

# Neoplasie renali e trapianto di rene: problematiche attuali e prospettive future

G. Carrieri<sup>1</sup>, G.S. Netti<sup>2</sup>, A. Perrone<sup>1</sup>, G. Stallone<sup>3</sup>, F.P. Selvaggi<sup>4</sup>, L. Gesualdo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Struttura Complessa Universitaria di Urologia e Centro Trapianti, Policlinico "Ospedali Riuniti", Foggia

<sup>2</sup> Struttura Complessa Universitaria di Nefrologia Dialisi e Trapianti, Policlinico "Ospedali Riuniti", Foggia

<sup>3</sup> Dipartimento Emergenza e Trapianti d'Organo, Sezione di Nefrologia, Università degli Studi di Bari

<sup>4</sup> Dipartimento Emergenza e Trapianti d'Organo, Sezione di Urologia, Università degli Studi di Bari

## Primary kidney tumors before and after renal transplantation: Actual problems and future perspectives

*Primary carcinomas of the kidney can develop in renal transplantation in four sets of circumstances: (1) detected in the donor, (2) detected as a pre-existing neoplasm in the recipient prior to transplantation, (3) as de novo malignancies arising post-transplantation in the native kidneys of the recipient, (4) or in the graft.*

*In Italy, any renal mass detected during harvesting does not allow the use of any organs for transplantation; however, several reports from other countries have already shown the safety and efficacy of transplanting kidneys with small (<4 cm), unifocal, subcapsular tumors, after resecting the lesion at the back table and verifying the negativity of the surgical margins; this strategy could also be evaluated in Italy to expand the donor pool.*

*Acquired cystic kidney disease (ACKD) is commonly observed in uremic patients undergoing chronic hemodialysis (HD); numerous studies have reported an increased prevalence of renal cell carcinoma (RCC) in association with this nephropathy. The use of ultrasound, computerized axial tomography (CAT) and magnetic resonance imaging (MRI) has greatly improved the ability to detect renal tumors at earlier stages associated with ACKD and the morbidity and mortality rate, in either uremic or transplant patients. RCC in the transplanted kidney is rare and, when recognized, requires nephrectomy. However, a conservative approach with nephron sparing surgery has been reported for selected cases as a useful strategy to treat renal carcinoma in the allograft. (G Ital Nefrol 2004; 21: 547-53)*

**KEY WORDS:** *Kidney transplantation, Acquired cystic kidney disease, Renal cell carcinoma, Nephron sparing surgery*

**PAROLE CHIAVE:** *Trapianto renale, Malattia renale multicista acquisita, Carcinoma renale, Nefrectomia*

## Introduzione

Nei pazienti trapiantati l'incidenza di tumori maligni, confrontata per classi d'età, è 3-4 volte superiore rispetto alla popolazione generale (1, 2).

Particolarmente aumentata è l'incidenza di neoplasie generalmente poco frequenti, quali carcinomi squamocellulari, linfomi, carcinomi epatobiliari, labiali, vulvari ed anali, o addirittura molto rare come il Sarcoma di Kaposi (400-500 volte più frequente rispetto alla popolazione generale). Le neoplasie maligne più frequenti nella popolazione generale quali il carcinoma del polmone, della mammella, della prostata, del colon e della cervice uterina non mostrano, invece, significativi incrementi di incidenza (1).

Nei pazienti trapiantati l'aumentato rischio di sviluppare una neoplasia riconosce senza alcun dubbio un fattore determinante: la terapia immunosoppressiva. La correlazione tra immunosoppressione e neoplasie era particolarmente evidente all'inizio dell'era trapiantologica, in rapporto all'uso di protocolli immunosoppressivi molto aggressivi e poco selettivi (3-5).

I farmaci immunosoppressivi oggi disponibili, pur essendo in grado di prevenire e trattare il rigetto in maniera più mirata ed efficace rispetto al passato, non sono ancora in grado di indurre un'anergia clonale specifica dei soli linfociti T reattivi verso gli antigeni dell'organo trapiantato (6).

Negli ultimi anni in relazione all'utilizzo di donatori sempre più anziani ed alla presenza nelle liste d'attesa di

**TABELLA I - LINEE GUIDA PER LA VALUTAZIONE ONCOLOGICA DEL POTENZIALE DONATORE DI ORGANI**

1. Indagine anamnestica circa una pregressa storia di ematuria e/o nefrectomia per carcinoma renale
2. Attento esame intraoperatorio dei reni, se necessario con l'ausilio dell'ecografia intraoperatoria
3. Biopsia al banco ed esame istologico a fresco in presenza di noduli sospetti
4. Autopsia completa del donatore a fine prelievo al fine di evidenziare eventuali metastasi di carcinoma renale

riceventi in età sempre più avanzata, la problematica relativa all'insorgenza delle neoplasie dopo il trapianto ha ripreso nuovo vigore. In questo quadro complessivo si presenta di particolare interesse per il nefrologo la problematica relativa all'insorgenza dei tumori renali primitivi nei pazienti già sottoposti o da sottoporre a trapianto renale.

Nel trapianto di rene il riscontro di una neoplasia renale primitiva può avvenire in quattro differenti situazioni:

- 1) Nell'ambito dei reni del donatore al momento del prelievo;
- 2) Nell'ambito dei reni nativi del ricevente prima del trapianto;
- 3) Nell'ambito dei reni nativi del ricevente, insorta "de novo" dopo il trapianto;
- 4) Nell'ambito del rene trapiantato, insorta "de novo" dopo il trapianto.

### **Tumore pre-esistente nel rene del donatore al momento del prelievo**

Le neoplasie renali rappresentano il 21% di tutte le neoplasie riscontrate nei donatori al momento del prelievo (Cincinnati Transplant Tumor Registry) (7).

Il mancato riconoscimento di una neoplasia renale in corso di prelievo d'organo determina conseguenze letali in circa il 40% dei riceventi, a causa della rapida progressione della neoplasia favorita dalla terapia immunosoppressiva (7). È quindi indispensabile, in corso di prelievo d'organo, seguire precise procedure dettate dalle linee guida (Tab. I).

Il riscontro di una neoplasia renale primitiva in corso di prelievo d'organo ad oggi esclude in Italia ogni possibilità di utilizzo di questi organi. Infatti, le linee guida per la sicurezza del donatore vigenti nel nostro paese, proibiscono l'utilizzo di reni nei quali siano state rilevate masse solide di qualsiasi dimensione e sede. In merito a questa normativa è comunque opportuno fare alcune considerazioni basate su dati recenti della letteratura, relativi al trattamento chirurgico dei tumori renali nella popolazione generale. L'approccio chirurgico alle neoplasie del rene ha subito negli ultimi anni una costante e progressiva evoluzione: mentre in passato il riscontro di "massa renale", indipendentemente dalle dimensioni e dalla sede della lesione, indicava inevitabilmente l'intervento di nefrectomia radicale, oggi neoplasie renali di piccole dimensioni ed a localizzazione intracapsulare sempre più spesso sono trat-

tate in maniera conservativa, resecando esclusivamente la neoplasia e risparmiando il restante parenchima renale (8). In letteratura è stato riportato che per lesioni renali unifocali e di piccole dimensioni (<4 cm) la nefrectomia radicale e la nefrectomia parziale (*Nephron-sparing surgery* ovvero NSS) garantiscono un'efficacia terapeutica equivalente. L'esperienza più ampia in questo campo è quella di Novick che nell'ambito di una casistica relativa a 485 pazienti sottoposti a NSS per neoplasie renali in stadio T1 ha riscontrato un rischio di recidiva locale estremamente basso (0-3%) ed una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 90 ed il 100% (9).

Questi dati sono confermati da un ulteriore studio che ha valutato nell'ambito di un *follow-up* a lungo termine (10 anni) 107 pazienti sottoposti a NSS per neoplasie renali in stadio T1, nei quali la sopravvivenza a 5 anni è stata del 88.2% e a 10 anni del 73.0% (10).

Sulla scorta di queste recenti acquisizioni si potrebbe, quindi, prendere in considerazione l'utilizzo a scopo di trapianto di reni affetti da neoplasie renali primitive di piccole dimensioni (<4 cm) ed a localizzazione intracapsulare, dopo aver resecato al banco la lesione e aver verificato la negatività dei margini di resezione. In letteratura sono già state riportate esperienze relative all'utilizzo a scopo di trapianto di reni affetti da neoplasie intracapsulari di piccole dimensioni (11, 12); da esse si evince che, con adeguate cautele, questi organi possono essere utilizzati con ragionevole sicurezza; in questi casi un attento *follow-up* di tipo oncologico, attuato mediante periodici controlli ecografici e tomografici, deve essere integrato ai routinari controlli post-trapianto. L'utilizzo di questi reni, inoltre, sarebbe coerente con la politica di espansione dei criteri di selezione degli organi, già adottata con successo anche nel nostro paese, in merito all'utilizzo a scopo di trapianto di reni prelevati da donatori HBV ed HCV positivi.

### **Test di verifica**

**1) Nei pazienti trapiantati è particolarmente aumentata l'incidenza di tumori maligni quali:**

- a. Il carcinoma del polmone
- b. Il carcinoma della mammella
- c. Il Sarcoma di Kaposi
- d. Il carcinoma del colon
- e. Il carcinoma della cervice uterina.

## 2) Secondo le linee guida per la sicurezza del donatore vigenti in Italia, il riscontro di una massa renale solida in corso di prelievo d'organo:

- Non controindica in nessun caso l'utilizzo a scopo di trapianto di tali reni
- Non controindica l'utilizzo a scopo di trapianto di tali reni, a condizione che si tratti di neoplasie renali primitive di piccole dimensione (<4 cm) ed a localizzazione intracapsulare e che tali lesioni siano reseccate al banco la lesione e sia verificata la negatività dei margini di resezione
- Non controindica l'utilizzo a scopo di trapianto di tali reni, a condizione che si tratti di lesioni unifocali
- Non controindica l'utilizzo a scopo di trapianto di tali reni, a condizione che si dimostri l'assenza di metastasi di neoplasie renali primitive mediante l'autopsia completa del donatore
- Ad oggi esclude ogni possibilità di utilizzo di questi organi.

## 3) Nei pazienti sottoposti a NSS per neoplasie renali in stadio T1:

- Il rischio di recidiva locale è compreso tra il 90 ed il 100% e la sopravvivenza a 5 anni è pari al 3%
- Il rischio di recidiva locale è inferiore al 3% e la sopravvivenza a 5 anni è superiore al 100%
- Rischio di recidiva locale ed il tasso mortalità a 5 anni sono superiori ai pazienti affetti da neoplasie renali in stadio T1 e sottoposti a nefrectomia totale
- Tutte le precedenti affermazioni sono corrette
- Tutte le precedenti affermazioni sono errate.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Tumore pre-esistente nell'ambito dei reni nativi del ricevente prima del trapianto

Una neoplasia renale può insorgere "de novo" nell'ambito dei reni nativi del ricevente sia prima che dopo il trapianto. La forma istologica più frequentemente riscontrata è il carcinoma renale (*Cincinnati Transplant Tumor Registry*), seguito dal carcinoma uroteliale (Tab. II) (7).

I pazienti in terapia dialitica presentano un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia, in particolare a carico dell'apparato urinario (13). L'aumentato rischio neoplastico è conseguenza dell'immunodepressione intrinseca all'uremia e della presenza di noxae pro-cancerogene secondarie ad alterazioni immunologiche e biochimiche (14-16) che si osservano durante il progredire dell'insufficienza renale cronica ed in relazione ai relativi trattamenti (17).

In uno studio retrospettivo, Stewart et al hanno analizzato una popolazione di 831.804 pazienti in trattamento dia-

**TABELLA II - FORME ISTOLOGICHE DI TUMORI RENALI RISCOINTRATI NEI RICEVENTI PRIMA E DOPO IL TRAPIANTO RENALE (CTTR 1995)**

Carcinoma a cellule chiare*	76.56%
Carcinoma uroteliale	11.33%
Carcinoma di origine non definita	6.25%
Carcinoma della pelvi renale	2.73%
Carcinoma a cellule squamose	0.78%
Carcinoma anaplastico	0.78%
Epitelioma	0.39%
Oncocitoma	0.39%
Altro	0.78%

\* Queste forme comprendono i carcinomi a cellule chiare e gli adenocarcinomi.

litico cronico, derivanti dal registro Americano, Europeo ed Australiano in un periodo di tempo compreso fra il 1980 ed 1994, con lo scopo di analizzare l'incidenza di neoplasie dell'apparato urinario: il rischio relativo di sviluppare una neoplasia renale è risultato pari a 3.6 (CI 95%), con un incremento di rischio maggiore nei giovani e nelle donne, proporzionale all'età dialitica ma non correlabile con il tipo di dialisi (13).

Nei pazienti dializzati la Malattia Renale Multicistica Acquisita (MRMA) sembrerebbe rivestire un ruolo determinante nel favorire l'insorgenza di neoplasie renali (18).

La progressiva distruzione del tessuto renale funzionante nei pazienti portatori di MRMA determinerebbe l'accumulo di diverse sostanze mitogene e citogenetiche non dializzabili nei nefroni superstiti e l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule epiteliali (19, 20); in particolare fattori di crescita delle cisti renali, quali l'Epidermal Growth Factor (EGF) ed il Platelet Derived Growth Factor (PDGF), nonché l'attivazione del proto-oncogene C-erb B sarebbero responsabili dell'incremento della proliferazione cellulare e quindi, potenzialmente, della degenerazione neoplastica.

Sebbene le neoplasie renali dei pazienti con MRMA possono originare da strutture cistiche, secondo alcuni Autori esse si sviluppano più facilmente da un epitelio tubulare anomalo (21).

Cisti atipiche con estesa iperplasia papillare si manifestano con un'incidenza del 30.3% (22) e sono spesso i precursori di adenomi renali papilliferi e di adenocarcinomi renali (23).

Secondo Matson et al, la MRMA è presente nel 30-95% dei pazienti in emodialisi con una stratificazione della prevalenza in base all'età dialitica (Tab. III) ed il 30-40% dei pazienti portatori di MRMA è destinato negli anni a sviluppare un carcinoma renale (18).

La prevalenza di carcinoma renale nei pazienti emodializzati è approssimativamente 40 volte maggiore che nella popolazione generale (24). L'istotipo più frequentemente rappresentato nell'ambito delle neoplasie renali insorte in pazienti con MRMA è il carcinoma di tipo papillare, con

**TABELLA III - PREVALENZA DI MRMA NEI PAZIENTI DIALIZZATI STRATIFICATA PER ETÀ DIALITICA**

Età dialitica (anni)	Prevalenza di MRMA
1-3	10-20%
3-5	40-60%
>5	>90%

un'incidenza che varia tra il 42 e l'86%; tale dato differisce da quello relativo alla popolazione generale, in cui il rapporto tra carcinoma renale non papillare e papillare è di 8 a 1 (25).

In corso di valutazione pre-trapianto una neoplasia renale viene occasionalmente riscontrata nel 3.8% dei pazienti (26, 27), per tanto è sempre necessaria un'attenta valutazione pre-trapianto rivolta all'identificazione di eventuali neoplasie renali preesistenti nel potenziale ricevente. L'ecografia rappresenta la diagnostica di prima linea. Nei pazienti con MRMA il riscontro ecografico di cisti con pareti irregolari (cisti complicate) deve essere ulteriormente approfondito mediante valutazione TAC o MRI a fronte di un'incidenza dello 0.4% nella popolazione generale.

Nei casi in cui la TAC o la RMN non siano in grado di chiarire in maniera definitiva l'esatta natura delle cisti, è consigliabile eseguire la nefrectomia del rene "sospetto" prima dell'inserimento del paziente in lista d'attesa.

In presenza di tumori renali diagnosticati occasionalmente in corso di *screening* pre-trapianto, in assenza di metastasi dimostrabili e/o di fattori prognostici sfavorevoli, dopo la "bonifica neoplastica" non è necessario procrastinare i tempi del trapianto, che può quindi essere eseguito in successione ragionevolmente rapida (7). Differente è invece il caso di pazienti nefrectomizzati o binefrectomizzati precedentemente all'immissione in lista d'attesa per neoplasie sintomatiche; per essi è infatti opportuno documentare un periodo di tempo "libero da malattia" di almeno tre anni prima di avviare le procedure per l'immissione in lista d'attesa.

Dopo il trapianto l'incidenza di recidiva neoplastica è minore nei pazienti in cui la neoplasia renale è stata occasionalmente diagnosticata e trattata in sede di valutazione pre-trapianto rispetto ai pazienti operati per carcinoma renale sintomatico (1% vs 27%) (28).

Tuttavia per entrambi i gruppi la sopravvivenza a 5 anni di organo e paziente dopo il trapianto (rispettivamente del 62.6% e del 65.0%) risulta essere sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati non affetti da neoplasia (28).

È quindi possibile affermare che oggi il trapianto renale rappresenta un'valida opzione terapeutica anche per i pazienti affetti da neoplasie renali, sia quelle asintomatiche trattate precedentemente all'immissione in lista d'atte-

sa che quelle occasionalmente riscontrate in corso di *screening* pre-trapianto.

## Test di verifica

### 4) Nei pazienti in terapia dialitica l'aumentato rischio neoplastico è conseguenza:

- Dell'immunodepressione intrinseca all'uremia
- Della presenza di *noxae* pro-cancerogene secondarie ad alterazioni immunologiche e biochimiche che si osservano durante il progredire dell'insufficienza renale cronica ed in relazione ai relativi trattamenti
- Della perdita di Zinco e di altri oligoelementi durante le sedute di emodialisi
- Sono esatte le affermazioni a) e c)
- Sono esatte le affermazioni a) e b).

### 5) Quale delle seguenti affermazioni è errata?

- La MRMA riveste un ruolo determinante nel favorire l'insorgenza di neoplasie renali nei pazienti dializzati
- Fattori di crescita delle cisti renali, quali l'EGF ed il PDGF, nonché l'attivazione del proto-oncogene C-erb B sarebbero responsabili dell'incremento della proliferazione cellulare, e quindi, potenzialmente della degenerazione neoplastica
- L'incidenza delle neoplasie renali nei pazienti dializzati in corso di valutazione pre-trapianto è pari al 3.8%, mentre nella popolazione generale è pari allo 0.4%
- La MRMA è presente nel 30-95% dei pazienti uremici senza differenze tra emodialisi e dialisi peritoneale.

### 6) Nei pazienti con MRMA il riscontro ecografico di cisti con pareti irregolari:

- Non controindica l'inserimento in lista d'attesa
- Deve essere sempre approfondito mediante valutazione TAC o RMN
- Deve essere sempre eseguita la nefrectomia del rene "sospetto" prima dell'inserimento del paziente in lista d'attesa
- Nessuna delle precedenti affermazioni è valida
- Tutte le precedenti affermazioni sono valide.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Tumore insorto "de novo" dopo il trapianto nei reni nativi

Il carcinoma del rene può insorgere "de novo", dopo il trapianto, nell'ambito dei reni nativi, mediamente a distanza di circa 7 anni dal trapianto e di circa 10 anni dall'ingresso in dialisi (29). Nel registro di Cincinnati vengono riportati al 1995, 222 tumori renali insorti nell'ambito dei reni nativi dopo il trapianto (7). In una casistica di 129 trapianti rena-

li consecutivi Doublet ha riscontrato un'incidenza di casi di carcinoma renale dei reni nativi aumentata di circa 100 volte rispetto a quella della popolazione generale (29).

Ad oggi, ad eccezione della MRMA, non è ancora stato individuato un chiaro fattore predisponente in grado di giustificare tale aumentata incidenza. La terapia immunosoppressiva avrebbe, infatti, un ruolo limitato nel promuovere l'insorgenza di queste neoplasie, poiché l'incidenza di tumori renali in pazienti immunodepressi dopo trapianto cardiaco (3.3%) è quasi sovrapponibile a quella della popolazione generale (3%) (7). Hoshida ha tuttavia dimostrato che il tipo di trattamento immunosoppressivo correla con il tempo di insorgenza delle neoplasie nell'ambito dei reni nativi dopo il trapianto, risultando più precoce nei pazienti trattati con Ciclosporina rispetto a quelli trattati con Azatioprina e Corticosteroidi (24 vs 143 mesi,  $p < 0.05$ ) (30).

La terapia immunosoppressiva sembrerebbe, inoltre, accelerare l'evoluzione della malattia neoplastica; è stato infatti riscontrato che nei pazienti con MRMA sottoposti a trapianto renale la neoplasia si manifesta in forma metastatica nel 53% dei casi, mentre nei pazienti con MRMA in trattamento emodialitico, e quindi non sottoposti ad immunosoppressione, l'incidenza di malattia metastatica è solamente dell'8%, senza alcun decesso ad essa correlabile (31).

Ad oggi, oltre alla MRMA, l'unico accertato fattore di rischio per l'insorgenza di neoplasie nell'ambito dei reni nativi dopo il trapianto è rappresentato dalla nefropatia cronica da analgesici. L'analisi dei dati del registro di Cincinnati (7), infatti, ha evidenziato che il 10% dei pazienti che avevano sviluppato una neoplasia dei reni nativi successivamente al trapianto erano stati precedentemente affetti da nefropatia cronica da analgesici.

Da un punto di vista anatomopatologico sono generalmente carcinomi di piccole dimensioni, con un'elevata incidenza di forme papillari, spesso sono multifocali e frequentemente associate a MRMA. Raramente sono presenti mutazioni del gene P53, un gene soppressore della proliferazione tumorale allocato sul braccio corto del cromosoma 17, in grado di inibire la proliferazione tumorale arrestando le cellule con DNA danneggiato in fase G1 (30).

## Tumore insorto "de novo" nel rene trapiantato

In letteratura sono stati ad oggi riportati 40 casi di carcinoma renale insorto *de novo* nel rene trapiantato; tale evenienza è stata mediamente riscontrata a distanza di 56 mesi dal trapianto (32). Nella casistica di Penn riferita a 24 tumori diagnosticati nel rene trapiantato, sono stati riscontrati 16 carcinomi renali, 5 carcinomi a cellule transizionali, 3 carcinomi di altra natura (7). Clinicamente sono tumori meno aggressivi di quelli che insorgono dopo il trapianto nei reni nativi (33).

Il trattamento di queste neoplasie prevede generalmente l'espanto dell'organo e la sospensione della terapia immu-

nosoppressiva; tuttavia in letteratura vengono riportati 4 casi in cui in presenza di lesioni piccole e di basso grado, dopo aver embolizzato pre-operatoriamente un ramo dell'arteria renale, è stata eseguita con successo la resezione della neoplasia, risparmiando così l'organo trapiantato (34, 35).

## Test di verifica

### 7) Quale delle seguenti affermazioni è errata?

- Il carcinoma del rene può insorgere "*de novo*", dopo il trapianto, nell'ambito dei reni nativi, mediamente a distanza di circa 7 anni dal trapianto e di circa 10 anni dall'ingresso in dialisi
- Ad oggi, ad eccezione della MRMA, non è ancora stato individuato un chiaro fattore predisponente in grado di spiegare l'aumento dell'incidenza di neoplasie dei reni nativi dopo il trapianto
- Il tipo di trattamento immunosoppressivo può determinare un anticipo dell'epoca di insorgenza di una neoplasia renale nell'ambito dei reni nativi dopo il trapianto
- Nessuna delle precedenti affermazioni è valida
- Tutte le precedenti affermazioni sono valide.

### 8) Fino ad oggi è stato possibile dimostrare un'associazione tra l'insorgenza di neoplasie nell'ambito dei reni nativi dopo il trapianto ed una nefropatia causa di insufficienza renale. Quale?

- L'Amiloidosi
- La Malattia Renale Policistica dell'Adulto
- La Microangiopatia Trombotica
- La Nefropatia Cronica da Analgesici
- La Nefronoftisi.

### 9) Il carcinoma renale insorto "de-novo" nel rene trapiantato (indicare la risposta errata)

- È un'evenienza rarissima
- Si associa alla presenza di MRMA
- Clinicamente ha un decorso meno aggressivo di quello insorto dopo il trapianto nei reni nativi
- Può essere trattato mediante l'espanto dell'organo e la sospensione della terapia immunosoppressiva
- In presenza di lesioni piccole e di basso grado, dopo aver embolizzato pre-operatoriamente un ramo dell'arteria renale, può essere trattato mediante la resezione della neoplasia, risparmiando così l'organo trapiantato.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Conclusioni

L'incremento dell'età media dei donatori rende sempre più plausibile la presenza in essi di tumori misconosciuti.

Una neoplasia renale non riconosciuta al momento del prelievo può avere conseguenze potenzialmente letali. Pertanto in presenza di aree sospette l'ecografia renale intraoperatoria e l'esame istologico "estemporaneo" della eventuale lesione devono essere sempre eseguiti al fine di dirimere eventuali dubbi diagnostici.

Tuttavia, il riscontro nel donatore di una neoplasia renale non sempre pregiudica l'utilizzo degli organi stessi. Infatti, anche se la legislazione italiana non lo consente, in altri paesi sono stati utilizzati per il trapianto reni affetti da lesioni neoplastiche di piccole dimensioni dopo aver eseguito al banco la resezione della neoplasia e la verifica istologica della negatività dei margini di resezione. Tale approccio è basato su una cospicua serie di dati provenienti dalla letteratura urologica relativamente alla chirurgia "organ sparing", oggi sempre più frequentemente utilizzata nella popolazione generale per il trattamento di neoplasie di piccole dimensioni a localizzazione intracapsulare (Stadio T1), con risultati sovrapponibili a quelli della tradizionale nefrectomia radicale. La chirurgia *organ sparing* è basata sulla evidenza che neoplasie renali intracapsulari e di piccole dimensioni (Stadio T1) non causano generalmente malattia neoplastica sistemica, così come dimostrato dalla sopravvivenza del 90% a 5 anni dopo nefrectomia radicale nei pazienti in Stadio T1. In accordo allo stesso principio è quindi ipotizzabile l'uso di reni affetti da neoplasie intracapsulari di piccole dimensioni, dopo avere resecato la lesione neoplastica ed aver comprovato estemporaneamente prima del trapianto la negatività dei margini su cui insiste la neoplasia stessa; il trapianto di questi reni richiede un attento *follow-up* di tipo oncologico mediante Tomografie Computerizzate ed Ecotografie seriate, programmate secondo lo schema adottato per i pazienti oncologici. Resta invece assolutamente controindicato l'utilizzo di organi in presenza di qualsiasi evidenza di malattia metastatica.

Negli emodializzati l'incidenza di tumori renali è nettamente maggiore rispetto alla popolazione generale, probabilmente a causa dell'elevata incidenza di MRMA presente in questi pazienti. Il riscontro di cisti "complicate" in corso di valutazione pre-trapianto merita ulteriore approfondimento con TAC o RMN. Se permangono dubbi in merito alla natura della cisti deve essere eseguita la nefrectomia di bonifica prima del trapianto.

Dopo il trapianto il rischio di sviluppare una neoplasia nell'ambito dei reni nativi è notevolmente aumentato; pertanto la periodica valutazione ecografica dei reni nativi deve sempre essere eseguita nell'ambito del routinario *follow-up* post-trapianto.

L'insorgenza di neoplasie renali nell'organo trapiantato rappresenta un'evenienza rara; il trattamento in questi casi è chirurgico e, generalmente, prevede l'espanto dell'organo. Tuttavia vengono riportati in letteratura casi selezionati in cui in presenza di lesioni piccole ed intracapsulari è stato possibile risparmiare l'organo eseguendo esclusivamente la resezione di parenchima renale interessato dalla neoplasia.

È presumibile che tale approccio conservativo sarà in un prossimo futuro sempre più considerato, anche in merito alla possibilità, grazie al periodico monitoraggio ecografico post-trapianto, di diagnosticare queste lesioni in uno stadio clinico sempre più basso.

Ad oggi non è stata ancora definita un'esatta correlazione tra l'incidenza di neoplasie renali e differenti farmaci e/o protocolli immunosoppressivi. Il trattamento con ciclosporina sembrerebbe indurre una più precoce comparsa di queste neoplasie dopo il trapianto, ma non determina un incremento della loro incidenza. Tuttavia è facile prevedere come l'individuazione di un trattamento immunosoppressivo capace di ottenere un'immuno-modulazione sempre più efficace e specifica nei confronti del trapianto determinerà in futuro una riduzione dell'incidenza e della morbilità anche nell'ambito di queste neoplasie.

## Riassunto

Una neoplasia renale primitiva può essere riscontrata in corso di trapianto renale in quattro differenti situazioni: nei reni del donatore al momento del prelievo, nei reni nativi del ricevente prima del trapianto ovvero nel ricevente dopo il trapianto nell'ambito dei reni nativi o del rene trapiantato. In Italia il riscontro di qualsiasi massa renale in corso di prelievo d'organo non consente l'utilizzo degli organi a scopo di trapianto. Tuttavia in letteratura è già stato riportato l'utilizzo di reni affetti da neoplasie renali primitive unifocali di piccole dimensioni (<4 cm), trapiantati con successo dopo aver resecato la lesione neoplastica ed aver comprovato la negatività dei margini di resezione. Questa strategia potrebbe essere considerata anche nel nostro Paese al fine di espandere il *pool* dei donatori. La MRMA si osserva frequentemente nei pazienti uremici in emodialisi; numerosi studi hanno riportato un'aumentata prevalenza di RCC in associazione a questa nefropatia. Il ricorso all'ecografia, alla TAC ed alla RMN ha notevolmente migliorato la capacità di porre diagnosi precoce di neoplasie renali in associazione alla MRMA ed i tassi di morbilità e di mortalità ad essi correlate sia nei pazienti uremici che in quelli trapiantati.

L'insorgenza di una neoplasia nel rene trapiantato è rara e, quando diagnosticata, richiede la nefrectomia. Tuttavia per casi selezionati un approccio conservativo mediante chirurgia *nephron sparing* è stato proposto un'utile strategia per trattare il carcinoma renale.

Indirizzo degli Autori:  
Prof. Giuseppe Carrieri  
Cattedra di Urologia e Centro Trapianti  
Policlinico "Ospedali Riuniti"  
Viale Luigi Pinto, 251  
71100 Foggia  
e-mail: g.carrieri@unifg.it

## Bibliografia

1. Penn I. Depressed immunity and development of cancer. *Cancer Detect Prev* 1994; 18: 241-53.
2. Penn I. Malignancy after immunosuppressive therapy: how to can the risk be reduced? *Clin Immunotherapy* 1995; 4: 207-14.
3. Penn I, Starzl TE. A summary of the status of de novo cancer in transplant recipients. *Transplant Proc.* 1972; 4: 719-32.
4. Penn I. Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medications. *Cancer* 1976; 37: 1024-32.
5. Penn I. Malignancies associated with renal transplantation. *Urology* 1997; 10: 57-63.
6. Sykes M. Immunobiology of transplantation. *FASEB J.* 1996;10: 721-30.
7. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 480-5.
8. Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004; 45: 692-705.
9. Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Annu Rev Med* 2002; 53: 393-407.
10. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. *J Urol* 2000; 163: 442-5.
11. Penn I. Transplantation of kidneys containing primary malignant tumors. *Transplantation* 1973; 16: 674-5.
12. Penn I. Precautions to be taken to prevent transmission of neoplastic disease in grafting process in organ and tissue transplantation in the European Union. London: Graham and Trotan 1994; 33-41.
13. Stewart JH, Bucciante G, Agodoa L, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 197-207.
14. Malachi T, Zevin D, Gafter U, et al. DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 1993; 44: 385-9.
15. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved -editorial-. *Am J Nephrol* 1998; 18: 89-95.
16. Stopper H, Meysen T, Bockenforde A, et al. Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 433-7.
17. Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Increased risk of malignancy and blood-membrane interactions in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (S2): S162-4.
18. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine (Baltimore).* 1990; 69: 217-26.
19. Horiguchi T, Ishikawa I. Immunohistochemical study in acquired cystic disease of the kidney: expression of vimentin, epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor and c-erb B2 gene product. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35: 797-807.
20. Herrera GA. C-erb B-2 amplification in cystic renal disease. *Kidney Int* 1991; 40: 509-13.
21. Gehrig JJ Jr, Gottheiner TI, Swenson RS. Acquired cystic disease of end-stage kidney. *Am J Med* 1985; 79: 609-20.
22. Hughson MD, Hennigar GR, McManus JFA. Atypical cysts, acquired renal cystic disease, and renal tumors in end-stage dialysis kidneys. *Lab Invest* 1980; 42: 475-80.
23. Ishikawa I, Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumors in patients on chronic hemodialysis. *Histopathology* 1993; 22: 135-9.
24. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease: Natural history and complications. *Nephron* 1991; 58: 257-67.
25. Press GA, McClennan BL, Melson GL, et al. Papillary renal cell carcinoma: CT and sonographic evaluation. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 1005-9.
26. Gulanikar AC, Daily PP, Kilambi NK, et al. Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Transplantation* 1998; 66: 1669-72.
27. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al. Incidence and properties of renal masses and symptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 1990; 144: 1097-9.
28. Goldfarb DA, Neumann HPH, Penn I, et al. Result of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 1997; 64: 1726-9.
29. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, et al. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol.* 1997; 158: 42-4.
30. Hoshida Y, Nakanishi H, Shin M, et al. Renal neoplasias in patients receiving dialysis and renal transplantation: clinico-pathological features and p53 gene mutations. *Transplantation* 1999; 68: 385-90.
31. Pope JC, Koch MO, Bluth RF. Renal cell carcinoma in patients with end stage renal disease: a comparison of clinical significance in patients receiving hemodialysis and those with renal transplants. *Urology* 1994; 44: 497-501.
32. Roupret M, Peraldi MN, Thauinat O, et al. Renal cell carcinoma of the grafted kidney: how to improve screening and graft tracking. *Transplantation* 2004; 77: 146-8.
33. Pfister C, Etienne I, Gobet F, et al. Adenocarcinoma of renal allograft as a complication at 5 years. *Transplantation* 1999; 68: 1608-10.
34. Krishnamurthi V, Novich AC. Nephron sparing surgery in a renal allograft. *Urology* 1997; 50: 132-4.
35. Park KI, Inoue H, Kim CJ, et al. Nephron sparing surgery for de novo cell carcinoma in an allograft kidney: a case report. *Int J Urol* 1997; 4: 611-4.