

· 临床研究 ·

## 肾移植受体术后新发恶性肿瘤临床分析

李姜 陈旭春 孟一曼 杨蕾

**【摘要】** 目的 总结肾移植受体术后新发恶性肿瘤的特点和治疗要点。方法 回顾性分析759例肾移植受体中43例术后新发恶性肿瘤患者的临床资料,总结肾移植术后新发恶性肿瘤的发病特点、治疗方法及预后。结果 肾移植受体术后新发恶性肿瘤发生率为5.7%。发病年龄(52±11)岁,肿瘤确诊时间为移植术后60(13~193)个月。43例恶性肿瘤中包括原肾肾癌9例、膀胱癌7例、肺癌6例、淋巴瘤5例、大肠癌4例、乳腺癌4例、皮肤癌2例、肾上腺癌1例、胃癌1例、原发性肝癌1例、胰腺癌1例、头皮血管肉瘤1例和脑膜瘤1例,确诊后采取手术、调整免疫抑制方案、放射治疗或化学药物治疗等方案治疗。术后1、5年存活率分别为81%和63%。结论 肾移植受体术后恶性肿瘤发生率高于正常人,且以泌尿系统肿瘤最常见。治疗应以根治性手术切除为主,无法手术者采用抗肿瘤综合治疗,同时减少免疫抑制剂用量并调整用药方案,可有效延长患者存活时间。

**【关键词】** 肾移植;恶性肿瘤,新发;泌尿系统;免疫抑制剂;手术切除;放射治疗;化学药物治疗;肾癌;膀胱癌;肺癌

**【中图分类号】** R617, R73, R737.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)01-0010-05

**Clinical analysis of de novo malignancies in recipients after renal transplantation** Li Jiang, Chen Xuchun, Meng Yiman, Yang Lei.  
Department of Hepatobiliary Surgery and Organ Transplantation, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Yang Lei, Email: yanglei72@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To summarize the characteristics and treatment methods of de novo malignancies in recipients after renal transplantation. **Methods** Clinical data of 43 patients with de novo malignancies after renal transplantation among 759 recipients were analyzed retrospectively. Characteristics, treatment methods and prognosis of the de novo malignancies after renal transplantation were summarized. **Results** The incidence of de novo malignancies in recipients after renal transplantation was 5.7%. The age of onset was (52 ± 11) years old, and the de novo malignancies was diagnosed in 13-193 months with the median of 60 months after renal transplantation. The 43 patients with de novo malignancies included 9 cases of primary renal carcinoma, 7 cases of bladder carcinoma, 6 cases of lung carcinoma, 5 cases of lymphoma, 4 cases of colorectal carcinoma, 4 cases of mammary carcinoma, 2 cases of skin carcinoma, 1 case of adrenal carcinoma, 1 case of gastric carcinoma, 1 case of primary carcinoma of liver, 1 case of pancreatic carcinoma, 1 case of scalp angiosarcoma and 1 case of meningioma, and they were treated by surgical procedure, adjusting immunosuppressive therapy, radiotherapy or chemotherapy after diagnosed. The postoperative 1- and 5-year survival rates were 81% and 63%, respectively. **Conclusions** The incidence of de novo malignancies in recipients after renal transplantation is higher than that in healthy subjects, and urological neoplasm is most common. Radical resection should be considered first, and antineoplastic combined therapy can be performed for the patients who cannot undergo surgery. Meanwhile, dosage of immunosuppressive agents can be reduced and medication regimens can be adjusted, thus effectively prolonging the survival time of patients.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.010

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院肝胆外科暨器官移植科

作者简介: 李姜, 男, 1986年生, 硕士, 研究方向为器官移植, Email: 549636996@qq.com

通讯作者: 杨蕾, 女, 1972年生, 副教授, 研究方向为器官移植, Email: yanglei72@medmail.com.cn

**【Key words】** Renal transplantation; Malignancy, de novo; Urinary system; Immunosuppressive agents; Surgical resection; Radiotherapy; Chemotherapy; Renal carcinoma; Bladder carcinoma; Lung carcinoma

同种异体肾移植手术是目前治疗终末期肾病的最佳方法。随着肾移植手术的不断发展和新型免疫抑制剂的成熟应用,使得肾移植受体的带肾存活时间有所延长。然而,长期服用免疫抑制剂引发恶性肿瘤、心血管疾病、感染等并发症,严重影响了受体的存活时间和生活质量。在移植远期并发症中,肾移植术后并发恶性肿瘤已超越心血管疾病成为导致肾移植受体带肾死亡的首要因素,且与一般人群相比,肾移植受体术后新发恶性肿瘤的肿瘤侵袭性更强,分期相对更晚,预后也较差<sup>[1-2]</sup>。中国医科大学附属第一医院肝胆外科暨器官移植科自开展肾移植手术以来共有759例肾移植受体,其中43例新发恶性肿瘤,我们对新发肿瘤患者的肿瘤发生类型、发生时间,以及采取的治疗方式、存活时间进行分析,以此探讨肾移植术后恶性肿瘤的发病特点、治疗、预后及预防。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集1992年1月至2016年12月在我院行同种异体肾移植手术759例患者的临床资料,其中43例受体出现新发恶性肿瘤,男18例,女25例,年龄(52±11)岁。39例为首次移植,4例为二次移植。原发病分别为慢性肾小球肾炎23例,慢性肾功能不全9例,移植肾失功4例,肾盂肾炎2例,多囊肾2例,慢性间质性肾炎2例,痛风性肾炎1例。所有受体术前均接受血液透析。有肿瘤家族史1例,有长期烟酒史2例。供肾热缺血时间为2.5 min,冷缺血时间中位数为13(6~18)h。手术方式:首次移植为移植肾置于右侧髂窝,二次移植为移植肾置于左侧髂窝,供肾静脉与受体髂外静脉行端侧吻合;供肾动脉与受体髂外动脉端侧吻合37例,供肾动脉与受体髂内动脉端端吻合6例;输尿管膀胱隧道式埋入吻合,所有患者均未留置输尿管支架管。免疫抑制方案:受体术中静脉滴注甲泼尼龙1000 mg,术后5例受体采用环孢素(CsA)+硫唑嘌呤+泼尼松,28例采用CsA+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松,10例采用他克莫司(FK506)+MMF+泼尼松进行免疫抑制治疗。

### 1.2 研究方法

回顾性分析43例肾移植受体术后新发恶性肿瘤患者的临床资料。根据临床症状,结合实验室检查、影像学检查以及病理学检查结果明确恶性肿瘤的诊断。对肾移植术后新发恶性肿瘤的发病特点、治疗方法及预后进行总结。

## 2 结果

### 2.1 恶性肿瘤发病情况

肾移植受体术后发生新发恶性肿瘤43例,总发生率为5.7%。确诊时间为肾移植术后60(13~193)个月。经临床和病理学检查确诊,包括原肾肾癌9例,膀胱癌7例,肺癌6例,淋巴瘤5例,大肠癌4例,乳腺癌4例,皮肤癌2例,肾上腺癌1例,胃癌1例,原发性肝癌(肝癌)1例,胰腺癌1例,头皮血管肉瘤1例,脑膜瘤1例。所有受体的移植肾功能均正常。

### 2.2 治疗及预后情况

43例肾移植受体术后发生恶性肿瘤,其治疗及预后情况总结见表1。恶性肿瘤确诊后,8例患者停用FK506,转换为西罗莫司,余35例患者均减少CsA或FK506剂量至原剂量的1/2~2/3。预后情况:原肾肾癌9例,1年存活率为8/9,5年存活率为6/9;膀胱癌7例,1年存活率及5年存活率均为7/7;消化系统恶性肿瘤7例,1年存活率为5/7,5年存活率为4/7;肺癌6例,1年存活率为5/6,5年存活率为2/3;淋巴瘤5例,1年存活率为2/5,5年存活率为0;其他恶性肿瘤5例,1年存活率为4/5,5年存活率为3/5,皮肤癌、脑膜瘤、肾上腺癌各存活1例;乳腺癌4例,1年存活率为4/4,5年存活率为3/4。1年存活率81%,5年存活率63%。

## 3 讨论

肾移植术后恶性肿瘤的发生率各移植中心报道不同,且国内外差别较大。西方国家报道的肾移植术后恶性肿瘤发生率相对较高,总发生率为2.7%~19.7%,而亚洲国家报道的发生率总体低于西方国家,约为2.2%~6.7%。其中,我国平均发生率约为2.2%,但

表 1 肾移植术后新发恶性肿瘤患者的临床资料

Table 1 Clinical data of patients with de novo malignant tumor after renal transplantation

新发肿瘤	例数	年龄 (岁)	性别(n)		术后确诊 时间(月)	治疗方法	存活例数		预后
			男	女			1年	5年	
原肾肾癌	9	39~73	3	6	13~145	3例行患侧输尿管、肾全切、膀胱部分切除术; 2例行病变肾脏切除术; 2例行化疗; 1例行放疗; 1例未治疗	8	6	3例分别在确诊后12、13、22个月死亡
膀胱癌	7	42~71	1	6	27~193	均接受经尿道膀胱肿瘤切除术, 术后行膀胱灌注化疗1年以上	7	7	全部存活
消化系统 恶性肿瘤	7	30~62	3	4	15~127	大肠癌4例: 直肠癌2例, 行经腹直肠癌根治术; 升结肠癌1例, 行右半结肠切除术; 乙状结肠癌1例, 行乙状结肠癌根治术; 胃癌1例, 行远端胃大部切除、D2淋巴结清扫术并辅助化疗; 肝癌、胰腺癌各1例, 均未进行任何治疗	5	4	肝癌、胰腺癌各1例, 分别在确诊后4、9个月死亡; 胃癌1例, 确诊后16个月死亡; 4例大肠癌患者存活
肺癌	6	55~66	4	2	15~162	3例仅活检确诊, 未治疗; 2例行病变肺中下叶切除伴纵隔淋巴结廓清术并辅以放、化疗治疗; 1例单纯行化疗	5	4	2例患者分别在确诊后1、19个月死亡; 1例失访(归为存活)
淋巴瘤	5	34~53	5	0	14~63	3例未进行抗肿瘤治疗; 2例行化疗	2	0	未行抗肿瘤治疗的3例分别在确诊后1、1、18个月死亡。行化疗的2例分别在确诊后8、21个月死亡
其他 恶性肿瘤	5	21~67	2	3	19~179	皮肤癌2例: 1例行手术切除治疗, 1例行放疗; 头皮血管瘤1例, 行放疗; 脑膜瘤1例, 行手术治疗; 肾上腺癌1例, 行手术治疗并于术后化疗	4	3	头皮血管瘤1例于确诊后10个月死亡; 皮肤癌1例于确诊后15个月死亡
乳腺癌	4	36~61	0	4	31~155	4例全部行乳腺癌改良根治术并辅助化疗	4	3	1例于确诊后19个月死亡

化疗为化学药物治疗; 放疗为放射治疗; 活检为活组织检查

各中心报道的发生率差别较大, 约为0.60%~5.17%<sup>[3]</sup>, 本中心肾移植恶性肿瘤发生率基本与国内大样本数据符合。

据国内相关文献报道, 我国2012年普通人群恶性肿瘤发病率约为0.26%<sup>[4]</sup>, 而本中心肾移植受体恶性肿瘤发生率高达5.7%, 可见肾移植受体比普通人群更易发生恶性肿瘤, 且肿瘤的恶性程度较高, 发展速度较快, 发现时常有浸润及转移, 预后较差。本中心肾移植术后新发恶性肿瘤1年存活率为81%, 5年存活率为63%。提示肾移植受体新发恶性肿瘤预后不佳, 并且肿瘤更具有侵袭性。研究认为, 移植术后肿瘤的发生是免疫学因素和非免疫学因素相互作用的结果。移植前受体身体状况, 如年龄、免疫水平、营养状况等也与恶性肿瘤的发生密切相关<sup>[5]</sup>。同时这也可能与在术后早期使用免疫抑制剂剂量较大有关, 而随

着移植时间的延长, 剂量减少, 肿瘤发病风险降低。

肾移植术后强效免疫抑制剂的应用, 使受体长期处于免疫抑制状态, 此时受体的细胞免疫功能被严重抑制, 导致机体的免疫监视功能低下, 不能及时清除癌变细胞, 并导致病毒包括致癌病毒感染机会增加, 使肿瘤发生率大大提高。例如人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV) 4型, 即EB病毒, 与霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)的其它临床类型有关, 同时也与鼻咽癌和平滑肌肉瘤的发生有关。Cho等<sup>[6]</sup>对移植后患者血样中EB病毒DNA含量与PTLD的关系进行回顾性分析, 发现EB病毒血症在PTLD患者中的发生率明显升高, EB病毒载量峰值水平与PTLD发展有关; 另外, Nishikawa等<sup>[7]</sup>发现, EB病毒与胃癌的发生有关。HHV-8感染与卡波西氏肉瘤有关, 同时也与



原发性渗出性淋巴瘤以及多发性骨髓瘤有关<sup>[8]</sup>。据我国学者统计,在全国肾移植术后患肝癌的患者中,超过 60% 为乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)感染患者,且以 HBV 为主<sup>[3]</sup>。Ridruejo<sup>[9]</sup>则认为,长期进行 HBV 相关治疗可以降低肝癌的发病风险。同时,我国学者发现 HBV 感染还与胃癌的发生有关<sup>[10]</sup>。另外,研究显示 BK 病毒感染与移植后尿路上皮肿瘤的发生发展密切相关<sup>[11]</sup>。

CsA 和 FK506 被证实具有致癌并促进癌细胞转移的作用。此外,CsA 还通过增加血管内皮生长因子的表达,促进肿瘤生长。据 Rovira 等<sup>[12]</sup>通过动物实验证实,CsA 通过下调 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面的 T-bet,致使 CD8<sup>+</sup>T 细胞对肿瘤细胞的免疫监视作用下降,从而导致了肿瘤生长。有研究表明未接受移植手术的患者,单独使用肾上腺皮质激素(激素),不使用其他免疫抑制剂,亦会增加恶性肿瘤的风险,特别是皮肤癌,因此,激素应用亦与肾移植术后恶性肿瘤发生率升高相关。硫唑嘌呤可以使皮肤对光线更加敏感,从而产生活性氧分子,这可能与移植后鳞状上皮细胞癌和其它类型皮肤癌的发生率升高有关。Jiyad 等<sup>[13]</sup>系统分析了 MMF 有致癌的作用,部分研究认为它与肾移植术后 PTLTD 发病风险增加有关。另有研究认为,与硫唑嘌呤相比,MMF 对肿瘤的发生影响较小,除了卡波西氏肉瘤与 MMF 方案有关,其它类型肿瘤都与硫唑嘌呤方案有关。临床上肾移植受体需要两联或三联免疫抑制方案,更增加了罹患恶性肿瘤的风险。

在我国普通人群中,肺癌居恶性肿瘤发病率的首位,胃癌、肝癌分别位列第 2、3 位。本研究中,43 例肾移植术后发生恶性肿瘤的患者中原肾肾癌、膀胱癌、肺癌最多,其次淋巴瘤、大肠癌等,提示肾移植受体术后肿瘤发生的类型与普通人群有所不同。随着器官移植数量的增加,移植术后新发恶性肿瘤的报道逐年增多。对肿瘤的好发部位,西方国家报道肾移植术后以皮肤癌及泌尿系统恶性肿瘤最为常见,分别占 28.2% 和 29.4%<sup>[14]</sup>。而本研究统计的资料中,肾移植受体术后发生泌尿系统恶性肿瘤 17 例,占 40%,明显高于其他肿瘤,与西方移植中心报道有所差异。我国相关报道总结移植后恶性肿瘤疾病谱中最常见的是泌尿系统肿瘤,占比约 49%<sup>[15]</sup>,与我中心基本一致。有研究者认为,此差异可能是由于种族、地域不同导致的遗传背景、饮食生活习惯和接受日晒等所致,也与使用免疫抑制剂的种类和剂量不同有关。此外泌尿

系统恶性肿瘤高发的原因还可能是,当移植肾发挥作用后,原肾不再分泌尿液或分泌尿液过少,对尿路的冲刷作用减弱,代谢产物存留于尿路内持续刺激移行上皮细胞,可致其癌变。

综上所述,肾移植受体较正常人更易发生恶性肿瘤,国内以泌尿系统为主,是免疫抑制治疗等多种因素综合作用的结果。现在对于肾移植术后新发恶性肿瘤的预防缺乏针对性的指南,对正常人群预防和筛查肿瘤的措施同样适用于肾移植受体,例如移植术后戒烟不仅能降低心血管系统并发症发生率,也可降低肿瘤发生风险<sup>[16]</sup>。术后随访期间定期复查肿瘤相关项目,以做到早期发现。对于已诊断恶性肿瘤的肾移植患者,若全身情况可以耐受,应采取以根治性手术为主的综合治疗,部分患者可以获得长期生存。在肿瘤治疗过程中,应在防止排斥反应发生、保证移植肾功能正常的基础上,合理减少免疫抑制剂的用量,并调整用药方案。

#### 参考文献:

- [1] 张健,马麟麟,孙雯,等.肾移植术后肿瘤的发病特点及危险因素[J].临床和实验医学杂志,2016,15(22):2277-2280. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.22.035. ZHANG J, MA LL, SUN W, et al. Characteristics and risk factors of tumor after renal transplantation [J]. J Clin Exp Med, 2016, 15(22): 2277-2280. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.22.035.
- [2] 王超,李涛,张健,等.中国肾移植术后并发恶性肿瘤趋势分析[J].器官移植,2015,6(3):169-173. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.03.008. WANG C, LI T, ZHANG J, et al. Trend analysis of malignant tumor after renal transplantation in China[J]. Organ Transplant, 2015, 6(3): 169-173. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.03.008.
- [3] ZHANG J, MA L, XIE Z, et al. Epidemiology of post-transplant malignancy in Chinese renal transplant recipients: a single-center experience and literature review[J]. Med Oncol, 2014, 31(7): 32. DOI:10.1007/s12032-014-0032-6.
- [4] 陈万青,郑荣寿,张思维,等.2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2016,25(1):1-8. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001. CHEN WQ, ZHENG RS, ZHANG SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. Chin Cancer, 2016, 25(1):1-8. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001.
- [5] HOPE CM, COATES PT, CARROLL PR. Immune

- profiling cancer post transplantation[J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(1): 41-56. DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.41.
- [6] CHO YU, CHI HS, JANG S, et al. Pattern analysis of Epstein-Barr virus viremia and its significance in the evaluation of organ transplant patients suspected of having post transplant lymphoproliferative disorders [J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 141(2): 268-274. DOI: 10.1309/AJCP9WYEXKOL9YUV.
- [7] NISHIKAWA J, YOSHIYAMA H, IIZASA H, et al. Epstein-barr virus in gastric carcinoma[J]. *Cancers(Basel)*, 2014, 6(4): 2259-2274. DOI: 10.3390/cancers6042259.
- [8] OKADA S, GOTO H, YOTSUMOTO M. Current status of treatment for primary effusion lymphoma[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2014, 3(3): 65-74. DOI: 10.5582/irdr.2014.01010.
- [9] RIDRUEJO E. Does hepatitis B virus therapy reduce the risk of hepatocellular carcinoma?[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(3): 439-451. DOI: 10.1517/14740338.2015.998649.
- [10] WEI XL, QIU MZ, JIN Y, et al. Hepatitis B virus infection is associated with gastric cancer in China: an endemic area of both diseases[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(7): 1283-1290. DOI: 10.1038/bjc.2014.406.
- [11] 明英姿, 魏伟, 刘洪, 等. 肾移植与 BK 病毒感染 [J]. *器官移植*, 2016, 7(6): 427-432. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.06.003.
- MING YZ, WEI W, LIU H, et al. Renal transplantation and BK virus infection[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(6): 427-432. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.06.003.
- [12] ROVIRA J, RENNER P, SABET-BAKTACH M, et al. Cyclosporine A inhibits the T-bet-dependent antitumor response of CD8(+)T cell[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(4): 1139-1147. DOI: 10.1111/ajt.13597.
- [13] JIYAD Z, OLSEN CM, BURKE MT, et al. Azathioprine and risk of skin cancer in organ transplant recipients: systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(12): 3490-3503. DOI: 10.1111/ajt.13863.
- [14] ZILINSKA Z, SERSENOVA M, CHRASTINA M, et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience[J]. *Neoplasma*, 2017, 64(2): 311-317. DOI: 10.4149/neo\_2017\_220.
- [15] 张健, 马麟麟, 解泽林, 等. 我国肾移植术后新发恶性肿瘤总结分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(12): 705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.12.001.
- ZHANG J, MA LL, XIE ZL, et al. Analysis of malignancy following renal transplantation in China[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2014, 35(12): 705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.12.001.
- [16] ASCH WS, BIA MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(1): 106-113. DOI:10.1053/j.ackd.2013.07.003.

(收稿日期: 2017-10-21)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)