

LE NEOPLASIE DELLA CUTE NEL PAZIENTE TRAPIANTATO

Margherita Mangino, Francesco Paolo Schena

Unità di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO), Università degli Studi, Bari

Skin cancer in renal transplant recipients

Kidney transplant is the best treatment option for renal failure. Over the years the 1-year patient survival has gradually increased, along with a reduction in acute rejection. The main causes of death in the late post-transplant period are cardiovascular disease, infections and malignancies. It is known that the incidence of cancer increases with the duration of post-transplant follow-up. Twenty years after transplantation, approximately 70% of patients on continuous immunosuppressive therapy present one or more tumor types. Some of the tumors that occur with a significantly higher frequency in transplant recipients compared with the general population are often associated with the reactivation of oncogenic viruses. Examples are herpes virus 8 (HHV8), implicated in Kaposi's sarcoma (KS), human papillomavirus (HPV), involved in squamous cell cancer of the skin, vulva, vagina and cervix, and Epstein-Barr virus (EBV), responsible for post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). The type of drug used for the induction and maintenance of immunosuppression and the duration of treatment influence both the incidence and the type of cancer. For this reason, post-transplant malignancies often show a more aggressive behavior than tumors in the normal population. It is estimated that sarcomas occur 40 to 250 times more frequently in transplant recipients and are the leading cause of death from skin cancer after transplantation. The classic form of KS occurs in males and homosexuals. In the population of the Mediterranean area, KS is often associated with HHV8 infection that is reactivated by immunosuppression. The reduction or suspension of immunosuppressive therapy is the first step in the treatment of post-transplant KS. The second approach is chemotherapy. Since m-TOR, the target of sirolimus, is altered in many tumors, sirolimus may be an effective tool. Sirolimus inhibits not only cell proliferation but also tumor neovascularization by reducing VEGF production and inhibiting VEGF receptor signaling in endothelial cells. In conclusion, new strategies must be developed to reduce cancer mortality in transplant recipients while ensuring adequate immunosuppression to preserve the transplanted organ. One such strategy is the adoption of immunosuppressive regimens tailored to individual patients' medical history.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Kidney transplant, Malignancies, Immunosuppressive therapy

PAROLE CHIAVE:

Farmaci immunosoppressori, Neoplasie, Trapianto

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Paolo Schena
Unità di Nefrologia Dialisi
e Trapianto
Dipartimento dell'Emergenza e dei
Trapianti d'Organo (DETO)
Università degli Studi
Piazza Giulio Cesare 11
70124 Bari
e-mail: fp.schena@nephro.uniba.it

INTRODUZIONE

Il trapianto di rene rappresenta il trattamento di scelta in tutti i pazienti con malattia renale cronica allo stadio terminale ed idonei da un punto di vista medico. Un trapianto di rene ben riuscito, infatti, migliora sia la qualità sia la durata di vita del paziente, molto più della terapia dialitica cronica. L'incidenza dei rigetti

acuti e della precoce perdita del *graft* si è notevolmente ridotta nel corso degli anni a seguito dell'introduzione di nuovi farmaci immunosoppressori. Dagli anni sessanta ad oggi, infatti, la sopravvivenza ad un anno del rene trapiantato è andata progressivamente crescendo, accompagnata da una consensuale riduzione degli episodi di rigetto acuto (1). Non è facile definire le cause di fallimento di un trapianto di rene: può,

infatti, essere legato o alla morte del paziente o alla necessità di intraprendere un nuovo trattamento sostitutivo (ritorno in dialisi o ritrapianto). I dati dell'UNOS riportano un cambiamento col tempo delle cause di perdita del *graft* con un aumento dei casi di *chronic allograft dysfunction* (CAD) ed una diminuzione dei rigetti acuti (AR). Se da un lato l'introduzione di nuovi agenti immunosoppressori ha portato alla riduzione dei casi di AR, dall'altro, però, ha determinato un incremento delle complicanze post-trapianto. Negli USA le morti con rene funzionante rappresentano il 40-50% di tutte le perdite del *graft* (2). Molte delle morti che si verificano nel periodo tardivo del post-trapianto possono essere, direttamente o indirettamente, attribuite agli eventi che hanno condotto all'insufficienza renale cronica terminale, alla dialisi, alla disfunzione del *graft* ma anche alla terapia immunosoppressiva intrapresa per prevenire o trattare un rigetto. Le tre principali cause di morte nel periodo tardivo del post-trapianto sono rappresentate dalla malattia cardiovascolare, dalle infezioni e dalle neoplasie (3).

Dati dell'*Australia-New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (ANZDATA Registry 2006 Report) dimostrano che le neoplasie sono piuttosto frequenti nel post-trapianto, ma lo sono ancora di più nei pazienti in dialisi cronica (4).

Nei pazienti trapiantati si possono incontrare problemi relativi a tumori maligni in tre diverse circostanze: 1) neoplasie inavvertitamente trasmesse con gli organi ottenuti da donatori affetti da tumori non diagnosticati; 2) tumori che insorgono spontaneamente *de novo* dopo il trapianto; 3) recidiva di tumori maligni trattati prima del trapianto (5). Nel primo caso, la terapia immunosoppressiva può permettere alle cellule tumorali di sopravvivere, moltiplicarsi e metastatizzare. La maggior parte dei casi di neoplasia trasmessa con il trapianto si è verificata all'inizio dell'era dei trapianti, quando non era ancora apprezzato il pericolo di trapiantare a riceventi immunodepressi organi di donatori portatori di tumori. Oggigiorno, il trapianto inconsapevole di organi che contengono cellule tumorali è un evento raro. L'incidenza di tumori maligni spontanei, invece, è complessivamente 3-5 volte superiore nei pazienti trapiantati rispetto ai controlli nella popolazione generale confrontati per età e sesso (6).

La maggior parte dei carcinomi renali che insorge nei pazienti con trapianto di rene si osserva nei reni nativi; solo nel 10% dei casi si sviluppa nell'allogranto. Molti carcinomi renali sono correlati a condizioni cancerose o pre-cancerose quali le cisti dei reni nativi che possono evolvere in senso neoplastico soprattutto a seguito dell'immunosoppressione.

Alcuni tumori che si osservano con un'incidenza estremamente elevata nel post-trapianto, se paragonata a quella della popolazione generale, sono causati

da virus ad attività oncogena (7). Virus che risiedono nell'ospite senza dare segni clinici di infezione possono causare l'insorgenza di neoplasie nei soggetti immunodepressi. Per esempio, il virus erpetico 8 (HHV8) sembra essere implicato nel sarcoma di Kaposi (KS) che insorge dopo il trapianto di rene (8). Il Papilloma virus (HPV), invece, sembra svolgere un ruolo chiave nella patogenesi del tumore a cellule squamose della cute, della vulva, della vagina e probabilmente della cervice uterina. L'epatocarcinoma, invece, potrebbe essere connesso all'infezione cronica da virus dell'epatite B o C. I disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD) sono associati all'infezione da Epstein-Barr virus (EBV): infatti, quasi tutti i casi di PTLD sono in relazione ad un'infezione da EBV. I pazienti inizialmente sieronegativi per EBV che ricevono organi da donatori sierologicamente positivi per EBV, sembrano essere ad alto rischio per lo sviluppo di PTLD. Diversamente dai linfomi nel non trapiantato, la PTLD è spesso extra nodale e può presentarsi all'esordio con coinvolgimento di varie sedi, come l'apparato gastroenterico, il polmone, il sistema nervoso centrale o il rene. Sembra anche che il rischio di PTLD sia correlato al livello ed al tipo di immunosoppressione. In particolare la presenza di anticorpi anti-linfocitari si associa ad un rischio più elevato di sviluppare PTLD (9). I tumori si presentano in un tempo relativamente breve dopo il trapianto: il KS compare in media dopo 21 mesi (mediana 13), la PTLD in media dopo 32 mesi (mediana 114), mentre i carcinomi vulvari e perineali sono più tardivi e quindi compaiono dopo 112 mesi (10). L'incidenza dei tumori, in realtà, aumenta con la durata del follow-up post-trapianto. A vent'anni dal trapianto circa il 70% dei pazienti in terapia continuativa con immunosoppressori presenta una o più neoplasie (11).

Il tipo di farmaco usato per l'induzione, il mantenimento dell'immunosoppressione e la durata del trattamento stesso influenzano sia l'incidenza che il tipo di neoplasia che insorge nei soggetti con trapianto d'organo (12).

Molti fattori possono, pertanto, svolgere un ruolo nell'insorgenza delle neoplasie nei portatori di trapianto. Gli agenti immunosoppressori danneggiano l'acido desossiribonucleico (DNA) ed inducono la trasformazione maligna di numerose cellule che, eludendo la normale sorveglianza immunologica, possono moltiplicarsi dando pertanto origine a neoplasie anche piuttosto aggressive. Hojo et al. (13), in un lavoro pubblicato su *Nature* nel 1999, hanno dimostrato che farmaci immunosoppressori, quali la ciclosporina A, sono in grado di indurre e promuovere la progressione di neoplasie attraverso una serie di meccanismi rappresentati dalla capacità di trasformare cellule a carattere non-invasivo in cellule con fenotipo invasivo, di indurre, *in vitro*, alterazioni morfologiche cellulari

soprattutto a livello della membrana e, *in vivo*, di evadere la sorveglianza immunologica e svilupparsi in senso neoplastico a seguito della ridotta attività dei T-linfociti indotta dalla stessa ciclosporina, consentono alla cellula di evadere la sorveglianza immunologica e di svilupparsi in senso neoplastico (13). Più tardi, nel 2002, Guba et al. (14), hanno dimostrato come i differenti agenti immunosoppressori possano avere differenti capacità nell'indurre o inibire la progressione di neoplasie. Questi ricercatori al fine di determinare la differente capacità della rapamicina e ciclosporina sulla proliferazione delle metastasi tumorali, indussero nei ratti l'insorgenza di un carcinoma del colon con capacità di metastatizzare a livello del fegato. Il fegato di ratti trattati con rapamicina si presentava scarsamente vascolarizzato e con rarissimi foci neoplastici, mentre quello dei ratti in terapia con ciclosporina era sede di numerose aree ipervascolarizzate segno di localizzazione metastatica dello stesso tumore intestinale. Guba et al. (14), infatti, hanno sottolineato la capacità della rapamicina di inibire l'accrescimento della neoplasia e la disseminazione della stessa grazie alle sue proprietà anti-angiogenetiche. Tale attività è legata sia alla ridotta produzione di VEGF sia alla ridotta sensibilità delle cellule endoteliali allo stimolo indotto dallo stesso VEGF. Studi simili, condotti successivamente, hanno focalizzato l'attenzione sulla capacità degli agenti immunosoppressori di influenzare l'insorgenza e la progressione delle neoplasie nei trapiantati di rene. Nel 2003 Luan et al. (15), come Guba et al. (14), hanno studiato l'evoluzione di tumori renali e quindi la loro tendenza a dare metastasi polmonari su modelli murini in monoterapia con rapamicina o ciclosporina o in associazione rapamicina e ciclosporina ponendo particolare attenzione agli effetti dei farmaci sulla proliferazione cellulare, apoptosi ed espressione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF-A) e *transforming growth factor β 1* (TGF- β 1). Luan et al. (15), hanno dimostrato la capacità della rapamicina, da sola o in associazione alla ciclosporina, di ridurre il numero di metastasi polmonari e quindi migliorare la sopravvivenza: i livelli di VEGF-A e di TGF- β 1 nei ratti trattati con rapamicina sono più bassi se paragonati a quelli dei ratti in terapia con ciclosporina (15).

I tumori maligni mostrano spesso un comportamento più aggressivo quando colpiscono i pazienti trapiantati rispetto alla popolazione normale. I tumori più comuni colpiscono la cute e le labbra e comprendono il 37% di tutte le neoplasie. Insorgono nelle aree esposte alla luce solare principalmente del capo, del collo e delle estremità superiori, generalmente in individui con carnagione chiara, occhi azzurri e capelli biondi o rossi. Ciò è riconducibile non solo ad un danno da raggi ultravioletti, ma anche ad una maggiore sensibilità della cute di questi soggetti, soprattutto se in terapia con Azatioprina che,

di per sé, esercita un danno ossidativo sul DNA. L'esposizione solare, pertanto, non è l'unico fattore etiologico responsabile dell'insorgenza dei sarcomi cutanei nei trapiantati. Tali tumori, inoltre, mostrano numerose caratteristiche insolite rispetto a lesioni simili presenti nella popolazione generale. Mentre nella popolazione generale il rapporto tra carcinomi basocellulari (BCC) e sarcomi è di 5:1, nei pazienti trapiantati i sarcomi superano numericamente i BCC di 1.8:1. Si stima che i sarcomi insorgano con una frequenza da 40 a 250 volte più alta rispetto alla popolazione generale, che i BCC siano 10 volte più numerosi e che il melanoma maligno sia 5 volte più comune di quanto atteso. Nella popolazione generale, i sarcomi cutanei colpiscono prevalentemente gli individui di età compresa tra 60 e 70 anni, mentre l'età media nei pazienti trapiantati è di 30 anni più giovane. Nella popolazione generale, la maggior parte delle metastasi linfonodali e dei decessi per tumori maligni della pelle è causata da melanomi. Al contrario, i sarcomi cutanei, molto più aggressivi nei pazienti trapiantati che nella popolazione generale, sono la causa principale dei decessi per tumore maligno cutaneo nel post-trapianto (16).

Il KS è una complicanza comune nel post-trapianto a lungo termine, con una incidenza aumentata nei pazienti trapiantati di origine Araba, Nera, Italiana, Ebraica, Turca o Greca (17). L'incidenza del KS è aumentata nei trapiantati di rene rispetto alla popolazione generale e si presenta nel 5% di tutti questi soggetti. La forma classica del KS si presenta in soggetti prevalentemente di sesso maschile, omosessuali, che abitano nel bacino del mediterraneo non sempre sottoposti a terapia immunosoppressiva. Le lesioni multiple, di colore blu porpora o vere e proprie placche di colorito marrone, si localizzano prima a livello delle mani e poi si estendono alle braccia ed alle gambe in un periodo di tempo anche relativamente lungo, in alcune circostanze pari a dieci anni. Altra forma di KS estremamente aggressiva si presenta in giovani uomini omosessuali affetti da AIDS e colpisce non solo la cute e le mucose, ma anche organi e linfonodi. Ciò dimostra, quindi, come lo stato di immunodepressione, legato al trapianto o allo stadio evolutivo dell'AIDS, rappresenta una condizione fondamentale per l'insorgenza del KS (18).

Il KS nei trapiantati di rene si presenta con particolari tempi di comparsa, evoluzione e localizzazione. Insorge più frequentemente nell'immediato periodo post-trapianto (con un intervallo di tempo compreso tra 5 e 21 mesi post-trapianto); in alcuni soggetti, tuttavia, si presenta anche a distanza di numerosi anni dal trapianto, con una media pari a 18 anni. La prevalenza del KS varia a seconda delle localizzazioni geografiche, presentandosi come patologia endemica in Africa e nella popolazione del bacino del Mediterraneo ove, generalmente, risulta associato ad una infezione da

HHV8 (19). Negli adulti in buone condizioni di salute l'infezione da HHV8 non si manifesta con una particolare sintomatologia, perché può decorre generalmente in maniera silente; in alcuni casi, si presenta con sintomi quali diarrea, linfadenopatia, rash cutaneo e astenia o malessere generalizzato. Lo sviluppo del KS nei trapiantati potrebbe essere associato ad una riattivazione del virus a seguito dell'immunosoppressione. In realtà il meccanismo patogenetico è tutt'ora da chiarire: si presume che l'HHV8 induca una trasformazione della cellula endoteliale in *spindle cells*. Si ha pertanto un'aumentata espressione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e del VEGF recettore (Flk-1/KDR), una ridotta attivazione invece di Akt e p70S6 con una conseguente spiccata attività neoangiogenetica (20). Il medico dovrebbe sospettare un KS ogni volta che in un paziente trapiantato, soprattutto se appartenente ai gruppi etnici sopra descritti, compaiono macule o placche blu-rossastre sulla cute o sulla mucosa orofaringea, oppure lesioni che assomigliano a granulomi infetti che non guariscono. Se la diagnosi è confermata istologicamente, è necessaria una stadiazione completa che include una TC del torace e dell'addome e un'endoscopia gastrointestinale superiore e inferiore, per escludere qualsiasi coinvolgimento viscerale. Il KS non viscerale è limitato alla bocca, alla cute o alla mucosa orofaringea; in alcuni casi si associa a localizzazioni viscerali che coinvolgono prevalentemente il tratto gastrointestinale, i polmoni ed i linfonodi, ma possono essere coinvolti anche altri organi. Complessivamente, i pazienti con malattia cutanea hanno una prognosi più favorevole di quelli con malattia viscerale, poiché il 54% dei primi ha una remissione completa dopo il trattamento rispetto al 30% dei secondi.

La risposta alla terapia, però, è fortemente vincolata dalla situazione di immunosoppressione a cui è sottoposto un paziente trapiantato, situazione che sicuramente determina una prognosi peggiore rispetto ad un individuo di pari sesso ed età appartenente alla popolazione generale. Inoltre, questi effetti variano a seconda del tipo di immunosoppressione: soggetti in terapia con inibitori della calcineurina, soprattutto ciclosporina, presentano una forma più aggressiva e meno *responsiva* alla terapia rispetto a soggetti in terapia con azatioprina (21).

La riduzione o la sospensione dell'immunosoppressione rappresenta il primo *step* nel trattamento del KS, cercando di trovare un compromesso tra la probabile perdita del *graft* e quella della vita del paziente: questa strategia generalmente determina la regressione delle lesioni tumorali, ma espone il paziente ad un elevatissimo rischio di rigetto acuto. Il sarcoma, inoltre, si presenta quando il paziente riprende la terapia immunosoppressiva o viene sottoposto ad un nuovo trapianto (22). Il secondo tipo di approccio, applicato

soprattutto nei pazienti affetti dalla forma viscerale del sarcoma, è rappresentato dalla chemioterapia. Shepherd et al. (23), hanno dimostrato buoni risultati dopo l'uso della doxorubicina da sola o in associazione alla vincristina e/o bleomicina.

Tuttavia, i nuovi farmaci immunosoppressori possono rappresentare una valida opzione per il trattamento della neoplasia e per il mantenimento di un'adeguata immunosoppressione atta a garantire la conservazione dell'organo trapiantato. Utile, infatti, si è dimostrata la conversione della ciclosporina in micofenolato mofetile o, ancor di più, in farmaci ad attività inibitoria sul segnale della proliferazione come il sirolimus e l'everolimus che presentano anche attività anti-angiogenetica inibendo la produzione del VEGF. Il sirolimus forma un complesso con il *tacrolimus-binding protein* e questo complesso lega mTOR (il *mammalian target* della rapamicina). Questa unità molecolare deprime la progressione del ciclo cellulare e riduce così la sopravvivenza cellulare stessa (24). Il legame di vari ligandi a recettori di membrana (IL-2 recettore ed il recettore di fattori di crescita) attiva il segnale mTOR. Il segnale a valle è rappresentato da fostatidil-inositolo-3-Kinasi (PI3K) e Akt, elementi chiave nella fosforilazione di mTOR. PI3K ad Akt sono fattori ad azione pro-oncogenica e alterazioni genetiche comportano un'eccessiva stimolazione di Akt-mTOR *pathway*, spesso presente in molte neoplasie (25). PTEN (proteina che deprime PI3K-Akt) è inibita in seguito a delezioni o mutazioni in molti tumori, con conseguente attivazione costitutiva della *pathway* Akt-mTOR e relativa *down-stream pathways* (p70S6 kinasi, 4E-binding protein1 e *c-myc*) (26). Poiché il segnale di mTOR, la molecola *target* della rapamicina, risulta alterato in molti tumori, è presumibile che il sirolimus abbia una specifica attività nel trattamento degli stessi. Il sirolimus non solo inibisce direttamente la proliferazione cellulare, ma inibisce anche la neovascolarizzazione tumorale stessa grazie alla ridotta produzione del VEGF ed alla ridotta sensibilità del suo recettore endoteliale (27). Campistol et al. (28), hanno riportato due casi di KS completamente regrediti dopo la conversione da ciclosporina a sirolimus. Allo stesso tempo, in uno studio di Stallone et al. (29), sono stati seguiti 15 pazienti trapiantati di rene che hanno presentato KS cutaneo, non viscerale, biotticamente accertato insorto ad un tempo medio di un anno dal trapianto. Tutti questi pazienti sono stati sottoposti ad un cambio della terapia immunosoppressiva che prevedeva la sospensione dell'inibitore delle calcineurine e l'introduzione dell'inibitore di mTOR ad un dosaggio tale da raggiungere livelli ematici pari a 6-10 ng/mL. Ad un mese dalla conversione le lesioni si presentavano appianate, ed a tre mesi erano totalmente regredite, pur mantenendo stabili i livelli di funzione renale. Per tutti questi pazienti è stato valutato sul frammento bioptico il livello di espressione del VEGF e del suo recettore e,

come Guba et al. avevano dimostrato su modelli murini, anche qui è stato riscontrato un livello significativamente più alto nei pazienti affetti da KS. Anche il livello di Akt-p70S6 fosforilato era maggiormente espresso nella cute di pazienti con KS in maniera statisticamente significativa rispetto ai livelli presenti nella cute sana degli stessi pazienti. A tre e sei mesi dal cambio di terapia, invece, si osservava una netta riduzione dei livelli degli stessi su tessuto cutaneo prelevato nelle stesse aree in cui era presente la lesione tumorale. Il forte limite di questi studi, però, era rappresentato dal fatto che non fosse ben chiaro quali dei due atteggiamenti (sospensione della ciclosporina o introduzione del sirolimus) avesse determinato la scomparsa delle lesioni. Più tardi Gutierrez-Dalmau et al. (30), hanno riportato una serie di casi in cui prima veniva ridotta e poi sospesa la ciclosporina per introdurre, quindi, la rapamicina: dimostrarono che soltanto l'introduzione di quest'ultima determinava la regressione delle lesioni tumorali.

È evidente, quindi, che se da un lato le nuove terapie immunosoppressive migliorano la sopravvivenza dell'organo, dall'altro espongono il paziente stesso ad un maggior rischio neoplastico. Strategie nuove devono essere adottate per ridurre la mortalità per cancro in questi soggetti immunodepressi; esse devono prevedere non solo la normale attività di screening per neoplasie effettuata per la popolazione generale, ma anche una particolare attenzione a neoplasie generalmente rare nella popolazione generale, ma con un'incidenza drammaticamente aumentata nei soggetti trapiantati. Accanto a tutto ciò è doveroso tener conto di eventuali situazioni che possano esporre il paziente alla insorgenza di neoplasie, quale una pregressa storia di tumore, in modo da personalizzare la terapia immunosoppressiva.

RIASSUNTO

Il trapianto di rene costituisce la migliore opzione terapeutica per l'insufficienza renale cronica terminale. Con gli anni la sopravvivenza ad un anno del rene trapiantato è aumentata progressivamente, insieme ad una riduzione degli episodi di rigetto acuto. Le principali cause di morte nel periodo tardivo del post-trapianto sono rappresentate

dalla malattia cardiovascolare, dalle infezioni e dalle neoplasie. L'incidenza dei tumori, infatti, cresce con la durata del follow-up post-trapianto. A vent'anni dal trapianto, circa il 70% dei pazienti in terapia continuativa con immunosoppressori presenta una o più neoplasie. Alcuni tumori che si osservano con un'incidenza estremamente elevata nel post-trapianto, se paragonata a quella della popolazione generale, spesso si associano alla riattivazione di virus ad attività oncogena, quali il virus erpetico 8 (HHV8) implicato nel sarcoma di Kaposi (KS), il Papilloma virus (HPV) nel tumore a cellule squamose della cute, della vulva, della vagina e della cervice uterina, l'Epstein-Barr virus (EBV) nei disordini linfoproliferativi del post-trapianto (PTLD). Il tipo di farmaco usato per l'induzione, il mantenimento dell'immunosoppressione e la durata del trattamento stesso, influenzano sia l'incidenza sia il tipo di neoplasia che insorge nei soggetti con trapianto d'organo. Per tale ragione, i tumori maligni che colpiscono i pazienti trapiantati mostrano spesso un comportamento più aggressivo rispetto alla popolazione normale. Si stima che i sarcomi insorgano con una frequenza da 40 a 250 volte più alta rispetto alla popolazione generale e rappresentano la causa principale dei decessi per tumore maligno cutaneo nel post-trapianto. La forma classica del KS si presenta in soggetti di sesso maschile od omosessuali. Nelle popolazioni del bacino del Mediterraneo, il KS risulta spesso associato ad una infezione da HHV8 che si riattiva in seguito allo stato di immunosoppressione. La riduzione o la sospensione della terapia immunosoppressiva rappresenta la prima fase del trattamento del KS nel paziente con trapianto di organo; ad essa può seguire la chemioterapia. Poiché il segnale di mTOR, la molecola target della rapamicina, si presenta alterato in molti tumori, il sirolimus rappresenta una possibilità di trattamento del KS. Il sirolimus, infatti, non solo inibisce la proliferazione cellulare, ma anche la neovascolarizzazione tumorale stessa grazie alla ridotta produzione del VEGF ed alla ridotta sensibilità del suo recettore endoteliale. È chiaro, quindi, che nuove strategie devono essere intraprese per ridurre la mortalità per tumori in questi soggetti, garantendo un'adeguata immunosoppressione atta a preservare l'organo trapiantato; queste possono concretizzarsi nella adozione di schemi terapeutici adeguati alla storia clinica del singolo paziente.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905-13.
3. 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.
4. ANZDATA Registry 2006 Report. Available at: <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport>

5. Kanter J, Pallardó LM, Crespo JF, et al. Diagnosis neoplasia in a kidney transplant unit. *Nefrologia* 2009; 29 (4): 311-7.
6. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355: 1886-7.
7. 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.
8. Farge D, Lebbé C, Marjanovic Z, et al. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Groupe Cooperatif de Transplantation d'Ile de France (GCIF). Transplantation* 1999; 67: 1236-42.
9. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1758-74.
10. Dréno B, Mansat E, Legoux B, Litoux P. Skin cancer in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1374-9.
11. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390-5.
12. 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.
13. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-4.
14. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8 (2): 128-35.
15. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 2002; 73 (10): 1565-72.
16. Vajdic CM, McDonald SP, McCreddie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplant. *JAMA* 2006; 296: 2823-31.
17. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients--the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 1): i17-22.
18. Viejo-Borbolla A, Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV8): key aspects of epidemiology and pathogenesis. *AIDS Rev* 2003; 5: 222-9.
19. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
20. Montaner S, Sodhi A, Molinolo A, et al. Endothelial infection with KSHV genes in vivo reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell* 2003; 3: 23-36.
21. Duman S, Töz H, Aşçı G, et al. Successful treatment of post transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 892-6.
22. Doutrelepont JM, De Pauw L, Gruber SA, et al. Renal transplantation exposes patients with previous Kaposi's sarcoma to a high risk of recurrence. *Transplantation* 1996; 62: 463-6.
23. Shepherd FA, Maher E, Cardella C, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2371-7.
24. Wiederrecht GJ, Sabers CJ, Brunn GJ, Martin MM, Dumont FJ, Abraham RT. Mechanism of action of rapamycin: new insights into the regulation of G1-phase progression in eukaryotic cells. *Prog Cell Cycle Res* 1995; 1: 53-71.
25. Sodhi A, Montaner S, Patel V, et al. Akt plays a central role in sarcomagenesis induced by Kaposi's sarcoma herpesvirus-encoded G protein-coupled receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4821-6.
26. Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 4240-5.
27. 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.
28. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760-2.
29. 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.
30. Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructoso A, Sanz-Guajardo A, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc* 2005; 37: 3836-8.