

肾移植后11年及18年发生膀胱癌及自体肾盂癌撤除环孢素A 1例： 停药12周移植肾功能稳定★

詹胜利, 蔡明, 石炳毅, 李州利, 韦星, 梁涛, 李鹏程, 刘畅

Cyclosporin A withdrawal following respective development of bladder carcinoma and autologous renal pelvic carcinoma at 11 and 18 years after renal transplantation in one case: Stability of renal function at 12 weeks following drug withdrawal

Zhan Sheng-li, Cai Ming, Shi Bing-yi, Li Zhou-li, Wei Xing, Liang Tao, Li Peng-cheng, Liu Chang

Abstract

BACKGROUND: Removal of immunosuppressants in patients with recurrent tumor in long-term following organ transplantation is always a hot controversial point in academic circles. To further elevate clinical efficiency, people began to invent new immunosuppressant and studied immune efficiency of various immunosuppressant component. They tried to reduce the application of cyclosporin A (CsA).

OBJECTIVE: To analyze the CsA safe withdrawal of a case of kidney recipients, at 18 years after renal transplantation, who developed bladder carcinoma and renal pelvic carcinoma at 11 years and 18 years after transplantation, respectively.

METHODS: After identified diagnosis, we performed transurethral resection of bladder tumor (TURBt) and total nephro-ureterectomy merobladder excision. Pathologic examination revealed grade I-II of bladder and renal pelvic transitional cell carcinoma. After the operation, patient was treated with immune suppression program of CsA withdrawal gradually in 12 days. Within 12 days, 5 mg CsA was decreased every 3 days, and complete withdrawal was done at 12 days. The dosage of azathioprine tablets and prednisone acetate tablets was not changed. Serum creatinine levels were rechecked every 3 days during drug withdrawal, and blood pressure, urine volume, physical symptom of patients and ultrasound of transplanted kidney were observed.

RESULTS AND CONCLUSION: During the three months of CsA withdrawal, the blood creatinine levels were from 65 to 70 $\mu\text{mol/L}$; urinary volume was 2 500-3 000 mL every day. There was no acute rejection or tumor relapse, diversion. These indicated that the CsA gradually withdrawal of a case of kidney recipients after renal transplantation, who developed transitional cell carcinoma and was performed transurethral resection of bladder tumor (TURBt) and total nephro-ureterectomy merobladder excision, was safe. No tumor relapse or diversion was found.

Department of
Urinary Surgery,
Military Organ
Transplantation
Center, Second
Affiliated Hospital,
General Hospital of
Chinese PLA, Beijing
100091, China

Zhan Sheng-li★,
Master, Attending
physician,
Department of
Urinary Surgery,
Military Organ
Transplantation
Center, Second
Affiliated Hospital,
General Hospital of
Chinese PLA, Beijing
100091, China
zsl999@sina.com

Zhan SL, Cai M, Shi BY, Li ZL, Wei X, Liang T, Li PC, Liu C. Cyclosporin A withdrawal following respective development of bladder carcinoma and autologous renal pelvic carcinoma at 11 and 18 years after renal transplantation in one case: Stability of renal function at 12 weeks following drug withdrawal. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(18): 3377-3380. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

Correspondence to:
Cai Ming, Doctor,
Chief physician,
Department of
Urinary Surgery,
Military Organ
Transplantation
Center, Second
Affiliated Hospital,
General Hospital of
Chinese PLA, Beijing
100091, China
caiming@medmail.
com.cn

Received:2009-09-15
Accepted:2009-11-19

摘要

背景: 器官移植后远期反复发生肿瘤患者免疫抑制剂的撤除问题一直是学术界争论的热点。为了进一步提高临床效果, 人们开始研发新型免疫抑制剂, 研究不同免疫抑制剂组合的免疫效果, 其目的就是试图尽量减少甚至取消环孢素 A 的使用。

目的: 报告 1 例肾移植后 18 年患者, 移植后 11 年及 18 年时分别发生膀胱癌与自体肾盂癌后, 成功撤除环孢素的临床病例。

方法: 在诊断明确后, 为患者分别实施膀胱肿瘤电切及左肾脏、输尿管全长及膀胱袖套状切除术, 术后病理报告膀胱移行细胞癌 I~II 级及肾盂低分化尿路上皮乳头状癌, 术后采用在 12 d 内逐步减少直至撤除环孢素 A 的方法对患者的免疫抑制方案进行调整。在 12 d 内, 每 3 d 减少 5 mg 环孢素 A 用量, 至 12 d 时完全停用, 硫唑嘌呤片及醋酸泼尼松片用量不变, 停药期间每 3 d 复查 1 次血肌酐水平, 并密切观察患者血压、尿量、体征及移植肾超声。

结果与结论: 撤除环孢素 A 后的 3 个月内, 患者血肌酐水平波动于 65~70 $\mu\text{mol/L}$, 每日尿量为 2 500~3 000 mL, 无排斥反应发生, 未见肿瘤复发及转移。提示肾移植后远期反复发生自体泌尿系移行细胞癌患者在行膀胱肿瘤电切、膀胱全切或肾脏、输尿管全长及膀胱袖套状切除术后, 逐渐减少环孢素 A 用量直至停用, 短期观察患者移植肾功能稳定, 肿瘤无复发及转移。

关键词: 免疫抑制剂撤除; 肾移植; 远期; 环孢素 A; 泌尿系移行细胞癌

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.18.036

詹胜利, 蔡明, 石炳毅, 李州利, 韦星, 梁涛, 李鹏程, 刘畅. 肾移植后 11 年及 18 年发生膀胱癌及自体肾盂癌撤除环孢素 A 1 例: 停药 12 周移植肾功能稳定[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(18):3377-3380.

[http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

解放军总医院第二附属医院全军器官移植中心泌尿外科, 北京市 100091

詹胜利★, 男, 1977 年生, 河南省潢川县人, 汉族, 2007 年解放军军医进修学院毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事肾脏移植及泌尿外科相关研究。
zsl999@sina.com

通讯作者: 蔡明, 博士, 主任医师, 解放军总医院第二附属医院全军器官移植中心泌尿外科, 北京市 100091
caiming@medmail.com.cn

中图分类号: R617
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)18-03377-04

收稿日期: 2009-09-15
修回日期: 2009-11-19 (20090818020/G·Q)

0 引言

上世纪 80 年代环孢素 A (CsA) 广泛使用以来, 肾移植患者 1 年人、肾存活率均有很大提高, 分别达到 90% 以上, 但是其远期效果并未像近期效果那样显著。研究显示环孢素 A 发挥免疫抑制效果的同时, 可产生肾脏毒性作用, 同时由于环孢素 A 可以引起高血脂、高血压、高血糖、高尿酸等代谢异常, 这类毒副作用均可引发慢性移植肾肾病, 导致移植肾慢性失功。

此外, 由于肾移植患者长期服用免疫抑制剂, 机体免疫监视功能下降, 肿瘤发病率明显升高。在国内肾移植后患者中, 以发生泌尿系统移行细胞癌较多见。为了进一步提高临床效果, 人们开始研发新型免疫抑制剂, 研究不同免疫抑制剂组合的免疫效果, 其目的就是试图尽量减少甚至取消环孢素 A 的使用^[1]。本院收治 1 例肾移植后 18 年反复发生自体泌尿系移行细胞癌患者, 现将诊治过程中成功撤除环孢素 A 的情况报告如下。

1 病历介绍

一般资料: 女性患者, 72 岁, 因患慢性肾小球肾炎 3 年, 发展至慢性肾功能不全 (尿毒症期), 于 18 年前在本院行同种异体肾移植, 术后移植肾功能恢复良好, 服用环孢素 A+硫唑嘌呤+醋酸泼尼松三联用药方案。

移植后 11 年患者因无痛性肉眼血尿就诊, 经 CT 及膀胱镜检查后诊断为膀胱移行癌 (I 期), 给予行经尿道膀胱肿瘤电切治疗, 术后病理报告: 膀胱移行细胞癌 I~II 级, 给予膀胱灌注化疗 1 年, 移植后 12~17 年定期复查膀胱镜及 B 超未见肿瘤复发。

患者于移植后 18 年时再次出现无痛性全程肉眼血尿, 膀胱镜检查见左侧输尿管口喷血, 并行 B 超及 CT 检查提示左肾重度积水、左肾无功能, 为患者行左肾探查术, 术中发现左肾盂黏膜表面菜花样新生物, 送冰冻病理检查报告为: 低分化尿路上皮乳头状癌, 遂为患者行左肾、输尿管全长及膀胱袖套状切除术, 术后病理: 左肾盂黏膜菜花样组织 2 枚, 大小分别为 1 cm×0.8 cm×0.5 cm 及 1.5 cm×1.5 cm×1.0 cm, 左侧肾脏低分化尿路上皮乳头状癌, 输尿管及膀胱均未见肿瘤。肿瘤病理图片见图 1, 2。

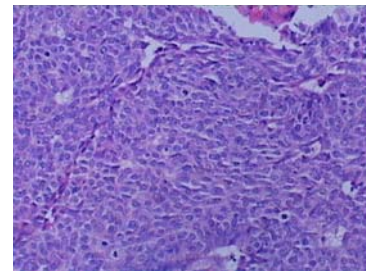


Figure 1 Pathological picture of bladder tumor in a patient
图 1 患者膀胱肿瘤病理图片

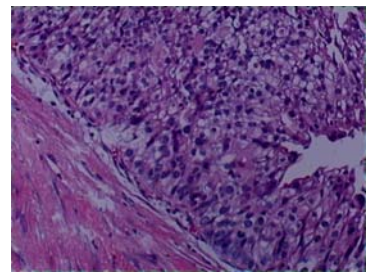


Figure 2 Pathological picture of renal pelvic carcinoma in a patient
图 2 患者肾盂癌病理图片

治疗过程: 因患者为肾移植后患者, 需终生服用免疫抑制药物, 而其移植后反复发作尿路上皮肿瘤的原因与服用免疫抑制药物有关, 为防止肿瘤复发, 采用逐步减少环孢素 A 直至撤除环孢素 A 的方案如下: 患者术前服用环孢素 A 软胶囊 25 mg 口服 1 次/d, 硫唑嘌呤片 50 mg 口服 1 次/d, 醋酸泼尼松片 5 mg 口服 1 次/早。在 12 d 内, 每 3 d 减少 5 mg 环孢素 A 用量, 至 12 d 时完全停用, 硫唑嘌呤片及醋酸泼尼松片用量不变, 停药期间每 3 d 复查 1 次肌酐水平, 并密切观察患者血压、尿量、体征及移植肾超声。

术后给予辅助膀胱灌注化疗, 化疗疗程: 术后 7 d 开始膀胱药物灌注化疗, 1 次/周 (共 8 周), 8 周后为 1 次/月 (共 8 个月)。

每次灌注药物: 注射用水 50 mL+吡柔比星 30 mg, 灌入膀胱后保留药物 30 min。

术后每个月复查血常规、肝肾功能 1 次。

术后每 3 个月复查胸片、泌尿系 B 超、移植肾 B 超、膀胱镜 1 次。

停用环孢素 A 过程中及停用环孢素 A 后观测指标情况见表 1, 2。

2 结果

撤除环孢素 A 后的 3 个月内, 患者肌酐水平波动于 65~70 μmol/L (正常值 40~103 μmol/L),

每日尿量为 2 500~3 000 mL, 移植肾超声检查正常, 无排斥反应发生; 胸片、泌尿系 B 超及膀胱镜检查, 未见肿瘤复发及转移。

表 1 停用环孢素 A 过程中观测指标
Table 1 Indices during cyclosporin A withdrawal

Item	Drug withdrawal (d)		
	1	3	6
Cyclosporin dose(mg)	20	15	10
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	63	72	66
Blood pressure (mm Hg)	110/70	105/75	120/70
Urine volume (mL)	3 020	2 790	2 860
Resistance index of blood flow of transplanted kidney	0.71	0.69	0.68

Item	Drug withdrawal (d)	
	9	12
Cyclosporin dose(mg)	5	0
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	77	60
Blood pressure (mm Hg)	115/75	105/70
Urine volume (mL)	2 390	2 700
Resistance index of blood flow of transplanted kidney	0.60	0.69

1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 停用环孢素 A 后观测指标
Table 2 Indices following cyclosporin A withdrawal

Item	Drug withdrawal (wk)		
	2	4	6
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	61	74	69
Blood pressure (mm Hg)	120/70	105/70	110/70
Urine volume (mL)	3 125	3 270	3 045
Resistance index of blood flow of transplanted kidney	0.61	0.66	0.72

Item	Drug withdrawal (wk)		
	8	10	12
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	63	60	71
Blood pressure (mm Hg)	115/75	115/80	120/80
Urine volume (mL)	2 890	2 900	2 890
Resistance index of blood flow of transplanted kidney	0.69	0.60	0.70

3 讨论

3.1 病例中需要认知的教训与不足 文章在研究设计中由于病例少、治疗经验缺乏等原因, 采取了治疗前后的自身对照研究, 针对此类病例的研究如能采取随机对照研究则结论具有更强的说服力。

3.2 病例中值得借鉴的经验 随着国内长期存活肾移植患者的不断增多, 肾移植后并发泌尿系肿瘤的病例屡见报道。研究发现, 在欧美等国家肾移植后患者发病率较高的肿瘤为皮肤癌和淋巴系统肿瘤, 而国内则以泌尿系尿路上皮癌较多见。有研究报道, 肾移植后患者所出现的泌尿系移行细胞癌符合尿路上皮多器官癌的特点, 并不是某个部位移行细胞癌的简单复发; 肿瘤发生部位

多位于患者自体泌尿系统, 而移植肾及输尿管很少发生; 尿路上皮癌的发生部位多在移植肾同侧; 发生自体尿路多器官癌的移植受者的年龄普遍偏高。本例患者的发病特点均符合以上规律^[2-12]。

众所周知, 环孢素 A 主要通过 T 细胞活化的早期移植白细胞介素 2、 γ -干扰素等细胞因子基因的转录, 同时下调白细胞介素 2 受体的表达, 从而阻断 T 细胞的活化和增殖来实现对移植排斥反应的移植作用。环孢素 A 促进转化生长因子 β 的分泌和其受体的表达从而阻止 T 细胞由 G₁ 期向 S 期转化可能也是其免疫抑制机制之一。此外, 环孢素 A 还能够影响抗原呈递细胞的抗原提呈能力, 部分抑制 CTL 的细胞毒效应, 并能减少炎性递质和抗体的产生, 都可能参与了其免疫抑制作用。有学者认为抑制白细胞介素 2 的产生只能部分解释环孢素 A 的免疫抑制作用, 而环孢素 A 引起的 T 细胞功能障碍如 T 细胞受体或白细胞介素 2 受体信号传导系统的缺陷可能更为重要。所以, 肾移植后并发肿瘤主要与免疫抑制剂特别是环孢素 A 的应用有密切关系, 有研究提出, 环孢素的致癌病例大多发生在心、肝移植者使用过度的免疫抑制剂时, 如高剂量环孢素同时使用其他免疫抑制剂, 恶性病例有所增加。流行病学分析表明, 环孢素 A 作为免疫抑制剂, 能缩短癌症发展的潜伏期; 数据还表明减低环孢素剂量或不用免疫抑制剂的治疗方案, 可以减少, 甚至排除癌症发生的危险。

在肾移植后并发尿路上皮肿瘤患者的治疗方面, 国外研究多建议切除移植肾后停用免疫抑制药物, 移植后转入血液透析治疗。而国内研究, 则倾向于保留移植肾, 在行膀胱肿瘤电切、膀胱全切或肾脏、输尿管全长及膀胱袖套状切除术后, 调整免疫抑制方案, 同时辅以膀胱灌注化疗^[13-20]。

免疫抑制药物应用的合理化和个体化原则, 在器官移植医师的临床工作中已得到广泛共识, 但在预防肿瘤和肿瘤发生后患者的免疫抑制药物调整方面仍缺乏系统全面的研究。本文根据本中心 1 800 余例肾移植患者服用免疫抑制剂的临床经验总结, 为本例肾移植后 18 年反复发生自体尿路上皮癌的患者采用 2 周内逐步减少环孢素 A 用量直至撤除环孢素 A 的方案, 成功撤除环孢素, 在环孢素 A 减量的 2 周内及停用环孢素 A 后的 3 个月内监测患者移植肾功能、血压、尿量急移植肾血流阻力指数均维持于正常水平, 未出现异常波动, 术后 3 个月复查未见肿瘤复发及转移。在安全停用环孢素 A 的同时保证了移植肾功能的稳定, 同时短期观察未见肿瘤复发, 但远期防止肿瘤复发的疗效有待进一步观察。

所以, 肾移植后远期发生尿路上皮肿瘤患者在行膀胱肿瘤电切、膀胱全切或肾脏、输尿管全长及膀胱袖套状切除术后, 在 2 周内逐步减少环孢素用量直至停用, 患者移植肾功能稳定, 无排斥反应发生, 短期内未见肿

瘤复发及转移。由于此类病例发生例数较少及观察时间较短, 本文结果仅供临床工作参考。随着国内器官移植远期存活患者的逐渐增多, 如能进行大样本及随机对照研究, 将为此类患者的临床治疗方案提供更有利、可靠的指导。

4 参考文献

- [1] Liu LS, Li J, Chen LZ, et al. Shenzangbing yu Touxu Shenyizhi Zazhi. 2008;17(2): 135-139.
刘龙山, 李军, 陈立中, 等. 以西罗莫司为基础环孢素A早期减量 and 撤除方案对比的临床观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 17(2): 135-139.
- [2] Kramer BK, Kruger B, Mack M, et al. Steroid withdrawal or steroid avoidance in renal transplant recipients: focus on tacrolimus-based immunosuppressive regimens. Transplant Proc. 2005;37(4): 1789-1791.
- [3] Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Transplantation. 2006;81(9): 1234-1248.
- [4] Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. Transpl Int. 2005;18(1): 22-28.
- [5] Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, et al. Cyclosporine withdrawal and mycophenolate mofetil treatment effects on the progression of chronic cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int. 2002;62(1) : 20.
- [6] Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, et al. A meta - analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2000;11 :1910.
- [7] Schnuelle P, van der Heide JH, Tegzess A, et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. J Am Soc Nephrol. 2002;13(2) :536.
- [8] Stoves J, Charles GN, Eric JW, et al. Elective withdrawal of cyclosporin following renal transplantation : A single centre experience. Nephrology. 2002;7: 29.
- [9] Hu XP, Ma LL, Zhang XD, et al. Zhonghua Miniao Waiké Zazhi. 2006;27(7): 493-495.
胡小鹏, 马麟麟, 张小东, 等. 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.
- [10] Tian XJ, Ma LL, Wang GL, et al. Linchuang Miniao Waiké Zazhi. 2005;20(1): 49.
田晓军, 马麟麟, 王国良, 等. 肾移植后受者发生恶性肿瘤6例报告[J]. 临床泌尿外科杂志, 2005, 20(1): 49.
- [11] Diller R, Gruber A, Wolters H, et al. Therapy and prognosis of tumors of the genitourinary tract after kidney transplantation. Trans Proc. 2005;37: 2089-2092.
- [12] Lang H, de Petriconi R, Wenderoth U, et al. Orthotopic ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer following renal transplantation. J Urol. 2005; 173: 881-884.
- [13] Peng MQ, Yang ZH, Fang ZL. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2005; 26(5) :269-271.
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[J]. 中华器官移植杂志, 2005, 26(5) :269-271.
- [14] Fang ZL, Zhou XF, Yang ZH, et al. Zhongguo Xingkexue. 2009; 18(2): 9-11.
方自林, 周晓峰, 杨志豪, 等. 国内肾移植后并发尿路上皮恶性肿瘤85例分析[J]. 中国性科学, 2009, 18(2): 9-11.
- [15] Fei JG, Chen LZ, Zhao JQ, et al. Zhongguo Aizheng Zazhi. 2008; 18(3): 223-226.
费继光, 陈立中, 赵纪强, 等. 肾移植患者恶性肿瘤发病特征和危险因素[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(3): 223-226.
- [16] Yang ZH, Zhang G, Peng MQ, et al. Linchuang Miniao Waiké Zazhi. 2008;23(1): 13-15.
杨志豪, 张冠, 彭明强, 等. 肾移植术后并发泌尿系统肿瘤的相关因素与临床干预[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(1): 13-15.
- [17] Zhou GB, Feng FC, Wang ZH, et al. Mianyixue Zazhi. 2007;23(2): 233.
周高标, 冯富川, 汪泽厚, 等. 肾移植术后原肾相继发生恶性肿瘤1例[J]. 免疫学杂志, 2007, 23(2): 233.
- [18] Zheng HX, Feng HC, Wang YH. Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi. 2007; 17(5): 620-622.
郑海霞, 冯合成, 王玉恒. 肾移植术后患者并发泌尿系统肿瘤的诊断分析(附5例报告) [J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(5): 620-622.
- [19] Qu QS, Cai WL, Miao SZ, et al. Yiyao Luntan Zazhi. 2006 ;27(9): 23-24.
曲青山, 蔡文利, 苗书斋, 等. 撤除激素的肾移植免疫抑制方案研究 [J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(9): 23-24.
- [20] Zhang YG, Teng DH, Wang L, et al. Zhongguo Xunzheng Yixue Zazhi. 2006 ;6(2): 94-106.
张雁钢, 滕东海, 王莉, 等. 肾移植术后雷帕霉素为基础的免疫抑制剂治疗中环孢素A保留和撤除的近期及远期有效性和安全性评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(2): 94-106.

2010 年器官移植学术会议信息: 本刊学术部

内容简介	网站点击更多
<p>第一届国际心脏病学大会在中国上海光大会展中心举行: 会议目的: 为我国科学家和国际业界专家提供一个高端平台, 吸引来自世界各地的专业人士进行广泛交流、整合资源, 促进多边合作。</p>	<p>www.crter.org/sites/MainSite/Detail.aspx?StructID=69416</p>
<p>中国免疫学会移植免疫分会第一届全国学术会议: 会议为从事移植免疫理论研究和临床工作的科技人员构建一个载体和平台, 将激发科技工作者的创新热情和创造活力, 并通过整合科研力量, 优势互补, 促进我国在世界移植免疫领域占领前沿, 发挥更大的作用。</p>	<p>www.crter.org/sites/MainSite/Detail.aspx?StructID=88795</p>
<p>2010 年台湾器官移植运动会: 运动会开幕地点在成功大学榕园, 闭幕地点在成功大学光复校区中正堂, 比赛项目包括羽毛球、桌球、拔河及趣味竞赛。</p>	<p>www.crter.org/sites/MainSite/Detail.aspx?StructID=88803</p>