

Gestione del paziente trapiantato di rene con tumore

Aggiornamento dalla 1^a Consensus Conference multidisciplinare

Jacopo Romagnoli^{1,2}, Luca Tagliaferri³, Anna Acampora⁴, Valentina Bianchi¹, Viola D'Ambrosio^{2,5}, Andrea D'Aviero³, Ilaria Esposito⁶, Stefan Hohaus^{7,8}, Roberto Iezzi^{9,10}, Valentina Lancellotta³, Elena Maiolo⁸, Brigida A. Maiorano^{2,11}, Filippo Paoletti¹², Ketty Peris^{6,13}, Alessandro Posa¹⁰, Francesco Preziosi⁸, Ernesto Rossi¹⁴, Giuseppe Scaletta¹⁵, Giovanni Schinzari^{2,14}, Gionata Spagnoletti¹⁶, Alessandro Tanzilli⁸, Giovanni Scambia^{4,15}, Giampaolo Tortora^{2,14}, Vincenzo Valentini^{3,8}, Umberto Maggiore^{17,18#}, Giuseppe Grandaliano^{2,5#}, e il Consensus Conference Expert Panel*

1. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Trapianti di Rene, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma; 2. Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; 3. Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, UOC Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; 4. Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; 5. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UOC Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; 6. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UOC di Dermatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; 7. Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, UOC Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; 8. Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; 9. Sezione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; 10. Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, UOC di Radiologia diagnostica e interventistica generale, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; 11. Unità di Oncologia, Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG); 12. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; 13. Università Cattolica del Sacro Cuore, Dermatologia, Roma; 14. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UOC Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; 15. Dipartimento della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, UOC Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; 16. Dipartimento di Chirurgie Specialistiche, Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica e dei Trapianti di Fegato e Rene, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma; 17. Dipartimento di Medicina generale e specialistica, UO Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma; 18. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma; #Umberto Maggiore e Giuseppe Grandaliano hanno ugualmente contribuito come "senior authors".

Pervenuto il 25 gennaio 2022.

Riassunto. I tumori sono la seconda causa più frequente di mortalità e morbilità nei riceventi un trapianto di rene (KTRs). L'immunosoppressione può condizionare l'efficacia del trattamento del tumore e le sue modifiche possono ristabilire la risposta immunitaria antineoplastica migliorando la prognosi oncologica. Tuttavia, sia i pazienti che i medici sono in genere riluttanti a modificare l'immunosoppressione nel timore di un rigetto o di una potenziale perdita del graft. Data la mancanza di valide evidenze su come gestire la terapia immunosoppressiva nei KTRs con tumore nel contesto di immunoterapia, chemioterapia, radioterapia e trattamenti loco-regionali, è stata organizzata una Consensus Conference internazionale sotto l'egida della European Society of Organ Transplantation (ESOT) e della Società Italiana dei Trapianti d'Organo (SITO). La conferenza ha coinvolto un gruppo multidisciplinare di esperti europei in area trapianti. La metodologia si è basata su a) formulazione di 12 quesiti specifici basati sulla metodologia PICO, b) revisione sistematica della letteratura e riassunto per gli esperti per ciascuna domanda, c) la celebrazione di una conferenza della durata di 2 giorni e la discussione e raccolta dei consensi degli esperti. I consensi finali degli esperti sono stati raccolti mediante procedura di televoto e definiti secondo il criterio di maggioranza. Quattordici statement sono stati elaborati e votati, un consenso *forte*

è stato raggiunto in 10/14 statement, *moderato* in 2/14, un disaccordo *moderato* in 1/14 e una condizione di *incertezza* in 1/14. Il consenso raggiunto sugli statement fornisce una valida guida per il medico che deve gestire pazienti KTRs con tumore e indica gli aspetti chiave su cui focalizzare la ricerca futura in questo ambito clinico in continua espansione e rinnovamento.

Parole chiave: trapianto di rene, tumore, consensus conference multidisciplinare, medicina personalizzata.

Management of cancer in kidney transplant recipients: update from the 1st multidisciplinary Consensus Conference

Summary. Cancer is the second most common cause of mortality and morbidity in Kidney Transplant Recipients (KTRs). Immunosuppression can influence the efficacy of cancer treatment and modification of the immunosuppressive regimen may restore anti-neoplastic immune responses improving oncologic prognosis. However, patients and transplant physicians are usually reluctant to modify immunosuppression, fearing rejection and potential graft loss. Due to the lack of extensive and recognised data supporting how to manage the immunosuppressive therapy in KTRs, in the context of immunotherapy, che-

Abbreviazioni. CC: consensus conference; CNI: calcineurin inhibitors; CTV: clinical target volume; EBRT: external beam radiotherapy; EP: expert panel; IRCCS: Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico; IRT: interventional radiotherapy; IST: immunosuppressive therapy; KTRs: kidney transplant recipients; mTORi: mammalian target of rapamycin inhibitors; NMSC: non-melanoma skin cancer; OC: organizing committee; PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder; RT: radiation therapy; SBRT: stereo body radiotherapy; SC: scientific committee; WG(s): work group(s).

motherapy, radiotherapy and loco-regional treatments, a Consensus Conference was organised under the auspices of the European Society of Organ Transplantation and the Italian Society of Organ Transplantation. The conference involved a multidisciplinary group of transplant experts in the field across Europe. The overall process included a) the formulation of 12 specific questions based on the PICO methodology, b) systematic literature review and summary for experts for each question, c) a two-day conference celebration and the collection of experts' agreements. The final experts' agreement was collected with a televoting procedure and defined according to the majority criterion. A total of 14 statements were finally elaborated and voted. Strong agreement was found for ten statements, moderate agreement for two, moderate disagreement for one and uncertainty for the last one. The consensus statements provide guidance to transplant physicians caring for kidney transplant recipients with cancer and indicate key aspects that need to be addressed by future clinical research. **Key words:** kidney transplant, cancer, multidisciplinary consensus, personalised medicine.

Introduzione

I tumori sono la seconda causa più comune di mortalità e morbilità nei riceventi un trapianto di rene (KTRs)¹ dopo le malattie cardiovascolari. Rispetto alla popolazione generale, i KTRs hanno un rischio due volte maggiore di sviluppare un tumore o di morire, questo si applica a diversi tipi di tumore inclusi linfoma non-Hodgkin, tumore della cervice uterina, sarcoma di Kaposi e tumori della cute non-melanomi²⁻⁵. L'aumento del rischio di tumori de novo e recidivi è multifattoriale e attribuito a virus, immunosoppressione e alterata risposta immunitaria delle cellule T¹. Tra i diversi tipi di cancro il rischio maggiore si osserva per cancro del labbro, sarcoma di Kaposi, tumori della cute non-melanomi (NMSC), malattia linfoproliferativa (PTLD), tumori del tratto urogenitale¹. Ancora oggi mancano linee-guida per la gestione dei KTRs che sviluppano un tumore dopo il trapianto, mentre i trattamenti convenzionali includono la chemioterapia, la radioterapia (RT) e la modifica della terapia immunosoppressiva (IST). La mancanza di punti di riferimento si è tradotta in una pletora di approcci derivanti da linee-guida concepite per la popolazione generale, personalizzate di volta in volta in base a fattori di rischio individuali quali rigetto, funzione renale, aspettativa di vita e comorbilità. L'interesse crescente nella gestione del KTR con neoplasia è evidente dal numero di studi originali pubblicati negli ultimi 10 anni, circa 300, e dal trend in continua crescita. Non esistono strumenti speciali per combattere il cancro nei KTRs, ma c'è un punto dove è possibile agire: la IST. I farmaci immunosoppressori possono infatti condizionare l'efficacia del trattamento antine-

oplastico e ridurne la tolleranza da parte del paziente⁶. La modifica del regime immunosoppressivo dopo la diagnosi di neoplasia ha la funzione di ripristinare la risposta immune antitumorale, al fine di migliorare la prognosi oncologica. In effetti, sono stati riportati casi di regressione della neoplasia dopo sospensione della IST, riduzione della dose o cambio di classe terapeutica⁷⁻⁹. La maggiore difficoltà nasce dal fatto che i KTRs sono generalmente contrari a modificare o sospendere l'IST; è frequente la richiesta da parte loro di non modificare in alcun modo la terapia, la paura di tornare in dialisi è infatti più grande di quella di morire a causa del tumore. Persino i trapiantologi si trovano spesso a disagio nel sospendere l'IST in situazioni del genere. Peraltro, anche nei casi in cui il paziente è consenziente, non è chiaro come modificare in regime di sicurezza l'IST nel contesto di un trattamento chemioterapico, radioterapico o loco-regionale. Checkpoint-inhibitors, terapie ormonali, farmaci anti-angiogenici, chemioterapie a base di platino, sono le comuni opzioni per il trattamento della maggior parte dei tumori solidi, ciò nonostante, la sicurezza di questi farmaci nei KTRs non è stata ancora ben definita, i rischi maggiori rimangono il rigetto del graft, la nefrotossicità e la mielotossicità. Le evidenze sono tuttora scarse anche sull'utilizzo della radioterapia nei KTRs con tumore; ad es. nell'ambito dei tumori del rene trapiantato, non è chiaro quale sia, tra le varie tecniche ablative disponibili quella che garantisce il miglior trattamento loco-regionale in alternativa alla chirurgia nephron-sparing, attualmente la modalità preferita¹⁰. Sotto l'egida della European Society of Organ Transplantation (ESOT) e della Società Italiana dei Trapianti d'Organo (SITO) è stata organizzata una Consensus Conference internazionale che ha coinvolto un gruppo multidisciplinare di esperti europei di area trapianti. Scopo di questa conferenza è stato quello di definire dei punti di riferimento per guidare il trapiantologo nel processo decisionale ai fini di ottimizzare la gestione del KTR con tumore.

Metodi

La Consensus Conference (CC), promossa dalla "Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma", è stata organizzata basandosi sulle relative linee-guida pubblicate dall'Istituto Superiore di Sanità¹¹. Sono state formulate 12 domande specifiche (tabella I) in base alla review della letteratura secondo la metodologia PICO. Per ciascuna domanda è stata definita una metodologia dettagliata che includeva una review sistematica della letteratura, la produzione di un riassunto della letteratura per gli esperti e la raccolta dei pareri degli esperti. Una CC di due giorni è stata infine tenuta il 30 e 31 gennaio 2020 con lo scopo di cercare

Tabella I. Quesiti discussi durante la Consensus Conference.

N	Questions	Session
1.	Does maintaining as opposed to withdrawing or reducing calcineurin inhibitors in kidney transplant recipients with non-metastatic, non-skin cancer undergoing chemotherapy worsen patient or graft survival?	"Immunosuppressive Therapy and Immunotherapy"
2.	Does maintaining as opposed to withdrawing calcineurin inhibitors in kidney transplant recipients with PTLD, undergoing first-line chemotherapy worsen patient or graft survival?	
3.	Does the switch from calcineurin inhibitors to mTOR-inhibitors improve patient or graft survival of kidney transplant recipients with metastatic non-skin cancer undergoing chemotherapy?	
12.	Should immunosuppression be stopped or modified before oncological surgery in the kidney transplant recipient?	
4.	Does the use of checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients with metastatic skin and non-skin cancer have a negative impact on patient or graft survival?	"Systemic Therapy"
6.	Can anti-angiogenic drugs be safely used in kidney transplant recipients with cancer?	
7.	Can hormone therapy be safely used in kidney transplant recipients with cancer?	
8.	Can platinum salts be safely used in kidney transplant recipients with cancer?	
5.	Does withdrawing antimetabolites and/or CNI inhibitors and/or mTOR-inhibitors as opposed to continuing maintenance immunosuppression improve patient survival in kidney transplant recipients with cancer undergoing radiotherapy?	"Integrated Therapy"
9.	Should a kidney transplant patient with cancer avoid standard radiotherapy technique (EBRT, BT, SBRT, protons), dose and volume in order to preserve the transplanted kidney?	
10.	In case of renal cancer of the transplanted kidney, is focal treatment (thermoablation, radiofrequency, brachytherapy, electrochemotherapy, cryoablation, stereobody radiotherapy, protons) indicated as the standard treatment as opposed to graft nephrectomy?	
11.	In case of focal treatment, is percutaneous approach (thermoablation, radiofrequency, brachytherapy, electrochemotherapy, cryoablation) indicated as the standard treatment as opposed to external beam radiotherapy (stereobody radiotherapy, protons)?	

un consenso su ciascun specifico argomento e formulare uno o più statement finali. La procedura di voto si è svolta in due tempi: un voto preliminare è stato registrato "in presenza", usando una piattaforma web (mentimeter.com), presentato all'uditorio e discusso; una seconda votazione è stata effettuata "in remoto" (surveymonkey.com). Ai membri del EP è stato chiesto di esprimere il voto secondo una scala da 1 a 10 dove 0 corrisponde a disaccordo totale e 10 ad accordo totale. L'accordo finale è stato definito secondo il criterio di maggioranza e categorizzato come forte (>75%) o moderato (51% - 74%).

Risultati

Partendo dai 12 quesiti originari sono stati elaborati e votati 14 statement finali (tabella II). Le domande sottoposte a discussione sono state divise in 3 sessioni.

Gli statement finali, risultati del voto dell'EP e i consensi finali sono descritti nelle sezioni seguenti e riportati in tabella II.

Terapia immunosoppressiva e immunoterapia

Statement 1. Il passaggio da inibitori della calcineurina (CNI) a inibitori di mTOR (mTORi) migliora la sopravvivenza del paziente o del graft nei KTRs con cancro non cutaneo metastatico non sottoposti a chemioterapia.

Il trial CONVERT¹² ha dimostrato la bassa percentuale di neoplasie maligne a 12 e 24 mesi nei KTRs convertiti a sirolimus rispetto a quelli mantenuti in CNI. In modo analogo, in una revisione sistematica¹³ che valutava l'effetto del sirolimus sullo sviluppo di neoplasie maligne e sopravvivenza dopo trapianto di rene, l'impiego del sirolimus si associava ad una ri-

Tabella II. Statement finali e livello di consenso.

Statements	Voting experts assigned			Agreement
	≥7	4-6	≤3	
<i>“Immunosuppressive Therapy and Immunotherapy”</i>				
Statement 1. Switching from calcineurin inhibitors to mTOR-inhibitors improves patient or graft survival of kidney transplant recipients with metastatic non-skin cancer undergoing chemotherapy.	38,1%	42,9%	19%	Uncertainty
Statement 2. Maintaining at reduced dose as opposed to withdrawing calcineurin inhibitors in kidney transplant recipients with PTLD, undergoing first-line chemotherapy improves patient or graft survival.	61,9%	38,1%	0%	Moderate Agreement
Statement 3. The choice of maintaining as opposed to withdrawing/reducing calcineurin inhibitors in kidney transplant recipients with non-metastatic, non-skin cancer undergoing chemotherapy should be based on a balance between the risk of tumour progression and the risk of rejection.	90,5%	9,5%	0%	Strong Agreement
Statement 12. Immunosuppression could be stopped or modified before oncological surgery in selected kidney transplant recipient.	85,7%	14,3%	0%	Strong Agreement
Statement 12.1 In kidney transplant recipients undergoing oncological surgery mTOR inhibitors should be administered after surgery rather than before.	84,2%	15,8%	0%	Strong Agreement
<i>“Systemic Therapy”</i>				
Statement 4. The use of checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients with metastatic skin and non-skin cancer has a negative impact on graft survival by increasing the risk of rejection.	85,7%	14,3%	0%	Strong Agreement
Statement 6. Anti-angiogenic drugs can be safely used in kidney transplant recipients with cancer.	81%	9,5%	9,5%	Strong Agreement
Statement 7. Hormone therapy can be safely used in kidney transplant recipients with cancer.	95%	5%	0%	Strong Agreement
Statement 8. Platinum salts may be used in kidney transplant recipients with cancer based on the efficacy and toxicity profile.	76,2%	19%	4,8%	Strong Agreement
<i>“Integrated Therapy”</i>				
Statement 5. Withdrawing antimetabolites and/or CNi inhibitors and/or mTOR-inhibitors, as opposed to continuing maintenance immunosuppression, improves patient survival in kidney transplant recipients with cancer during standard radiotherapy.	23,8%	14,3%	61,9%	Moderate disagreement
Statement 5.1. Withdrawing selective immunosuppressive drugs, in kidney transplant recipients with prostate cancer during standard radiotherapy can be considered on an individual basis.	81%	14,3%	4,8%	Strong Agreement
Statement 9. Kidney transplant patients with cancer should avoid standard radiotherapy technique (EBRT, BT, SBRT, protons), dose on normal tissues and volume in order to preserve the transplanted kidney.	57,2%	28,6%	14,3%	Moderate Agreement
Statement 10. In case of renal cancer below 4 cm of the transplanted kidney, focal treatment (thermoablation, radiofrequency, brachytherapy, electrochemotherapy, cryoablation, stereobody radiotherapy, protons) is a valid alternative to nephron sparing surgery.	85,7%	4,8%	9,5%	Strong Agreement
Statement 11. In case of focal treatment, percutaneous approach (thermoablation, radiofrequency, brachytherapy, electrochemotherapy, cryoablation) is indicated as the standard treatment as opposed to external beam radiotherapy (stereobody radiotherapy, protons).	85,7%	0%	14,3%	Strong Agreement

duzione del 40% del rischio di neoplasia maligna e a una riduzione del 56% del rischio di sviluppare una neoplasia cutanea del tipo non-melanoma, rispetto ai controlli. Una revisione sistematica più recente di 24 studi con 7356 partecipanti ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di cancro del 49% nei pazienti in trattamento con mTORi¹⁴. Tuttavia, non sono disponibili trial randomizzati e controllati sull'argomento, ma solo studi osservazionali. Per concludere, non ci sono dati che suggeriscono che aggiungere o passare a mTORi, nel KTR con cancro non cutaneo metastatico sottoposto a chemioterapia, aumenti l'incidenza di perdita del graft, quindi non sappiamo se il passaggio a mTORi migliori la sopravvivenza del graft e dei pazienti.

Statement 2. Il mantenimento a dose ridotta rispetto alla sospensione degli inibitori della calcineurina nei KTRs con malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD), sottoposti a chemioterapia di prima linea, migliora la sopravvivenza dei pazienti e del graft.

La PTLD è una patologia seria e potenzialmente letale associata a un tasso di sopravvivenza basso sia del graft che del paziente trapiantato. La riduzione della IST spesso rappresenta il primo approccio terapeutico, ma in molti casi non è sufficiente e sono pertanto necessari ulteriori interventi terapeutici, basati su un approccio multidisciplinare. Le terapie moderne della PTLD, compresa l'immunoterapia anti-cellule B e la chemioterapia con ciclofosfamide, deprimono sufficientemente il sistema immunitario tanto da consentire una riduzione della dose dei CNI o addirittura la temporanea sospensione degli stessi durante il trattamento. Di conseguenza, al termine del trattamento, la terapia con CNI è di solito reintrodotta a dosaggio inferiore come terapia di mantenimento. Questa strategia è supportata da uno studio di coorte retrospettivo combinato che confronta la sopravvivenza di 24 pazienti con PTLD e una coorte di 83 pazienti trapiantati di rene non affetti da PTLD¹⁵. Non sono emerse differenze significative tra il gruppo affetto da PTLD e i controlli per quanto riguarda la sopravvivenza del graft a 5 anni (88% e 95%, rispettivamente). La sopravvivenza dei pazienti con PTLD a 5 anni è stata del 70% mentre quella dei controlli 94%. La sospensione totale dei CNI, rispetto al mantenimento degli stessi a dose ridotta (25-50%), è risultata associata a un maggior rischio di fallimento del trapianto e a mortalità più elevata in due studi^{16,17}. Sebbene vi sia un razionale biologico nell'utilizzo degli mTORi invece dei CNI nel PTLD, l'esperienza sin qui cumulata è ancora troppo limitata per poter fornire una vera e propria raccomandazione. Per concludere, l'immunosoppressione nei pazienti affetti da PTLD dovrebbe essere modulata su

base individuale, valutando con attenzione ciascun aspetto proprio di questa tipologia di pazienti, in particolar modo la funzionalità renale al momento della diagnosi di PTLD, eventuali precedenti episodi di rigetto, immunosoppressione e tipo di chemioterapia prescelta.

Statement 3. La scelta di mantenere rispetto a quella di sospendere/ridurre i CNI nei KTRs con neoplasia non cutanea e non metastatica sottoposti a chemioterapia dovrebbe essere basata su un bilanciamento tra rischio di progressione del tumore e rischio di rigetto.

Secondo il Consensus panel, la decisione di sospendere i CNI dovrebbe essere personalizzata bilanciando il rischio di progressione neoplastica con quello di rigetto. Per questo, è cruciale identificare i pazienti con rischio immunologico elevato per il loro maggior rischio di rigetto in caso di sospensione dei CNI. D'altra parte, i pazienti con un atteggiamento immunologico meno aggressivo e basso rischio di rigetto potrebbero beneficiare di una sospensione/riduzione dei CNI specialmente nei casi di tumori con alto rischio di progressione. In casi selezionati, l'introduzione in terapia di mTORi si è dimostrata promettente in termini di sicurezza del paziente, sopravvivenza del graft e risultato oncologico¹⁸⁻²⁰.

Statement 12. L'immunosoppressione potrebbe essere interrotta o modificata prima della chirurgia oncologica in alcuni KTRs selezionati.

Statement 12.1 Nei KTRs sottoposti a chirurgia oncologica, gli mTORi dovrebbero essere somministrati dopo l'intervento piuttosto che prima.

La gestione della IST nel paziente candidato a chirurgia oncologica è sempre stata controversa. Da una parte, la correlazione tra IST, risultato chirurgico e tasso di complicanze non è stata in realtà mai indagata, dall'altra è stato riportato che l'uso di mTORi rallenta la cicatrizzazione delle ferite ed è correlato ad altre complicanze chirurgiche, con un'incidenza che oscilla tra il 15% e il 32% dopo trapianto di rene²¹. Il Consensus panel raccomanda assolutamente di modificare o sospendere gli mTORi prima dell'intervento, per cercare di prevenire le complicanze perioperatorie. D'altra parte, sebbene i pazienti potrebbero beneficiare del passaggio a mTORi dal punto di vista oncologico, il Consensus panel raccomanda fortemente la loro somministrazione dopo l'intervento piuttosto che prima proprio per la loro correlazione con il rallentamento della cicatrizzazione. È raccomandata un'attesa di 30 giorni dopo l'intervento per consentire un'adeguata guarigione della ferita.

Terapia sistemica

Statement 4. L'uso dei checkpoint inhibitors nei KTRs con neoplasia metastatica, sia cutanea che non, ha un impatto negativo sulla sopravvivenza del graft aumentando il rischio di rigetto.

Non ci sono ancora studi sulla sicurezza e l'efficacia dei checkpoint inhibitors nei pazienti trapiantati poiché questi pazienti, di solito, sono esclusi dai trial clinici; sono disponibili solo case report, case series e revisioni. Nei 50 casi di KTRs affetti da cancro metastatico presenti in letteratura²²⁻²⁸ c'è una preponderanza di melanoma metastatico, con 34 casi (38%), seguiti da 7 casi carcinoma squamocellulare (14%), 5 carcinomi polmonari non a piccole cellule (10%), 2 carcinomi a cellule di Merkel (4%), una neoplasia duodenale e una uroteliale. I checkpoint inhibitors più utilizzati sono stati pembrolizumab (18 casi, 36%) e nivolumab (14 casi, 28%) seguiti da ipilimumab, che è stato somministrato come unico agente in 10 casi (20%) e avelumab in 1 caso. In 6 casi (12%), i checkpoint inhibitors sono stati usati sequenzialmente. L'associazione di ipilimumab e nivolumab è stata somministrata in un unico caso. Ci sono stati 21/50 episodi (42%) di rigetto, più frequentemente in pazienti che avevano ricevuto terapia con anti-PD1. Basandosi sull'esperienza derivante da tutti i casi disponibili in letteratura, l'utilizzo di checkpoint inhibitors nei KTRs con neoplasie metastatiche cutanee e non cutanee sembrerebbe avere un impatto negativo sulla sopravvivenza del graft, aumentandone il rischio di rigetto acuto²⁸, per tale motivo è richiesta una stretta sorveglianza. È quindi necessario valutare con giudizio i rischi e i benefici per ogni KTR, considerando le aspettative del paziente, le condizioni cliniche generali, le comorbilità, il tipo di tumore e lo stadio.

Statement 6. I farmaci anti-angiogenici possono essere usati con sicurezza nei KTRs con cancro.

I farmaci anti-angiogenici, inclusi gli anticorpi monoclonali contro il recettore del Vascular Endothelial Growth Factor o gli inibitori delle tirosinchinasi, rappresentano la pietra miliare del trattamento di diversi tipi di cancro, incluso il carcinoma renale, il cancro del colon-retto, del polmone, dell'ovaio e quello differenziato della tiroide. Proteinuria, diarrea e sindrome nefrosica²⁹ sono possibili effetti collaterali di questi farmaci che nei trapiantati di rene potrebbero aver un impatto negativo sulla funzione renale. Anche la microangiopatia trombotica³⁰ è un evento avverso tipico degli agenti angiogenici, sebbene piuttosto raro, e i suoi segni iniziali (anemia, riduzione della conta piastrinica e dell'aptoglobina) devono essere valutati molto attentamente in questi pazienti. Diversi trial clinici hanno

analizzato l'efficacia e la sicurezza della combinazione tra agenti anti-angiogenici e mTORi per il trattamento di vari tipi di tumore in studi di fase I³¹ e fase II³². Il profilo di sicurezza di queste combinazioni nei pazienti trapiantati è risultato simile a quello degli altri pazienti oncologici. Per renderne maggiore l'efficacia, si raccomanda di iniziare il farmaco anti-angiogenico a dose piena, e poi ridurlo in caso di tossicità. La dose immunosoppressiva degli mTORi è diversa dalla dose anti-neoplastica, quindi non c'è da attendersi un'azione sinergica dei due trattamenti. La proteinuria, così come un peggioramento della funzione renale sono eventi avversi attesi dell'uso combinato di mTORi e farmaci anti-angiogenici e devono essere attentamente controllati e monitorati durante il trattamento nei KTRs.

Statement 7. L'uso dell'ormonoterapia è sicuro nei KTRs con cancro.

Non ci sono dati in letteratura sull'uso dell'ormonoterapia nei pazienti trapiantati di rene. Peraltro, non sono state descritte né interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tra farmaci ormonali e immunosoppressori, né effetti sulla funzionalità renale. Inoltre, non sono stati riportati effetti diretti degli ormoni sull'immunità. Quindi, non ci sono chiare controindicazioni all'utilizzo della terapia ormonale nei KTRs con cancro.

Statement 8. I sali di platino possono essere usati nei KTRs con cancro in base al profilo di efficacia e tossicità.

La chemioterapia con a farmaci a base di platino (inclusi cisplatino, carboplatino o oxaliplatino) è largamente impiegata per il trattamento di molti tumori solidi. Tra tutti i potenziali effetti collaterali ad essa associati, va posta particolare attenzione nei KTRs alla nefrotossicità e alla mielotossicità. In letteratura, il numero di KTRs trattati con sali di platino è piuttosto esiguo. Sono disponibili soltanto dati retrospettivi per pazienti selezionati affetti da neoplasie uroteliali e del distretto testa-collo^{33,34}. Per alcuni tumori, come per esempio il carcinoma del polmone, del distretto testa-collo e uroteliali, ci sono dati più solidi sull'efficacia del cisplatino rispetto al carboplatino³⁵. Di conseguenza, il cisplatino dovrebbe rappresentare la prima scelta nei pazienti con funzione renale conservata. Durante il trattamento nel KTR è consigliabile seguire i criteri per l'utilizzo del cisplatino e monitorare scrupolosamente la funzione renale, visto il rischio di nefrotossicità, specialmente se in combinazione con altri agenti citotossici. La scelta di una terapia con sali di platino dovrebbe prendere in considerazione il rapporto rischio-beneficio, l'aspettativa di vita, la storia naturale della neoplasia, la presenza di comorbilità e la tossicità del trattamento attesa.

Terapia integrata

Statement 5. La sospensione degli anti-metaboliti e/o dei CNI e/o dei mTORi, rispetto alla prosecuzione della terapia immunosoppressiva di mantenimento, migliora la sopravvivenza nei KTRs affetti da tumore durante il trattamento radioterapico standard.

Statement 5.1 La sospensione dei farmaci immunosoppressori nei KTRs con cancro della prostata durante il trattamento radioterapico standard può essere considerata su base individuale.

Non c'è ancora chiara evidenza che sospendere gli anti-metaboliti e/o i CNI e/o gli mTORi possa migliorare la sopravvivenza complessiva nei KTRs affetti da cancro sottoposti a radioterapia. Ci sono pochi studi retrospettivi su pazienti affetti da cancro della prostata, senza confronto tra i diversi trattamenti immunosoppressivi^{36,38}. Non ci sono studi che confrontino diverse IST e negli studi che riportano la terapia immunosoppressiva, la sopravvivenza dei pazienti sembra correlare solo con lo stadio e il tipo di cancro. In aggiunta, non ci sono dati circa i potenziali effetti degli immunosoppressori, in particolare degli mTORi, sulla cura della tossicità cutanea indotta dalla radioterapia.

Statement 9. I pazienti trapiantati di rene affetti da cancro dovrebbero evitare le tecniche standard di radioterapia (EBRT, IRT or BT, SBRT, protoni), le dosi e i volumi impiegati sui tessuti normali per preservare il rene trapiantato.

Manca una chiara evidenza in letteratura a supporto di questa affermazione, ad eccezione di lavori che riportano una tossicità dovuta agli effetti tardivi dell'irradiamento (lesioni cicatriziali, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare). Nonostante la riportata "fragilità" renale, i dati provenienti dalla letteratura confermano che la radioterapia nei pazienti trapiantati sembra essere proponibile³⁶⁻³⁹. Tuttavia, gli studi citati considerano solo pazienti con neoplasia localizzata (soprattutto cancro della prostata), il che significa possibilità di utilizzo di radioterapia "involved-field". Altre neoplasie pelviche come il cancro del retto, dell'ano o le neoplasie ginecologiche, dove è necessaria l'irradiazione di volumi maggiori (linfonodi pelvici) possono rappresentare uno scenario del tutto diverso. In questi casi, vanno considerati vari fattori tra cui i tassi di recidiva dovuti a un trattamento inadeguato del clinical target volume (CTV) e le alternative alla radioterapia.

Statement 10. In caso di carcinoma renale del rene trapiantato al di sotto dei 4 cm, il trattamento focale (termoablazione, radiofrequenza, brachiterapia, elettro-chemioterapia, crioablazione, radioterapia stereotassica, protoni) è una valida alternativa alla nephron-sparing surgery.

Nei pazienti con neoplasie del rene trapiantato, il trattamento di scelta è ancora rappresentato dalla chirurgia, che per lo più consiste nella nefrectomia parziale o nephron sparing surgery. La conservazione del graft è di cruciale importanza per i KTRs, quindi i trattamenti focali, e in particolare quelli percutanei, sono stati via via sempre più utilizzati per preservare la massa renale e scongiurare il rischio di dialisi, anche se c'è poca evidenza sulla loro efficacia a lungo termine e non ci sono studi prospettici randomizzati che li confrontino con il trattamento chirurgico⁴⁰. Nonostante la mancanza di una chiara evidenza, è riconosciuto che nei pazienti non candidabili ad intervento chirurgico per vari motivi (età, comorbidità, funzione renale, sede o istologia del tumore) un approccio interventistico può essere molto efficace, soprattutto per le neoplasie di piccole dimensioni come quelle in stadio T1a⁴¹.

Statement 11. In caso di trattamento focale del rene trapiantato, l'approccio percutaneo (termoablazione, radiofrequenza, brachiterapia, elettrochemioterapia, crioablazione) è indicato come trattamento standard rispetto alla radioterapia a fasci esterni (radioterapia stereotassica, protoni).

Non ci sono studi che confrontino i diversi trattamenti focali e non c'è chiara evidenza su quale sia il miglior approccio tra trattamenti percutanei e radioterapia a fasci esterni (EBRT)¹⁰. Tuttavia, rispetto alla EBRT, i trattamenti focali, incluse le ablazioni con radiofrequenza e con microonde, la crioablazione e la brachiterapia (radioterapia interventistica-IRT, BT), sono generalmente associati a una minore morbilità e sono preferibili anche in termini di costi⁴². Gli approcci percutanei hanno dimostrato una buona efficacia nel breve e medio termine, in assenza di complicanze maggiori, e l'IRT consente di somministrare una dose di radiazioni elevata risparmiando i tessuti sani, ciò la rende una tecnica applicabile e sicura per l'ablazione localizzata delle masse renali, come dimostrato da Damm et al.⁴³.

Discussione

La rilevanza clinica delle neoplasie post-trapianto è aumentata drammaticamente nelle ultime due decadi, a causa dell'incremento significativo nell'efficacia dei farmaci immunosoppressori e del prolungamento

della sopravvivenza del graft. Tuttavia, manca ancora una conoscenza adeguata di come gestire questo tipo di complicanze nel KTR. Con l'eccezione delle neoplasie virus-indotte (es. Sarcoma di Kaposi, PTLD), non c'è evidenza in letteratura della necessità di modificare l'IST in KTRs con tumore. In questo campo vi è ancora una serie di punti che necessitano di essere chiariti, dalla modulazione della IST al miglior trattamento medico e/o chirurgico della neoplasia. Questa particolare area della medicina dei trapianti costringe il medico a riconsiderare il drammatico problema che ogni linea guida dovrebbe sempre tenere ben presente: qual è il bene migliore per il paziente, in particolare quale trattamento gli garantirà non solo quantità ma soprattutto qualità di vita. Infatti, quando si ha a che fare con la malattia neoplastica in fase avanzata in un KTR la domanda scomoda cui si deve rispondere è se il nostro paziente preferisca sopravvivere alcuni mesi in dialisi o morire con un graft funzionante. Allo scopo di fornire delle indicazioni per migliorare il management dei KTRs con neoplasia post-trapianto sono stati formulati 12 quesiti che esigevano una risposta. Per la maggior parte di questi argomenti, l'approfondita revisione della letteratura ha identificato solo case report o case series, osservazioni che non possono essere utilizzate per formulare raccomandazioni basate su evidenze solide. Le KDIGO guidelines⁴⁵ forniscono alcune raccomandazioni sull'uso degli mTORi, mentre le altre linee guida attualmente disponibili sul management dei KTRs non trattano di questa materia; mancano ancora reviews sistematiche al riguardo, il che si spiega con la mancanza di evidenze normalmente derivanti da trials randomizzati e controllati e da meta-analisi. Proprio per questo motivo la CC è stata dedicata specificamente al management dei farmaci antirigetto e al trattamento antitumorale in KTRs con neoplasia. L'EP ha espresso incertezza sull'efficacia dello switch da CNI a mTORi nel migliorare la sopravvivenza del paziente e del graft in KTRs con tumore metastatico non-cutaneo, in corso di chemioterapia. Ha espresso inoltre solo un moderato consenso riguardo i potenziali benefici derivanti dal mantenere i CNI a dose ridotta, anziché sospenderli, in KTRs con PTLD in corso di chemioterapia di prima linea. Al contrario, è emerso un forte accordo sui seguenti statement:

1. in casi selezionati l'IST può essere sospesa o modificata prima di un intervento di chirurgia oncologica e durante la radioterapia;
2. gli mTORi dovrebbero essere somministrati dopo chirurgia oncologica anziché prima;
3. farmaci antiangiogenici e terapia ormonale possono essere considerati sicuri;
4. i sali di platino, nonostante il loro potenziale nefrotossico, possono essere utilizzati in KTRs dopo valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio.

Key messages

- A multidisciplinary approach is essential in the management of kidney transplant patients with cancer.
- In selected cases, immunosuppression can be stopped or modified before oncological surgery and during standard radiotherapy.
- mTORi should be administered after oncological surgery rather than before.
- Anti-angiogenic drugs and hormonal therapy, can be regarded as safe; platinum salts, despite their nephrotoxic potential, may be used in KTRs based on the individual risk-benefit assessment.
- Focal treatment via percutaneous approaches (thermoablation, radiofrequency, brachytherapy, electrochemotherapy, cryoablation, stereobody radiotherapy, protons) is a valid alternative to nephron sparing surgery, for tumors below 4 cm diameter.

Al contrario, l'EP ha espresso preoccupazione sull'uso di checkpoint-inhibitors in pazienti con tumore metastatico cutaneo e non-cutaneo a causa dell'alto rischio di rigetto. Riguardo al trattamento dei tumori renali su rene trapiantato, il panel ha raccomandato per lesioni di diametro inferiore a 4 cm il trattamento focale con approccio percutaneo (termoablazione, radiofrequenza, brachiterapia, elettrochemioterapia, crioablazione, radioterapia stereotassica, terapia protonica) come valida alternativa alla chirurgia "nephron-sparing".

Sebbene gli statement formulati non siano metodologicamente basati sull'evidenza, essi rappresentano un punto di partenza per orientare il medico dei trapianti nella pratica clinica quotidiana e, soprattutto, indicano i punti che dovranno essere oggetto di ricerca clinica in questo contesto. La CC ha evidenziato l'importanza di una gestione multidisciplinare del KTR con neoplasia, che rappresenta una vera sfida, per la complessità dell'approccio terapeutico e per il fatto di non poter usufruire di linee-guida solide, supportate dalla letteratura. In questa prospettiva, l'onco-nefrologia, un'area subspecialistica in rapida evoluzione, potrebbe aiutare a garantire una migliore qualità di cura a questi pazienti⁴⁶, così come sta accadendo in altri settori dell'oncologia, dove vari specialisti si riuniscono e si confrontano al fine di migliorare i percorsi di cura e i risultati. Infine, la creazione di specifici "tumour boards" per i riceventi di trapianto renale potrebbe migliorare significativamente la sopravvivenza e la qualità della vita di questa particolare popolazione e potrebbe rappresentare un utile strumento per far progredire la ricerca in questo settore della pratica trapiantologica in continua evoluzione.

Conflitto di interessi: Ketty Peris dichiara grants e contributi personali da Almirall e AbbVie, contributi personali da Biogen, Lilly, Celgene, Galderma, Leo Pharma, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Sandoz, Sun Pharma e Janssen. Tutti gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Nota. Astellas Pharma S.p.A., CHIESI Farmaceutici S.p.A., e Novartis Farma S.p.A hanno contribuito parzialmente alle spese congressuali, tuttavia tale contributo non ha avuto alcuna influenza sui risultati della Consensus Conference.

L'articolo è una sintesi in italiano di: Romagnoli J, Tagliaferri L, Acampora A, et al. Management of the kidney transplant patient with cancer: report from a multidisciplinary Consensus Conference. *Transpl Rev* 2021; 35: 100636.

Contributi degli autori. *Authors who contributed to the conference organising committee (OC):* Jacopo Romagnoli, Giovanni Scambia, Giampaolo Tortora, Vincenzo Valentini. *Authors who contributed to the scientific committee (SC):* Jacopo Romagnoli as scientific coordinator, Anna Acampora as methodological coordinator, Giuseppe Grandaliano, Stefan Hohaus, Roberto Iezzi, Umberto Maggiore, Ketty Peris, Ernesto Rossi, Giuseppe Scaletta, Giovanni Schinzari, Luca Tagliaferri. *Authors who contributed to the working group performing literature review and summary for experts:* Anna Acampora, Valentina Bianchi, Andrea D'Aviero, Iliaria Esposito, Stefan Hohaus, Valentina Lancellotta, Elena Maiolo, Filippo Paoletti, Alessandro Posa, Jacopo Romagnoli, Ernesto Rossi, Giuseppe Scaletta, Giovanni Schinzari, Gionata Spagnoletti, Luca Tagliaferri. *Authors who contributed to draft the manuscript:* Anna Acampora, Valentina Bianchi, Viola D'Ambrosio, Andrea D'Aviero, Iliaria Esposito, Giuseppe Grandaliano, Stefan Hohaus, Roberto Iezzi, Valentina Lancellotta, Umberto Maggiore, Elena Maiolo, Brigida Maiorano, Filippo Paoletti, Alessandro Posa, Francesco Preziosi, Jacopo Romagnoli, Ernesto Rossi, Giuseppe Scaletta, Giovanni Schinzari, Gionata Spagnoletti, Luca Tagliaferri; Alessandro Tanzilli. *Authors who revised the manuscript:* Giuseppe Grandaliano, Umberto Maggiore, Ketty Peris, Jacopo Romagnoli, Giovanni Scambia, Luca Tagliaferri, Giampaolo Tortora, Vincenzo Valentini.

***Expert Panel:** Emilio Bria* (Medical Oncologist, Rome), Franco Citterio (Transplant Surgeon, Rome), Valeriana G. Colombo*, (Nephrologist, Milan), Laura Cosmai* (Nephrologist, Milano), Alessandro Di Stefani* (Dermatologist, Rome), Paola Donato* (Transplant Surgeon, Verona), Lucrezia Furian* (Transplant Surgeon, Padua), Maria Antonietta Gambacorta* (Radiation oncologist, Rome), Giuseppe Grandaliano* (Nephrologist, Rome), Rosario Francesco Grasso* (Interventional Radiologist, Rome), Stefan Hohaus (Haematologist, Rome), Barbara Jerezcek Fossa* (Radiation oncologist, Milan), György Kovács* (Radiation oncologist, Lübeck), Mario Luppi* (Haematologist, Modena), Umberto Maggiore* (Nephrologist, Parma), Nizam Mamode* (Transplant Surgeon, London), Ketty Peris (Dermatologist, Rome), Mimma Rizzo* (Medical Oncologist, Pavia), Jacopo Romagnoli (Transplant Surgeon, Rome), Giovanni Schinzari (Medical Oncologist, Rome), Søren Schwartz Sorensen* (Nephrologist, Copenhagen), Luca Tagliaferri (Radiation oncologist, Rome), Giampaolo Tortora (Medical oncologist, Rome), Vincenzo Valentini (Radiation oncologist, Rome), Andrea Veltri* (Radiologist, Turin), Fabio Vistoli* (Transplant Surgeon, Pisa), Bruno Watschinger* (Nephrologist, Vienna).

*Discussant.

Ringraziamenti. Luigi Biancone, Emilio Bria, Vincenzo Cantaluppi, Franco Citterio, Valeriana Colombo, Laura Cosmai, Valerio di Paola, Alessandro Di Stefani, Paola Donato, Lucrezia Furian, Maria Antonietta Gambacorta, Rosario Francesco Grasso, Barbara Jerezcek Fossa, György Kovács, Mario Luppi, Nizam Mamode, Alessandra Palmisano, Camillo Porta, Søren Schwartz Sorensen, Andrea Veltri, Fabio Vistoli, Bruno Watschinger per il loro contributo come Discussants e Membri dell'Expert Panel.

Bibliografia

1. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 508-20.
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891-901.
3. Ajithkumar T V, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol* 2007; 8: 92132.
4. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: Results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013; 49: 336-44.
5. Geissler EK. Post-transplantation malignancies: here today, gone tomorrow? *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 70517.
6. Dharnidharka VR. Comprehensive review of post-organ transplant hematologic cancers. *Am J Transplant* 2018; 18: 537-49.
7. Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and transplantation: the role of immunosuppression in malignancy and a review of antineoplastic agents in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2017; 17: 1974-91.
8. Kumar A, Le DT. Hepatocellular carcinoma regression after cessation of immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: e90-2.
9. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101:45-55.
10. Griffith JJ, Amin KA, Waingankar N, et al. Solid renal masses in transplanted allograft kidneys: a closer look at the epidemiology and management. *Am J Transplant* 2017; 17: 2775-81.
11. Candiani G, Colombo C, Daghini R, et al. Come organizzare una conferenza di consenso. *Manuale metodologico*. Roma: Sistema nazionale per le linee guida (SNLG) 2009; 2009.
12. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT Trial. *Transplantation* 2009; 87: 233-42.
13. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014; 349: g6679-g6679.
14. Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, et al. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer* 2019; 144: 886-96.
15. Taylor E, Jones M, Hourigan MJ, et al. Cessation of immunosuppression during chemotherapy for post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1774-9.

16. Serre J-E, Michonneau D, Bachy E, et al. Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int* 2014; 85: 182-90.
17. Rabot N, Büchler M, Foucher Y, et al. CNi withdrawal for post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. *Transpl Int* 2014; 27: 956-65.
18. Abe T, Ichimaru N, Kokado Y, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following renal transplantation: a single-center experience over 40 years. *Int J Urol* 2010; 17: 48-54.
19. Chiurciu C, Carreño CA, Schiavelli R, et al. Results of the conversion to everolimus in renal transplant recipients with posttransplantation malignancies. *Transplant Proc* 2010; 42: 277-9.
20. González E, Andrés A, Polanco N, et al. Everolimus represents an advance in immunosuppression for patients who have developed cancer after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2332-3.
21. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. *Transplantation* 2012; 94: 547-61.
22. Alhamad T, Venkatachalam K, Linette GP, Brennan DC. Checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients and the potential risk of rejection. *Am J Transplant* 2016; 16: 1332-3.
23. Barnett R, Barta VS, Jhaveri KD. Preserved renal-allograft function and the PD-1 pathway inhibitor nivolumab: To the editor. *N Engl J Med* 2017; 376: 191-2.
24. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients. *J Immunother* 2017; 40: 277-81.
25. Singh P, Visger Von J, Prosek J, et al. Preserved renal allograft function and successful treatment of metastatic merkel cell cancer post nivolumab therapy. *Transplantation* 2019; 103: e52-e53.
26. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 106.
27. Maggiore U, Pascual J. The bad and the good news on cancer immunotherapy: implications for organ transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23: 312-6.
28. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Markovic SN, Herrmann SM. Systematic review of the safety of immune checkpoint inhibitors among kidney transplant patients. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 149-58.
29. Zhang ZF, Wang T, Liu LH, Guo HQ. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e90135.
30. Eremina V, Jefferson JA, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129-36.
31. Li J, Kluger H, Devine L, et al. Phase I study of safety and tolerability of sunitinib in combination with sirolimus in patients with refractory solid malignancies and determination of VEGF (VEGF-A) and soluble VEGF-R2 (sVEGFR2) in plasma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1193-200.
32. Négrier S, Gravis G, Pérol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 673-80.
33. Wang ZP, Wang WY, Zhu YC, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin for kidney transplant patients with locally advanced transitional cell carcinoma: a single-center experience. *Transplant Proc* 2016; 48: 2076-9.
34. Alsidawi S, Price KA, Chintakuntlawar AV, et al. Characteristics and long-term outcomes of head and neck squamous cell carcinoma after solid organ transplantation. *Oral Oncology* 2017; 72: 104-9.
35. Ho GY, Woodward N, Coward JIG. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 102: 37-46.
36. Antunes H, Tavares-da-Silva E, Oliveira R, et al. De novo urologic malignancies in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2018; 50: 1348-54.
37. Oh SC, Tariq MB, Reddy CA, Ciezki JP, Stephans KL, Tendulkar RD. Outcomes in organ transplant recipients with prostate cancer treated with radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17: e162-6.
38. Pettenati C, Jannot A-S, Hurel S, et al. Prostate cancer characteristics and outcome in renal transplant recipients: results from a contemporary single center study. *Clin Transplant* 2016; 30: 964-71.
39. Beydoun N, Bucci J, Malouf D. Iodine-125 prostate seed brachytherapy in renal transplant recipients: an analysis of oncological outcomes and toxicity profile. *J Contemp Brachytherapy* 2014; 6: 15-20.
40. Favi E, Raison N, Ambrogi F, et al. Systematic review of ablative therapy for the treatment of renal allograft neoplasms. *World J Clin Cases* 2019; 7: 2487-504.
41. Iezzi R, Posa A, Romagnoli J, et al. Radiofrequency thermal ablation of renal graft neoplasms: Case series and literature review. *Clin Transplant* 2018; 32: e13432.
42. Kovács A, Iezzi R, Cellini F, et al. Critical review of multidisciplinary non-surgical local interventional ablation techniques in primary or secondary liver malignancies. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11: 589-600.
43. Veltri A, Grosso M, Castagneri F, et al. Radiofrequency thermal ablation of small tumors in transplanted kidneys: an evolving nephron-sparing option. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 674-9.
44. Damm R, Streitparth T, Hass P, et al. Prospective evaluation of CT-guided HDR brachytherapy as a local ablative treatment for renal masses: a single-arm pilot trial. *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 982-990.
45. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: A summary. *Kidney Int* 2010; 77: 299-311.
46. Cosmai L, Porta C, Perazella MA, et al. Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 150310.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Jacopo Romagnoli
 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
 Trapianti di Rene
 Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
 Largo Agostino Gemelli 8
 Roma 00168
 E-mail: jacopo.romagnoli@unicatt.it