

肾移植患者单侧上尿路上皮肿瘤术后对侧尿路预防性切除的必要性

田 野[△], 侯海军, 郭宇文, 张 磊, 林 俊, 朱一辰, 孙 雯, 谢泽林

(首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科, 北京 100050)

[摘 要] **目的:**探讨肾移植患者在一侧肾盂癌或输尿管癌术后,对侧上尿路预防性切除的必要性及安全性。**方法:**2006年12月至2013年5月对15例肾移植术后发现原肾肾盂癌和(或)输尿管癌的患者行腹腔镜下单侧上尿路切除术,术后3个月内行对侧上尿路预防性切除,术后给予常规的膀胱灌注化疗及定期随访。**结果:**15例患者中,患侧切除的15例肾及全长输尿管术后病理检查均证实为尿路上皮癌,而预防性切除的对侧15例中也有7例患者术后证实为尿路上皮癌,预防性切除的上尿路上皮肿瘤发生率约为46.7%(7/15)。术后平均随访36个月,存活13人,存活率86.7%。**结论:**肾移植术后发生一侧上尿路上皮肿瘤后,对侧上尿路发生上皮肿瘤的概率很高。在患者身体状况允许的情况下,行对侧上尿路预防性切除非常必要。

[关键词] 肾移植;输尿管肿瘤;肾切除术;肾盂积水;尿道上皮

[中图分类号] R699.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2013)04-0558-04

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2013.04.012

Necessity of prophylactic contralateral nephroureterectomy in the renal transplantation patients with transitional cell carcinoma of unilateral upper urinary tract

TIAN Ye[△], HOU Hai-jun, GUO Yu-wen, ZHANG Lei, LIN Jun, ZHU Yi-chen, SUN Wen, XIE Ze-lin

(Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the necessity of prophylactic contralateral nephroureterectomy in renal transplantation patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC). **Methods:** In our study 15 renal transplantation patients with upper urinary tract TCC were involved from Dec. 2006 to May 2013. All the patients received prophylactic contralateral nephroureterectomy 3 months after their last nephroureterectomy. A retrospective analysis was performed. **Results:** TCC of upper urinary tract was confirmed by postoperative pathology in all the 15 cases. Similarly, TCC of contralateral upper urinary tract was detected in 7 of these cases (46.7%), and 13 survived after 36 months' follow-up (86.7%). **Conclusion:** In the renal transplantation patient with unilateral upper urinary tract TCC, the possibility of contralateral upper urinary tract TCC is high, thus the necessity of prophylactic contralateral nephroureterectomy is certain.

KEY WORDS Kidney transplantation; Ureteral neoplasms; Nephrectomy; Hydronephrosis; Urothelium

肾移植术后并发肿瘤是肾移植患者的一种严重并发症,国外报道以皮肤癌和淋巴系统肿瘤最为常见,而国内报道以泌尿系肿瘤为主,且尤以尿路移行细胞肿瘤最为常见^[1]。肾输尿管全长切除联合膀胱袖状切除术是治疗上尿路移行细胞癌的标准术式,移行细胞癌具有多源性、侵袭性高等特点,肾移植术后双侧同时出现上尿路移行细胞癌所占比例较高^[2-3]。对于一侧发生上尿路上皮肿瘤的肾移植患者,是否需要行对侧上尿路的预防性切除尚无定论。2006年12月至2013年5月首都医科大学附属

北京友谊医院泌尿外科对15例肾移植术后并发一侧上尿路肿瘤患者行对侧上尿路预防性切除,现将临床资料报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般情况

本组患者共15例,女性13例,男性2例,平均57岁(31~77岁)。临床表现为无痛肉眼血尿、患侧腰痛、发热等,其中单纯无痛性血尿9例,单纯患侧腰痛1例,有2例患者同时出现无痛性血尿及患

侧腰痛,3例患者无明显不适主诉。15例患者B超检查均发现原肾肾盂积水,其中2例患者同时发现双侧原肾肾盂积水。进一步行CT检查,其中9例患者于原肾肾盂(或)输尿管发现占位性病变,另外6例患者仅可见原肾肾盂(或)输尿管积水,并未发现占位性病变(图1)。本组患者均签署知情同意书。

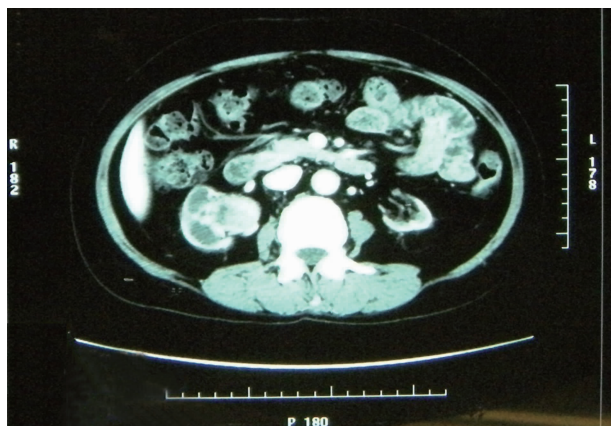


图1 CT显示右侧肾盂占位性病变

Figure 1 CT scan demonstrates the space-occupying lesions in right renal pelvis

1.2 方法

15例患者均予以腹腔镜下单侧上尿路切除术,其中双侧原肾积水的患者,以肿瘤大小、积水范围为优先处理标准。术后3个月内,15例患者均行对侧

上尿路切除术,其中2例再次手术术前影像学检查提示肾盂积水,术后病理检查提示移行细胞癌;另外13例对侧上尿路无肿瘤发生的影像学证据,预防性切除对侧肾及全长输尿管后,有5例经病理检查证实为上尿路移行细胞癌。术后15例均常规膀胱灌注化疗,灌注方案为手术后每周灌注1次,连续8次后改为每月灌注1次,灌注周期为2年以预防肿瘤复发。

2 结果

15例患者均顺利完成手术,30次原肾及输尿管全长切除均顺利,其中22次病理检查结果提示肿瘤类型为移行细胞癌,包括第1次手术的15次和第2次手术的7次。肿瘤部位单纯肾盂肿瘤8次,单纯输尿管肿瘤6次,合并肾盂、输尿管肿瘤8次。16次肾盂肿瘤的分级为1级5例,2级6例,3级5例;14次输尿管肿瘤的分级为1级4例,2级5例,3级5例。15例患者均获得随访,平均随访36个月(2~81个月),随访期间每6个月复查1次B超,同时记录患者的自觉症状。随访期间,13例患者存活,1例因冠心病死亡,另1例死于脑梗塞;7例术后膀胱癌复发,在首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科行膀胱肿瘤电切术,术后病理检查均提示尿路上皮肿瘤,其中1级4例,2级1例,3级2例(表1)。

表1 15例行对侧上尿路切除术的肾移植患者的临床资料比较

Table 1 Compare of clinic data from the 15 renal transplantation patients undergoing contralateral nephroureterectomy

No.	Gender	Age/ years	Reasons of CRF	Postoperative symptoms	Postoperative pathology		Follow-up result
					Homolateral	Contralateral	
1	Female	54	Aristolochic acid nephropathy	Hematuresis	T1	T1	Carcinoma of urinary bladder
2	Female	62	Chronic nephritis	None	T2		Normal
3	Female	47	Aristolochic acid nephropathy	Hematuresis	T2	T1	Carcinoma of urinary bladder
4	Female	49	Chronic nephritis	Hematuresis	T1		Normal
5	Male	66	Chronic nephritis	Hematuresis and backache	T3	T2	Death
6	Female	31	Aristolochic acid nephropathy	Hematuresis	T1		Carcinoma of urinary bladder
7	Male	55	Chronic nephritis	None	T3		Normal
8	Female	52	Aristolochic acid nephropathy	Backache	T2	T1	Carcinoma of urinary bladder
9	Female	49	Aristolochic acid nephropathy	None	T2		Normal
10	Female	57	Chronic nephritis	Hematuresis	T2	T1	Carcinoma of urinary bladder
11	Female	62	Aristolochic acid nephropathy	Hematuresis and backache	T3	T2	Normal
12	Female	77	Aristolochic acid nephropathy	Hematuresis	T3		Death
13	Female	39	Aristolochic acid nephropathy	Hematuresis	T2		Normal
14	Female	71	Chronic nephritis	Hematuresis	T2	T1	Carcinoma of urinary bladder
15	Female	62	Aristolochic acid nephropathy	Hematuresis	T1		Carcinoma of urinary bladder

CRF, chronic renal failure.

3 讨论

肾移植术后发生恶性肿瘤的概率比正常人高 4 至 5 倍, 术后 10 年发生率高达 20%^[4], 已经成为导致肾移植患者死亡的第 4 位原因^[5]。脏器移植后免疫抑制剂的使用有利于提高患者生存率, 但却增加了移植术后的癌变概率^[6]。国外研究表明, 肾移植术后恶性肿瘤的发病率为 4% ~ 18%, 其中以皮肤癌、淋巴瘤、卡波基氏肉瘤最为多见^[3]。Rogers 等^[7]报道的 1647 例肾移植术后患者, 仅有 8 例术后并发泌尿系移行细胞癌, 发病率为 0.48%。国内报道肾移植术后恶性肿瘤发病率为 0.56% ~ 4.2%, 但以泌尿系肿瘤多见^[8], 且多为尿路移行上皮癌^[9], 这种现象可能与我国肾移植患者在移植前长期服用含有马兜铃酸的中草药有关^[10]。目前有学者在服用马兜铃酸的肾病患者的尿路上皮找到了马兜铃酸-DNA 复合物, 从而得出马兜铃酸及其代谢产物有导致尿路上皮癌变的可能的结论^[11]。本组 15 例肾移植术后并发尿路上皮肿瘤的患者移植前均服用过含马兜铃酸的中草药, 其中有 9 例患者被证实为马兜铃酸肾病。

肾移植术后应定期行尿常规、腹部 B 超、CT 等影像学检查, 本组 15 例患者中有 6 例术前影像学资料仅可见原肾肾盂和(或)输尿管积水, 并未发现占位性病变, 术后病理检查却提示移行细胞癌。有研究表明, 一旦肾移植患者反复出现镜下血尿或肉眼血尿, 特别是发生肾或输尿管积水等情况, 应高度警惕尿路上皮肿瘤^[12]。肾输尿管全长切除联合膀胱袖状切除术是治疗尿路上皮肿瘤的标准术式^[13], 但随着腹腔镜在微创外科的发展, Ziaee 等^[14]比较了腹腔镜肾输尿管切除术与传统开放手术, 结果表明腹腔镜的创伤小且出血更少, 在手术安全性、根治性、操作灵巧性等方面都有明显提高, 值得推广应用。

目前对于此类患者是否应预防性行对侧上尿路切除术, 并没有达成一致意见。其实早在 30 年前, Blohmé 等^[15]就总结了 772 例肾移植患者, 其中 27 例患者并发上尿路移行细胞癌, 且为多源性, 因此建议对该类患者行预防性对侧尿路切除; Kao 等^[2]也报道 24 例肾移植术后并发上尿路上皮肿瘤患者中有 14 例行双侧上尿路切除术, 其中双侧病变 9 例, 占 37.5% (9/24); 王玮等^[16]在回顾性分析 16 例肾移植术后并发双侧上尿路上皮肿瘤患者的临床资料后指出, 膀胱及一侧自体上尿路发生上皮肿瘤的患

者, 应行对侧自体肾上尿路预防性切除术。Tsaour 等^[17]则提倡, 对于巴尔干肾病及肾移植术后并发尿路上皮肿瘤的患者行预防性原肾及全长输尿管切除, 但也有文献持不同意见, 认为肾盂输尿管全长切除加膀胱袖状切除术手术损伤大, 易引起移植肾功能丧失, 因此建议对无法明确是否为双侧的上尿路肿瘤患者仅需行患侧肾输尿管全长切除加膀胱袖状切除术, 同时对患侧行密切的随访^[10]。

回顾分析北京友谊医院泌尿外科自 1972 年至 2006 年的 36 例肾移植术后并发上尿路移行细胞癌的患者病历资料, 其中 11 例为双侧病变, 占 30.5% (11/36)。结合国内外文献^[15-17], 我们认为有必要开展预防性对侧尿路切除, 因此, 自 2006 年 12 月以来, 我们共对 15 例肾移植患者进行了单侧上尿路上皮肿瘤术后的对侧尿路预防性切除, 经验表明, 该手术从技术上来说是可行的, 患者术后无明显并发症, 均顺利出院; 另外, 从手术效果上来讲, 预防性切除的 15 例中有 7 例术后病理检查证实确为尿路上皮癌。术后规律随访, 随访时间 2 ~ 81 个月, 随访期间 13 例患者存活, 存活率 86.7% (13/15), 其中 7 例患者术后并发膀胱肿瘤。由此, 我们总结出以下几点建议: (1) 对于肾移植术后无痛性肉眼血尿和长期镜下血尿应引起重视; (2) 本组病例有 13 例为女性, 且既往均有服用过含马兜铃酸的中草药病史, 因此建议将服用过含马兜铃酸中草药的女性患者列为该病的高危人群; (3) 当肿瘤位于移植肾同侧时, 我们推荐行经尿道输尿管膀胱开口袖状切除 + 腹腔镜下肾输尿管全长切除术。由于髂窝被移植肾占据, 组织粘连严重, 操作空间较小, 输尿管下段分离难度较大, 有移植肾受损的危险, 因此, 我们改进了手术方式, 在完成腹膜后腹腔镜肾切除术后, 由腰部小切口将手伸入腹膜后, 循输尿管向下游离至输尿管末段, 由于已行膀胱袖状切除术, 因此输尿管末段很容易剥出, 最后将肾及输尿管安全取出。

总之, 肾移植术后并发尿路上皮癌发病率较高, 且呈多源性和高侵袭性, 尤其是对于既往服用过含马兜铃酸中草药的女性患者来讲, 预防性切除对侧上尿路是非常必要的。

参考文献

- [1] 田野, 张玉海, 解泽林, 等. 肾移植术后并发恶性肿瘤的临床研究[J]. 中华器官移植杂志, 1998, 19(3): 169-171.
- [2] Kao YL, Ou YC, Yang CR, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients [J]. World J Surg, 2003, 27(8): 912-916.
- [3] Liao CH, Chueh SC, Lai MK, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2004, 36(7):

- 2152-2153.
- [4] Melchior S, Franzaring L, Shardan A, et al. Urological *de novo* malignancy after kidney transplantation: a case for the urologist [J]. *J Urol*, 2011, 185(2): 428-432.
- [5] Yildirim Y, Ozyilkcan O, Emiroglu R, et al. Early diagnosis of cancer in renal transplant patients: a single center experience [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2006, 7(2): 336-339.
- [6] Nakazawa R, Miyano S, Sasaki H, et al. Synchronous bilateral urothelial cancer in a kidney recipient [J]. *Int J Urol*, 2011, 18(12): 847-850.
- [7] Rogers A, Koo Ng J, Glendinning J, et al. The management of transitional cell carcinoma (TCC) in a European regional renal transplant population [J]. *BJU Int*, 2012, 110(2b): E34-40.
- [8] 马永文,王东文,石韶华,等.肾移植术后恶性肿瘤的临床分析[J].实用医技杂志,2011,18(8):793-794.
- [9] Li XB, Xing NZ, Wang Y, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients: a single center experience [J]. *Int J Urol*, 2008, 15(1): 53-57.
- [10] Yuan M, Shi YB, Li ZH, et al. *De novo* urothelial carcinoma in kidney transplant patients with end-stage aristolochic acid nephropathy in China [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(5): 1619-1623.
- [11] 郑清友,杨玲,华夏,等.肾移植术后并发恶性肿瘤7例临床分析[J].实用医学杂志,2010,26(13):2365-2367.
- [12] Ehdiaie B, Stukenborg GJ, Theodorescu D. Renal transplant recipients and patients with end stage renal disease present with more advanced bladder cancer [J]. *J Urol*, 2009, 182(4): 1482-1487.
- [13] 马天武,张慕淳,张刚,等.后腹腔镜下肾输尿管全长切除加经尿道膀胱袖状切除治疗上尿路上皮癌[J].临床泌尿外科杂志,2013,28(1):19-21.
- [14] Ziaee SA, Azizi V, Nouralizadeh A, et al. Laparoscopic nephroureterectomy with concomitant open bladder cuff excision: a single center experience [J]. *Urol J*, 2012, 9(4): 652-656.
- [15] Blohmé I, Johansson S. Renal pelvic neoplasms and atypical urothelium in patients with end-stage analgesic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 1981, 20(5): 671-675.
- [16] 王玮,尹航,李晓北,等.肾移植术后并发双侧自体肾盂和输尿管移行细胞癌16例[J].中华器官移植杂志,2011,32(8):474-476.
- [17] Tsaur I, Karalis A, Blaheta R, et al. Transitional cell carcinoma of the native urinary tract after kidney transplantation; recommendations following a long-term retrospective analysis [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341(6): 478-483.

(2013-05-20 收稿)
(本文编辑:刘淑萍)

· 消息 ·

张志谦研究组及合作者在肝细胞癌干细胞研究方面取得进展

2013年4月15日出版的 *Cancer Cell* 刊发了由北京大学临床肿瘤学院与北京大学分子医学研究所、北京大学基础医学院合作完成的文章“1B50-1, a mAb raised against recurrent tumor cells, targets liver tumor-initiating cells by binding to the calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit”,该文报道了北京大学临床肿瘤学院在肝细胞癌干细胞标志物和治疗方面的最新研究成果。

我国是肝癌高发地区,约占世界新发病例的55%,其中80%~90%为肝细胞癌。由于大多数肝细胞癌在诊断时即丧失手术机会,且对常规化疗和放疗的反应有限,而那些可手术的病例又面临高达50%的术后两年复发率,因此肝癌死亡率极高。肿瘤干细胞的存在被认为是肿瘤发生、发展和治疗失败的根本原因,发现和鉴定肝细胞癌的肿瘤干细胞、研发针对肿瘤干细胞的治疗手段有望为肝癌的治疗带来新的曙光。

CD13、CD133、CD90、CD24、EpCAM、OV6 等阳性的肝细胞癌细胞都曾被鉴定为具肿瘤干细胞特性,究竟何种细胞为肝细胞癌的肿瘤干细胞目前尚有争议。北京大学临床肿瘤学院细胞生物学研究室和肝胆胰外一科的研究者利用全细胞免疫的方法获得了一个针对复发肝癌来源细胞系的单克隆抗体1B50-1。他们通过大量的实验证明该抗体反应阳性的肝细胞癌细胞具有肿瘤干细胞特性,且这种细胞在手术切缘组织的存在是肝癌复发和总生存期短的独立危险因素。进一步,研究还发现目前文献中广泛接受的肝肿瘤干细胞标

志物CD13、CD133、EpCAM 阳性的肿瘤干细胞群体主要是归因于1B50-1 反应阳性细胞的存在。1B50-1 识别的抗原被鉴定为电压依赖性钙通道组成亚基 $\alpha 2\delta 1$ (亚型5),编码该亚基的基因过表达和敲减实验证明其可能通过调控钙离子的细胞内流在肿瘤干细胞的自我更新、耐药、成瘤等特性中发挥重要作用。1B50-1 作为 $\alpha 2\delta 1$ (亚型5) 的中和抗体可以减少肝细胞癌中肿瘤干细胞的含量,在动物实验中和多柔比星(doxorubicin)联用对肝细胞癌有很好的治疗作用。该研究发现和证明了 $\alpha 2\delta 1$ 是肝细胞癌肿瘤干细胞一个新的功能性标志物和治疗靶点;此外,该研究还提示手术切缘组织中 $\alpha 2\delta 1$ 阳性细胞可能是肝癌复发的起源细胞,1B50-1 抗体有可能成为靶向肿瘤干细胞的肝癌抗体药物。该研究有助于从细胞和分子水平揭示肝癌复发的机制,并研发预后判断和治疗的新方法。

该杂志同期配发了由 Sainz 和 Heesch 撰写的“Standing out from the crowd: cancer stem cells in hepatocellular carcinoma”,对该文进行了评述。

赵威和王力民为本文共同第一作者,邢宝才和张志谦为共同责任作者,韩海勃、金克敏、林娜、郭婷、陈扬德、程和平、鲁凤民、方伟岗和王歆也对本文做出了贡献。该工作得到国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划(973 计划)和北京市自然科学基金、北京市卫生系统高层次人才培养计划等项目的资助。

(北京大学临床肿瘤学院)