



## Trapianto di rene e rischio di cancro: studio epidemiologico in Nord e Centro Italia

## Kidney transplant and cancer risk: an epidemiological study in Northern and Central Italy

Pierluca Piselli,<sup>1</sup> Ghil Busnach,<sup>2</sup> Franco Citterio,<sup>3</sup> Lorenzo Richiardi,<sup>4</sup> Claudia Cimaglia,<sup>1</sup> Claudio Angeletti,<sup>1</sup> Patrizia V. Doringhet,<sup>2</sup> Ubaldo Pozzetto,<sup>5</sup> Maria L. Perrino,<sup>2</sup> Diego Serraino<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di epidemiologia e ricerca pre-clinica, Istituto nazionale per le malattie infettive (INMI) «L. Spallanzani», Roma

<sup>2</sup> SC nefrologia, dialisi e terapia trapianto renale, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

<sup>3</sup> Clinica chirurgica Università Cattolica SC, Policlinico «A. Gemelli», Roma

<sup>4</sup> Unità di epidemiologia dei tumori, CeRMS e CPO-Piemonte, Università di Torino

<sup>5</sup> Unità di fisiopatologia dello shock-IASI-CNR c/o Università Cattolica SC «A. Gemelli» Roma

<sup>6</sup> SOC epidemiologia e biostatistica, Centro di riferimento oncologico (CRO) IRCCS, Aviano

Corrispondenza: Pierluca Piselli, ScD, Dipartimento di epidemiologia e ricerca pre-clinica, INMI «L. Spallanzani» IRCCS, via Portuense, 292, 00149 Roma; tel 06 55170900; fax 06 5582825; e-mail: piselli@inmi.it

### Cosa si sapeva già

- Le terapie immunosoppressive antirigetto aumentano il rischio di cancro, in particolare di quelli a eziologia virale.
- La probabilità di sviluppare un tumore maligno nelle persone immunodepresse dopo trapianto d'organo è associata alle pratiche di screening pretrapianto, alla prevalenza dei fattori di rischio e al tipo di terapia immunosoppressiva.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- I trapiantati di rene in Nord e Centro Italia hanno un rischio di cancro aumentato di circa 2 volte, in parte attribuibile a un eccesso di epatocarcinoma non ancora documentato.
- Il rischio assoluto attribuibile alla terapia immunosoppressiva posttrapianto è pari a 342 casi/100.000 persone, con un tasso d'incidenza cumulativo uguale a 729,2 casi/100.000.
- I nati nel Sud Italia presentano un rischio di sarcoma di Kaposi tre volte più elevato delle persone nate al Nord, evidenziando la necessità di screening sierologico pre-trapianto per i nati in quell'area. Con l'aumentare dell'età il rischio di sviluppare un tumore si riduce sensibilmente divenendo per i tumori solidi quasi sovrapponibile a quello della popolazione generale.

### Riassunto

**Obiettivo:** le persone sottoposte a trapianto di organo presentano un eccesso di rischio neoplastico a causa delle terapie immunosoppressive antirigetto. Lo scopo di questo studio è di quantificare il rischio neoplastico dei trapiantati di rene in 2 centri trapiantologici del Nord e Centro Italia e identificare i principali determinanti di tale rischio.

**Metodi:** sono stati analizzati dati relativi a 2.120 soggetti trapiantati presso l'ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano e il policlinico «A. Gemelli» di Roma. Il periodo a rischio di sviluppare un tumore (anni-persona, AP) è stato calcolato dal trentesimo giorno dalla data del trapianto di rene alla data di diagnosi di tumore, o alla data del decesso, o del rientro in dialisi o di ultimo follow-up. Il numero di tumori osservati è stato confrontato con quello atteso nella popolazione generale italiana di pari età e sesso residente in aree coperte da registri tumori. A tal scopo, è stato calcolato il rapporto standardizzato d'incidenza (SIR) e relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). È stata inoltre quantificata la frazione di tumori attribuibile (FA) al trapianto di rene e il rapporto dei tassi d'incidenza (IRR) per la stima del rischio relativo.

**Risultati:** nel complesso sono state registrati 121 tumori, per un tasso d'incidenza di 729,2/10<sup>5</sup> AP: il SIR era 1,9 (IC 95% 1,6-2,3). SIR significativamente aumentati sono stati riscontrati per il sarcoma di Kaposi (SK) (SIR=82,4), il linfoma non-Hodgkin (LNH) (6,4), il carcinoma del rene (4,9), del fegato (3,1) e dell'endometrio (4,6). La FA al trapianto era del 46,9%, in larga parte dovuta al SK (98,8%) e al LNH (84,3%). È stata osservata una diminuzione dei SIR all'aumentare dell'età: di conseguenza, la FA passava dal 73,2% sotto i 45 anni al 30,4% dopo i 54 anni. Tra i fattori di rischio considerati, il luogo di nascita condizionava fortemente il rischio di SK, con un aumento di 3 volte dell'IRR per i nati al Sud rispetto ai nati nel Nord Italia.

**Conclusioni:** questi risultati confermano, nei trapiantati di rene del Nord e Centro Italia, l'eccesso di rischio neoplastico per tumori associati a infezioni virali, e indicano la necessità di approntare screening sierologici pre-trapianto anche per il SK nei pazienti nati nel Sud Italia. (*Epidemiol Prev* 2008; 32(4-5): 205-11)

**Parole chiave:** trapianto di rene, rischio di cancro, Italia, Infezioni virali, studi di coorte

## Abstract

**Objective:** this investigation aimed at highlighting the cancer risk of recipients of kidney transplant in northern and central Italy.

**Methods:** data on 2,120 kidney transplant recipients from Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, or from Policlinico «A. Gemelli», Rome, were analyzed. The period at risk of developing cancer (person-years, PY) was computed from 30 days after transplant to date of cancer diagnosis, or date of death, or date of re-entering dialysis, or date of last follow-up. Observed and expected numbers of cancer were compared through sex- and age-standardized incidence ratios (SIRs) and 95% confidence intervals (CIs). The transplant attributable fraction (AF) of cancer cases and incidence rate ratios (IRR) were also computed.

**Results:** after 16,594 PY of follow-up (median follow-up: 6.8 years), 121 cancer cases were diagnosed (729.2 cases/10<sup>5</sup> PY). The SIR for all cancers was 1.9. Kaposi's sarcoma (KS) (27 cases observed, SIR=82) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (18 cases observed,

SIR=6.4) were the most common cancers. Significantly increased SIRs were also noted for native kidney (11 cases observed, SIR=4.9), corpus uteri (6 cases observed, SIR=4.6), and liver (6 cases observed, SIR=3.1). The transplant AF was 46.9%, largely due to KS (98.8%) and NHL (84.3%). Since SIRs decreased with increasing age, the transplant AF ranged from 73.2% below 45 years of age to 30.4% after 54. Among risk factors, area of birth strongly influenced the risk of KS, with a 3-fold higher risk in those born in the South of Italy as compared to those born in the northern part.

**Conclusions:** immune depression after kidney transplantation entails a two-fold increased overall risk of cancer, mainly related to cancers associated to a viral aetiology. Furthermore, our findings suggest the need to adopt a specific serological screening for the prevention of post-transplant KS in individuals born in southern Italy. (*Epidemiol Prev* 2008; 32(4-5): 205-11)

*Keywords:* kidney transplant, cancer risk, Italy, viral infections, cohort studies

## Introduzione

Il trapianto d'organo solido rappresenta un presidio terapeutico per la cura di gravi patologie croniche sempre più diffuse anche in Italia. Nel nostro Paese, rispetto a circa 2.000 trapianti effettuati nel 1996, nell'ultimo decennio il numero è salito a una media di 3.200 trapianti annui tra il 2005 e il 2007.<sup>1</sup> Più della metà degli interventi riguardano il rene, dove il trapianto rappresenta il più valido trattamento per l'insufficienza renale cronica in grado di migliorare sia l'aspettativa sia la qualità di vita.<sup>2</sup> Tuttavia, l'uso di farmaci immunosoppressivi antirigetto necessari per il successo del trapianto e per la sopravvivenza stessa del paziente è direttamente associato a una aumentata frequenza di infezioni e di tumori associati a infezioni virali, quali il sarcoma di Kaposi (SK) e alcuni tipi di linfomi non-Hodgkin (LNH), le principali cause di morbilità e mortalità nelle persone sottoposte a trapianto d'organo.<sup>3,4</sup> L'esposizione prolungata a farmaci immunosoppressivi, infatti, sembra influenzare negativamente la capacità di immunosorveglianza antivirale e antitumorale e potenziare l'effetto carcinogenico di alcuni fattori di rischio, quali i raggi ultravioletti. Alcuni farmaci immunosoppressori, inoltre, sembrano in grado di promuovere la carcinogenesi attraverso meccanismi indipendenti dal meccanismo immunosoppressivo.<sup>5,6</sup>

In aggiunta alla produzione di nuove conoscenze sulla cancerogenesi, la quantificazione del rischio di cancro nelle persone sottoposte a trapianto d'organo ha importanti ricadute per lo screening e il monitoraggio di questi pazienti. Questo aspetto acquisisce una particolare importanza in Italia, poiché la maggior parte delle conoscenze deriva da studi condotti negli Stati Uniti,<sup>7</sup> in Canada,<sup>8</sup> in Australia e Nuova Zelanda,<sup>9</sup> in Giappone<sup>10</sup> e nel Nord Europa.<sup>11</sup> In Italia sono poche le ricerche che hanno stimato il rischio neoplastico rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso.<sup>12,13</sup>

I risultati illustrati in questo articolo fanno parte di un'indagine multicentrica sulla valutazione del rischio neoplastico in persone con deficit del sistema immunitario per infezione da HIV

o per trapianto d'organo condotta in Italia e Francia.<sup>14</sup> Il presente lavoro aggiorna e riassume le analisi relative alle persone sottoposte a trapianto di rene in due tra i principali centri trapiantologici italiani.

## Metodi

### Popolazione in studio

Si tratta di uno studio di coorte che ha incluso, in modo retrospettivo, le 2.217 persone sottoposte a trapianto di rene presso l'Ospedale Niguarda 'Ca Granda di Milano e il Policlinico A. Gemelli di Roma dall'inizio della loro attività (1972 e 1970, rispettivamente) fino al 2006. Da questa analisi sono state escluse le persone con storia di tumore pre-trapianto, quelle con diagnosi di tumore entro i 30 giorni dal trapianto (in modo da escludere i tumori prevalenti) e le persone con sopravvivenza post-trapianto inferiore a 30 giorni. In totale, sono stati analizzati dati relativi a 2.120 trapiantati, di cui 138 sottoposti a due (6,5%) e 6 (0,3%) a tre trapianti.

Dalle cartelle cliniche relative al trapianto e alle visite ambulatoriali post-trapianto (almeno una l'anno dopo il primo anno dal trapianto) sono state raccolte le informazioni relative agli aspetti sociodemografici (sesso, data di nascita, luogo di nascita, luogo di residenza), alla storia clinica (inclusa la presenza di tumori prima del trapianto), alla diagnosi di tumori nel post-trapianto e allo stato vitale. I tumori della pelle non melanoma, le forme in situ e quelle pre-neoplastiche sono state escluse da questa analisi, mentre ai fini del calcolo del rischio neoplastico si è fatto riferimento soltanto alle prime diagnosi di tumore. Le diagnosi di tumore sono state classificate utilizzando l'International Classification of Diseases vers.10 (ICD-10).

### Analisi statistica

Il periodo a rischio di cancro (espresso in anni-persona, AP) è stato calcolato dal 30° giorno successivo alla data del trapianto fino alla data della diagnosi di tumore, a quella di decesso,

Caratteristica	N.	(%)
<b>centro</b>		
Niguarda 'Ca Granda (Milano)	1.443	68,1
Gemelli (Roma)	677	31,9
<b>secco</b>		
uomini	1.370	64,6
donne	750	35,4
<b>età al trapianto (anni)</b>		
<35	681	32,1
35-44	530	25,0
45-54	608	28,7
≥55	301	14,2
<b>anno del trapianto</b>		
1970-1982	220	10,4
1983-1989	427	20,1
1990-1996	533	25,1
1997-2006	940	44,3
<b>area di nascita</b>		
nord Italia	778	36,9
centro Italia	504	23,9
sud Italia	741	35,1
estero	88	4,2
<b>area di residenza</b>		
nord Italia	1.184	55,9
centro Italia	577	27,2
sud Italia	358	16,9
<b>stato donatore</b>		
cadavere	1.392	65,7
vivente	728	34,3
<b>follow-up</b>		
anni-persona	16.593,8	
mediana (range interquartile)	6,8 (2,7-11,6)	

Tabella 1. Caratteristiche principali di 2.120 pazienti sottoposti a trapianto di rene in Italia, 1970-2006.

Table 1. Main characteristics of 2,120 patients who underwent kidney transplant in Italy, 1970-2006.

di ultimo follow-up o alla data di fine dello studio (30.06.2006). Nei pazienti sottoposti a re-intervento di trapianto di rene, il periodo a rischio è stato considerato dal 30° giorno dal primo trapianto, mentre per i pazienti tornati alla dialisi dopo il fallimento del trapianto la data di rientro in dialisi è stata considerata come quella di ultimo follow-up.

La popolazione di riferimento per il confronto dell'incidenza dei tumori nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo era la popolazione italiana di pari età e sesso residente in aree coperte da registri tumori. Ai fini di tale confronto, è stato utilizzato il rapporto standardizzato di incidenza (Standardized Incidence Ratio, SIR),<sup>15</sup> ricavato dalla divisione del numero dei casi di tumori osservati per il numero di casi attesi. A loro volta, il numero di tumori attesi è stato ricavato moltiplicando la somma degli AP a rischio di cancro dei trapiantati per i tassi di incidenza sesso ed età-specifici provenienti dai registri tumori italiani riportati nelle pubblicazioni dell'International

Agency for Cancer Research (IARC) vol. VII e vol. VIII.<sup>16,17</sup> I tassi di incidenza riportati nel volume VII (riferiti al periodo 1988-1992) sono stati utilizzati quali tassi di riferimento per il periodo di incidenza 1970-1992, mentre quelli del volume VIII (1993-1997) dal 1993 in poi. Per i SIR sono stati calcolati gli intervalli di confidenza esatti al 95% (IC 95%) secondo la distribuzione di Poisson.<sup>15</sup> Le stime dei SIR e dei relativi intervalli di confidenza sono state effettuate per il totale dei pazienti considerati nello studio e distintamente per sesso, età e tipo di tumore. Sono stati anche calcolati i tassi attesi d'incidenza nella popolazione di riferimento, e in base a questi sono stati calcolati il rischio assoluto (RA, ovvero l'eccesso di incidenza di tumore dovuto al trapianto di rene), e la frazione attribuibile (FA).<sup>15</sup> I fattori di rischio associati all'insorgenza di cancro sono stati valutati tramite analisi multivariata (Incidence Rate Ratio, IRR) con un modello di regressione di Poisson. Gli IRR sono stati aggiustati per sesso, età alla diagnosi, area di nascita e di residenza (Nord, Centro e Sud Italia), anno di trapianto, durata del follow-up e status del donatore (cadavere o vivente). Le analisi statistiche sono state condotte con i software statistici SPSS for Windows ver. 15 (SPSS Inc) e STATA SE ver. 9.2 (StataCorp LP).

## Risultati

Le principali caratteristiche delle 2.120 persone sottoposte a trapianto di rene incluse in questa analisi sono illustrate in tabella 1. Il gruppo in studio presentava un'età mediana al trapianto di 42,4 anni, era costituito in larga parte da uomini (il 64,6%) e da residenti nel Nord (55,9%) e Centro (27,2%) Italia. Il tempo di follow-up sommava a 16.594 AP, con una mediana di osservazione pari a 6,8 anni (tabella 1).

121 persone (81 uomini e 40 donne, il 5,7% del totale) hanno sviluppato un tumore (729,2 casi/10<sup>5</sup>AP). La tabella 2 mostra la distribuzione dei tipi di tumore con almeno 3 casi osservati e il corrispondente SIR. I cinque tipi più frequenti sono risultati il sarcoma di Kaposi (27 casi), i linfomi non-Hodgkin (18 casi), il carcinoma del rene (11 casi), il carcinoma del polmone, del fegato e del colon (7, 6 e 5 casi rispettivamente). Le persone sottoposte a trapianto di rene mostravano un rischio complessivo di cancro che era circa il doppio (SIR 1,9; IC 95% 1,6-2,3) rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso, ed era sovrapponibile negli uomini e nelle donne. Rischi significativamente aumentati in entrambi i sessi sono stati osservati per il SK (SIR 82,4), i LNH (SIR 6,4), il carcinoma del rene (SIR 4,9), del corpo dell'utero (SIR 4,6) e del fegato (SIR 3,1).

L'andamento dei SIR per quattro raggruppamenti neoplastici – tutti i tumori (pannello 1A), il SK (pannello 1B), i tumori solidi (pannello 1C) e i LNH (pannello 1D) – sesso ed età è mostrato in figura 1. Il SIR per il SK sembrava più alto nelle donne (246) che negli uomini (69), mentre i SIR per tutti i tumori tendevano a diminuire con l'aumentare dell'età.

Complessivamente, la quota d'incidenza di tumori attribuibile alla terapia immunosoppressiva post-trapianto era pari a

Tipo di tumore o localizzazione (ICD-10)	OSS (M/F)		SIR (IC 95%)				
			tutti		uomini		donne
stomaco (C16)	3	(3/0)	0,9	(0,2-2,6)	1,1	(0,2-3,3)	NC
colon (C18)	5	(4/1)	1,0	(0,3-2,3)	1,1	(0,3-2,9)	0,6 (0,0-3,6)
fegato (C22)	6	(3/3)	3,1	(1,1-6,8)	1,8	(0,4-5,2)	12,6 (2,6-36,8)
polmone (C34)	7	(6/1)	0,8	(0,3-1,6)	0,7	(0,3-1,6)	1,1 (0,0-6,1)
melanoma (C43)	4	(3/1)	2,0	(0,5-5,0)	2,3	(0,5-6,8)	1,3 (0,0-7,3)
sarcoma di Kaposi (C46)	27	(21/6)	82,4	(54,3-119,9)	69,2	(42,9-105,8)	245,6 (90,1-534,5)
mammella, donne (C50)	7		0,8	(0,3-1,7)	-		0,8 (0,3-1,7)
utero, corpo (C54)	6		4,6	(1,7-10,0)	-		4,6 (1,7-10,0)
prostata (C61)	3		1,0	(0,2-3,0)	1,0	(0,2-3,0)	-
rene (C64)	11	(10/1)	4,9	(2,5-8,8)	5,6	(2,7-10,2)	2,3 (0,1-12,6)
vescica (C67)	4	(2/2)	0,9	(0,2-2,3)	0,5	(0,1-1,8)	4,5 (0,6-16,3)
tiroide (C73)	3	(2/1)	2,5	(0,5-7,3)	4,5	(0,6-16,3)	1,3 (0,0-7,3)
linfoma non Hodgkin (C82-85,C96)	18	(12/6)	6,4	(3,8-10,0)	6,0	(3,1-10,4)	7,3 (2,7-15,9)
tutti i tipi di tumore tranne pelle non-melanoma (C00-97 escluso C44)	121*	(81/40)	1,9	(1,6-2,3)	1,9	(1,5-2,4)	1,8 (1,3-2,5)

Sono elencati solo i tipi di tumore con almeno tre casi osservati.  
Only cancer cases with at least three observed cases are listed.  
NC: non calcolato per assenza di casi / NC: not computed  
\*Altri tumori: 2 labbro (C00); 1 tonsille (C09); 1 intestino tenue (C17); 2 pancreas (C25); 2 laringe (C32); 1 mesotelioma (C45); 2 utero cervice (C53); 2 ovaio (C56); 1 seminoma (C62); 1 mieloma (C90); 1 leucemia (C91-95); 1 non definito (C80,C97).

Tabella 2. Rapporto standardizzato di incidenza (SIR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per tipo di tumore e sesso. Italia, 1970-2006.

Table 2. Standardized incidence ratio (SIR) and 95% confidence intervals (CI) according to tumour type and sex. Italy, 1970-2006.

342 casi/10<sup>5</sup> AP (figura 2A), con notevoli variazioni legate al tipo di tumore e all'età. In particolare, i tassi di incidenza per il SK e i LNH erano in larga misura attribuibili al trapianto (rispettivamente figura 2B e figura 2D,) mentre per i tumori solidi l'incidenza attribuibile al trapianto era circa un quinto dell'incidenza globale (89,2 casi/10<sup>5</sup> su un totale di 442,1 casi/10<sup>5</sup>, figura 2C). La quota attribuibile diminuiva con l'età, soprattutto per tutti i tumori assieme e per i tumori solidi per i quali, dopo i 55 anni di età, la frazione attribuibile al trapianto era del 30,4% (438,5 casi/10<sup>5</sup> su un totale di 1.440,4 casi/10<sup>5</sup>, figura 2A) e del 7,3% (72,7 casi/10<sup>5</sup> su un totale di 1.002,7 casi/10<sup>5</sup>, figura 2C, rispettivamente). Al contrario, non si osservavano particolari variazioni nella frazione di SK o di LNH attribuibile al trapianto che era sempre maggiore del 98% e del 79% rispettivamente (figure 2B e 2D).

Il rischio di cancro aumentava sensibilmente con l'età per tutti i tipi, mentre le donne mostravano un rischio di SK ridotto, sebbene in modo non statisticamente significativo, rispetto agli uomini (tabella 3). Altre associazioni significative riguardavano lo stato del donatore, con una riduzione del 40% del rischio per tutti i tumori nelle persone che avevano ricevuto l'organo da donatore vivente, e l'area di nascita – i nati al Sud presentavano un eccesso di 3 volte di SK rispetto ai nati al Nord. Il rischio di cancro diminuiva di circa il 40% nelle persone trapiantate dopo il 1996, mentre per il SK, nessuno dei 39 casi è stato diagnosticato in pazienti sottoposti a trapianto prima del 1983, ovvero in epoca pre-ciclosporina. Inoltre, va notata una forte riduzione del rischio di SK dopo 18 mesi dal trapianto (tabella 3).

## Discussione

Il rischio di cancro in pazienti sottoposti a trapianto di rene viene studiato da molti anni nei Paesi industrializzati,<sup>18</sup> ma pochi lavori hanno investigato tale tematica nel Sud Europa, inclusa l'Italia.<sup>12-14,19</sup> L'interesse nello studiare casistiche italiane risiede nella differente distribuzione di vari fattori di rischio nella popolazione italiana rispetto a quanto si osserva in altri Paesi. Si pensi, a questo proposito, alla prevalenza dell'infezione da Herpes virus umano di tipo 8 (HHV-8), fattore necessario ma non sufficiente per lo sviluppo del SK; in alcune regioni del Sud Italia tocca il 30% negli anziani, mentre è intorno all'1% in Paesi occidentali dove sono stati condotti molti studi sui tumori post-trapianto.<sup>20</sup>

Quest'analisi ha aggiornato un'indagine iniziata nel 2003 raggiungendo, tramite una consistente estensione del follow-up, una maggiore precisione delle stime. Rispetto ai precedenti lavori, è stato ora possibile stimare la quota di incidenza dei tumori attribuibile al trapianto e i risultati di questa analisi possono meglio contribuire a stimare l'incidenza di tumori in trapiantati di rene in Italia e a definirne alcuni fattori di rischio. L'aumento globale di rischio di tumore riscontrato (1,9 volte) è leggermente inferiore a quello riportato da precedenti indagini in pazienti sottoposti a trapianto,<sup>7,10,11,21,22</sup> ma l'esclusione nella nostra analisi dei tumori della pelle non-melanoma spiega gran parte di questa differenza. Neoplasie largamente diffuse nella popolazione generale come il tumore della mammella nelle donne e della prostata negli uomini, risultano, in accordo con una recente meta-analisi,<sup>23</sup> non significativamente aumentate. Come mostrato in precedenti inda-

gini, anche i nostri risultati stimano un aumento di 6 volte del rischio di LNH e di 5 volte per il carcinoma renale.<sup>11,24</sup>

Questo studio, inoltre, ha rivelato che i pazienti sottoposti a trapianto renale in Italia hanno un significativo aumento del rischio di tumore del fegato di 3 volte, un eccesso di rischio non visto in precedenza. Tale aumento è spiegabile con l'alta prevalenza d'infezione da virus dell'epatite B e/o C in Italia (soprattutto nel Sud Italia),<sup>25</sup> e dall'alta prevalenza di infezione da parte di questi virus tra i pazienti sottoposti a dialisi.<sup>26</sup>

Il significativo aumento del rischio di sviluppo di SK (più di 80 volte), in particolare per le donne (245 volte), rappresenta una peculiarità degli studi condotti su pazienti trapiantati in Italia (e in generale nella area Mediterranea e del Medio Oriente) dove la prevalenza di infezione da HHV-8 nella popolazione generale è anche 20 volte maggiore di quanto si osserva in altri Paesi occidentali.<sup>20</sup> Il picco di rischio di SK nel primo periodo dopo il trapianto suggerisce che il suo sviluppo in pazienti sottoposti a trapianto di rene sia associato a una rapida riattivazione di una latente infezione da HHV-8.

All'interno della coorte, l'aumento di 3 volte del rischio di sviluppo di un SK nei pazienti nati al Sud (dove la prevalenza di infezione da HHV-8 raggiunge anche il 15-20% della popolazione) rispetto a quelli nati al Nord (indipendentemente tra l'altro dalla loro età, sesso e zona di residenza) avvalorava maggiormente la tesi per cui una veloce riattivazione di una pre-esistente infezione (verosimilmente acquisita in tenera età) sia alla base della alta prevalenza e veloce com-

parsa di tale tumore in questi pazienti.

Considerando l'analisi del rischio di cancro attribuibile al trapianto, è stato possibile mostrare che per tutti i tumori, l'aumento diminuisce sensibilmente con l'età, che il 99% dei casi di SK e l'85% dei casi di LNH sono attribuibili al trapianto e che la frazione di tumori solidi attribuibili al trapianto rappresenta una piccola parte dei casi osservati nei pazienti con più di 54 anni di età (7%). Ciò significa che, soprattutto in età più anziana, il rischio di tumore nei trapiantati di rene è quasi sovrapponibile a quello della popolazione generale se si esclude il SK, i LNH, il carcinoma renale e il tumore del fegato.

Alcune limitazioni del nostro studio devono essere tenute presenti. Per alcuni tumori, il numero esiguo di casi attesi non ha permesso di fornire accurate stime del SIR per la bassa potenza statistica. La mancanza d'informazioni dettagliate sul tipo di trattamento immunosoppressivo non ha permesso di verificare l'effetto dei diversi protocolli terapeutici sul rischio neoplastico. Tuttavia, è interessante notare che, almeno per quanto riguarda il SK, nessun caso è stato osservato prima del 1982, anno nel quale è stata introdotta la ciclosporina, evento che, grazie a una più specifica azione immunosoppressiva, ha segnato la storia della trapiantologia riducendo sensibilmente il rischio di rigetto. Un aspetto metodologico importante riguarda il computo del numero atteso di tumori, elemento essenziale per poter calcolare i SIR. A causa del lungo periodo di anni coperto da questa indagine, sono stati usati i tassi d'incidenza dai registri tumori italiani disponibili al momento dell'analisi, cioè

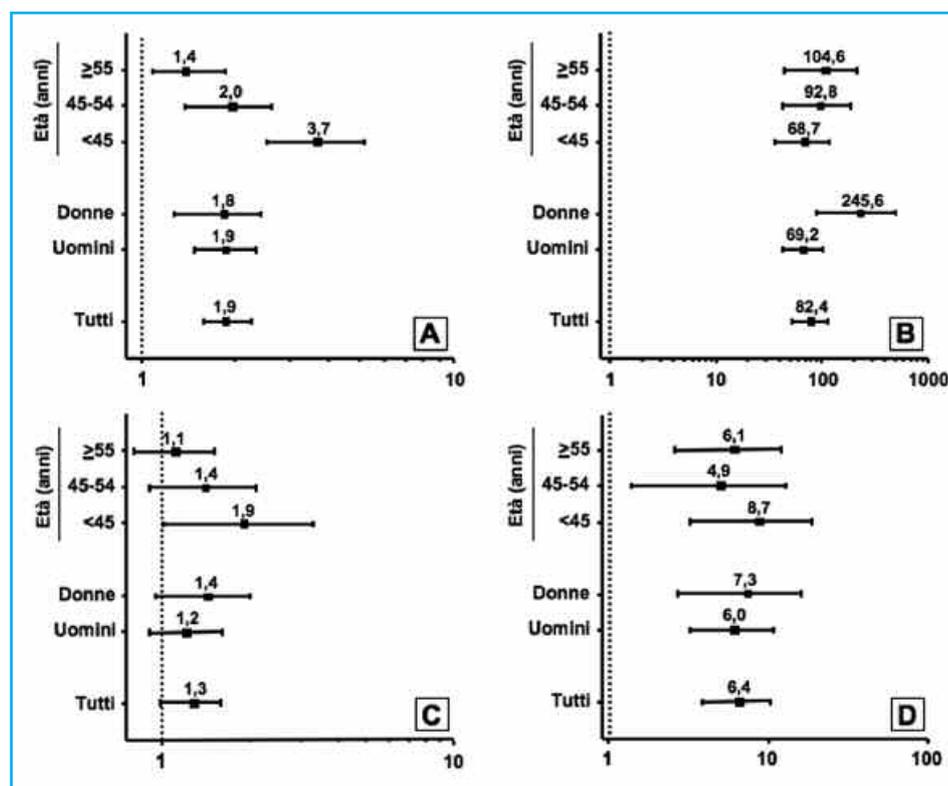


Figura 1. Rapporti standardizzati di incidenza (SIR) e relativi intervalli di confidenza al 95%, per tutti i tumori (pannello A), sarcoma di Kaposi (pannello B), tumori solidi (pannello C) e LNH (pannello D) in base all'età e al sesso.

Figure 1. Standardized incidence ratio (SIR) and 95% confidence interval for all cancers (panel A), Kaposi sarcoma (panel B), solid tumours (panel C) and NHL (panel D) according to age and sex.

Tabella 3. Rapporto tra tassi di incidenza (IRR) e loro intervalli di confidenza al 95% per potenziali fattori di rischio per tutti i tumori, sarcoma di kaposi o linfoma non-hodgkin. Italia, 1970-2006.

Table 3. Incidence rate ratios (IRR) and 95% confidence intervals for all cancers, kaposi sarcoma or non-hodgkin lymphoma. Italy, 1970-2006.

quelli relativi al periodo 1988-1992 per il 1970-1992 e quelli 1993-1997 per il periodo successivo fino al 2006. Sebbene tale approccio sia usato frequentemente,<sup>6,11,12</sup> va tuttavia notato che l'assunzione che i tassi siano costanti prima e dopo i periodi citati può non essere soddisfatta per tutti i tumori analizzati. Allo stesso modo, non si sono potute tenere in debita considerazione le differenze geografiche nell'incidenza dei tumori nella popolazione generale italiana per la scarsa copertura dei registri tumori di vaste aree, Sud Italia *in primis*.

Relativamente alla completezza del follow-up neoplastico, i pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono sottoposti a visite periodiche molto accurate da parte dei centri trapianto. Questo fatto riduce notevolmente il rischio che complicanze severe come i tumori possano non essere adeguatamente registrate. La mancanza d'informazioni su importanti fattori di rischio diversi dal tipo di immunosoppressione, quali il fumo di sigarette o la presenza di infezioni virali persistenti non ha permesso di poter analizzare in dettaglio l'aumento di alcuni specifici tipi di tumore. Inoltre, dal momento che nel post-trapianto (soprattutto nei primi anni) i pazienti vengono sottoposti a numerosi indagini di controllo (sicuramente più di quanto non faccia il resto della popolazione), la probabilità di diagnosticare un tumore è sicuramente aumentata di per sé. È anche vero, però, che lo screening neoplastico pre-trapianto e gli accertamenti post-trapianto più accurati comportano una maggior frequenza di diagnosi di forme pre-neoplastiche, quali lesioni genitali da papilloma virus umano, polipi pre-maligni del cavo digerente, noduli sospetti della mammella o della tiroide. Nei trapiantati, questi tipi di lesioni vengono cercate con particolare accuratezza perché, se non opportunamente trattate, degenerano più rapidamente in tumori rispetto alla popolazione generale.<sup>27</sup>

	Tutti		SK		LNH	
	IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%
<b> Sesso </b>						
uomini	1		1		1	
donne	0,9	0,6-1,3	0,5	0,2-1,2	0,9	0,3-2,3
<b> Età (anni) </b>						
<45	1		1		1	
45-54	2,1	1,3-3,5	1,6	0,6-4,0	1,0	0,3-3,5
>55	4,3	2,7-7,0	2,7	0,9-7,9	2,3	0,8-7,0
<b> stato del donatore </b>						
cadavere	1		1		1	
vivente	0,6	0,3-1,0	1,3	0,5-3,5	1,2	0,3-4,6
<b> zona di nascita </b>						
nord italia	1		1		1	
centro italia	1,1	0,5-2,5	1,8	0,3-11,6	1,2	0,2-8,8
sud italia	1,4	0,9-2,3	3,0	1,0-9,4	2,3	0,7-7,1
<b> zona di residenza </b>						
nord italia	1		1		1	
centro italia	1,4	0,6-3,0	0,9	0,2-4,7	0,9	0,1-6,2
sud italia	1,0	0,5-2,0	1,2	0,4-3,9	0,2	0,0-2,1
<b> anno del trapianto </b>						
1970-1982	0,9	0,5-1,7	NC		0,3	0,0-2,2
1983-1989	1,1	0,7-1,8	2,7	1,0-7,4	0,5	0,2-1,7
1990-1996	1		1		1	
1997-	0,6	0,4-1,1	0,8	0,2-2,4	0,6	0,2-1,9
<b> anni dal trapianto </b>						
<1,5 anni	1		1		1	
1,5-9 anni	0,5	0,3-0,8	0,1	0,1-0,3	0,3	0,2-2,3
>10 anni	0,5	0,3-0,9	0,1	0,0-0,3	0,6	0,2-2,2

\*IRR aggiustato per tutte le variabili in tabella  
 \*IRR adjusted for all variables listed in the table  
 NC: non calcolato per assenza di casi / NC: not computed

In conclusione, i nostri risultati in pazienti sottoposti a trapianto renale nel Nord o Centro Italia forniscono ulteriori elementi a favore di una forte associazione tra immunodepressione e cancro, soprattutto per tumori legati a infezioni virali. In particolare, il notevole aumento nell'incidenza del SK conferma la necessità dell'adozione di protocolli di screening pre-trapianto per HHV-8, pratica attualmente poco diffusa in Italia.<sup>28</sup>

**Conflitti di interesse:** nessuno

**Finanziamenti:** il presente studio è stato finanziato dal programma di ricerca nazionale sull'AIDS, grant n. 20D.13 Istituto superiore di sanità; dal Progetto di ricerca finalizzata 2002 RF 02.139 Ministero della sanità; dal Programma di ricerca corrente dell'INMI «L. Spallanzani» IRCCS; e dalla Lega italiana per la lotta ai tumori.

## Bibliografia

1. <http://www.trapianti.ministerosalute.it/>
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patient on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipient of first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725-30.
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2601-14.
4. Howard RJ, Patton PR, Reed AI et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73(12): 1923-28.

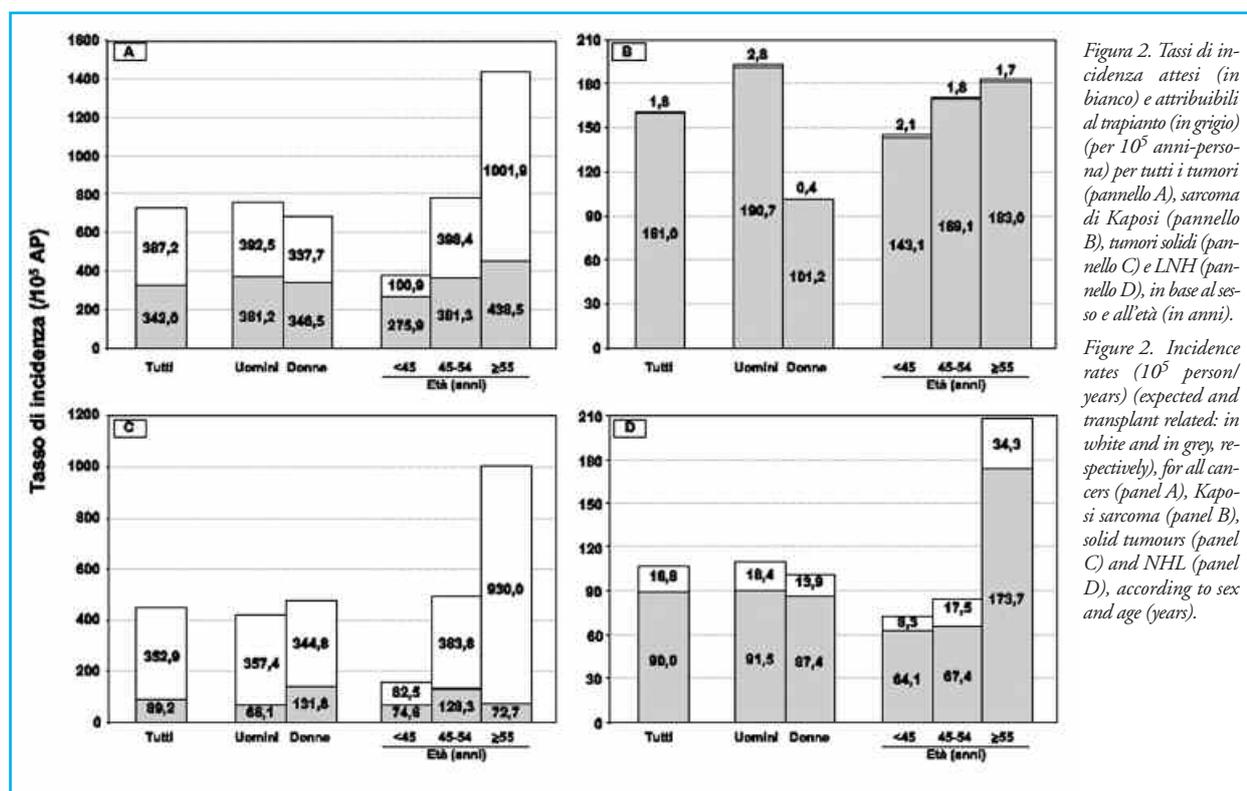


Figura 2. Tassi di incidenza attesi (in bianco) e attribuibili al trapianto (in grigio) (per  $10^5$  anni-persone) per tutti i tumori (pannello A), sarcoma di Kaposi (pannello B), tumori solidi (pannello C) e LNHL (pannello D), in base al sesso e all'età (in anni).

Figure 2. Incidence rates ( $10^5$  person-years) (expected and transplant related: in white and in grey, respectively), for all cancers (panel A), Kaposi sarcoma (panel B), solid tumours (panel C) and NHL (panel D), according to sex and age (years).

- Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77(12): 1777-82.
- Pedotti P, Poli F, Longhi E et al. Epidemiologic study on the origin of cancer after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77(3): 426-28.
- Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4(1): 87-93.
- Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7(4): 941-48.
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7(9): 2140-51.
- Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997; 71(4): 517-20.
- Adami J, Gabel H, Lindelof B et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89(7): 1221-27.
- Serraino D, Piselli P, Angeletti C et al. Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. *Br J Cancer* 2005; 92(3): 572-75.
- Pedotti P, Cardillo M, Rossini G et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003; 76(100): 1448-51.
- Serraino D, Angeletti C, Carrieri MP et al. Kaposi's sarcoma in transplant and HIV-infected patients: an epidemiologic study in Italy and France. *Transplantation* 2005; 80(12): 1699-704.
- Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII, IARC Scientific Publications No. 143, Lyon, IARC Press, 1997.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII, IARC Scientific Publications No. 155, Lyon, IARC Press, 2002.
- Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979; 2: 1461-66.
- Herrero JL, Lorenzo M, Quiroga J et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transplantation* 2005; 11(1): 89-97.
- Dukers NHTM, Rezza G. Human Herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS* 2003; 17(12): 1717-30.
- Feng S, Buell JF, Chari RS, Di Maio JM, Manto DW. Tumors and transplantation: the 2003 third annual ASTS state-of-the-art winter symposium. *Am J Transplant* 2003; 3(12): 1481-87.
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296(23): 2823-31.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9581): 59-67.
- Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplant. *Lancet* 2000; 355(9218): 1886-87.
- Fusco M, Girardi E, Piselli P et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(6): 847-53.
- Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among dialysis patients. The Italian Multicentric Study on Nosocomial and Occupational Risk of Blood-Borne Infections in Dialysis. *Nephron* 1993; 64(4): 636-39.
- Penn I. Post-transplant malignancy. The role of immunosuppression. *Drug Safety* 2000; 23(2): 101-13.
- Serraino D, Piselli P, Scuderi M et al. Screening for Human Herpesvirus 8 antibodies in Italian organ transplant centers. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1): 203-05.