

· 短篇论著 ·

肾移植术后先后发生双侧原上尿路移行细胞癌的临床分析

郝俊文 宋华 常征 林长胜 张爱民 李香铁

【摘要】 目的 分析探讨肾移植术后先后发生双侧原上尿路移行细胞癌(TCC)的临床特征。方法 回顾性分析1978年9月至2009年12月1945例肾移植受者中先后发生原上尿路TCC行非同期双侧原上尿路根治性切除术者6例的临床资料。结果 6例肾移植术后双侧原上尿路TCC患者首次发现肿瘤时间为肾移植后18~120个月,平均53.8个月;两次上尿路手术相隔时间为1~41个月,平均15.8个月。除1例次因发现全身多处转移未行手术外,其余11例次术后病理均发现TCC,其位置为:单纯原肾肾盂2例次;单纯原输尿管4例次;合并肾盂、输尿管5例次。其中1例次为肾盂肉瘤样肾细胞癌并输尿管TCC。上尿路TCC病理分级为:G2级2例次,G2~G3级4例次,G3级4例次,原位癌1例次。肿瘤分期为:pTis 1例次,pT1NOMO 2例次,pT2NOMO 6例次,pT3NOMO 2例次。6例患者中有3例存在膀胱TCC,每例均行2次以上的经尿道膀胱肿瘤电切术。膀胱TCC均为G2~G3级,伴浅或深肌层浸润。6例患者第2次上尿路手术后移植肾功能(血肌酐水平)为92~170 $\mu\text{mol/L}$,平均130 $\mu\text{mol/L}$ 。6例患者随访6~61个月,3例存活,3例死亡。结论 肾移植后原上尿路TCC发生具有多源性、侵袭性强、死亡率高的特点,对于膀胱及一侧原上尿路同时存在TCC或上尿路多灶性TCC的患者,应行双侧原上尿路切除术。

【关键词】 肾移植; 泌尿生殖系统肿瘤; 癌,移行细胞; 手术后并发症

随着肾移植技术和免疫抑制剂的发展,越来越多的肾移植受者得以长期存活。但随着免疫抑制剂的长期使用,肾移植术后恶性肿瘤的发病率逐年升高,成为肾移植术后远期并发症之一,尤其是我国泌尿系统恶性肿瘤的高发生率严重影响肾移植受者远期存活^[1-4]。济南军区总医院1978年9月至2009年12月施行同种异体肾移植1945例,2106例次,术后并发泌尿系统恶性肿瘤22例,其中先后发生双侧原上尿路移行细胞癌(TCC)6例。现将该6例患者的临床资料报道如下。

一、资料与方法

1. 临床资料:肾移植术后先后发生双侧原上尿路TCC 6例,男4例,女2例,年龄44~81岁,平均59岁。肾功能衰竭原发病因均为慢性肾小球肾炎。6例均为首次尸体肾移植术。术前行血液透析5例,时间2~12个月,平均6个月;术前行腹膜透析1例,时间7个月。供、受者ABO血型均相同或相容。淋巴细胞毒交叉配合试验为0.01~0.08。肾移植术后所有患者肾功能均恢复正常。移植前均未发现肿瘤。

2. 免疫抑制剂方案:术后应用环孢素A(CsA)+硫唑嘌呤(Aza)+泼尼松(Pred)方案者1例,接受CsA+吗替麦考酚酯(MMF)+Pred方案者5例。其中术前用巴利昔单抗诱导治疗者1例。术后CsA起始剂量为6~8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,Aza 50 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,Pred 20 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,MMF 1.0~1.5 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$;1年后药物剂量调整为CsA 2~3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (血药浓度控制在100~150 $\mu\text{g/L}$),Aza 100 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,Pred 10 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,MMF基本保持不变。发现上尿路肿瘤后,免疫抑制剂调整:1例患者改为西罗莫司(SRL)+MMF+Pred,其余5例维持原用药方案,将CsA用量减至原用药量的2/3。

3. TCC治疗方案:6例患者肾移植后均在本院门诊随访,定期进行血液、尿液常规分析、肝肾功能、CsA浓度检测。对出现肉眼血尿或尿检有镜下血尿者行泌尿系统超声、膀胱镜、静脉肾盂造影(IVP)、逆行造影、CT、MRI、尿找瘤细胞等检查进一步确诊。对诊断上尿路肿瘤患者,行患侧肾、输尿管全段切除加膀胱袖状切除术或腹腔镜下患侧肾、输尿管全段切除加膀胱内输尿管口电切术。对确诊为膀胱癌患者视情况进行经尿道膀胱肿瘤电切术(TUR-Bt)或膀胱部分切除术。无论上尿路TCC或是膀胱TCC,术后均选用丝裂霉素20 $\text{mg}/\text{次}$ 或多柔比星40 $\text{mg}/\text{次}$,给予膀胱内局部灌注化疗,灌注过程中3~6个月行膀胱镜复查,灌注疗程1年;所有患者术后门诊检查随访,对可疑或确诊对侧上尿路存在TCC的患者行对侧上尿路切除术。

二、结果

本组6例患者肾移植术后首次发现泌尿系统肿瘤时间为18~120个月,平均53.8个月。首发症状为无痛性肉眼血尿者5例,常规复查发现肾积水者1例。其中尿脱落细胞学检查阳性者2例,术前逆行肾盂造影、CT或MRI未明确病变者3例次。6例患者均行非同期双侧原上尿路根治性手术,共11例次。两次上尿路手术相隔时间为1~41个月,平均15.8个月。其中采

用开放性术式行患侧肾、输尿管全段切除加膀胱袖状切除者 10 例次,采用腹腔镜行患侧肾、输尿管全段切除加对膀胱内输尿管口电切术 1 例次。除 1 例次因发现全身多处转移未行手术外,其余 11 例次术后病理均发现 TCC,其位置为:单纯原肾肾盂 2 例次;单纯原输尿管 4 例次;合并肾盂、输尿管 5 例次。其中 1 例次为肾盂肉瘤样肾细胞癌并输尿管 TCC。上尿路 TCC 病理分级为:G2 级 2 例次,G2~G3 级 4 例次,G3 级 4 例次,原位癌 1 例次。肿瘤分期为:pTis 1 例次,pT1N0M0 2 例次,pT2N0M0 6 例次,pT3 N0M0 2 例次。6 例患者中有 3 例存在膀胱 TCC,每例均行 2 次以上 TUR-Bt(其中 1 例复发 10 余次,均行 TUR-Bt)。膀胱 TCC 均为 G2~G3 级,伴浅或深肌层浸润。6 例患者第 2 次上尿路手术后血肌酐为 92~170 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值为 0~158 $\mu\text{mol/L}$),平均 130 $\mu\text{mol/L}$ 。移植肾彩色超声检查显示:移植肾血流正常或略减少,移植肾血流阻力指数位于正常范围。截至 2011 年 3 月,6 例患者随访 6~61 个月,3 例存活(随访时间分别为 32 个月、40 个月、61 个月),3 例死亡(存活时间分别为 4 个月、7 个月、34 个月,死亡原因均为肿瘤广泛性转移)。6 例患者具体临床资料见表 1。

表 1 6 例肾移植术后先后发生双侧原上尿路 TCC 患者的临床资料

患者	性别	年龄(岁) ^a	免疫抑制方案	诊断时间(月) ^b	间隔时间(月) ^c	恶性肿瘤部位及组织类型
例 1	F	44	C + A + P	36	7	左肾盂肉瘤样肾细胞癌并输尿管 TCC(多发) 右肾盂输尿管 TCC + 膀胱 TCC
例 2	M	63	C + M + P → C + S + P	18	41	左肾盂 TCC 右输尿管 TCC + 膀胱 TCC
例 3	M	59	C + M + P	48	3	左肾盂输尿管 TCC PET-CT 右肾盂癌并肝肺骨多发转移
例 4	M	44	C + M + P	48	13	右输尿管 TCC 左肾盂 TCC + 膀胱 TCC
例 5	M	81	C + M + P	120	1	左肾盂输尿管多灶性 TCC 右肾盂 TCC
例 6	F	64	C + M + P	53	29	右输尿管 TCC 左输尿管多个乳头状 TCC

注:^a为诊断肿瘤时的年龄;^b首次诊断肿瘤距肾移植的时间;^c两次上尿路肿瘤诊断的间隔时间;C:环孢素;A:硫唑嘌呤;M:吗替麦考酚酯;S:西罗莫司;P:泼尼松;TCC:移行细胞癌

三、讨论

肾移植后发生恶性肿瘤已经成为影响患者存活的重要因素之一,是导致患者死亡的继心血管疾病、感染和肝功能衰竭之后的第 4 位最常见死因^[5]。肾移植受者发生恶性肿瘤的风险较同年龄的一般人群增高 3~5 倍,某些肿瘤甚至高达 100 倍^[6]。国外文献报道肾移植后肿瘤发生率为 7.6%~10.9%^[6-8];国内报道其发生率为 0.78%~1.78%^[3,9]。导致国外肾移植术后恶性肿瘤发生率高的原因可能是由于国外肾移植术后排斥率较高而往往采用较大剂量的免疫抑制剂,特别是西方国家在肾移植术后常规采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和单克隆抗体(OKT3)进行免疫抑制治疗。国内肾移植术后恶性肿瘤报道率低的一个非常重要的原因是移植患者术后的随访追踪管理规范化很差,很多患者移植术后即失访,导致许多移植患者发生肿瘤后没有得到及时的统计和治疗,肾移植术后恶性肿瘤报道率低并不能反映我国的实际情况。

由于人种、地理位置、生活习惯及术后免疫抑制方案的不同,肾移植后发生肿瘤的类型也不同,欧美国家肾移植术后最常见的恶性肿瘤是皮肤癌,其次是淋巴瘤及 Kaposi 肉瘤,日本和韩国则以消化道肿瘤居多,而我国大陆和台湾地区则以泌尿系统肿瘤为主^[3,9]。我院 1978 年 9 月至 2009 年 12 月共施行同种异体肾移植手术 1945 例,术后并发恶性肿瘤 39 例,发生率为 2.0%,其中泌尿系统恶性肿瘤 22 例,占 56.4%,与国内其他报道基本一致。而在泌尿系统肿瘤中文献报道又以 TCC 为主^[14,10]。Kao 等^[2]报道移植后 TCC 41% 的患者存在双侧上尿路 TCC,且病理显示高级别 TCC 比例高(54%),其中 6 例发生多部位转移后全部死亡。Liao 等^[11]报道 15 例 TCC 患者中有 8 例为双侧原上尿路 TCC,4 例因肿瘤进展后死亡。我院诊治的 22 例泌尿系统恶性肿瘤中有 19 例为 TCC,其中 6 例先后发生原上尿路 TCC,占 32%。本组 6 例患者中有 3 例存在膀胱 TCC,该 3 例患者均行 2 次以上的 TUR-Bt,其病理均为高级别的 TCC,其中例 1 发生膀胱 TCC 复发 10 余次,于首次发现肿瘤后 34 个月死于多发转移。例 3 因左肾盂输尿管 TCC 行左肾输尿管全段切除并膀胱袖状切除术后 3 个月后又出现血尿,经 PET-CT 检查提示右肾盂癌并肝肺骨多发转移不治而亡。例 5 于双侧上尿路切除后半年死于多发性转移。说明该类 TCC 侵袭性强,恶性程度高。仅靠 6 例病例还不能说明此类 TCC 侵袭性强,由于肾移植患者术后服用免疫抑制药物,本身是一种免疫缺陷状态,不仅是 TCC,其他的恶性肿瘤的发生发展与普通患者的恶性肿瘤发生发展有很大不同。

Kao 等^[2]报道移植后 TCC 具有多源性。本组 6 例中有 4 例病理证实肾盂、输尿管同时存在 TCC 或输尿管多灶性 TCC,存活 1 年以上者均发生膀胱 TCC,术后多次复发,且位置不一,证实此类患者的 TCC 为明显多源性。本组合并膀胱 TCC 的 3 例

患者在诊断明确的前提下,1例行膀胱部分切除,复发后再次行TUR-Bt,另2例均多次行均TUR-Bt,均未行膀胱全切术,术后联合膀胱灌注化疗。术后3~6个月门诊膀胱镜复查,随访时间为6~36个月,有1例死亡。张鹏等^[12]报道7例肾移植受者并发双侧原上尿路TCC合并膀胱TCC的5例患者,均未行膀胱全切或膀胱部分切除术,采用TUR-Bt术联合膀胱灌注化疗,术后坚持3~6个月门诊膀胱镜随访,随访时间为2~48个月,无一例死亡。认为对于此类侵袭性较强的TCC患者,在诊断及及时的前提下可考虑采用对膀胱损伤较小的治疗方式,以使患者取得较好的生活质量。TCC本身就具有多源性的特点,这是移行细胞肿瘤的特点,不能说移植后患者的TCC才具有多源性,只不过TCC的多源性在移植后患者可能表现得更为明显。

肾移植后并发泌尿系统恶性肿瘤最常见的临床症状为无痛性肉眼血尿或持续镜下血尿,抗炎治疗后可能有缓解,致使患者容易忽视。本组6例患者先后发生双侧原上尿路TCC,其中11例次出现肉眼血尿,且病史最长者血尿持续1年才就诊,只有1例次无血尿行常规检查时彩超提示肾积水,进一步检查而诊断。因此,对肾移植术后出现的肉眼血尿或持续镜下血尿,应高度重视,需要进一步行彩超、逆行肾盂造影或CT、CTU等检查及时除外泌尿系肿瘤,特别是膀胱癌及自体肾盂癌、输尿管癌,争取早期诊断、早期治疗。

尿毒症患者容易出现肾脏萎缩,原肾上尿路尿液较少,影像学检查容易出现假阴性结果,延误治疗^[2,11]。Liao等^[11]报道14例原上尿路TCC患者中8例为双侧发病,但只有2例(25%)术前双侧影像学检查存在异常。本组例2出现肉眼血尿6个月,彩超、CT检查均未见明显异常,膀胱镜检查见输尿管口喷血,手术后证实肾盂TCC。本组例5左侧肾盂、输尿管多灶性TCC,术后1个月又出现肉眼血尿,膀胱镜检查见右侧输尿管口出血,逆行肾盂造影、CT检查未见肿瘤,尿脱落细胞学检查三次,均找到恶性肿瘤细胞,手术后病理证实右肾盂TCC。提示该类TCC患者影像学检查易出现假阴性结果。移植后患者由于原肾萎缩,影像学检查的假阴性率很高,所以对于影像学检查为阴性的移植后血尿患者,不能放松警惕,应严密随访或定期检查。

目前对于该类患者是否应手术预防性切除双侧上尿路,文献报道不一。Kao等^[2]报道22例TCC患者中有14例行双侧肾盂输尿管全长切除加膀胱袖状切除术(BNU),其中9例术后(41%)病理证实存在双侧上尿路TCC;Liao等^[11]报道14例原肾上尿路TCC患者中8例为双侧发病,因此建议对该类患者行BNU。张鹏等^[12]认为对肾移植后膀胱及一侧上尿路同时存在TCC的患者,不论其对侧上尿路检查结果如何,均行预防性对侧肾盂输尿管全长加膀胱袖状切除术。但也有文献持不同意见,Li等^[13]认为BNU手术损伤大,易引起移植肾功能丧失,因此建议对无法明确的双侧上尿路TCC患者行单侧肾盂输尿管全长切除加膀胱袖状切除术(UNU)和密切的随访。对于明确一侧患有上尿路TCC的移植患者,是否同期行双侧BNU手术,各家意见不一,移植患者双侧同时或先后发生TCC的概率较高,但同期行双侧BNU手术损伤明显较大,且移植肾受到的不利影响更大,应综合考虑患者的年龄、身体状况,在保证患者安全的前提下,尽量一次解决问题。

本组资料显示6例双侧上尿路发病的患者,11例次手术,9例次术前检查提示原上尿路占位性病变,只有2例次术前未发现明确肿瘤征象,但膀胱镜下均见输尿管口出血。因此,我们认为,只要对肾移植术后血尿的患者给予足够重视,尤其是彩超检查提示肾积水和(或)输尿管扩张,膀胱镜检查发现输尿管口出血,应高度怀疑原上尿路TCC,结合尿脱落细胞学检查,诊断并非十分困难。鉴于肾移植后膀胱及一侧上尿路同时存在TCC的患者或一侧上尿路多灶性TCC的患者,对侧上尿路发生TCC的机会较多,我们建议对此类患者应行BNU,防止可能的肿瘤进展及扩散。

参 考 文 献

- [1] 周梅生, 冈志廉, 朱有华, 等. 肾移植患者并发泌尿系统恶性肿瘤. 中华器官移植杂志, 2003, 24: 141-142.
- [2] Kao YL, Ou YC, Yang CR, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients. World J Surg, 2003, 27: 912-916.
- [3] 彭明强, 杨志豪, 方自林. 国内公开报道的肾移植后并发恶性肿瘤病例的总结分析. 中华器官移植杂志, 2005, 26: 269-271.
- [4] 郝俊文, 李香铁, 刘少鸽, 等. 肾移植术后并发恶性肿瘤 17 例报告. 中华器官移植杂志, 2007, 28: 751-752.
- [5] Yildirim Y, Ozyilkan O, Emiroglu R, et al. Early diagnosis of cancer in renal transplant patients: a single center experience. Asian Pac J Cancer Prev, 2006, 7: 336-339.
- [6] Végso G, Tóth M, Hídvégi M, et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. Pathol Oncol Res, 2007, 13: 63-69.
- [7] Marcén R, Pascual J, Tato AM, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. Transplant Proc, 2003, 35: 1714-1716.
- [8] Haberal M, Moray G, Karakayali H, et al. Effect of immunosuppressive treatment protocol on malignancy development in renal transplant patients. Transplant Proc, 2002, 34: 2133-2135.
- [9] 翟立辉, 李群, 陈江华, 等. 肾移植患者并发恶性肿瘤临床分析. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25: 445-448.
- [10] 林俊, 唐雅望, 张玉海, 等. 2300 例次肾移植的临床分析. 中华器官移植杂志, 2001, 22: 78-81.
- [11] Liao CH, Chueh SC, Lai MK, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients. Transplant Proc, 2004, 36: 2152-2153.
- [12] 张鹏, 王勇, 张小东, 等. 肾移植受者并发双侧原上尿路移行细胞癌的临床特征分析. 中华医学杂志, 2009, 89: 248-250.
- [13] Li XB, Xing NZ, Wang Y, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients: a single center experience. Int J Urol, 2008, 15: 53-57.

(收稿日期: 2011-04-01)

(本文编辑: 郝锐)