Progrès en urologie (2011) **21**, 322—326

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

ARTICLE ORIGINAL

Résultats des néphrectomies pour tumeurs des reins natifs chez les patients transplantés rénaux☆

Results of nephrectomy for native kidney tumors in renal transplanted patients

X. Tillou[a,*], L. Viart[a], M. Demailly[a], F. Hakami[a], P.-F. Westeel[b], F. Saint[a], J. Petit[a]

[a] *Service d'urologie et transplantation rénale, CHU Sud, avenue Laennec, 80000 Amiens, France*
[b] *Service de néphrologie et transplantation rénale, CHU Sud, Amiens, France*

Reçu le 11 août 2009 ; accepté le 8 septembre 2010
Disponible sur Internet le 29 mars 2011

MOTS CLÉS
Transplantation rénale ;
Cancer du rein

Résumé
Objectif. — Décrire l'épidémiologie, le diagnostic et le résultat des néphrectomies pour tumeurs des reins natifs chez les patients transplantés rénaux.
Patients et méthode. — De juin 1989 à décembre 2007, 824 transplantations rénales ont été réalisées et suivies en consultation annuelle par un urologue avec une échographie ou un scanner abdominal. Les lésions rénales considérées comme suspectes ont été traitées par néphrectomie élargie. L'incidence, le diagnostic, le traitement, le type histologique et la survie de tous les patients ont été analysés.
Résultats. — Trente-trois patients ont eu une néphrectomie pour des lésions rénales suspectes. Vingt-deux tumeurs de novo des reins natifs parmi 21 patients ont été diagnostiquées (15 carcinomes à cellules claires et sept carcinomes papillaires) avec un délai de 25,6 mois (2,3—105,5) après la transplantation. Toutes étaient classées pT1aN0M0. Seulement un patient est décédé de son cancer à huit mois. Tous les autres patients ont eu une survie sans récidive de 34,8 mois (2,8—113,9). Le taux de survie spécifique après cinq ans était de 93,3 %.
Conclusion. — Le risque accru de cancer parmi les patients transplantés rénaux nous a conduit à proposer, en cas des lésions suspectes des reins natifs, une néphrectomie élargie. Dans notre série, 65 % des patients pris en charge avaient un cancer. Le bon pronostic de ces tumeurs localisées justifie une attitude thérapeutique agressive malgré 35 % de patients transplantés indemnes de cancer.
© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

☆ Niveau de preuve : 5.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : xavtillou@hotmail.com (X. Tillou).

1166-7087/$ — see front matter © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.purol.2010.09.028

KEYWORDS
Kidney transplantation;
Renal carcinoma

Summary
Objective. — Evaluate epidemiology, diagnosis and outcome of de novo renal cell carcinoma in renal transplanted patients.
Patients and method. — From June 1989 to December 2007, 824 renal transplantations were carried out and followed in annual consultation by an urologist with abdominal echography or tomodensitometry. The suspect renal lesions were treated by a widened nephrectomy. Incidence, diagnosis, treatment, histological type, and outcome of all patients were analysed.
Results. — Thirty-three patients had nephrectomy for suspect renal lesions. Twenty-two de novo tumours of native kidneys among 21 patients were diagnosed (15 renal clear cell carcinoma and seven papillary tumours) with mean time after transplantation of 25,6 months (2.3—105.5). All tumours were classified pT1aN0M0. Only one patient died at 8 months of metastatic dissemination of a papillary tumour classified initially pT1aN0M0. All the other patients are alive with mean follow-up of 34.8 months (2.8—113.9). Specific survival to 5 years was 93.3%.
Conclusion. — The increase risk of tumour at the renal transplanted patient led to propose in the event of suspect lesions of the native kidneys, a widened nephrectomy. In our series, 65% of the operated patients carried a cancer. The good forecast of these localized tumours justifies a regular radiological monitoring and an aggressive therapeutic attitude despite of absence of tumours in 35% of the transplanted patients.
© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La transplantation rénale est maintenant reconnue comme le traitement de référence de l'insuffisance rénale chronique. Il a été démontré que la dialyse et l'immunosuppression après transplantation rénale augmentent les risques de cancer et spécialement, le cancer du rein natif [1]. Les cancers de novo du rein natif représente 5 à 9 % de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées en transplantation et l'incidence est de 13 à 15 fois plus élevée que dans l'ensemble de la population [1,2]. De nombreux auteurs ont rapporté d'importantes séries de tumeurs des reins natifs chez les patients transplantés rénaux [1—6]. Toutefois, aucune de ces publications ne décrit le taux de patient porteur d'un cancer du rein natif, en cas de néphrectomie pour une lésion radiologique suspecte, découverte lors du suivi systématique des patients transplanté rénaux. L'objectif de cette étude rétrospective a donc été de décrire l'incidence, le mode de diagnostic, le traitement, le type histologique et les résultats de ces patients qui ont été traités par néphrectomie pour une suspicion de tumeur d'un rein natif.

Patients et méthode

Huit cent vingt-quatre transplantations rénales consécutives ont été réalisées entre avril 1989 et décembre 2007 dans la même institution. Tous les patients avaient un greffon fonctionnel depuis au minimum un an. Ils ont été suivis en consultation annuelle par un urologue au moyen d'une échographie ou d'un scanner abdominal. En cas de lésion suspecte d'un rein natif (kystes atypiques Bosniak 3 ou 4, hétérogénéité, taille croissante, prises de contraste sur la tomodensitométrie), une néphrectomie élargie a été réalisée par chirurgie classique ou cœlioscopie pour examen histologique. En cas de doute, le bilan diagnostique a été complété par une imagerie par résonance magnétique (IRM) mais jamais par une biopsie rénale transcutanée. Tous les examens histologiques ont été effectués par un seul anatomopathologiste à orientation urologique.

Trente-trois néphrectomies ont été réalisées chez 31 patients âgés en moyenne de 51,2 ans (34,1—69,4). Parmi eux, 21 patients (14 hommes et sept femmes) (2,6 % des patients) étaient porteurs de 22 lésions néoplasiques (un patient a eu deux tumeurs de novo des reins natifs asynchrones) et 11 patients n'avaient pas de tumeurs. Tous les patients étaient asymptomatiques avant le diagnostic. Aucun patient n'a eu de néphrectomie avant la transplantation. L'âge moyen lors de la transplantation rénale était de 46,9 ans (21,3—65,5). Le temps moyen de la dialyse était de 33,3 mois (0—105,9) alors qu'il était de 35 mois (0,1—244,9) pour la population générale des transplantés. L'âge moyen au moment du diagnostic de cancer était de 42,9 ans (26,2—68,2) et le temps moyen entre le diagnostic et la transplantation rénale était de 25,6 mois (2,3—286,1). La moyenne de suivi après le diagnostic de cancer était de 34,8 mois (2,8—113,9). Toutes ces données sont décrites par groupe (avec et sans cancer) dans le Tableau 1. Les néphropathies initiales de tous les patients sont décrites dans le Tableau 2.

Résultats

Dans le groupe des patients atteints de cancer, le diagnostic a été fait sur l'échographie rénale pour deux patients et toujours confirmé par tomodensitométrie rénale. Huit patients (36,6 %) ont eu une IRM rénale qui a confirmé le caractère suspect de la tumeur.

Chez les patients sans cancer, les lésions suspectes ont été vues sur la tomodensitométrie chez tous les patients. Sept patients (63,6 %) ont eu une IRM rénale pour confirmer le diagnostic et, parmi eux, six patients avaient une polykystose rénale.

Sur les examens radiologiques, la taille tumorale moyenne était de 20,6 mm (10—60), alors qu'à l'examen histologique des tumeurs, la taille moyenne était de

Tableau 1 Épidémiologie.

	Patients avec cancer	Patients sans cancer	Tous les patients
Sex-ratio (M/F)	3	2,2	2,6
Âge lors de la transplantation (ans)	44,3 (29—64,9)	46 (35,8—65,5)	44, 8 (21,3—65,5)
Âge lors du diagnostic (ans)	48,4 (26,2—68,2)	50,3 (41,4—68,7)	49 (26,2—68,7)
Temps de dialyse (mois)	36,1 (0—105,9)	41,2 (7,8—164,4)	36,6 (0—164,4)
Délai diagnostique après transplantation (mois)	43,3 (4,2—286,1)	43,2 (6—122,2)	43,15 (4,2—286,1)

Tableau 2 Néphropathies initiales.

Néphropathies initiales	Patients avec cancer	Patients sans cancer
Glomérulopathie	5	2
Néphropathie interstitielle	1	2
Néphropathie génétique (syndrome d'Alport)	3	0
Néphropathie diabétique	1	0
Néphroangiosclérose	2	0
Polykystose rénale	2	7
Inconnue	7	0
Total	21	11

20 mm (7—60). L'analyse anatomopathologique a décrit 15 carcinomes à cellules claires (71 %), et sept carcinomes papillaires.

Dans le groupe indemne de cancer, les lésions suspectes étaient des kystes bénins ($n = 7$), kystes hémorragiques ($n = 2$) ou des lésions chroniques de pyélonéphrite ($n = 2$).

Toutes les tumeurs ont été classées pT1aN0M0 selon la classification TNM de 1997 de l'American Joint Committee of Cancer. Treize et huit tumeurs étaient respectivement de grade 2 et 3 de Fuhrman.

Les traitements immunosuppresseurs avant et après le diagnostic de cancer sont répertoriés dans le Tableau 3. L'immunosuppression a été modifiée pour 13 patients et, pour 12 d'entre eux, la cyclosporine a été arrêtée. Pour deux patients, l'inhibiteur de la calcineurine a été remplacé par un inhibiteur de mTOR (rapamycine). Il n'existait pas de corrélation entre le type histologique de la tumeur et les modifications de l'immunosuppression.

Un patient est décédé de sa tumeur rénale avec découvertes de métastases osseuses huit mois après le diagnostic. La tumeur était un carcinome papillaire unifocal classé pT1aN0M0.

Tous les autres patients étaient en vie avec un recul de 34,8 mois (2,8—113,9). La survie spécifique à cinq ans a été de 93,3 %.

Discussion

Épidémiologie

Chez les patients transplantés rénaux, les tumeurs du tractus urinaire sont la deuxième cause de cancers, après ceux de la peau [7]. L'incidence des tumeurs du rein est 15 fois plus élevée chez les patients transplantés rénaux comparée à la population générale [1]. Un des facteur de risque semble être une longue période de dialyse, l'incidence augmentant avec la durée du traitement [8]. La prévalence des cancers du rein natif avant la transplantation rénale a été rapportée par Denton, autour de 4,2 % [9]. La durée de la dialyse ainsi que le type d'immunosuppression sont des facteurs de risques associés mais il n'existe pas de données objectives pour confirmer cette hypothèse. Au sein de la population de notre étude, nous n'avons trouvé aucune différence dans les

Tableau 3 Immunosuppression avant et après cancer du rein natif.

Immunosuppression avant cancer		Modification après cancer	
Cyclosporine + stéroïde	6	Arrêt cyclosporine	10
Cyclosporine + mycophénolate mofétil (MMF) + stéroïde	10	Arrêt MMF	1
Tacrolimus + stéroïde	4	Arrêt cyclosporine et MMF	2
		Introduction rapamycine	2
		Pas de modification	8
Non renseigné	1	Pas de modification	8

deux groupes (avec ou sans cancer) sur le sex-ratio, l'âge ou le temps de la dialyse. Toutefois, notre prévalence d'environ 2,8 % des cancers de novo des reins natifs rejoint la prévalence rapportée par Penn [6] et Doublet [3], respectivement 4,6 et 3,9 %.

Diagnostic

Dans la plupart des cas, dans notre série, et dans d'autres séries, le diagnostic a été fait par tomodensitométrie. Un doute sur le caractère néoplasique de la lésion a conduit à réaliser une IRM. La plupart des patients qui ont eu une IRM avaient des lésions suspectes au sein de rein polykystique, soulignant les difficultés diagnostiques de ce type de pathologie. Sasagawa [10] a signalé un taux de détection du carcinome rénal de 71 % chez les patients dialysés ou transplantés et la Polykystose rénale diminuait la sensibilité de cet examen. Kreft [11] a prouvé que l'IRM pouvait être statistiquement supérieure à la TDM pour la bonne caractérisation des lésions bénignes du rein et était très utile pour faire le diagnostic différentiel entre des kystes ou un carcinome à cellules rénales peu vascularisé. Néanmoins, sept patients sur 15 (46,6 %) de nos patients qui ont eu une IRM, étaient indemnes de cancer. Malgré ce dernier point, tous les patients en dialyse ou qui ont été transplantés devraient faire l'objet d'une surveillance annuelle par une échographie abdominale complétée par une tomodensitométrie ou une IRM en cas de lésion suspecte.

Histologie

La prévalence des différents types histologiques des tumeurs à cellules rénales a été la même que celle des patients non transplantés tel que l'ont rapporté Hoshida [12] et Neuzillet [5]. La plupart étaient des carcinomes à cellules claires, suivis par les carcinomes papillaires avec respectivement, 68 % et 32 % des tumeurs du rein. Mais il a été démontré que l'incidence des carcinomes papillaires est plus élevée chez les patients insuffisance rénaux en dialyse et les patients greffés rénaux par rapport à la population générale ou l'incidence des tumeurs papillaires est d'environ 10 % [13]. De la même manière, sur la taille tumorale et le stade, par rapport à la littérature, notre série a montré la même taille médiane de 20 mm et un stade histologique majoritairement pT1 [6]. Concernant le grade, nous n'avons pas trouvé un taux plus élevé de tumeurs de haut grade contrairement aux chiffres rapportés par Ishikawa [4] et Neuzillet [5].

Traitement et survie

Le traitement recommandé pour les tumeurs malignes du rein est la néphrectomie élargie, mais deux questions demeurent quant à la prise en charge du cancer du rein chez les transplantés rénaux. Tout d'abord, existe-t-il une place pour la néphrectomie controlatérale, à distance ou dans le même temps, pour traiter préventivement les tumeurs malignes du rein controlatéral ? Cette attitude n'a pas été adoptée dans notre série, et un seul patient (3,2 %) a développé des tumeurs rénales asynchrones. Cela suggère que la néphrectomie controlatérale prophylactique, en cas de lésion rénale suspecte en transplantation rénale, n'est pas nécessaire en raison d'un faible risque de tumeur asynchrone. Wagner [14] a démontré la faisabilité de la néphrectomie bilatérale dans le même temps opératoire (chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante). Le seul argument en faveur d'une néphrectomie controlatérale est l'incidence plus élevée de tumeur bilatérale en cas de tumeur papillaire, notamment de type basophile car liée à des mutations génétiques comme l'a décrit Cussenot [15].

L'autre question concerne la pertinence de la néphrectomie bilatérale prophylactique avant transplantation rénale. Il n'existe pas de données dans la littérature sur ce type de traitement préventif. Une incidence plus élevée de cancers du rein et des tumeurs de haut grade pourraient nous amener à préconiser une néphrectomie bilatérale prophylactique avant la transplantation. Même si la survie spécifique a été bonne à cinq ans avec des tumeurs localisées pour tous les patients, nous avons rapporté un décès lié à une dissémination métastatique bien que la tumeur initiale ait été classée pT1. Rappelons que conserver les reins natifs des patients dialysés et maintenir une diurèse résiduelle contribue à la régulation du taux sanguin de phosphate et du taux d'excrétion de potassium, de sodium et d'acide urique [16]. Sauf en cas de pyélonéphrite à répétition associée ou non à un calcul infecté ou un reflux vésicorénal, de douleur chronique, d'une polykystose rénale symptomatique, d'une hypertension artérielle non contrôlée, d'un syndrome néphrotique avec protéinurie massive, la néphrectomie bilatérale systématique n'est généralement pas recommandée [17,18]. La néphropathie aux herbes chinoises et la néphropathie des Balkans sont associées à un risque élevé de tumeur urothéliale du haut appareil et peuvent faire discuter une néphro-urétérectomie prophylactique selon certains auteurs [19,20].

Traitements immunosuppresseurs

En cas de tumeur maligne, il n'existe aucune recommandation pour la modification du traitement. L'attitude la plus commune est de réduire l'immunosuppression au seuil minimum permettant le maintien de la fonction de l'organe transplanté sans rejet. Cliniquement, une incidence plus élevée de tumeurs de novo après transplantation a été rapportée en transplantation rénale, parmi les patients traités par ciclosporine [21]. Néanmoins, Kaufmann [22] a montré que le maintien de l'immunosuppression par des inhibiteurs de mTOR (*target of rapamycine*) permet une diminution de l'incidence des tumeurs malignes de novo. Comme nous l'avons observé dans notre série, la gestion du traitement immunosuppresseur après carcinome rénal est très hétérogène. Il semble difficile de proposer une conduite à tenir sur la modification du traitement immunosuppresseur, car chaque traitement doit être adapté aux antécédents des patients, notamment les épisodes de rejet du greffon ou d'autres cancers et à la fonction rénale.

Conclusion

L'augmentation du risque de tumeur du rein natif chez le patient transplanté rénal nous a conduit à proposer, en cas de lésions suspectes, une néphrectomie élargie.

Dans notre série, 65 % des patients avaient un carcinome rénal. L'incidence de tumeurs rénales papillaire a été plus élevée d'environ 30 % par rapport à la population des non-transplantés. Toutes les tumeurs étaient confinées aux reins et le bon pronostic de ces tumeurs localisées justifie une surveillance radiologique et une attitude thérapeutique agressive en dépit de l'absence de tumeurs chez 35 % des patients pris en charge.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2004;4:905—13.
[2] Kessler M, Jay N, Molle R, Guillemin F. Excess risk of cancer in renal transplant patients. Transpl Int 2006;19:908—14.
[3] Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. J Urol 1997;158:42—4.
[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: 3156—8.
[5] Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, et al. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. Cancer 2005;103:251—7.
[6] Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. Transplantation 1995;59:480—5.
[7] Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. Lancet Oncol 2007;8:921—2.
[8] U.S Renal Data System 2003, annual data report: atlas of end stage renal disease in the united states. Bethesda, National Institute of Health.
[9] Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. Kidney Int 2002;61:2201—9.
[10] Sasagawa I, Terasawa Y, Ishizaki M, Takahashi H, Suzuki K, Imai K, et al. Comparison of ultrasonography, computerized tomography and angiography in dialysis patients with renal cell carcinoma. Urol Int 1992;49:206—10.
[11] Kreft BP, Muller-Miny H, Sommer T, Steudel A, Vahlensieck M, Novak D, et al. Diagnostic value of MR imaging in comparison to CT in the detection and differential diagnosis of renal masses: ROC analysis. Eur Radiol 1997;7:542—7.
[12] Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, Xu N, Fujita MQ, Satoh T, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. Int J Cancer 1997;71:517—20.
[13] Coulange C, Rambeaud JJ, Jacqmin D, Cohen E, Amiel J. Kidney cancer in adults. Rev Med Suisse Romande 2004;124:669—74.
[14] Wagner MD, Prather JC, Barry JM. Selective, concurrent bilateral nephrectomies at renal transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. J Urol 2007;177:2250—4. Discussion 2254.
[15] Cussenot O, Fournier G. Genetics and urology. Prog Urol 2000;10:681—1097.
[16] Morduchowicz G, Winkler J, Zabludowski JR, Boner G. Effects of residual renal function in haemodialysis patients. Int Urol Nephrol 1994;26:125—31.
[17] Bitker MO, Benoit G. Surgical aspects of kidney transplantation in France in 1997. Eur Urol 1998;34:1—5.
[18] Sheinfeld J, Linke CL, Talley TE, Linke CA. Selective pre-transplant nephrectomy: indications and perioperative management. J Urol 1985;133:379—82.
[19] Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997;12:81—6.
[20] Zivcic-Cosic S, Grzetic M, Valencic M, Oguic R, Maricic A, Dordevic G, et al. Urothelial cancer in patients with Endemic Balkan Nephropathy (EN) after renal transplantation. Ren Fail 2007;29:861—5.
[21] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. Lancet 1998;351:623—8.
[22] Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation 2005;80:883—9.