

OPCIONES TERAPEUTICAS PARA TUMORES EN EL INJERTO RENAL

Enrique Ramos, M. Domínguez, J. A. Portillo, M. Correas, D. Truan, R. Balllester, S. Zubillaga, J. I. Del Valle, F. Campos, L. Gala, E. Mediavilla, J. Fuentes, C. J. Carrión y J. L. Gutierrez.

Servicio de Urología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. España.

Resumen.- Las neoplasias en los injertos renales son una complicación poco frecuente. En su desarrollo parecen intervenir tanto la terapia inmunosupresora como una mayor susceptibilidad a padecer virus potencialmente oncogénicos. Escasas series de casos han sido descritos en la literatura sobre el tratamiento de dichos tumores por lo que hasta la fecha no existe un consenso claro de cómo abordar dichas lesiones. Realizamos una exhaustiva revisión de la literatura para examinar la terapéutica desarrollada por los diferentes autores.

Palabras clave: Carcinoma renal de novo. Carcinoma renal incidental. Cirugía conservadora de nefronas. Cirugía renal mínimamente invasiva. Injerto renal. Cáncer renal. Masas renales pequeñas.

Summary.- Renal graft neoplasias are a rare complication, possibly due to the immunosuppressive therapy itself and increased susceptibility to potentially oncogenic viruses. Few case series have been reported in the literature on the treatment of such tumors, so far there is no clear consensus on how to deal with them. We conducted an exhaustive review of the literature to examine the treatment performed by different authors.

Keywords: De novo renal cell carcinoma. Incidental renal cell carcinoma. Nephron-sparing surgery. Non invasive therapy. Kidney allograft. Renal cancer. Small renal masses.

INTRODUCCIÓN

La incidencia global de tumores dentro de la población trasplantada renal ronda el 6 al 11%, es decir, de 3 a 5 veces mayor que en la población general. Además sobre el 2% de los tumores diagnosticados, pertenecen al sistema genitourinario (1). Esto podría deberse a una mayor susceptibilidad a padecer infecciones por virus potencialmente oncogénicos (HPV, EBV, CMV) y a la propia terapia inmunosupresora (2,3). La duración, tipo e intensidad de la inmunosupresión son factores clave en el desarrollo de la carcinogénesis (4). Además sabemos que en los trasplantados renales se presentan otros factores relacionados con el desarrollo de tumores como son el tabaquismo y el sexo masculino (5).

Podemos distinguir tres escenarios en los que aparecen neoplasias malignas en los receptores de trasplante renal:



CORRESPONDENCIA

Enrique Ramos Barceló
Servicio de Urología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander (España).

enriqueramosbarselo@hotmail.com

1. Neoplasia maligna transmitida por el donante. Con el mayor uso de donantes de edad avanzada y riñones marginales, se calcula que el riesgo de transmisión tumoral del donante es del 0,2 % (6).

2. Neoplasia maligna previa conocida o latente en los receptores.

3. Neoplasias malignas 'de novo' que aparecen en el receptor después del trasplante.

El cáncer renal (CR) representa el 3% de todos los cánceres en la población general y ocurre en un 4.6% en los pacientes trasplantados renales. De estos, en la mayoría de los casos, el CR se presenta en los riñones nativos y sólo un 10% afecta al injerto (7).

Escasas series de casos han sido descritos en la literatura sobre el tratamiento de los tumores en los injertos renales por lo que hasta la fecha no existe un consenso claro de cómo abordar dichas lesiones (8).

Tras una exhaustiva revisión de la literatura presentamos el estado actual de la terapéutica para los tumores en los injertos renales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, sin límite de fechas. La búsqueda se limitó a la literatura publicada en inglés y español utilizando las siguientes palabras claves y combinación de las mismas: "de novo renal cell carcinoma", "incidental renal cell carcinoma", "nephron-sparing surgery", "non-invasive therapy" y "kidney allograft".

Posteriormente se realizó un cribado de la búsqueda realizada incluyendo aquellos artículos referentes a tumores renales en el injerto renal.

RESULTADOS

Se obtuvieron mas de 500 referencias tras realizar la búsqueda previamente descrita, sin embargo debemos destacar que únicamente 72 artículos se ceñían realmente al objetivo de nuestra revisión: tumor renal en el injerto renal.

La mayoría de los artículos encontrados se tratan de series de casos y pocos son los que presentan series, en todo caso retrospectivas, de un importante volumen de trasplantes renales. En los últimos

años, con la llegada de tratamientos mínimamente invasivos (cirugía laparoscópica, robótica o terapias ablativas) ha aumentado el número de aportaciones al respecto.

Pasamos a describir los aspectos mas importantes que hemos recogido de la literatura revisada.

DIAGNÓSTICO

El riesgo de cáncer es varias veces mayor en los pacientes sometidos a trasplante que en la población general y constituye una de las primeras preocupaciones del equipo médico en el seguimiento a largo plazo de todos los receptores de órganos.

Además el incremento del número de trasplantados renales así como el incremento en el tiempo de viabilidad del injerto (gracias a una mejor terapia inmunosupresora) y de la mayor longevidad de los pacientes hace pensar que el diagnóstico de tumores sobre injerto renal irá en aumento.

Las guías europeas de trasplante renal recomiendan una ecografía anual de los riñones propios del paciente y del injerto (9). Los exámenes ecográficos de rutina nos permiten identificar de forma precoz cualquier tipo de tumor tanto en el injerto como en el resto de la cavidad abdominal. Es por esto, por lo que la mayoría de los tumores que encontramos en los injertos renales son menores o iguales a 4 cm (T1a).

Una vez identificado el tumor será necesario completar el estudio como venimos haciendo en la población general con una TAC o RM. La TAC abdominal permite completar el diagnostico del tumor renal aportando información sobre la extensión del tumor primario, la posibilidad de diseminación extrarenal o afectación venosa, presencia de adenopatías locorregionales, estado de las glándulas suprarrenales y órganos circundantes, así como la existencia de enfermedad a distancia. Cuando los resultados de la TC son imprecisos, en pacientes alérgicos a contraste iodados o en pacientes con insuficiencia renal, la RM será nuestra alternativa ya que puede aportar similar información con el fin de demostrar realce en masas renales, además de poder diagnosticar una neoplasia maligna localmente avanzada e investigar la presencia de afectación venosa cuando en la TAC se aprecia una extensión mal definida (10).

Por lo tanto TC/RM permitirán confirmar el diagnóstico así como valorar la extensión y localización del tumor, siendo imprescindibles a la hora de decidirse entre realizar una cirugía conservadora de

nefronas o una ablación o por el contrario, un exéresis radical si la extensión y/o localización de dicho tumor no nos permitiera la realización de una cirugía parcial o terapia ablativa (11).

Las biopsias de tumores renales se utilizan cada vez más en el diagnóstico, la vigilancia durante el seguimiento de masas renales y en el seno de las técnicas de ablación. Estas biopsias tienen alta especificidad aunque no hay que desdeñar que entre el 10%-20% no son concluyentes (12). Existe una discordancia entre las diferentes publicaciones acerca de realizar o no biopsia del tumor. Neuzillet en una serie de tumores renales menores de 4 cms encontró un 15.9% de tumoraciones benignas (11). Es por ello que dicho autor defiende la sistemática realización de biopsia en estas masas. En la misma línea Ploussard defiende la realización de la biopsia ya que ayuda en el manejo y la toma de decisiones (13). Los autores que tratan estas lesiones con técnicas ablativas realizan de forma sistemática la biopsia percutánea.

Por el contrario muchos autores no realizan biopsia precirugía y defienden la cirugía parcial de inicio obteniendo así la anatomía patológica con la pieza quirúrgica (14-16).

La gran mayoría de las lesiones encontradas son tumores parenquimatosos. Entre el 25%-40% de estas lesiones son del tipo carcinoma renal papilar lo que supone una mayor proporción en comparación con el mismo subtipo presentado en la población no transplantada que es del 10-15% (17).

Casos excepcionales de tumores de urotelio en el injerto han sido descritos en la literatura tratados en todos los casos con nefroureterectomía (18,19).

Terapia inmunosupresora

La duración, tipo e intensidad de la inmunosupresión en la población transplantada son factores clave en la aparición de tumores (4).

A grandes rasgos, la terapia inmunosupresora puede dividirse en dos periodos: antes del año 2000 con la triple terapia de ciclosporina, azatioprina y prednisona y después del 2000 con la introducción de micofenolato mofetil (MMF), tacrolimus e inhibidores mTOR y la consiguiente retirada progresiva de la azatioprina (20). El régimen inmunosupresor asociado a azatioprina, ciclosporina y corticosteroides está fuertemente asociado con la alta incidencia de tumores de novo en los pacientes transplantados renales (21).

En cambio, el MMF no ha sido asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer tras el trasplante (22). Al contrario de la ciclosporina, los inhibidores mTOR protegen el injerto del rechazo y simultáneamente inhiben el crecimiento tumoral (23). El debate viene sobre qué hacer con la terapia inmunosupresora una vez diagnosticado un tumor en el injerto renal.

Kauffman defiende la disminución o incluso la retirada de la inmunosupresión hasta el punto de llegar a perder el injerto renal y volver a la diálisis (24). Regímenes de sirolimus pueden ser usados en estos pacientes a la vez que se reducen otros fármacos inmunosupresores (25). Por el contrario la mayoría de los grupos no modifican la terapia inmunosupresora y abogan por el tratamiento quirúrgico como único tratamiento (14,15,26). Recientemente temsirolimus ha sido comparado con interferón alfa, mejorando la supervivencia global en pacientes con CR metastásico y mal pronóstico según los criterios de Motzer (27). Por ello debe ser considerado el cambio de regímenes inmunosupresores hacia inhibidores mTOR en pacientes con CR en el injerto renal (26).

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Tratamiento quirúrgico

Las mejoras en las técnicas diagnósticas y los controles periódicos hacen que la gran mayoría de tumores encontrados en los injertos renales sean estadios localizados (26). Históricamente la tendencia mayoritaria al encontrar una masa en un riñón transplantado consistía en realizar la exéresis completa del injerto lo que abocaba al paciente de forma irremediable a la diálisis, a las complicaciones de la misma y a una pérdida importante en la calidad de vida.

Actualmente esto está cambiando y cada vez existe un mayor número de artículos en la literatura que defienden una cirugía conservadora de nefronas en sus diferentes modalidades (26). A partir de estadio T2 la trasplantectomía es el tratamiento de elección.

Las guías de cáncer renal de la Asociación Europea de Urología defiende el tratamiento quirúrgico como única opción curativa del carcinoma renal. En los tumores T1a y T1b ha de practicarse una nefrectomía parcial siempre que sea posible (28). Sólo se realizará cirugía radical cuando la comorbilidad del paciente sea importante o cuando la resección parcial no sea viable técnicamente. Existen una serie de indicaciones para realizar una cirugía parcial

renal (29) recogidas en las Guías Europeas de Urología. (Tabla I).

En la población de pacientes trasplantados es obvio que hay que perseguir el mismo objetivo siendo este un claro caso de indicación absoluta para la realización de la cirugía parcial. La pérdida del injerto nos abocará de forma irremediable a la diálisis por lo que la nefrectomía parcial abierta ha ido aumentando en los últimos años. Feldman y Jacobs ya describen la exéresis parcial en un riñón trasplantado en el año 1992 (30). Posteriormente, en el año 2006 ya existían 15 publicaciones sobre nefrectomía parcial en riñón trasplantado (14).

Si bien, es verdad que la mayoría de grupos que realizan exéresis parcial del injerto están limitados a estadios T1a (14,15). El diagnóstico precoz de estas lesiones, generalmente, nos facilita realizar una cirugía conservadora (31). Es evidente que estas maniobras en el injerto renal pueden ser técnicamente difíciles, debido a la fibrosis renal y perirrenal que se produce, entre otros, por la terapia inmunosupresora, con el inconveniente de la dificultad en la movilización del injerto y la resección tumoral, así como en el control del pedículo renal (32).

La mayoría de los grupos realizan una nefrectomía parcial abierta (16,17) con buenos resultados y sin complicaciones reseñables. En 2009 Monllau publicó la primera nefrectomía parcial laparoscópica en riñón trasplantado con buenos resultados (15) y más recientemente Kaouk nos presentó una trasplantectomía parcial laparoscópica asistida por robot de un tumor de 7 cms (31), ambos grupos sin presentar complicaciones mayores. Debemos destacar que la nefrectomía parcial en tumores T1b en el injerto renal es limitada a algún caso aislado publicado en la literatura (33). Por el contrario la experiencia en cirugía conservadora en estadios T1a y la baja tasa de complicaciones en la literatura apoya este tipo de procedimiento siempre que sea posible por la comorbilidad del paciente y porque sea técnicamente factible (14-16,26,30).

Terapias Ablativas

Entre las alternativas propuestas al tratamiento quirúrgico del CR en el injerto renal figuran técnicas percutáneas y mínimamente invasoras guiadas por imagen, por ejemplo, ablación por radiofrecuencia (ARF) percutánea, crioablación, ablación con microondas, ablación con láser y ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad (UCAI). La experiencia descrita en la literatura se limita a la ARF y a la crioablación. La radiofrecuencia y la crioablación son las únicas técnicas mínimamente invasoras para el tratamiento de tumores renales pequeños (en pacientes no trasplantados) con datos de seguimiento intermedios. Es este hecho lo que ha llevado a algunos grupos a extrapolar estas técnicas en injertos renales.

La dificultad técnica debido a la cicatrización renal y la dificultad de realizar una cirugía conservadora junto a la mayor frecuencia de estadios T1a ha hecho que varios autores defiendan las técnicas ablativas como una primera opción para estos pacientes (34).

Las técnicas mínimamente invasoras están indicadas en lesiones corticales renales pequeñas en pacientes ancianos o con alto riesgo quirúrgico así como un riesgo elevado de pérdida completa de la función renal tras la resección quirúrgica del tumor. Las lesiones en el injerto renal, generalmente, cumplen estos criterios. La baja morbilidad de estos procedimientos está haciendo que su uso se popularice en los últimos años. Cornelis publica un estudio multicéntrico en 2011 en el que engloba 24 tratamientos (19 ARF y 5 crioablaciones) en tumores en injertos renales con una tasa de complicaciones mínima y con un seguimiento medio de 27.9 meses (7-71) y sin datos de recidiva. Cinco de estos procedimientos se realizaron sin anestesia general por lo que además puede ser una buena alternativa en aquellos pacientes con severas comorbilidades respiratorias (35). Olivani señala que existen complicaciones en el 10% de los pacientes siendo la más frecuente la hemorra-

Tabla I. Indicaciones de Cirugía Parcial del Tumor Renal.

Absolutas	Un solo riñón anatómico o funcional
Relativas	El riñón contralateral funcionante se encuentra afectado por un proceso que podría deteriorar la función renal en el futuro
Optativas	CR. unilateral localizado con riñón contralateral sano

gia en un 1-5%, seguida de estenosis ureteral (2%) y del dolor neuropático (1.6%).

Estas técnicas se están posicionando como una buena alternativa en pacientes seleccionados con unos buenos resultados oncológicos y funcionales (33,36).

CONCLUSIÓN

La ecografía de rutina nos permiten identificar de forma precoz cualquier tipo de tumor tanto en el injerto como en el resto de la cavidad abdominal. Es por esto, por lo que la mayoría de los tumores que encontramos en los injertos renales son menores o iguales de 4 cm (T1a).

No existe un consenso claro sobre qué hacer con la terapia inmunosupresora. El cambio de regímenes inmunosupresores hacia inhibidores mTOR en pacientes con CR en el injerto renal ha de ser considerado.

La nefrectomía parcial sobre el injerto renal ha desplazado en los últimos años a la trasplantectomía para tumores T1 siempre que la comorbilidad del paciente lo permita y sea técnicamente factible.

La técnicas ablativas (ARF y crioablación) están posicionándose como una buena alternativa para pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM. Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology*. 1997;50(4):525-528.
2. Penn I. Post transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf*. 2000; 23(2):101-113.
3. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: international comparisons of renal replacement therapy. *Kidney International*. 2000; 57: S39-S45.
4. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15: 1582-1588.
5. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis*. 2000;36: 167-170.
6. Birkeland SA, Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a

population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002;74(10):1409-1413.

7. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59:480-485.
8. Barama A, St-Louis G, Nicolet V, Hadjeres R and Daloze P. Renal cell carcinoma in kidney allografts: a case series from a single center. *Am J Transplant* 2005; 5:3015.
9. Muruve NA, Shoskes DA. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80(6):709-16.
10. Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG, Tanagho EA. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology*. 1985;154(3):709-15.
11. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small renal masses. *J Urol*. 2004; 171:1802.
12. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, Jewett MA. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*, 2008;180(6):2333-7.
13. Ploussard G, Chambade D, Meria P, Gaudet F, et al. Biopsy confirmed de novo renal cell carcinoma in renal grafts: a single center management experience in a 2396 recipients cohort. *BJU Int*. 2011;109:195-199.
- *14. Ribal MJ, Rodríguez F, Musquera M, Segarra J, Guirado L, Villavicencio H and Alcaraz A. Nephron-Sparing Surgery for renal tumor: A choice of treatment in allograft Kidney. *Transpl. Proc* 2006; 38:1359-1362.
- **15. Monllau V, Rosales A, Rodríguez F, Esquena S, Villavicencio H. Nefrectomía parcial laparoscópica en riñón trasplantado. *Actas Urol Esp*, 2009; 33(1):83-85.
16. Cox A. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma in long term renal allograft: operative and post-operative considerations. *Can J Urol*. 2005;12(6):2887-2890.
17. Moudoni SM et al. Nephron sparing surgery for de novo renal cell carcinoma in allograft kidney. *Transplantation*. 2005;80:865-867.
18. Jensen P, Ulhoi BP, Nielsen EH. Transitional cell carcinoma in a 25 years old renal allograft. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:3240-3241.
19. Vervloessem I, Oyen R, Vanrenterghem Y, Van Poppel H, Van Hoven P, Debakker G, Baert AL. Transitional cell carcinoma in a renal allograft. *Eur Radiol*. 1998;8(6):936-8.
20. Elkentaoui H, Robert G, Pasticier G, et al. *Urology*. 2010;75:126-132.

21. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397(6719):530-534.
- *22. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate-mofetil. *Am J Transplant*. 2005;5:2954-60.
23. Koehl GE, Andrassy J, Guba M, et al. Rapalycin protects allograft from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation*. 2004;77:1319-26.
24. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and the present. *Transplant Int*. 2006;19:607-620.
25. Kahan BD; Yakupoglu YK, Schoenberg L, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80:749.
- **26. Chambade D, Mería P, Tariel E, et al. Nephron sparing surgery is a feasible and efficient treatment of T1a renal cell carcinoma in kidney transplant: A prospective series from a single center. *J Urol* 2008; 180:2106-2109.
27. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271.
28. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babinneau D, Colombo JR Jr, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6.
29. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephronsparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002 Dec;60(6):998-1002.
30. Feldman JD, Jacobs SC. Late development of renal carcinoma in allograft kidney. *J Urol* 1992;148:395.
31. Lentini O, Granata A, Ciancio A, Gallieni M. Regular ultrasound examination of transplanted kidneys allows early diagnosis of renal cell carcinoma and conservative nephron sparing surgery. *Arch Ital Urol Androl*. 2011;83(4):195-9.
32. Ponce JL, Martínez S, Gomez F, López D, et al. Cirugía conservadora en el tratamiento de los tumores renales de novo en injertos de trasplante renal. *Actas Urol Esp*. 2010;34(9):811-814.
- **33. Kaouk JH, Spana G, Hillyer SP, White MA, Haber GP and Goldfarb D. Robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy for a 7cm mass in a renal allograft. *American Journal of Transplantation*. 2011;11:2242-2246.
34. Matevosian E, Novotny A, Vogelsang B, Mehler J, et al. Noninvasive therapy of incidental de novo renal cell carcinoma in a kidney allograft 12 years after transplantation: report of a case and review of literature. *Transpl. Proc*. 2008;40:915-917.
- *35. Cornelis F, Buy X, André M, Oyen R, et al. Outcomes after Ablation of Renal Tumors in Kidney Transplants. *Vascular and interventional radiology*. 2011;260(3):900-907.
36. Olivani A, Iaria M, Missale G, Biasini E, et al. Percutaneous Ultrasound guided radiofrequency ablation of an allograft renal cell carcinoma: a case report. *Transpl. Proc*. 2011.43:3997-3999.