



➤ **Drs G. Guichard, H. Wallerand, H. Bittard, J.M. Chalopin, F. Kleinclauss**
Service Urologie et Néphrologie Centre Hospitalier Universitaire, Besançon.

Cancers Urologiques Chez Les Patients Transplantés Rénaux

I. INTRODUCTION

La transplantation rénale est à l'heure actuelle reconnue comme étant le meilleur traitement substitutif de l'insuffisance rénale. Actuellement malgré les progrès réalisés et en particulier la maîtrise du rejet aigu grâce aux agents immunosuppresseurs, plusieurs problèmes persistent comme le risque infectieux et le risque d'apparition de néoplasie post transplantation qui apparaissent comme une « rançon » de l'immunosuppression. Les cancers les plus fréquents chez les transplantés sont les cancers cutanés, les lymphomes et certains sarcomes de Kaposi. On note par ailleurs que les cancers développés chez les patients transplantés sont dans la majorité des cas ceux qui sont susceptibles d'être favorisés par une infection virale : les lymphomes sont associés à l'Epstein-Barr virus (EBV), les cancers cutanés et les carcinomes du col utérin aux Human papilloma virus (HPV). L'Human Herpes Virus 8 (HHV8) est incriminé depuis longtemps dans les sarcomes de Kaposi. Le traitement immunosuppresseur utilisé en transplantation est également impliqué dans la genèse des cancers post greffe. Le risque de carcinogénèse semble dépendre de l'agent immunosuppresseur utilisé, de la dose totale administrée, de la durée du traitement mais surtout du degré d'immunosuppression qui apparaît comme étant le facteur de risque principal de cancer en post transplantation.

II. CANCER DU REIN

La prévalence des cancers du rein chez les patients transplantés rénaux est estimée dans la littérature de 0,34% à 3,4% [6, 16]. Ces tumeurs représentent 4,8% de l'ensemble des tumeurs chez les patients transplantés contre 2,5% dans la population générale [5, 13]. Il s'agit d'une tumeur survenant préférentiellement sur les reins natifs. Les patients sont le plus souvent asymptomatiques et la découverte est la plupart du temps fortuite lors de la réalisation d'une échographie abdominale dans le suivi post transplantation. Doublet et collaborateurs ont montré que les patients présentant une glomérulonéphrite chronique ont un risque majoré de développer un cancer (6%) par rapport à ceux ayant une autre étiologie à l'insuffisance rénale [6].

L'évolution spontanée de ces cancers du rein chez les patients transplantés est souvent plus agressive que dans la population générale du fait de l'immunosuppression qui va permettre la survie du greffon mais aussi la prolifération des cellules tumorales du fait d'une diminution de la réponse immunitaire. Ceci impose donc la réalisation d'un dépistage systématique chez les patients transplantés.

Le cancer peut survenir de façon plus rare sur le greffon. Il peut s'agir d'une lésion initialement présente sur le donneur mais le plus souvent le cancer survient de novo. Penn a recensé 24 carcinomes à cellules rénales du

transplant parmi 8091 tumeurs de novo chez 7596 patients [15]. 9% des tumeurs rénales après transplantation se développent sur le transplant lui-même [12].

Il s'agit la plupart du temps d'un cancer moins agressif que celui sur les reins natifs avec un meilleur pronostic carcinologique et le traitement immunosuppresseur ne semble pas être un facteur de risque. Cependant le traitement de référence consiste en une néphrectomie totale élargie avec interruption du traitement immunosuppresseur impliquant une reprise de l'hémodialyse [15]. La prévention du cancer du transplant rénal implique une attention particulière au moment du prélèvement rénal puisque le risque de tumeur du rein est de 0,9% [3].

Les facteurs de risque du cancer du rein sont en particulier l'étiologie de l'insuffisance rénale et la dialyse. Le traitement immunosuppresseur qui découle de la transplantation semble avoir peu d'effet sur la survenue de cancer [15]. En effet, le fait que l'incidence des cancers du rein soit comparable dans les séries prospectives de patients transplantés (3,9%) et dialysés (4,5%) conforte cette hypothèse [6].

Ainsi le taux de cancer des reins natifs est plus important dans la population des patients hémodialysés non immunodéprimés que chez les patients greffés cardiaques bénéficiant d'une thérapie immunosuppressive. De plus une étude prospective chez les patients transplantés cardiaques montre une prévalence identique des

tumeurs rénales par rapport à la population générale [15].

Ceci conforte l'hypothèse que le traitement immunosuppresseur n'est pas un facteur de risque de cancer rénal. Les patients insuffisants rénaux ont donc plus de risque de développer un tel cancer au cours de la dialyse qu'après transplantation. La dysplasie multikystique rénale et la longue durée de dialyse seraient les principaux facteurs favorisants.

Sur le plan anatomopathologique, l'incidence des tumeurs rénales tubulo-papillaires est significativement plus élevée dans la population des patients dialysés et transplantés par rapport à la population générale [7]. Ce risque est d'autant plus augmenté si les patients présentent une dysplasie rénale multikystique. La fréquence des formes tubulo-papillaires chez les patients transplantés est à l'heure actuelle encore mal comprise, et semble en rapport avec la dysplasie multikystique, facteur favorisant du carcinome tubulo-papillaire. Il s'agit le plus souvent de tumeurs multiples et bilatérales dont le pronostic est meilleur que les carcinomes à cellules claires.

Le traitement de référence du cancer du rein est la néphrectomie élargie. La question pouvant se poser est l'intérêt de réaliser dans le même temps une binéphrectomie. Il n'existe actuellement aucune donnée dans la littérature sur l'intérêt d'une néphrectomie controlatérale à visée prophylactique.

III. CANCER DE PROSTATE

A notre connaissance, seules 3 séries de cancer de prostate chez les patients transplantés rénaux ont été rapportées dans la littérature [4, 8, 9]. D'après les données de ces 3 séries, le cancer de prostate semble survenir à un âge plus précoce (58 à 63 ans) dans la population des transplantés par rapport à la population générale (72 ans).

L'incidence du cancer de prostate chez les patients transplantés rénaux est

probablement sous estimée. En effet il n'existe pas de consensus concernant le dépistage de ce cancer aussi bien dans la population des patients transplantés que dans la population générale ce qui rend difficile l'évaluation de l'incidence exacte de ce cancer.

L'agressivité de ces cancers est mal connue mais il semble que les formes indifférenciées soient plus fréquentes que dans la population générale [10]. En ce qui concerne l'évolution locale, il s'agit plus fréquemment de cancers localisés du fait que la population des patients transplantés bénéficie généralement d'un suivi médical plus régulier et d'un plus grand dépistage. Par contre en cas de cancers localement avancés ou métastatiques, la progression est plus rapide chez les patients transplantés probablement du fait de l'immunosuppression. Cette notion est contestée par plusieurs rapports qui suggèrent que la transplantation rénale et le traitement immunosuppresseur n'ont aucun effet sur la survenue de cancer de prostate chez les patients transplantés.

En effet si l'immunosuppression chronique a été impliquée dans la survenue de nombreuses formes de cancers, Penn et Brunson ne retrouvent aucune différence significative en terme d'incidence du cancer de la prostate par rapport à la population générale [14]. De plus pour ces auteurs le traitement immunosuppresseur n'aurait aucune influence sur le grade et le stade au moment du diagnostic. Cependant le traitement immunosuppresseur, du fait de la lymphopénie qu'il induit, peut être responsable d'une progression plus rapide du cancer.

Le cancer de prostate ne semble donc pas être un cancer « immuno-dépendant » et sa survenue chez les patients transplantés rénaux ne semble pas être en rapport avec la lymphopénie induite par le traitement immunosuppresseur. Seul l'âge avancé semble être un facteur de risque de cancer de prostate au même titre que la popula-

tion générale. Néanmoins, ce traitement pourrait induire une progression plus rapide du cancer. Un suivi annuel systématique, comprenant un toucher rectal et un dosage de PSA, des patients transplantés rénaux est recommandé.

Le traitement du cancer de la prostate chez les patients transplantés n'est pas différent de celui de la population générale. Le traitement de référence du cancer prostatique localisé chez les patients transplantés rénaux est un traitement curateur soit chirurgical (prostatectomie radicale) soit radiothérapie externe. La technique chirurgicale n'est pas différente chez les patients transplantés rénaux, avec cependant la nécessité d'une attention particulière de façon à ne pas léser l'uretère du greffon réimplanté de façon ectopique lors de la transplantation. Pour éviter une blessure accidentelle de l'uretère, certains auteurs préconisent la réalisation d'une prostatectomie radicale par voie périnéale [17]. Il semble en fait que la principale difficulté en cas de traitement chirurgical, soit la réalisation du curage ganglionnaire ilo-obturateur du côté de la transplantation. Pour cette raison de nombreux chirurgiens ne réalisent qu'un curage contro-latéral [8, 9].

IV. CANCER DE VESSIE

Les tumeurs de l'urothélium sont réputées fréquentes chez les patients transplantés rénaux en particulier notamment chez les patients dont la néphropathie initiale est une néphropathie des Balkans ou une néphropathie aux analgésiques.

A notre connaissance, aucune étude n'a examiné précisément l'incidence du cancer de vessie chez les patients transplantés rénaux et peu d'études ont évalué sa prévalence. Par contre le risque relatif de cancer de vessie chez le patient transplanté rénal est multiplié par 3 par rapport à celui de la population générale [2].

Il est admis que ces tumeurs ont une

croissance plus rapide et une agressivité accrue par rapport à celles surveillant dans la population générale. Dans la série de Master et collaborateurs, 5 patients sur 6288 transplantés rénaux (soit 0,08%) ont présenté un carcinome vésical au cours du suivi post transplantation. Au moment du diagnostic, tous les patients présentaient un envahissement musculaire, extra vésical ou une atteinte lymphatique [11]. Baldwin et collaborateurs rapportent également le cas d'un carcinome vésical survenu dans la première année suivant la transplantation ce qui confirme donc le caractère extrêmement agressif et rapidement évolutif de ces tumeurs chez les patients transplantés [1]. Différents types histologiques particulièrement agressifs ont été rencontrés chez les patients transplantés alors qu'ils ne sont que très rarement rencontrés dans la population générale : carcinome transitionnel, adénocarcinome, lymphome, Kaposi, séminome. Une des hypothèses est l'implication du traitement immunosuppresseur qui inhiberait la destruction de clones cellulaires malins agressifs. L'infection à Human Papilloma Virus (HPV) a été impliquée dans le développement des carcinomes urothéliaux. Une participation de ce virus dans l'initiation de la tumorigénèse des cancers de vessie a été proposée du fait de certaines caractéristiques de cette tumeur comme la multifocalité, la fréquence des récidives et le mode papillaire peuvent faire penser à une origine infectieuse. Les résultats des études sont donc discordants quant à l'implication de l'HPV dans la carcinogénèse des tumeurs vésicales. Cependant l'immunité cellulaire représentée principalement par la réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T, joue un rôle important dans le contrôle des infections à HPV en cas de déficit de celle-ci. Les patients transplantés rénaux, du fait de leur traitement immunosuppresseur, présentent un déficit de l'immunité à médiation cellulaire ce qui pourrait expliquer une

augmentation de l'incidence des tumeurs vésicales secondaires à HPV. Mais à l'heure actuelle, aucune étude ne permet de confirmer cette hypothèse d'une origine infectieuse de la genèse des tumeurs de vessie. Dans l'hypothèse où ce virus jouerait un rôle, le cancer de vessie serait alors « immunodépendant ».

L'origine de la tumeur vésicale est encore incertaine. En effet celle-ci peut apparaître chez le receveur ou être transmise par le donneur ce qui entraîne une attitude thérapeutique différente.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus concernant le dépistage systématique des tumeurs vésicales chez les patients transplantés. Buzzeo et collaborateurs recommandent cependant la réalisation systématique, chez les patients transplantés, d'une cystoscopie devant la découverte d'une hématurie microscopique en l'absence de contexte infectieux du fait du potentiel agressif de ces tumeurs [2]. Compte tenu du caractère agressif et rapidement évolutif des ces tumeurs, l'attitude thérapeutique doit comporter un traitement radical et rapide. Le traitement de référence est alors la cystoprostatectomie.

CONCLUSION

La transplantation rénale est devenue le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique et améliore considérablement la qualité de vie des patients comparée aux méthodes d'épuration extra rénale.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus concernant le dépistage des cancers urologiques. Cependant en raison de l'incidence augmentée de ces cancers chez les patients transplantés et de leur gravité accrue, un dépistage annuel systématique des cancers urologiques chez les patients transplantés doit être réalisé et doit comprendre un toucher rectal, une échographie des reins propres et de la vessie, un dosage du PSA et des cytologies urinaires.

REFERENCES

- BALDWIN DD, RUCKLE HC. Invasive bladder cancer following cardiac transplantation. *Urology* 1995 ; 46(4) : 570-2.
- BUZZEO BD, HEISEY DM, MESSING EM. Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology* 1997 ; 50(4) : 525-8.
- CARVER BS, ZIBARI GB, MCBRIDE V, VENABLE DD, EASTHAM JA. The incidence and implications of renal cell carcinoma in cadaveric renal transplants at the time of organ recovery. *Transplantation* 1999 ; 67(11) : 1438-40.
- CORMIER L, LECHEVALLIER E, BARROU B, BENOIT G, BENSADOUN H, BOUDJEMA K ET AL. Diagnosis and treatment of prostate cancers in renal-transplant recipients. *Transplantation* 2003 ; 75(2) : 237-9.
- COULANGE C, RAMBEAUD J. Cancer of the kidney in adults. *Prog Urol* 1997 ; 7 : 723-909.
- DOUBLET JD, PERALDI MN, GATTEGNO B, THIBAUT P, SRAER JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997 ; 158(1): 42-4.
- ISHIKAWA N, TANABE K, TOKUMOTO T, KOGA S, OKUDA H, NAKAZAWA H ET AL. Renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998 ; 30(7): 3156-8.
- KONETY BR, TEWARI A, HOWARD RJ, BARRY JM, HODGE EE, TAYLOR R ET AL. Prostate cancer in the post-transplant population. *Urologic Society for Transplantation and Vascular Surgery. Urology* 1998 ; 52(3): 428-32.
- KRITEMAN LS, O'BRIEN DP, CLARKE HS, KEANE TE, PETROS JA, WHELCHER JD ET AL. Prostate cancer in renal transplant patients. *J Urol* 1999 ; 161(4S) : 381.
- LECHEVALLIER E, PETIT J, BENOIT G, BENSADOUN H, GUY L, DESCOTES JL ET AL. Comité de Transplantation de l'AFU Cancer prostatiques chez les transplantés rénaux : enquête du comité de Transplantation-AFU. 94ème congrès de l'AFU 2000. *Prog Urol* 2000 ; 5 : 54A.
- MASTER VA, MENG MV, GROSSFELD GD, KOPPIE TM, HIROSE R, CARROLL PR. Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation. *J Urol* 2004 ; 171(3) : 1085-8.
- NAKAMOTO T, IGAWA M, MITANI S, UEDA M, USUI A, USUI T. Metastatic renal cell carcinoma arising in a native kidney of a renal transplant recipient. *J Urol* 1994 ; 152(3) : 943-5.
- PENN I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999 ; 31: 1260-1262.
- PENN I, BRUNSON ME. Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1988 ; 20(3 Suppl 3) : 885-92.
- PENN I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995 ; 59(4): 480-5.
- SHEIL AG, FLAVEL S, DISNEY AP, MATHEW TH. Cancer development in patients progressing to dialysis and renal transplantation. *Transplant Proc* 1985 ; 17(2) : 1685-8.
- YIOU R, SALOMON L, COLOMBEL M, PATARD JJ, CHOPIN D, ABBOU CC. Perineal approach to radical prostatectomy in kidney transplant recipients with localized prostate cancer. *Urology* 1999 ; 53 : 822-24.