanismi patogenici per lo sviluppo del linfoma nei riceventi di trapianto di rene. Il primo meccanismo riguarda l'infezione primaria da EBV in uno stato di forte immunosoppressione. Nel contesto dell'immunosoppressione, i riceventi di trapianto che sperimentano l'infezione da EBV potrebbero non riuscire a mettere in atto una risposta immunitaria adeguata specifica per l'EBV a causa della mancanza di cellule T CD8+ e dell'insufficiente produzione di anticorpi anti-antigene nucleare dell'EBV <sup>66</sup>. Il secondo meccanismo è la disregolazione linfoproliferativa in uno stato di immunosoppressione prolungata <sup>67</sup>. Nel nostro studio, 2 pazienti hanno sviluppato PTLD ed erano sieropositivi per l'EBV. I pazienti EBV-positivi erano più numerosi nel gruppo in everolimus rispetto al gruppo in micofenolato. Questo risultato potrebbe verosimilmente essere spiegato dall'influenza di altri fattori insieme all'immunosoppressione, come l'età avanzata e le maggiori comorbidità nei pazienti del gruppo everolimus, che probabilmente contribuiscono ad aumentare il grado di immunosoppressione e di conseguenza il numero di infezioni.

Il nostro studio ha anche analizzato come endpoints secondari la sopravvivenza complessiva dei pazienti e del graft tra i due gruppi di pazienti trapiantati. E' emerso

che sia la sopravvivenza complessiva dei pazienti che quella del graft erano maggiori nel gruppo in micofenolato rispetto al gruppo in everolimus. Questi risultati sono in linea con altri studi che hanno osservato un aumento del rischio di perdita del graft nei pazienti trattati con mTORi<sup>68</sup>. Tuttavia, nel nostro studio i tassi di rigetto erano relativamente più alti nel gruppo micofenolato rispetto al gruppo everolimus, in linea con i risultati dello studio CONVERT che non ha rivelato differenze significative nella sopravvivenza del graft e del paziente<sup>53</sup>.

Il nostro studio presenta diversi punti di forza. Si tratta del primo studio sulle neoplasie de novo post-trapianto condotto in Italia. I dati del nostro studio hanno permesso di identificare i fattori di rischio e i predittori più comuni associati alle neoplasie, come l'indice di massa corporea del ricevente, la storia di rigetto, l'età, i virus e le comorbidità, attraverso un confronto tra due gruppi di pazienti con diversi regimi immunosoppressivi. Il nostro studio presenta anche diverse limitazioni che dovrebbero essere riconosciute. In primo luogo, si tratta di uno studio retrospettivo monocentrico e il periodo di follow-up è stato breve, il che potrebbe non riflettere gli esiti a lungo termine del trapianto e l'incidenza del cancro. In secondo luogo, lo studio non analizza la relazione tra nuovi tumori, tempo di diagnosi e incidenza cumulativa nel corso degli anni. Nonostante queste limitazioni, i risultati del nostro studio sono importanti in quanto si basano su un dataset completo e con pochissimi valori mancanti, minimizzando i bias.





## CONCLUSIONI

Nel nostro studio sui pazienti trapiantati di rene, l'utilizzo di mTORi non è stato associato a una significativa riduzione dell'incidenza di nuovi tumori rispetto al micofenolato. Infatti, i nostri dati hanno dimostrato che i regimi immunosoppressivi attualmente utilizzati possono migliorare la sopravvivenza del paziente e del trapianto senza un significativo aumento del rischio di nuovi tumori dopo il trapianto. L'età avanzata del ricevente, l'infezione da HCV e una storia di cancro pre-trapianto sembrano essere fattori significativi associati allo sviluppo del cancro. Pertanto, per migliorare la sopravvivenza globale specifica, la riduzione dell'immunosoppressione al massimo grado possibile dovrebbe essere considerata nei pazienti anziani, specialmente quelli con una storia di neoplasia pre-trapianto. Questi risultati hanno un potenziale significato clinico che potrebbe consentire lo studio di strategie preventive per ridurre lo sviluppo di neoplasie de novo. Inoltre, potrebbero fornire suggerimenti utili per migliorare l'outcome dei pazienti trapiantati, unitamente ad ulteriori studi con una casistica più ampia e con un periodo di follow up più lungo.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Byrne, G. W.; McGregor, C. G. A. Cardiac Xenotransplantation: Progress and Challenges. *Curr. Opin. Organ Transplant.* **2012**, *17* (2), 148–154. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283509120>.
- (2) Gutiérrez-Zurimendi, G.; Zabala-Egurrola, J. A.; Lecumberri-Castaños, D.; Urresola-Olabarrieta, A.; Ezquerro-Imas, A. I.; Cambón-Bastón, E. M.; Navarro-Martínez, A.; Arruza-Echevarría, A. [Orthotopic kidney transplant (OKT): An alternative when heterotopic transplant is not feasible.]. *Arch. Esp. Urol.* **2021**, *74* (3), 293–298.
- (3) Emmanouilidis, N.; Hashem, A. A. B.; Stiegler, P.; Ringe, B. P.; Alten, T. A.; Klempnauer, J.; Schrem, H. Transplanting a Left or Right Donor Kidney into the Left or Right Iliac Fossa: Importance of Laterality and Site of Venous Anastomosis. *Updat. Surg.* **2023**, *75* (5), 1243–1257. <https://doi.org/10.1007/s13304-023-01512-9>.
- (4) Cocco, A.; Shahrestani, S.; Cocco, N.; Hameed, A.; Yuen, L.; Ryan, B.; Hawthorne, W.; Lam, V.; Pleass, H. Dual Kidney Transplant Techniques: A Systematic Review. *Clin. Transplant.* **2017**, *31* (8). <https://doi.org/10.1111/ctr.13016>.
- (5) Teruel, J. L.; Torrente, J.; Fernández Lucas, M.; Marcén, R.; González Parra, E.; Zarraga, S.; García, G. [Evaluating renal function and indications for starting dialysis]. *Nefrol. Publicacion Of. Soc. Espanola Nefrol.* **2009**, *29 Suppl 1*, 38–43. <https://doi.org/10.3265/NEFROLOGIA.2009.29.S.1.5636.EN.FULL>.
- (6) Gupta, S.; Dominguez, M.; Golestaneh, L. Diabetic Kidney Disease: An Update. *Med. Clin. North Am.* **2023**, *107* (4), 689–705. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.03.004>.
- (7) Hamrahian, S. M.; Falkner, B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2017**, *956*, 307–325. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_84](https://doi.org/10.1007/5584_2016_84).
- (8) Hesaraki, M.; Behzadmehr, R.; Goli, H.; Rafiemanesh, H.; Doostkami, M. Causes of Chronic Kidney Disease in the General Population of Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nephrol. Ther.* **2022**, *18* (7), 584–590. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2022.09.001>.
- (9) Roediger, R.; Dieterich, D.; Chanumolu, P.; Deshpande, P. Polycystic Kidney/Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* **2022**, *26* (2), 229–243. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.009>.
- (10) Dodo, M.; Ratrimoharilala, F. N.; Ramilitiana, B.; Razafindrakoto, C.; Rakotoarisoa, N. A.; Randriamanantsoa, L. N.; Randriamarotia, H. W. F. [Not Available]. *Tunis. Med.* **2024**, *102* (8), 472–477. <https://doi.org/10.62438/tunismed.v102i8.4830>.
- (11) Shi, B.; Ying, T.; Chadban, S. J. Survival after Kidney Transplantation Compared with Ongoing Dialysis for People over 70 Years of Age: A Matched-Pair Analysis. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2023**, *23* (10), 1551–1560. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.07.006>.
- (12) Satta, E.; Romano, C.; Alfarone, C.; Raiola, I.; Scarpati, L.; Lo Iacono, F.; Di Maio, M.; Russo, L.; Russo, D.; Pagliuca, M. M. [A narrative review on arteriovenous fistula

- for hemodialysis]. *G. Ital. Nefrol. Organo Uff. Della Soc. Ital. Nefrol.* **2022**, *39* (4), 2022-vol4.
- (13) Lew, S. Q.; Nguyen, B.-N.; Ing, T. S. Hemodialysis Vascular Access Construction in the Upper Extremity: A Review. *J. Vasc. Access* **2015**, *16* (2), 87–92. <https://doi.org/10.5301/jva.5000299>.
- (14) Leon, C.; Asif, A. Arteriovenous Access and Hand Pain: The Distal Hypoperfusion Ischemic Syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **2007**, *2* (1), 175–183. <https://doi.org/10.2215/CJN.02230606>.
- (15) McIntyre, C. W. Effects of Hemodialysis on Cardiac Function. *Kidney Int.* **2009**, *76* (4), 371–375. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.207>.
- (16) Tonelli, M.; Wiebe, N.; Knoll, G.; Bello, A.; Browne, S.; Jadhav, D.; Klarenbach, S.; Gill, J. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared with Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2011**, *11* (10), 2093–2109. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x>.
- (17) Salonen, T.; Reina, T.; Oksa, H.; Sintonen, H.; Pasternack, A. Cost Analysis of Renal Replacement Therapies in Finland. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2003**, *42* (6), 1228–1238. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.024>.
- (18) *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients - PubMed.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633102/> (accessed 2024-11-06).
- (19) Hill, P.; Cross, N. B.; Barnett, A. N. R.; Palmer, S. C.; Webster, A. C. Polyclonal and Monoclonal Antibodies for Induction Therapy in Kidney Transplant Recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *1* (1), CD004759. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004759.pub2>.
- (20) Webster, A. C.; Ruster, L. P.; McGee, R.; Matheson, S. L.; Higgins, G. Y.; Willis, N. S.; Chapman, J. R.; Craig, J. C. Interleukin 2 Receptor Antagonists for Kidney Transplant Recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, *2010* (1), CD003897. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003897.pub3>.
- (21) *Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction - PubMed.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18923181/> (accessed 2024-11-06).
- (22) Krishnan, N.; Buchanan, P. M.; Dzebisashvili, N.; Xiao, H.; Schnitzler, M. A.; Brennan, D. C. Monozygotic Transplantation: Concerns and Opportunities. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2008**, *8* (11), 2343–2351. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02378.x>.
- (23) Weil, R.; Starzl, T. E.; Porter, K. A.; Kershaw, M.; Schröter, G. P.; Koep, L. J. Renal Isotransplantation without Immunosuppression. *Ann. Surg.* **1980**, *192* (1), 108–110. <https://doi.org/10.1097/00000658-198007000-00018>.
- (24) Fontana, I.; Magoni Rossi, A.; Gasloli, G.; Santori, G.; Giannone, A.; Bertocchi, M.; Piaggio, F.; Bocci, E.; Valente, U. Single-Center Experience in Double Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* **2010**, *42* (4), 1108–1110. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.063>.

- (25) Heering, P.; Degenhardt, S.; Grabensee, B. Tubular Dysfunction Following Kidney Transplantation. *Nephron* **1996**, *74* (3), 501–511. <https://doi.org/10.1159/000189443>.
- (26) Cucchiari, D.; Podestà, M. A.; Ponticelli, C. Pathophysiology of Rejection in Kidney Transplantation. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2024**, 1–11. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2024.2421310>.
- (27) Cucchiari, D.; Podestà, M. A.; Ponticelli, C. Pathophysiology of Rejection in Kidney Transplantation. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2024**, 1–11. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2024.2421310>.
- (28) Kinnunen, S.; Karhapää, P.; Juutilainen, A.; Finne, P.; Helanterä, I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **2018**, *13* (5), 755–762. <https://doi.org/10.2215/CJN.11511017>.
- (29) Agrawal, A.; Ison, M. G.; Danziger-Isakov, L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **2022**, *17* (2), 286–295. <https://doi.org/10.2215/CJN.15971020>.
- (30) Kotton, C. N.; Fishman, J. A. Viral Infection in the Renal Transplant Recipient. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2005**, *16* (6), 1758. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121113>.
- (31) Emmons, K. M.; Colditz, G. A. Realizing the Potential of Cancer Prevention - The Role of Implementation Science. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376* (10), 986–990. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1609101>.
- (32) Colditz, G. A.; Wolin, K. Y.; Gehlert, S. Applying What We Know to Accelerate Cancer Prevention. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4* (127), 127rv4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003218>.
- (33) Testino, G.; Patussi, V.; Balbinot, P.; Scafato, E. [Alcohol and cancer: an undervalued problem in prevention programmes]. *Epidemiol. Prev.* **2016**, *40* (6), 386. <https://doi.org/10.19191/EP16.6.P386.116>.
- (34) Olsson, A. C.; Gustavsson, P.; Kromhout, H.; Peters, S.; Vermeulen, R.; Brüske, I.; Pesch, B.; Siemiatycki, J.; Pintos, J.; Brüning, T.; Cassidy, A.; Wichmann, H.-E.; Consonni, D.; Landi, M. T.; Caporaso, N.; Plato, N.; Merletti, F.; Mirabelli, D.; Richiardi, L.; Jöckel, K.-H.; Ahrens, W.; Pohlabeln, H.; Lissowska, J.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Zaridze, D.; Stücker, I.; Benhamou, S.; Bencko, V.; Foretova, L.; Janout, V.; Rudnai, P.; Fabianova, E.; Dumitru, R. S.; Gross, I. M.; Kendzia, B.; Forastiere, F.; Bueno-de-Mesquita, B.; Brennan, P.; Boffetta, P.; Straif, K. Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *183* (7), 941–948. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0940OC>.
- (35) Huang, Y.-J.; Huang, T.-W.; Lin, F.-H.; Chung, C.-H.; Tsao, C.-H.; Chien, W.-C. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **2017**, *12* (5), 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.01.021>.
- (36) Armstrong, B. K.; Cust, A. E. Sun Exposure and Skin Cancer, and the Puzzle of Cutaneous Melanoma: A Perspective on Fears et al. Mathematical Models of Age and

- Ultraviolet Effects on the Incidence of Skin Cancer among Whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420-427. *Cancer Epidemiol.* **2017**, *48*, 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.004>.
- (37) Al-Adra, D.; Al-Qaoud, T.; Fowler, K.; Wong, G. De Novo Malignancies after Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2022**, *17* (3), 434. <https://doi.org/10.2215/CJN.14570920>.
- (38) Vajdic, C. M.; McDonald, S. P.; McCredie, M. R. E.; van Leeuwen, M. T.; Stewart, J. H.; Law, M.; Chapman, J. R.; Webster, A. C.; Kaldor, J. M.; Grulich, A. E. Cancer Incidence before and after Kidney Transplantation. *JAMA* **2006**, *296* (23), 2823–2831. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2823>.
- (39) Lim, W. H.; Turner, R. M.; Chapman, J. R.; Ma, M. K. M.; Webster, A. C.; Craig, J. C.; Wong, G. Acute Rejection, T-Cell–Depleting Antibodies, and Cancer After Transplantation. *Transplantation* **2014**, *97* (8), 817. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000442773.38510.32>.
- (40) Lim, W. H.; Chapman, J. R.; Wong, G. Peak Panel Reactive Antibody, Cancer, Graft, and Patient Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* **2015**, *99* (5), 1043. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000469>.
- (41) Wong, G.; Turner, R. M.; Chapman, J. R.; Howell, M.; Lim, W. H.; Webster, A. C.; Craig, J. C. Time on Dialysis and Cancer Risk After Kidney Transplantation. *Transplantation* **2013**, *95* (1), 114. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827743b4>.
- (42) Lowrance, W. T.; Ordoñez, J.; Udaltsova, N.; Russo, P.; Go, A. S. CKD and the Risk of Incident Cancer. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2014**, *25* (10), 2327. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060604>.
- (43) Acuna, S. A.; Sutradhar, R.; Kim, S. J.; Baxter, N. N. Solid Organ Transplantation in Patients With Preexisting Malignancies in Remission: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Transplantation* **2018**, *102* (7), 1156. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002178>.
- (44) Zhang, J.; Ma, L.; Xie, Z.; Guo, Y.; Sun, W.; Zhang, L.; Lin, J.; Xiao, J.; Zhu, Y.; Tian, Y. Epidemiology of Post-Transplant Malignancy in Chinese Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience and Literature Review. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **2014**, *31* (7), 32. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0032-6>.
- (45) Mittal, A.; Colegio, O. R. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* **2017**, *17* (10), 2509–2530. <https://doi.org/10.1111/ajt.14382>.
- (46) Francis, A.; Johnson, D. W.; Teixeira-Pinto, A.; Craig, J. C.; Wong, G. Incidence and Predictors of Post-Transplant Lymphoproliferative Disease after Kidney Transplantation during Adulthood and Childhood: A Registry Study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **2018**, *33* (5), 881–889. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx356>.
- (47) Leveridge, M.; Musquera, M.; Evans, A.; Cardella, C.; Pei, Y.; Jewett, M.; Robinette, M.; Finelli, A. Renal Cell Carcinoma in the Native and Allograft Kidneys of Renal Transplant Recipients. *J. Urol.* **2011**, *186* (1), 219–223. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.032>.

- (48) Wong, G.; Howard, K.; Chapman, J. R.; Craig, J. C. Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening in Women on Dialysis. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2008**, *52* (5), 916–929. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.015>.
- (49) Lim, W. H.; Russ, G. R.; Wong, G.; Pilmore, H.; Kanellis, J.; Chadban, S. J. The Risk of Cancer in Kidney Transplant Recipients May Be Reduced in Those Maintained on Everolimus and Reduced Cyclosporine. *Kidney Int.* **2017**, *91* (4), 954–963. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.008>.
- (50) Badve, S. V.; Pascoe, E. M.; Burke, M.; Clayton, P. A.; Campbell, S. B.; Hawley, C. M.; Lim, W. H.; McDonald, S. P.; Wong, G.; Johnson, D. W. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors and Clinical Outcomes in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **2016**, *11* (10), 1845–1855. <https://doi.org/10.2215/CJN.00190116>.
- (51) Ying, T.; Wong, G.; Lim, W. H.; Clayton, P.; Kanellis, J.; Pilmore, H.; Campbell, S.; O'Connell, P. J.; Russ, G.; Chadban, S. Everolimus and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Registry-based 10-year Follow-up of 5 Randomized Trials. *Transplantation* **2019**, *103* (8), 1705. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002499>.
- (52) Olszewska, B.; Imko-Walczyk, B.; Dębska-Ślizień, A. Non-Melanoma Skin Cancer Outcomes in Kidney Transplant Recipients Converted from Calcineurin Inhibitors to mTOR Inhibitors: A Systematic Review. *Postepy Dermatol. Alergol.* **2023**, *40* (2), 187–193. <https://doi.org/10.5114/ada.2023.127637>.
- (53) Alberú, J.; Pascoe, M. D.; Campistol, J. M.; Schena, F. P.; Rial, M. D. C.; Polinsky, M.; Neylan, J. F.; Korth-Bradley, J.; Goldberg-Alberts, R.; Maller, E. S.; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower Malignancy Rates in Renal Allograft Recipients Converted to Sirolimus-Based, Calcineurin Inhibitor-Free Immunotherapy: 24-Month Results from the CONVERT Trial. *Transplantation* **2011**, *92* (3), 303–310. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182247ae2>.
- (54) Budde, K.; Becker, T.; Arns, W.; Sommerer, C.; Reinke, P.; Eisenberger, U.; Kramer, S.; Fischer, W.; Gschaidmeier, H.; Pietruck, F.; ZEUS Study Investigators. Everolimus-Based, Calcineurin-Inhibitor-Free Regimen in Recipients of de-Novo Kidney Transplants: An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet Lond. Engl.* **2011**, *377* (9768), 837–847. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62318-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62318-5).
- (55) Cobbold, S. P. The mTOR Pathway and Integrating Immune Regulation. *Immunology* **2013**, *140* (4), 391–398. <https://doi.org/10.1111/imm.12162>.
- (56) Kulbat, A.; Richter, K.; Stefura, T.; Kołodziej-Rzepa, M.; Kisielewski, M.; Wojewoda, T.; Wysocki, W. M. Systematic Review of Calcineurin Inhibitors and Incidence of Skin Malignancies after Kidney Transplantation in Adult Patients: A Study of 309,551 Cases. *Curr. Oncol. Tor. Ont* **2023**, *30* (6), 5727–5737. <https://doi.org/10.3390/curroncol30060430>.
- (57) Pascual, J.; Berger, S. P.; Witzke, O.; Tedesco, H.; Mulgaonkar, S.; Qazi, Y.; Chadban, S.; Oppenheimer, F.; Sommerer, C.; Oberbauer, R.; Watarai, Y.; Legendre, C.; Citterio, F.; Henry, M.; Srinivas, T. R.; Luo, W.-L.; Marti, A.; Bernhardt, P.; Vincenti, F.; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor

- Exposure in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **2018**, *29* (7), 1979–1991. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010009>.
- (58) Lim, W. H.; Russ, G. R.; Wong, G.; Pilmore, H.; Kanellis, J.; Chadban, S. J. The Risk of Cancer in Kidney Transplant Recipients May Be Reduced in Those Maintained on Everolimus and Reduced Cyclosporine. *Kidney Int.* **2017**, *91* (4), 954–963. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.008>.
- (59) Imamura, R.; Nakazawa, S.; Yamanaka, K.; Kakuta, Y.; Tsutahara, K.; Taniguchi, A.; Kawamura, M.; Kato, T.; Abe, T.; Uemura, M.; Takao, T.; Kishikawa, H.; Nonomura, N. Cumulative Cancer Incidence and Mortality after Kidney Transplantation in Japan: A Long-Term Multicenter Cohort Study. *Cancer Med.* **2021**, *10* (7), 2205–2215. <https://doi.org/10.1002/cam4.3636>.
- (60) Liu, D.; Quan, X.; Ji, H.; Xing, X.; Zhou, C.; Jing, F. Risk Factors and Incidence of Malignancy After Kidney Transplant in Mainland China: A Single-Center Analysis. *Exp. Clin. Transplant. Off. J. Middle East Soc. Organ Transplant.* **2022**, *20* (6), 558–563. <https://doi.org/10.6002/ect.2022.0087>.
- (61) Fröhlich, F. A.; Halleck, F.; Lehner, L.; Schrezenmeier, E. V.; Naik, M.; Schmidt, D.; Khadzhynov, D.; Kast, K.; Budde, K.; Staeck, O. De-Novo Malignancies after Kidney Transplantation: A Long-Term Observational Study. *PloS One* **2020**, *15* (11), e0242805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242805>.
- (62) Dahle, D. O.; Skauby, M.; Langberg, C. W.; Brabrand, K.; Wessel, N.; Midtvedt, K. Renal Cell Carcinoma and Kidney Transplantation: A Narrative Review. *Transplantation* **2022**, *106* (1), e52–e63. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003762>.
- (63) Massicotte-Azarniouch, D.; Noel, J. A.; Knoll, G. A. Epidemiology of Cancer in Kidney Transplant Recipients. *Semin. Nephrol.* **2024**, *44* (1), 151494. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2024.151494>.
- (64) *Oncogenic Viruses as Entropic Drivers of Cancer Evolution - PubMed.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35141704/> (accessed 2024-11-25).
- (65) Sprangers, B.; Nair, V.; Launay-Vacher, V.; Riella, L. V.; Jhaveri, K. D. Risk Factors Associated with Post-Kidney Transplant Malignancies: An Article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin. Kidney J.* **2018**, *11* (3), 315–329. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx122>.
- (66) Ho, M.; Miller, G.; Atchison, R. W.; Breinig, M. K.; Dummer, J. S.; Andiman, W.; Starzl, T. E.; Eastman, R.; Griffith, B. P.; Hardesty, R. L. Epstein-Barr Virus Infections and DNA Hybridization Studies in Posttransplantation Lymphoma and Lymphoproliferative Lesions: The Role of Primary Infection. *J. Infect. Dis.* **1985**, *152* (5), 876–886. <https://doi.org/10.1093/infdis/152.5.876>.
- (67) Thibaudin, D.; Alamartine, E.; Mariat, C.; Absi, L.; Berthoux, F. Long-Term Kinetic of T-Lymphocyte Subsets in Kidney-Transplant Recipients: Influence of Anti-T-Cell Antibodies and Association with Posttransplant Malignancies. *Transplantation* **2005**, *80* (10), 1514–1517. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000181193.98026.3f>.



- (68) Zeng, J.; Zhong, Q.; Feng, X.; Li, L.; Feng, S.; Fan, Y.; Song, T.; Huang, Z.; Wang, X.; Lin, T. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 663602. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663602>.