



Transplantation rénale après cancer

Renal transplantation after a cancer

Romain Boissier*

RÉSUMÉ

» La transplantation rénale est la meilleure technique de suppléance de la fonction rénale. Puisque des patients de plus en plus âgés sont candidats à la transplantation rénale, un antécédent de cancer ou la découverte d'un cancer au cours du bilan prétransplantation sont des situations qui devraient devenir de plus en plus fréquentes. Le cancer est une des principales causes de décès des transplantés rénaux, avec les événements cardiovasculaires et le rejet chronique. Dans cette mise au point, nous rappelons les spécificités des cancers des insuffisants rénaux chroniques, les principaux facteurs pronostiques de récurrence, les délais d'attente avancés par les publications de Penn et les résultats des séries plus récentes.

Mots-clés : Transplantation rénale – Cancer – Dialyse.

SUMMARY

Renal transplantation is the best technique for renal replacement therapy. Considering older patients are candidates for renal transplantation, a history of cancer or the diagnosis of a cancer during the pretransplant checkup are situations that should become more and more frequent. Cancer is a leading cause of kidney transplant deaths, with cardiovascular events and chronic rejection. In this review, we report the specificities of cancers of patients with a chronic kidney disease, the main prognostic factors of recurrence, the waiting times argued by Penn publications, and the results of the more recent series.

Keywords: Renal transplantation – Cancer – Dialysis.

Le traitement d'un cancer peut précéder une transplantation rénale dans 2 situations : lors du bilan prétransplantation avec un dépistage systématique d'un cancer actif ou latent, ou en cas de cancer dans les antécédents. Considérant que l'immunosuppression utilisée pour éviter le rejet du greffon peut favoriser le développement de cellules malignes latentes, un antécédent de cancer peut constituer une contre-indication au moins temporaire à une transplantation rénale.

Le cancer est aussi une des principales causes de décès des patients transplantés. Il n'est pas exclu qu'il dépasse même les événements cardiovasculaires et devienne la première cause, d'autant que des patients de plus en plus âgés accèdent désormais à une transplantation d'organe (1). Dans cette période de pénurie de greffons, le travail du clinicien est de s'assurer que le greffon issu d'un donneur cadavérique sera attribué au patient qui en tirera le meilleur bénéfice.

* Aix-Marseille Université,
service d'urologie et
de transplantation rénale,
CHU de la Conception,
AP-HM, Marseille.

Recommandations et registre de Penn

Les délais d'attente recommandés entre le traitement du cancer et la transplantation rénale sont fondés sur les données historiques du registre de Cincinnati (2). Dans cette série, qui rapportait le suivi de près de 1 300 patients ayant eu un cancer avant une transplantation d'organe solide, le risque global de récurrence tous patients et toutes transplantations confondues était de 21 % (2).

Les cancers à faible risque de récurrence, soit 1-7 % des cas, étaient les cancers du rein de diagnostic fortuit, du col utérin, de la thyroïde et du testicule. Avec 11 à 21 % de récurrences, les cancers de la prostate, du côlon, les mélanomes, les tumeurs de Wilms et les lymphomes étaient considérés comme à risque intermédiaire de récurrence. Enfin, les cancers à risque élevé de récurrence (> 23 %) étaient les cancers du sein, de la vessie, les sarcomes, les myélomes, les cancers cutanés autres que les mélanomes et les cancers du rein symptomatiques.

Pour les patients ayant un antécédent de cancer, la durée de l'attente avant la transplantation rénale varie ainsi de 0 à 5 ans après le traitement du cancer.

Le registre historique de l'Israël Penn International Transplant Tumor sur lequel sont fondées les recommandations actuelles a pourtant plusieurs limites (2). Plus de 20 ans se sont écoulés depuis cette étude, au cours desquels l'épidémiologie, les moyens diagnostiques et les traitements ont évolué. Ainsi, pour ce qui est des cancers urologiques, les cancers de la prostate étaient essentiellement des tumeurs T3 diagnostiquées dans l'ère pré-*Prostatic Specific Antigen* (PSA), alors qu'ils sont désormais presque exclusivement diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage, à un stade précoce. Les cancers du rein étaient essentiellement des tumeurs symptomatiques au diagnostic, quand une tumeur rénale est maintenant diagnostiquée le plus souvent de façon fortuite, avec une taille moyenne de 4 cm. Pour les tumeurs de la vessie, le stade, le grade, la multifocalité, le type d'instillation intravésicale adjuvante et la distinction entre tumeurs non invasives musculaires et invasives musculaires n'étaient pas notés dans le registre (2). Pour chaque cancer, les données oncologiques, telles que stade, sous-type histologique, grade et type de traitement, n'étaient pas renseignées, alors qu'elles sont des éléments indispensables pour prédire le risque de récurrence pour le spécialiste d'organe (2).

Des registres plus récents, tels que l'Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) et l'United Network for Organ Sharing (UNOS) in the United States, ont rapporté des pourcentages de récurrences plus bas que le registre de Penn et identiques à ceux de la population générale (3).

Conséquences d'un antécédent de cancer sur la survie après transplantation

En 2017, Acuna et al. ont publié une revue systématique de la littérature avec une méta-analyse montrant qu'un antécédent de cancer avant une transplantation était un facteur de risque significatif de décès global (HR = 1,51; IC₉₅: 1,28-1,81), de décès spécifique (HR = 3,13; IC₉₅: 2,29-4,27) et de deuxième cancer après transplantation (HR = 1,92; IC₉₅: 1,52-2,42) [4].

Bien que cette méta-analyse ait inclus tous les types de transplantations, les transplantés rénaux étaient les plus représentés dans les effectifs des études incluses. Des 3 études prises en compte dans la méta-analyse sur la mortalité spécifique, 2 incluaient exclusivement des transplantés rénaux et la troisième, tous les types de transplantations. Dans cette dernière cohorte

de patients transplantés (1970-2008), Brattström et al. ont rapporté un risque de mortalité accru de 30 % pour les receveurs ayant des antécédents de cancer (5). Ce risque était légèrement augmenté pour les transplantés rénaux (HR = 1,2; IC₉₅: 1,0-1,4; $p < 0,05$) par rapport aux receveurs d'autres organes, mais la conclusion de la méta-analyse était que le type de l'organe transplanté ne modifiait pas significativement le risque de décès global: HR = 1,53 (IC₉₅: 1,22-1,92) pour les transplantés rénaux versus 1,61 (1,17-2,22) pour les transplantés non rénaux (4). Le type de transplantation n'influerait donc pas sur le risque de récurrence de cancer.

Une étude s'intéressant exclusivement au mélanome avant transplantation d'organe a été exclue de la méta-analyse en raison de cette spécificité de la population cible (6). Dans cette étude, Arron et al. ont comparé le devenir oncologique de 336 transplantés ayant un antécédent de mélanome à celui de 191 471 transplantés sans antécédent de cancer. Les receveurs avec antécédent de mélanome avaient un risque significativement plus élevé de décès global (HR = 1,26; IC₉₅: 1,04-1,50) et de décès lié au mélanome (HR = 27,0; IC₉₅: 11,2-65,2) [6].

Augmentation du risque de cancer chez le dialysé

Dans un travail multicentrique regroupant des patients issus de registres américain, européen, australien-néo-zélandais, Maisonneuve et al. ont mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés (7). Au cours d'un suivi de 2,5 ans, 3 % (25 044 patients) de la cohorte de plus de 830 000 patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ont développé un cancer. L'augmentation de l'incidence du cancer concernait essentiellement les patients de moins de 35 ans (HR = 3,68; IC₉₅: 3,39-3,99), le cancer du rein (HR = 3,66, IC₉₅: 3,45-3,76), le cancer de la vessie (HR = 1,50; IC₉₅: 1,42-1,57). Alors que l'incidence des cancers viro-induits était augmentée, notamment pour le cancer du foie, à cause de l'exposition aux hépatites due à la dialyse, les incidences des cancers du poumon, du côlon, de la prostate, du sein et de l'estomac n'étaient pas plus élevées que dans la population générale (7).

Cette augmentation du risque de cancer du rein, de la vessie et des voies excrétrices urinaires serait principalement due à la pathologie rénale responsable de l'insuffisance rénale chronique.

Transplantation rénale et antécédent de cancer urologique

Cancer du rein avant transplantation rénale

Dans les séries comparatives publiées depuis Penn, l'âge moyen au moment du diagnostic d'un cancer du rein chez le patient insuffisant rénal chronique variait de 37 à 57 ans (2, 8, 9). Les délais moyens entre néphrectomie et transplantation rénale étaient de 2 à 5 ans. Les taux de récurrence, de survie spécifique et de survie globale étaient globalement similaires chez les patients transplantés et chez ceux restés en dialyse après le traitement du cancer du rein. Que les patients soient restés en dialyse ou qu'ils aient reçu une transplantation, les taux de récurrence au-delà de 5 ans variaient de 0 à 41 %.

Le stade, le grade nucléaire de Fuhrman, le sous-type histologique et la composante solide ou kystique de la tumeur étaient les principaux facteurs déterminants de la récurrence. Même pour les tumeurs de faible stade et de faible grade, le risque de récurrence est significatif. Sheashaa et al. ont rapporté le devenir de patients ayant eu une néphrectomie concomitante et homolatérale à la transplantation rénale et pour lesquels l'analyse histologique de la néphrectomie avait mis en évidence un cancer du rein (10). Puisqu'il s'agissait de tumeurs infracliniques chez des patients pour lesquels l'imagerie du bilan de transplantation rénale était normale, les tumeurs infracliniques étaient toutes de faible stade et majoritairement de faible grade. Le taux de récurrence était pourtant significatif, jusqu'à 25 % à 5 ans. Cependant, ces récurrences étaient essentiellement des tumeurs du rein controlatéral, diagnostiquées tôt, et qui n'ont finalement pas modifié la survie des patients. Malgré le faible niveau de preuve, les données des études postérieures à celle de Penn suggèrent donc qu'un patient ayant une tumeur rénale de faible stade et de faible grade pourrait être éligible à une transplantation rénale dans des délais plus courts que ceux proposés par Penn en 1997 (2); que, même pour ces tumeurs de faible stade et de faible grade, il existe un risque de récurrence controlatérale, qui peut atteindre 36 %, en rapport avec la pathologie rénale sous-jacente, et que, sous réserve d'une surveillance du rein natif restant, une récurrence n'altère probablement pas la survie spécifique et globale du transplanté.

Les tumeurs du rein du patient insuffisant rénal chronique ont plusieurs particularités par rapport aux cancers du rein rencontrés dans la population générale. Le taux d'incidence normalisé du carcinome des cellules rénales (CRR) chez les patients dialysés est 14 à 17 fois plus élevé que dans la population générale, et la dysplasie multikystique, dont l'incidence augmente

proportionnellement à la durée de la dialyse, est le principal facteur de risque de cancer du rein chez l'insuffisant rénal chronique. Bien que le carcinome à cellules claires soit le sous-type histologique le plus représenté, le sous-type tubulopapillaire est surreprésenté, avec une prévalence de 17 à 50 % selon les séries. La durée de la dialyse modifie le spectre histologique des tumeurs : le CCR à cellules claires est le sous-type prédominant pour les patients ayant une courte durée de dialyse, le CCR papillaire étant le type prédominant chez les patients dialysés depuis plus de 4 ans (11).

Bien que le registre de Penn soit toujours une référence pour standardiser le délai d'attente entre le traitement d'un cancer du rein et une transplantation rénale pour les tumeurs symptomatiques de stade et de grade élevés, les séries plus récentes suggèrent que pour les tumeurs de grade et de stade faibles, le délai pourrait être raccourci, voire nul.

Carcinome urothélial avant transplantation rénale

Les séries de carcinomes urothéliaux avant transplantation rénale sont principalement produites par des équipes asiatiques, et concernent essentiellement les tumeurs de la voie excrétrice. La néphropathie à l'acide aristoloïque est une néphropathie endémique d'Asie. Elle est la principale cause de tumeurs de la voie excrétrice dans cette zone géographique et est à l'origine d'une prévalence de ce type de tumeurs nettement plus importante que dans les pays occidentaux. Le pronostic est lui aussi différent, car, dans ces séries asiatiques, le taux de tumeurs bilatérales synchrones allait de 10 à 16 %, et le taux de récurrence controlatérale, de 31 à 39 % (12). Ce risque de récurrence élevé justifie 2 attitudes en cas de carcinome urothélial de la voie excrétrice dans un contexte de néphropathie à l'acide aristoloïque chez un candidat à la transplantation rénale : une néphro-urétérectomie bilatérale avec ou sans cystectomie, ou une surveillance stricte de la voie excrétrice supérieure controlatérale et de la vessie.

Les recommandations précisent qu'en cas d'antécédent de cancer de la vessie chez un candidat à la transplantation rénale, une cystoscopie est indispensable au bilan prétransplantation en cas de haut risque, d'antécédent d'exposition au cyclophosphamide ou de néphropathie liée aux analgésiques ou à l'acide aristoloïque.

Cancer de la prostate avant transplantation rénale

Sauf dans l'étude de Woodlee et al., qui est la dernière mise à jour dans le registre de Cincinnati, les études sur le cancer de la prostate avant transplantation rénale

ont inclu principalement des cancers de la prostate de pronostic favorable (13). La majorité de ces études sont aussi non comparatives, et aucune étude n'a rapporté de résultats avec un suivi médian au-delà de 5 ans, de sorte que les données pour évaluer l'effet d'une transplantation rénale ou d'une dialyse sur le risque de récurrence sont peu nombreuses.

Les principaux facteurs pronostiques de la récurrence sont le stade, le PSA et le score de Gleason. La prostatectomie totale est le traitement du cancer de prostate localisé à privilégier pour un candidat à une transplantation rénale, parce qu'il s'agit d'un traitement curatif le plus souvent suffisant pour un cancer localisé et parce que ce traitement permet aussi la stadification la plus précise du cancer. L'analyse histologique de la pièce de prostatectomie est un élément primordial pour affiner le pronostic et le risque de récurrence. Le curage ganglionnaire peut être limité à un seul côté, pour préserver les axes iliaques en vue de la transplantation rénale. La prostatectomie par voie périnéale est la voie d'abord qui permet de ménager au mieux les structures vasculaires nécessaires à la transplantation rénale et l'espace pelvien, mais c'est une voie d'abord peu répandue (14). Dans la série de cancers de la prostate avant transplantation rénale de Tillou et al., le risque de récurrence biologique à 10 ans, calculé selon le nomogramme du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), ne dépassait pas 3%. Ce nomogramme a prouvé sa fiabilité dans d'autres études sur de grandes cohortes (15). Les auteurs n'ont rapporté aucune récurrence sur un suivi moyen de 3,2 ans, ce qui suggère qu'un candidat à la transplantation rénale traité pour un cancer de la prostate de faible risque pourrait être inscrit sur liste

d'attente dès la confirmation d'un PSA postopératoire **indétectable**.

La série de Woodle et al., qui était une mise à jour de la série publiée par Penn et al. en 1995 et 1997, comportait essentiellement des tumeurs extraprostatiques diagnostiquées au cours de l'ère pré-PSA (13). Compte tenu des risques de récurrence et de la mortalité spécifique et globale élevée dans cette série, le délai d'attente minimal en cas de cancer de la prostate de haut risque est fixé à 5 ans.

Conclusion

Dans la pratique, il semble difficile d'évaluer les conséquences réelles de la transplantation rénale et du traitement immunosuppresseur sur le risque de récurrence d'un cancer précédemment traité.

Depuis les études de Penn, les séries relatives à la dialyse et à la transplantation rénale qui ont été publiées sont rarement comparatives. Il s'agit majoritairement d'études rétrospectives, rapportant le suivi de patients qui ont été sélectionnés en amont pour la transplantation rénale ou pour le maintien en dialyse. Un essai contrôlé randomisé entre dialyse et transplantation rénale serait éthiquement difficile à conduire. Le niveau de preuve est faible pour proposer des délais d'attente différents de ceux proposés par Penn et al. ; cependant, les pratiques rapportées dans les séries les plus récentes ont montré que raccourcir voire supprimer les délais d'attente pour les cancers du rein et de la prostate de bon pronostic pouvait être proposé au candidat à la transplantation sans perte de chance oncologique.

■ L'auteur déclare de pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Acuna SA, Fernandes KA, Daly C et al. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol* 2016;2(4):463-9.
- Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997;2(4):14-7.
- Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng YA, Delmonico FL, Hanto DW. Transplant recipients with a history of a malignancy: risk of recurrent and de novo cancers. *Transplant Rev* 2005;19(1):55-64.
- Acuna SA, Huang JW, Daly C, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Outcomes of solid organ transplant recipients with preexisting malignancies in remission: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2017;101(3):471-81.
- Brattström C, Granath F, Edgren G, Smedby KE, Wilczek HE. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation* 2013;15;96(3):297-305.
- Arron ST, Raymond AK, Yanik EL et al. Melanoma outcomes in transplant recipients with pretransplant melanoma. *Dermatol Surg* 2016;42(2):157-66.
- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354(9173):93-9.
- Ryosaka M, Ishida H, Takagi T, Shimizu T, Tanabe K, Kondo T. Solid-type RCC originating from native kidneys in renal transplant recipients should be monitored cautiously. *Transpl Int* 2015;28(7):813-9.
- Chapman JR, Sheil AG, Disney AP. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1830-1.
- Sheashaa HA, Renne HG, Bakr MA et al. Impact of accidental discovery of renal cell carcinoma at time of renal transplantation on patient or graft survival. *Transplantation* 2011;92(10):1123-8.
- Breda A, Lucarelli G, Rodriguez-Faba O et al. Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. *World J Urol* 2015;33(1):1-7.
- Wu CF, Chang PL, Chen CS, Chuang CK, Weng HH, Pang ST. The outcome of patients on dialysis with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(2):477-81.
- Woodle ES, Gupta M, Buell JF et al. Prostate cancer prior to solid organ transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005;37(2):958-9.
- 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(4):822-4.
- Tillou X, Chahwan C, Le Gal S, Bensadoun H, Doerfler A. Prostatectomy for localized prostate cancer to prepare for renal transplantation in end-stage renal disease patients. *Ann Transplant* 2014;19:569-75.