



GRUPPO DI STUDIO TUMORI DELLA CUTE

INDICAZIONI PER IL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI TRAPIANTATI ED IMMUNOCOMPROMESSI

A cura di:

Enrico Colombo

**Il documento è stato valutato e validato da tutto il gruppo di studio sui tumori della cute
così composto:**

Cesare Barbera, Michele Bertero, Fabrizio Carnevale, Enrico Colombo, Alessandra Farnetti, Massimo Gattoni, Angela Giacalone, Elena Francesca Giacone, Stefano Guzzetti, Marino Landra, Giuseppe Macripò, Maurizio Norat, Marcella Ocelli, Cinzia Pala, Carlo Palenzona, Alberto Pisacane, Paolo Pochettino, Pietro Quaglino, David Rondonotti, Gianluca Rossotto, Luigi Santoro, Maria Scatolini, Rebecca Senetta, Maria Tessa, Tiziana Venesio, Alessandro Zaccagna.

L'incidenza dei tumori cutanei (Non Melanoma Skin Cancer) registra un costante aumento dovuto a fattori genetici, al progressivo allungamento della vita, all'esposizione solare intensa, immunodepressione, infezione da virus potenzialmente oncogeni (β -HPV).

Tra questi l'immunodepressione e l'esposizione ai raggi UV risultano essere i fattori di rischio più importanti.

I pazienti trapiantati ed immunocompromessi in senso lato rappresentano pertanto una categoria di rischio per le neoplasie cutanee. Infatti i dati esistenti in letteratura sottolineano che i tumori cutanei colpiscono il 44% dei soggetti sottoposti a trapianto d'organo solido; con un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma squamocellulare pari a 65 volte rispetto alla popolazione generale, di 10 volte per l'epitelioma basocellulare e di 3,4 volte per il melanoma. Si stima che complessivamente tali individui hanno un rischio pari a 100 volte maggiore di sviluppare un tumore cutaneo di tipo Non Melanoma rispetto alla popolazione generale. Tali fattori di rischio sono direttamente proporzionali alla durata ed entità dell'immunosoppressione, all'età (avanzata) al momento del trapianto, al tipo di organo trapiantato (cuore>rene>fegato), nonché all'attuale e passata esposizione solare (scottature, fototipo chiaro).

Inoltre appare ormai chiaro che le neoplasie cutanee che si sviluppano nel soggetto trapiantato ed immunocompromesso, hanno spesso un comportamento maggiormente aggressivo, con maggiore tendenza alla recidiva locale ed alla metastatizzazione precoce.

Oltre ai dati relativi ai tumori cutanei più comuni, vanno ricordate neoplasie quali il Sarcoma di Kaposi ed il Merckeloma, la cui incidenza aumenta notevolmente negli immunodepressi, ad evoluzione peraltro spesso fatale¹.

L'aumentato rischio di sviluppare tali neoplasie, la loro gravità, nonché la necessità di diagnosi precoce e di terapie personalizzate, sottolineano la necessità di creare un Setting appropriato per questa categoria di pazienti².

Nell'ambito degli individui sottoposti a trapianto d'organo, è necessario attuare un programma di follow-up dermatologico mirato (ad intervalli regolari e differenti a seconda della presenza di fattori di rischio) e, in caso di riscontro dell'esistenza di neoplasie cutanee, provvedere a terapie mirate e spesso anche alla riduzione/sostituzione della terapia immunosoppressiva. E' chiaro che tali necessità richiedono la stretta collaborazione fra le varie figure di Specialisti coinvolte (Trapiantologo, Dermatologo, Oncologo, Radioterapista)³. Lo screening dermatologico del paziente trapiantato infatti è stato dimostrato in grado di ridurre il rischio di sviluppo di neoplasia cutanea e di migliorare la qualità di vita nel post-trapianto⁴.

Inoltre vanno considerati i pazienti in emodialisi (spesso sottoposti a terapia immunodepressiva per il trattamento della malattia di base), affetti da malattia oncoematologica e da immunodepressione primitiva e secondaria, spesso assimilabili ai trapiantati per quanto riguarda il rischio neoplastico. E' peraltro evidente che tali categorie di soggetti sono in costante aumento e ciò determina un conseguente incremento dei tumori cutanei. Innanzitutto è necessario sottolineare l'importanza dell'educazione sanitaria mirata alla prevenzione primaria e secondaria di tumori cutanei e altre patologie di interesse dermatologico in questa categoria di individui, attraverso azioni di counseling volti a promuovere l'auto-screenin periodico della propria cute ed il pronto ricorso all'operatore sanitario in caso di dubbio.

E' inoltre ben chiara la necessità di programmi di follow-up destinati a questa categoria di individui; peraltro sarebbe auspicabile la presenza di Linee Guida condivise ed omogenee a livello internazionale, non solo in ambito di monitoraggio post-trapianto, ma anche nel periodo immediatamente precedente (dialisi, screening pre-trapianto) e comunque nel soggetto immunodepresso. Infatti, è doveroso ricordare il progressivo incremento numerico dei trapianti, oltre che l'aumentata sopravvivenza dei pazienti sottoposti a tale procedura, con la conseguente necessità di ricorso a trapianti successivi durante la vita del soggetto. Ciò sottolinea il ruolo del Dermatologo nella valutazione del rischio di comparsa o recidiva di tumori cutanei in caso di nuovo trapianto, rendendolo parte integrante del Collegio di Specialisti coinvolti nel processo di idoneità del paziente al ri-trapianto.

Una volta instaurato un Setting ambulatoriale dedicato al follow-up, diagnosi e cura delle manifestazioni dermatologiche del soggetto trapiantato (realtà di tipo ambulatoriale che permetta la pronta identificazione e risoluzione delle problematiche cutanee), è necessario stabilire gli intervalli di tempo ottimali da far intercorrere fra le visite. Tale periodo sarà modulato fondamentalmente in base alla storia clinica del paziente. Non sono finora disponibili Linee Guida universalmente accettate, si riportano di seguito le Linee Guida americane, nonché quelle recentemente pubblicate dalla Società Svizzera di dermatologia e Venereologia:

Guidelines for Recommended Follow-Up Intervals by Risk Factor		Guidelines for Recommended Follow-Up Intervals by Risk Factor	
Risk Factor	Follow-Up	Risk Factor	Follow-Up
Only risk factor is immunosuppression	Every 12-24 mo	Only risk factor is immunosuppression	Every 12-24 mo
AKs or history of cutaneous carcinogenesis, ie, AKs or warts	Every 3-6 mo	AKs or history of cutaneous carcinogenesis, ie, AKs or warts	Every 3-6 mo
MSC or history of cutaneous carcinogenesis, ie, 5-10 NMSCs/yr	Every 3-6 mo	MSC or history of cutaneous carcinogenesis, ie, 5-10 NMSCs/yr	Every 3-6 mo
High-risk SCC or melanoma	Every 3-6 mo	High-risk SCC or melanoma	Every 3-6 mo
Metastatic SCC or melanoma	Every 3-6 mo	Metastatic SCC or melanoma	Every 3-6 mo

AK: actinic keratosis; NMSC: non-melanocytic skin cancer; SCC: squamous cell carcinoma; MSC: melanocytic skin cancer.

From: Singh MK e Brewer JD. Current approaches to skin cancer management in organ transplant recipients. Semin Cutan Med Surg 2011;30:35-47.

examination.	Interval (number of months)	examination.	Interval (number of months)
skin	12-24	skin	12-24
AKs or history of cutaneous carcinogenesis	3-6	AKs or history of cutaneous carcinogenesis	3-6
MSC or history of cutaneous carcinogenesis	3-6	MSC or history of cutaneous carcinogenesis	3-6
High-risk SCC or melanoma	3-6	High-risk SCC or melanoma	3-6
Metastatic SCC or melanoma	3-6	Metastatic SCC or melanoma	3-6

AK: actinic keratosis; NMSC: non-melanocytic skin cancer; SCC: squamous cell carcinoma; MSC: melanocytic skin cancer.

From: Shafaeddin-Schreve B et al. Skin care in solid organ transplant recipients: risk-adjusted follow-up. Expert Rev Dermatol 2012;7(3):227-33.

Si noti come nelle prime venga posta maggior attenzione ai fattori di rischio quali esposizione solare ed al fototipo, nonché alla comparsa di lesioni verrucose diffuse, segno di frequente riscontro nel paziente sottoposto a lungo periodo di immunodepressione.

In linea generale, le opzioni terapeutiche per il trattamento delle lesioni cutanee non si discostano da quanto in atto per la popolazione generale, ma viene sottolineata la necessità di raggiungere la completa radicalizzazione delle neoplasie (in particolare del carcinoma squamocellulare) e di attuare una terapia specifica contro le cheratosi attiniche ed il cosiddetto “field cancerization”.

Si riporta di seguito la tabella riassuntiva delle raccomandazioni per il trattamento di tali patologie nel paziente trapiantato:



From: Shafaeddin-Schreve B et al. Skin care in solid organ transplant recipients: risk-adjusted follow-up. Expert Rev Dermatol 2012;7(3):227-33.

Nell'ambito del carcinoma squamocellulare vanno ricordate le forme maggiormente aggressive, quali le lesioni interessanti il vermiciglio, il padiglione auricolare e/o con presenza di invasione perineurale, per le quali il trattamento ed il monitoraggio vanno intensificati. Si sottolinea anche l'importanza e l'efficacia del trattamento con retinoidi orali nelle forme aggressive, nonché nella prevenzione della comparsa di tumori multipli. Essa va attuata al

minimo dosaggio possibile, in modo da minimizzare gli effetti collaterali, è mantenuta per lungo periodo, dietro periodico monitoraggio.

Infine va menzionato il controllo del trattamento immunosoppressivo, con eventuale riduzione da triplice a duplice terapia, nonché con switch agli inibitori di mTor (everolimus, sirolimus), in accordo con lo specialista Trapiantologo.

Bibliografia

1. Singh MK e Brewer JD. Current approaches to skin cancer management in organ transplant recipients. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:35-47.
2. Christenson LJ et al. Specialty Clinics for the dermatologic care of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;30(4Pt2):598-603.
3. Shafaeddin-Schreve B et al. Skin care in solid organ transplant recipients: risk-adjusted follow-up. *Expert Rev Dermatol* 2012;7(3):227-33.
4. O'Reilly F et al. Baseline quality of life and anxiety in solid organ transplant recipients: a pilot study. *Dermatol Surg* 2006;32(12):1480-5.