

肾移植术后尿路上皮癌发病特点的文献统计分析

王 畅,祝清国

(哈尔滨医科大学附属第二医院泌尿外科一病房,黑龙江 哈尔滨 150006)

摘要:目的 统计分析国内肾移植尿路上皮癌患者的发病率、发病特点,提高临床工作中对此类疾病的认识。方法 检索目前从 2005-2017 年的国内权威中文数据库中国知网全文数据库和万方全文数据库,分别按照发病率、发病年龄、性别、发病部位、发病时间、马兜铃酸肾病的影响等方面收集统计数据,分析其临床意义。结果 文献统计肾移植术后尿路上皮癌的发病率约 1.17~2.27%,高于普通人群中的发病率;发病年龄 45-56 岁;女性发病率 64.93%,高于男性 35.07%,差异有统计学意义($P<0.05$);原上尿路发病率 50.81%,高于膀胱 49.19%,移植肾同侧发病率 70.80%,高于对侧为 29.20%,差异无统计学意义($P>0.05$);发病时间的分布主要在肾移植术后 1~16.8 个月内;相应文献报道马兜铃酸肾病是肾移植术后尿路上皮癌发病和复发的危险因素。结论 具有马兜铃酸肾病病史的女性患者是肾移植术后尿路上皮癌发生的高危人群,对高危患者的诊断和治疗应该更加重视,改进治疗方案,做到早发现早治疗。

关键词:肾移植,尿路上皮癌,文献统计分析

中图分类号:R737.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.13.036

文章编号:1006-1959(2018)13-0123-05

Literature and Statistical Analysis of the Characteristics of Urothelial Carcinoma after Renal Transplantation

WANG Chang,ZHU Qing-guo

(Department of Urology,Ward One,the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,Harbin 150006,Heilongjiang,China)

Abstract:Objective To analyze the incidence and characteristics of urothelial carcinoma in patients with renal transplantation and to improve the understanding of such diseases in clinical work.Methods This paper retrieves the full text database of Chinese knowledge network and the full text database of Chinese authoritative Chinese database from 2005-2017,and collect statistical data according to the incidence,age,sex,location,time of onset,the influence of aristolochic acid nephropathy and so on,and analyze its clinical significance.Results The incidence of urothelial carcinoma after renal transplantation is about 1.17~2.27%,which is higher than that in the general population;the age of onset is 45-56 years old;the incidence rate of female is 64.93%,which is higher than that of male 35.07%,the difference was statistically significant ($P<0.05$);the incidence of the original upper urinary tract was 50.81%,which was higher than that of the bladder 49.19%,and the incidence rate of ipsilateral transplantation was 70.80%,which was higher than that of the contralateral side 29.20%,the difference was not statistically significant ($P>0.05$);the distribution of onset time was mainly within 1~16.8 months after renal transplantation;the corresponding literature reported that aristolochic acid nephropathy is a risk factor for the onset and recurrence of urothelial carcinoma after renal transplantation.Conclusion Female patients with a history of aristolochic acid nephropathy are at high risk of urothelial carcinoma after renal transplantation.The diagnosis and treatment of high-risk patients should be paid more attention to,and the treatment plan should be improved to achieve early detection and early treatment.

Key words:Renal transplantation;Urothelial carcinoma;Literature and statistical analysis

由于肾移植手术技术的改良、新型免疫抑制剂的问世、二次乃至三次移植的展开,供体肾脏的生存率以及患者的存活率都得到了大幅的提高,进而导致接受移植患者的平均年龄也在逐年上升,而与此同时提升的还有移植术后肿瘤的发生率。在我国以尿路上皮肿瘤的发生最为明显,据统计约占肾移植术后肿瘤的 47%^[1],但目前我们对此类疾病的发病特点和相关因素尚没有一个清楚的认识。我们可以

在相关的文献报道中观察到一些流行病学、发病特点及风险因素的共性。为探究肾移植术后尿路上皮癌观察特点中哪些有统计学意义,能否作为临床经验指导临床工作,笔者通过收集文献进行统计性分析的方式对其逐个进行检验,以求从发病率、临床特点及危险因素等方面总结更为确切的规律。

1 资料与方法

1.1 文献检索及方法 检索目前国内权威中文数据库中国知网全文数据库和万方全文数据库,尽量避免遗漏,以“肾移植肿瘤”为关键词,筛选从 2005-2017 年发表的肾移植术后发病相关肿瘤的文献报

作者简介:王畅(1991.7-),男,黑龙江鹤岗人,硕士,住院医师,研究方向:泌尿外科疾病诊治

通讯作者:祝清国(1964.3-),女,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,科主任,研究方向:肾移植

道,统计其中肾移植术后尿路上皮癌相关的文献。

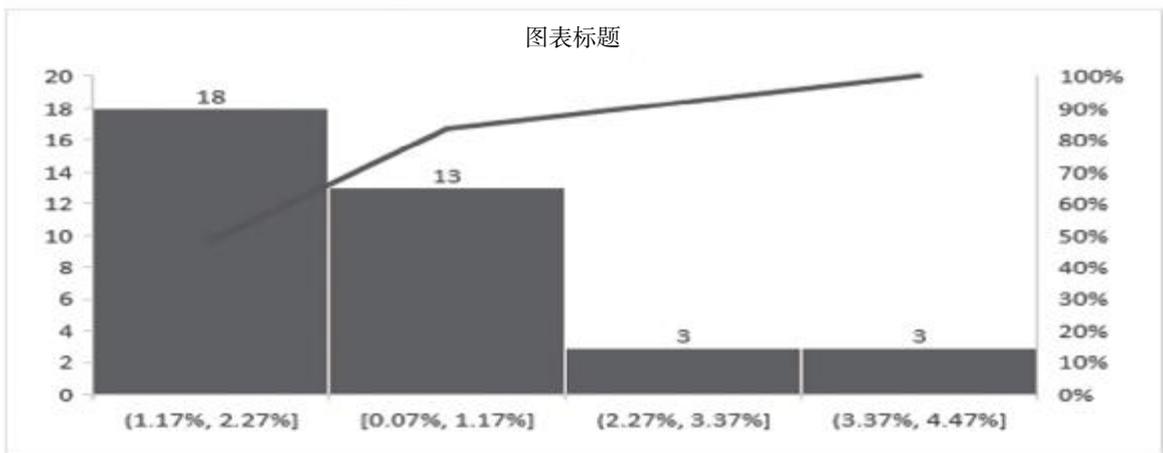
1.2 处理方法 ①评价文献数据真实可靠性后,相同中心发表的文献,时间重叠部分报道选用时间跨度最长的文献;②单独筛选能够明确提取出具体移植总例数和移植后尿路上皮癌例数及发病年龄的文献;③单独筛选尿路上皮癌患者有详细性别统计的文献报道;④单独筛选收集尿路上皮癌患者能指示出肿瘤首发部位的文献报道;⑤单独筛选明确上尿路上皮癌初发左右位置与移植肾左右位置的文献报道;⑥单独筛选对移植术后肿瘤首次发生的时间有详细说明的文献报道;⑦单独筛选对马兜铃酸肾病病史有详细说明的肾移植术后尿路上皮癌文献报道。

1.3 观察指标 通过数据的统计,分析患者的发病率、性别、年龄、发病时间、发病部位、发病相关因素,总结肾移植术后尿路上皮癌的特点,加深对该疾病的认识。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 软件 19.0.0 对所收集数据进行处理,尿路上皮癌发病率、发病年龄、发病时间采用统计性分析,通过非参数检验进行差异性分析,采用曼-惠特尼法和威尔克森秩和检验对数据进行处理, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

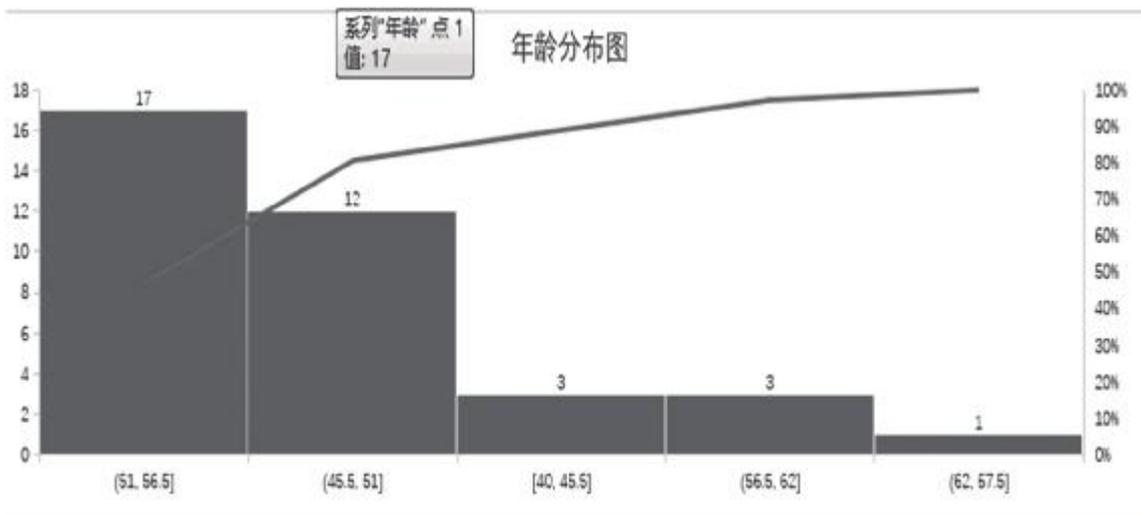
2 结果

2.1 发病率和发病年龄 收集能够明确提取出具体移植总例数和移植后尿路上皮癌例数及发病年龄的文献共 37 篇,发现发病率最高的报道为 4.301%,最低为 0.6‰,统计其发病率分布情况,发现其主要分布在 1.17~2.27%,说明肾移植术后尿路上皮癌发病率明显高于膀胱癌和上尿路上皮癌在普通人群中的发病率,见图 1。对于发病年龄的特点进行统计分析结果发现报道最小年龄的发病患者 21 岁,年龄最大 81 岁,45 岁~56 岁是尿路上皮癌的高发年龄,见图 2。



注:横坐标:发病率百分比 纵坐标:频次 单位:次

图 1 发病率分布图



注:横坐标:年龄区间 单位:岁;纵坐标:频次 单位:次

图 2 发病年龄分布图

2.2 性别差异 通过查阅文献收集收集尿路上皮癌患者有具体性别统计的文献报道 32 篇,通过非参数检验发现女性确实较男性有明显更高的发病率,女性发病率为 64.93%,男性为 35.07%,高出 1.85 倍,见图 3 所示, $P < 0.05$,显示差异有统计学意义。

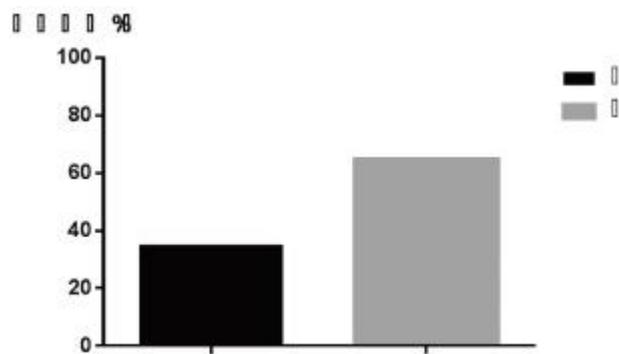


图 3 性别发病率差异

2.3 发病部位 收集尿路上皮癌患者能指示出肿瘤首发部位的文献报道共 38 篇,通过非参数检验发现尿路上皮癌发生在原上尿路的比例略高于发生在膀胱的例数,原上尿路发病率 50.81%,膀胱为 49.19%,约 1.03 倍,见图 4 所示,可以从发病率角度可以在一定程度上说明无尿导致上尿路上皮理化性质改变可能影响其肿瘤发生,差异无统计学意义 $P > 0.05$,对上尿路上皮癌的发病率要高于膀胱癌的发生尚需要进一步更完善的观察统计结果来证实。

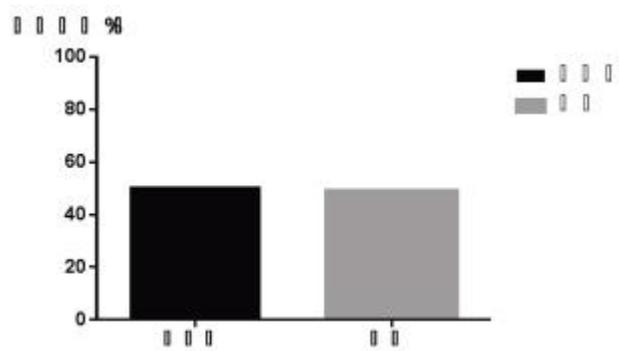


图 4 发病部位差异

收集明确上尿路上皮癌初发左右位置与移植肾左右位置的文献报道共 5 篇,经非参数检验差异性分析,发生在移植肾同侧原上尿路的病例较多,移植肾同侧发生率 70.80%,对侧为 29.20%,约为 2.42 倍,见图 5 所示, $P > 0.05$ 无统计学意义,因此虽然我们观察到发生在移植肾同侧原上尿路的病例数较多,有一定提示意义,但就目前的统计数据尚不足以证实肾移植术后尿路上皮癌患者具有这样的发病特点。

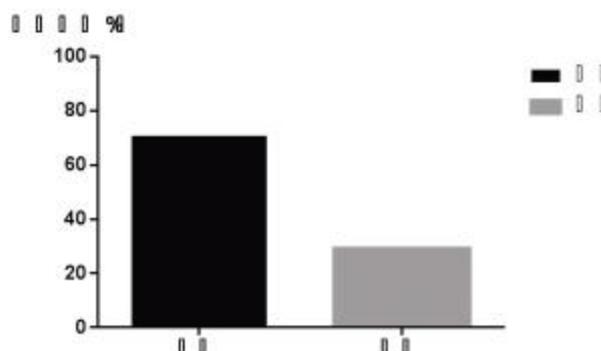


图 5 发病部位差异

2.4 发病时间 收集对移植术后肿瘤首次发生的时间有详细说明的文献报道 21 篇。统计分析使用 SPSS 软件,发现肾移植术后首次发生尿路上皮肿瘤的时间最早的为 1 个月,最晚为 273 个月,主要分布在术后 1~16.8 个月,提示在此时间段内更应重点加强肾移植术后对尿路上皮癌的筛查。

2.5 马兜铃酸肾病的影响 收集病例报告中详细说明马兜铃酸肾病 AAN 患病情况的病例较少,而且需要前瞻性研究并控制变量才能了解 AAN 对肾移植术后尿路上皮癌的影响。文献中有三例报道涉及该前瞻性研究,其中杨宏伟^[2]等报道的 AAN 肾移植术后患者的尿路上皮癌发病率为 12.8%(39 例患者中有 5 例发病),周颖^[3]等报道的有服用 AA 病史的患者中尿路上皮癌的发病率为 65.2%,二者报道的性别比均为女性多于男性,肖龙仁^[4]等报道的 AAN 肾移植术后患者尿路上皮癌发病率为 28.6%(28 例患者中有 8 例发病,男女比 4:4)。由此可见,马兜铃酸肾病对肾移植术后尿路上皮癌的发生确实存在明显的影响。

3 讨论

肾移植术后尿路上皮癌在国内的发病率占突出地位,可能与以下两个方面的因素有关。患者自身内在因素:①年龄:据统计分析既往感染和心血管意外是肾移植患者死亡的主要原因^[5,6],但随着近些年医疗技术的进步和肾移植患者生存期的延长为肿瘤生长提供了足够的时间窗口。②性别:据国内文献报道在排除肾移植术后患者性别比例影响的情况下发现肾移植术后尿路上皮肿瘤的发病率女性往往明显高于男性^[7],这可能与马兜铃酸肾病导致的尿路上皮癌性别比例有关,但具体发生机制并未得到进一步验证。③遗传:有研究表明部分尿路上皮癌伴有一定程度的遗传易感性^[8],在此基础上的进一步条件触发可能导致肿瘤的发生;④终末期肾病病因:马兜铃酸肾病已经被国际癌症研究署

证实有明确的致癌性^[9],主要表现为尿路上皮癌,而以马兜铃为主要成分的中草药的主要受众正是在中国,此类患者选择肾移植更可能会加快肿瘤发生的进展,国内一项对马兜铃肾病患者肿瘤发生率的统计表明比未用药者发生率高 150 倍^[9];⑤尿毒症和无尿:尿毒症长期的患者获得性肾囊肿的发病率远高于正常人^[10],而获得性肾囊肿与肾癌的发生密切相关。肾衰竭无尿导致尿路上皮失去尿液冲刷作用,理化性质发生改变,也可能是上尿路上皮癌的诱因。⑥ HLA 的表达:国内相关的报道 HLA 错配数越低的患者特别是女性患者,肿瘤患病风险越高^[11],还有研究证实尿路上皮癌的发生与 HLA-G 的高表达有关^[12]。外在条件因素:①免疫抑制剂:此类药物的长期应用,一方面可以降低机体对肿瘤的监视作用,使得肿瘤更容易发展,另一方面一些免疫抑制剂本身也被证实具有致癌作用,比如环孢素的 TGF- β 依赖机制可以诱导细胞癌变^[13],而早年间环孢素的大量使用可能使这一作用在更多病例中体现;②感染:免疫能力的下降势必更容易造成一些具有致癌作用的病毒感染,而对于尿路上皮癌 Liu S 等通过临床试验证实多瘤病毒的感染是 RTRs 膀胱癌发生危险因素^[14]。而且低免疫状态常造成肾移植术后的慢性尿路感染,造成炎症刺激也会增加肿瘤的风险;③生活习惯:有研究表明吸烟可以作为肾移植术后膀胱癌发生的独立危险因素^[14];④随访筛查:通常我们对于肾移植患者的随访和筛查都是按照 KDIGO 临床实践指南执行,但指南中认为对肿瘤的筛查应对应普通人群的标准进行,这导致尿路上皮癌无症状期难以被发现,而当以肉眼血尿为主诉的患者就诊时,常常以炎症为主要判断方向而忽视了肿瘤的可能,这也造成患者肿瘤确诊时往往浸润程度比较深,得不到早期治疗,影响预后。

肾移植术后患者由于自身条件的特殊性,肿瘤的诊断和治疗不当可能会给患者造成一系列复杂的影响。我们的研究目前足够说明其尿路上皮癌的发生明显高于普通人群,与相关报道的结论一致^[9],发病率约为 1.17~2.27%,而发病时间集中在 1~16.8 个月,面对这样的发病状况加强完善我们的随访制度、诊断方式是首要任务。肾移植术后的前两年应作为泌尿系统肿瘤筛查的重点时间段,建议至少 3 个月到半年做一次上尿路和膀胱的影像学检查,此后可适当延长复查时间,但不可掉以轻心。尿路上皮癌患者常以肉眼血尿为主要症状就诊,对于这类特殊

患者应将肿瘤的诊断放在首位,而不该是炎症。明确的统计结果以及文献中相关报道^[16,17]都表明我国女性患者为此类疾病的主要受累人群,这与普通人群中男性发病率是女性的 3 倍的情况形成较大反差^[18],而且马兜铃肾病也有确切的报道证实为尿路上皮癌的高危因素^[19],鉴于我国为马兜铃类中草药使用大国,两者之间可能存在一定联系,但需更详细的大数据统计证实,因此对筛查过程中可将有马兜铃酸肾病病史的肾移植女性患者作为高危人群。如果评估这一风险对患者预后的影响,选择肾移植手术前应谨慎考虑,因为移植术后的免疫抑制剂的应用会进一步增加肿瘤的风险。至于原上尿路上皮癌发病率高于膀胱癌和移植肾侧上尿路发病率高于对侧这两个结论虽然尚缺乏统计学依据,但我们仍然不能忽视对患者原双侧上尿路的检查,定期膀胱镜检查有一定积极意义,上尿路的检查可根据泌尿系彩超结果决定进一步检查,由于原上尿路萎缩、无尿并不适合静脉尿路造影,逆行性造影又带有一定创伤性,泌尿系三维重建 CTU 目前可作为优先选择的手段。如果进一步的统计研究能证实原上尿路上皮癌发病率高于膀胱癌,对于高危患者,预防性的双侧上尿路切除术可能是对移植患者有意义的选择,田野^[20]等也提出过预防性切除对此类患者的必要性,在预防性切除的影像学检查阴性的上尿路也发现了病理为恶性的病例。目前对于移植肾一侧上尿路发病率高于对侧的结论还只有少量的观测结果^[21],如果证实这一结论,对于高危患者可以考虑在移植手术进行时即行移植肾同侧上尿路切除术,可以一定程度上预防上尿路上皮癌的发生。

综上所述,肾移植术后尿路上皮癌的发病率明显高于普通人,而其中马兜铃酸肾病病史的女性患者是肾移植术后尿路上皮癌发生的高危人群,应作为重点筛查对象,检查时重视患者原上尿路,筛查应在肾移植后尽早开始,早发现、早治疗对患者的预后起至关重要的作用,改善治疗方案,避免误诊漏诊,肿瘤根治同时尽量保障患者生存质量。

参考文献:

- [1]田野.中国肾移植术后新发恶性肿瘤总结分析[C]//中华医学会、中华医学会器官移植学分会、中华医学会外科学分会器官移植学组、中国工程院医药卫生学部.2013 中国器官移植大会论文汇编.中华医学会、中华医学会器官移植学分会、中华医学会外科学分会器官移植学组、中国工程院医药卫生学部,2013:1.

(下转第 130 页)

(上接第 126 页)

- [2]杨宏伟,刘龙.马兜铃酸肾病肾移植术后并发泌尿系肿瘤 5 例并文献复习[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2011,3(01):45.
- [3]周颖,黄丽华,梁雁等.服含马兜铃酸中药患者肾移植术后发生继发肿瘤风险的调查[J].药物不良反应杂志,2009,11(01):9-12.
- [4]肖龙仁,杨亦荣,夏鹏,马兜铃酸肾病肾移植术后泌尿系统并发尿路上皮癌 8 例临床分析 [J]. 解放军医学杂志,2010,35(04):442-444.
- [5]王芳,肖漓,孟祥红.我院 2013-2015 年肾移植患者术后感染的流行病学研究[J].解放军医药杂志,2016,28(04):75-77.
- [6]Tian J,Niu L,An X.Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients[J].Experimental & Therapeutic Medicine, 2017,14(5):4615-4619.
- [7]陈花,王振兴,周华.肾移植术后并发自体泌尿系统恶性肿瘤 25 例临床分析[J].中国药物与临床,2015,15(3):404-406.
- [8]温晖. DNA 修复基因和毒物代谢基因单核苷酸多态与膀胱癌遗传易感性[D].复旦大学,2009.
- [9]梁爱华,高月,张伯礼.含马兜铃酸中药的安全性问题及对策[J].中国食品药品监管,2017(11):17-20.
- [10]施珍,金领微,高依依.血液透析患者获得性肾囊肿的临床回顾分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(01):46-47.
- [11]贾保祥,林俊,武俊杰.肾移植供受体 HLA 错配与术后并发恶性肿瘤的关系[J].器官移植,2014,5(04):227-230.
- [12]方祺.HLA-G、IL-10 在肾移植术后尿路上皮癌中的表达及相关性研究[D].天津医科大学,2013.
- [13]Suthanthiran M,Hojo M,Maluccio M,et al.Post-transplantation malignancy:a cell autonomous mechanism with implications for therapy [J].Transactions of the American Clinical & Climatological Association,2009,120(3):369.
- [14]Liu S,Chaudhry M R,Berubi A A,et al.Polyomavirus Replication and Smoking Are Independent Risk Factors for Bladder Cancer After Renal Transplantation[J].Transplantation,2016,101(6):1488.
- [15]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(3):169-173.
- [16]胡小鹏,马麟麟,张小东.肾移植术后并发尿路上皮肿瘤的临床分析[J].中华泌尿外科杂志,2006,27(7):493-495.
- [17]郝晓军.肾移植术后并发自体尿路上皮恶性肿瘤 26 例的临床分析[J].山西职工医学院学报,2016,26(06):4-6.
- [18]韩苏军,张思维,陈万青,等.中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J].癌症进展,2013,11(1):89-95.
- [19]刘余庆,卢剑,赵磊.肾移植受者上尿路尿路上皮癌术后膀胱复发的预后因素 [J]. 北京大学学报(医学版),2015,47(4):605-610.
- [20]田野,侯海军,郭宇文.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[J].北京大学学报(医学版),2013,45(04):558-561.
- [21]谷建营,张维颀,顾润国.肾移植术后并发实体肿瘤的临床分析[J].山东医学高等专科学校学报,2017,39(02):113-118.

收稿日期:2018-3-25;修回日期:2018-4-10

编辑/李桦