

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01107

肝移植术后结直肠恶性肿瘤的诊疗(附6例报告)

张磊[△], 邹游[△], 滕飞, 傅宏, 倪之嘉, 施晓敏, 高晓刚, 宋少华, 郭闻渊*

第二军医大学长征医院器官移植科, 上海 200003

[摘要] **目的** 了解肝移植术后结直肠恶性肿瘤(新发结肠癌及肝癌结直肠复发)的发病情况,探讨病因、诊疗及预后情况。**方法** 收集1996年5月至2011年3月共982例肝移植患者的临床资料,并进行回顾性分析。**结果** (1)非肿瘤肝移植患者483例,术后存活1年以上有391例,结直肠发生新发恶性肿瘤3例(发病率为0.76%),其中,2例结肠癌行姑息切除,分别于发病后6个月或3个月死亡,另1例为直肠癌,手术后存活已10个月。(2)肿瘤肝移植患者499例,出现肿瘤复发140例,复发率为28.06%,其中结肠复发3例,占复发的2.14%,均行再次切除术,分别于发病后14、4、7个月死亡;未见直肠复发病例。**结论** 肝移植术后结直肠恶性肿瘤虽较为少见,但总体预后不佳,需在术前及术后详细排查及尽早处理以改善预后,定期结肠镜检查对于该病的诊断有重要的意义,应列为肝移植术后常规随访项目。

[关键词] 肝移植; 新发肿瘤; 结直肠肿瘤; 肿瘤转移

[中图分类号] R 735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2012)10-1107-05

Diagnosis and treatment of colorectal cancer after liver transplantation: a report of 6 cases

ZHANG Lei[△], ZOU You[△], TENG Fei, FU Hong, NI Zhi-jia, SHI Xiao-min, GAO Xiao-gang, SONG Shao-hua, GUO Wen-yuan*

Department of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of colorectal cancer (*de novo* tumor [DNT] and neoplasm recurrence in colorectum) in liver transplantation recipients and to discuss its risk factors, diagnosis, treatment and prognosis. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 982 patients undergoing liver transplantation from May 1996 to March 2011. **Results** (1) Among the 483 nontumorous recipients 391 lived for more than one year. Three patients developed DNT (two colon carcinoma and one rectal cancer), with the total incidence rate being 0.76% (3/391). The two patients with colon carcinoma died 6 and 3 months after operation and the patient with rectal cancer has lived for 10 months after resection. (2) Totally 140 of the 499 tumorous recipients had tumor recurrence after transplantation, with the recurrence rate being 28.06%. Three (2.14%) patient had colon cancer recurrence, and they all received reoperation and died at 14, 4, and 7 months after recurrence. **Conclusion** The DNT and neoplasm recurrence in colorectums is not frequent after liver transplantation, but they have a very poor prognosis. Early diagnosis and treatment are the keys to improve the prognosis. Regular colonoscopy examination is of great significance for diagnosis and should be done routinely after liver transplantation.

[Key words] liver transplantation; *de novo* tumors; colorectal neoplasms; neoplasm metastasis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(10):1107-1111]

肝移植手术目前已成为终末期肝病的最佳治疗手段,我国肝移植术自开展以来,病患术后生存率及存活时间都有了极大的提高,即使是肝癌肝移植患者,也有较多长期生存的报道。目前肝癌肝移植手术约占我国每年开展肝移植的30%~40%^[1],术后新发肿瘤及肝癌复发已逐步成为影响肝移植患者长期生存的重要因素。我们总结分析了自1996年5月我科施行首例肝移植术至2011年3月共982例

患者的临床资料,发现肝移植术后结直肠恶性肿瘤的发生尽管少见,但诊断、治疗困难,预后不佳,应引起重视,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 自1996年5月至2011年3月共计982例患者在我科接受了尸体供肝、原位肝移植术(不包括再次肝移植)。接受肝移植时年龄12~70

[收稿日期] 2012-05-08

[接受日期] 2012-09-11

[作者简介] 张磊, 博士生. E-mail: huaxueshu@sina.com; 邹游, 硕士生. E-mail: ayoul6@gmail.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885745, E-mail: gwyuan7502@yahoo.com.cn

岁,中位年龄 52 岁,其中男性 937 例、女性 45 例。根据原发病的不同,分为非肿瘤组(原发病为肝硬化失代偿)483 例,肿瘤组(原发病为肝细胞肝癌)499 例,患者术后均接受以他克莫司联合霉酚酸酯为基础的联合抗排斥治疗。非肿瘤组患者中,剔除肝移植术后早期死亡病例,最终随访 1 年以上的病例有 391 例。

1.2 随访 通过中国肝移植注册网(<https://www.cltr.org/>)获取患者一般资料,统计样本,进一步经院内电子病历系统查询患者详细资料;另有部分病例通过门诊、电话等随访。随访截止日期为

2012 年 3 月 31 日。

2 结果

在 391 例非肿瘤患者中,出现新发结直肠恶性肿瘤 3 例,发病率为 0.76%。患者均为男性(结肠癌 2 例、直肠癌 1 例),患者从接受肝移植手术到发现肿瘤的时间分别为 26、51、60 个月;2 例结肠癌行姑息切除,其中 1 例于术后 6 个月死于肿瘤广泛转移,另 1 例于术后 3 个月死于肠痿;直肠癌患者术后至今仍存活,已达 10 个月。详见表 1。

表 1 非肿瘤组肝移植后出现新发结直肠肿瘤患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of nontumorous recipients who developed colorectal cancer after liver transplantation

Item	Case 1	Case 2	Case 3
Sex/age(year) ^a	Male/52	Male/53	Male/36
Tobacco or alcohol before LT	Yes	Yes	Yes
Family history for cancer	No	No	No
Protopathy	Hepatic cirrhosis (HBV)	Hepatic cirrhosis (HBV)	Hepatic cirrhosis (HBV)
History of UC	No	No	No
Immunosuppression method	Tac+MMF+Pre	Tac+MMF+Pre	Tac+MMF+Pre
Immunological induction	No	No	Basiliximab
Tobacco or alcohol after LT	No	No	Yes
DNT	Right hemicolon cancer	Left hemicolon cancer	Rectal cancer
Tumorigenesis time (after LT) t/month	26	51	60
Clinical manifestation	Abdominal pain	Hemafecia	Hemafecia
Diagnostic method	Colonoscopy	Colonoscopy	Colonoscopy
Treatment method	Resection operation	Resection operation	Resection operation
Pathological diagnosis	Moderately differentiated adenocarcinoma	Adenocarcinoma infiltrating	Adenocarcinoma infiltrating
Prognosis(after resection)	Died after 6 months	Died after 3 months	Alive cancer free (>10 months)

^a: The age that patient received LT. DNT: *De novo* tumor; LT: Liver transplantation; HBV: Hepatitis B virus; UC: Ulcerative colitis; Tac: Tacrolimus; MMF: Mycophenolate mofetil; Pre: Prednisone

在 499 例肿瘤患者中,出现肿瘤复发 140 例,复发率为 28.06%,其中结肠复发 3 例,占复发的 2.14%。患者均为男性,无直肠复发病例。患者复发时间分别为肝移植术后 10、51、56 个月。3 例患者发现结肠复发时均处于肿瘤晚期,肿瘤已占据肠管 1 周,并见多个转移结节,发病后不久死于肿瘤广泛复发。详见表 2。

3 讨论

3.1 非肿瘤患者肝移植术后新发结直肠癌的临床特点 肝移植术后新发恶性肿瘤已成为影响肝移植术后长期生存的重要因素,因人种、原发病等因素的不同,病种及发病率均有较大差异。据国外文献报道,新发恶性肿瘤的发病率为 3%~26%,主要为移

植后淋巴增殖异常(PTLD)、皮肤癌等^[2]。国内主要肝移植组报道发病率为 0.3%~1.1%(共 28 例),病种包括肝癌、结肠癌、食管癌等^[3-7]。本科发病率为 0.76%,与全国水平相仿,但病种与其他移植组有较大差别,即所有新发恶性肿瘤均为结直肠癌。

国外报道认为在性别、年龄因素一致的情况下,肝移植术后患者结直肠癌的发病率与一般人群并无不同^[8]。我国统计显示,一般人群的结直肠癌发病率为 29.1/10 万^[9],本科统计肝移植术后患者发病率为 0.76%,明显高于一般人群。而韩国最近报道的 44 例(2.3%,44/1 952)肝移植术后新发肿瘤患者中,结直肠癌占 20.5%(9 例)^[10],提示亚洲人种接受肝移植手术后结直肠癌可能高发,需在术后随访中密切注意。

表 2 肿瘤组肝移植后结肠复发患者的临床资料

Tab 2 Clinical data of tumorous recipients who had tumor recurrence in colon after liver transplantation

Item	Case 1	Case 2	Case 3
Sex/age(year) ^a	Male/61	Male/61	Male/48
Tobacco or alcohol before LT	Yes	Yes	Yes
Biopsy before LT	Yes	No	No
Protopathy	PHC	PHC	PHC
Tumor differentiation	Moderately	Moderately	Moderately-poorly
Whether met Milan criteria	Yes	Yes	Yes
Immunosuppression method	Tac+MMF+Pre	Tac+MMF+Pre	Sirolimus+MMF+Pre
Immunological induction	Basiliximab	Basiliximab	Basiliximab
Chemotherapy after LT	No	No	Sorafenib after recurrence
Tobacco or alcohol after LT	No	No	Yes
Location of recurrence	Right hemicolon	Right hemicolon	Colon transversum
Tumorigenesis time (after LT) <i>t</i> /month	56	51	10
Clinical manifestation	AFP escalating	Chronic bacillary diarrhea	AFP escalating
Diagnostic method	Colonoscopy	Colonoscopy	Colonoscopy
Treatment method	Resection operation	Resection operation	Resection operation
Pathological diagnosis	Metastatic carcinoma	Metastatic carcinoma	Metastatic carcinoma
Prognosis(after resection)	Died after 14 months	Died after 4 months	Died after 7 months

^a: The age that patient received LT. LT: Liver transplantation; PHC: Primary hepatocellular carcinoma; UC: Ulcerative colitis; Tac: Tacrolimus; MMF: Mycophenolate mofetil; Pre: Prednisone

肝移植术后新发结直肠癌与一般人群的临床表现相同,即早期为大便习惯异常,中晚期时出现腹痛、肠梗阻等症状。本组患者均有此类典型表现,但随访中我们发现,患者术后服用霉酚酸酯类抗排斥药物或其他药物(如索拉非尼)时也常常出现腹部不适、腹泻等症状,容易混淆并被忽视,而患者一旦出现便血、肠梗阻等严重症状时,往往已处于病程晚期,错过了最佳治疗时间。

通过典型的临床症状、体检等一般都能够获得较为明确的结直肠癌诊断,但有时需要与息肉、腺瘤等疾病相鉴别。我科在实践中采取结肠镜辅助检查、诊断,结肠镜具有创伤小、依从性好等优点,同时能较直观地明确病变性质、大小,并发现早期病变。本组 3 例患者的结肠镜检查结果与术后病理完全一致。提示结肠镜在结直肠癌的早期发现及确诊中有重要的应用价值。

尽管现有研究表明,肝移植术后新发恶性肿瘤主要与免疫抑制剂相关,但吸烟与饮酒对新发恶性肿瘤的促进作用日益受到重视^[11],目前已证实肝移植术后皮肤癌、腺癌、肺癌、鼻咽癌等都与术后吸烟明显相关^[12]。本组 3 例患者中,术前均有烟酒嗜好,且术后仍有 1 例患者吸烟,提示新发结直肠癌可能也与吸烟有关。

溃疡型结肠炎是结直肠癌的确切危险因素^[8],

该病在国外原发性硬化性胆管炎(PSC)受者中多见(70%~80%),此类患者术后新发结直肠癌的发病率为 5.3%~13%^[13]。国内报道 2 例结肠癌及 1 例直肠癌中,仅有 1 例明确为 PSC,并有慢性腹泻病史^[4,7],我科的 3 例病患均无此疾病。但考虑到肝移植术后患者处于免疫抑制状态,机体对肿瘤细胞的监视及清除能力较一般人群差,我们认为应该将此病考虑为肝移植术后新发结直肠癌的重要危险因素,在术前及术后应加以筛查。

3.2 肝癌患者肝移植术后结肠复发的临床特点 肝癌患者肝移植术后的肿瘤复发受多个因素的影响,包括病例选择、免疫抑制方案、围手术期治疗、病理学结果及肿瘤标志物指标等,而最为关键和重要的是病例选择。1996 年提出的 Milan 标准取得了良好的效果,随后被广泛推广。但我们在实际应用中发现其规定虽然较为严格,却并不能完全反映肿瘤的生物特性,例如符合 Milan 标准的肝癌患者术后一般不主张行预防性辅助化疗,但我科 3 例符合 Milan 标准的肝癌肝移植术后患者,均出现术后结肠复发。如在术后行预防性辅助化疗,是否会有更好的效果,有待进一步研究。

郑树森等^[14]报道,肝移植术后肝癌复发主要位于移植肝、肺、骨等部位,肝癌肝移植术后结肠转移少见。临床上,术后复查多集中在移植肝、肺部、

骨骼等部位,容易忽略其他部位。本组3例患者中有2例首先以甲胎蛋白(AFP)升高为主要表现,反复行肺部、移植肝CT扫描未见明确病灶,待出现消化道症状行结肠镜明确后已处于肿瘤晚期,错过了最佳手术时机,故而我们认为应将结肠镜列为肝癌患者肝移植术后常规检查。

此外,术前针刺活检导致植入性转移已引起关注,有学者认为肝移植术前肿瘤穿刺活检与复发密切相关,因此在术前没有必要行肿瘤穿刺活检^[15]。本组复发病例1在移植术前曾行肝穿刺活检,其肿瘤复发可能与此有关。

3.3 肝移植术后结直肠恶性肿瘤的应对策略 无论是非肿瘤肝移植患者还是肝癌肝移植患者,由于处于免疫抑制状态,发生恶性肿瘤的风险均较一般人群高,其控制亦十分困难。美国的一项回顾性研究显示:在55 208例大于18岁的非肿瘤、非再次移植的肝移植受者中,有100例死于结直肠癌,年病死率为0.38/1 000人,较美国一般人群结直肠癌的死亡率(0.10~0.26)/1 000人(2005年数据)明显增高^[16],提示结直肠癌预后极其不良。而肝癌肝移植术后复发则进展更为迅速,1年生存率只有18%。同时,复发患者的生活质量也会随之大幅下降^[17]。结直肠恶性肿瘤是我国常见的消化道恶性肿瘤,发生率仅次于胃癌和肺癌^[9],我们体会其应对策略仍应以三级预防为主,并有自己的特点。

3.3.1 一级预防 即病因预防。目前已知有多种因素与结直肠癌有关,包括吸烟、饮酒、高脂饮食、慢性炎症刺激(如PSC)等。我科针对上述情况,在日常肝移植术后随访中专门加入戒烟、戒酒及结直肠恶性肿瘤的内容,向患者宣传烟酒的危害及日常生活中与结直肠恶性肿瘤有关的症状及体征变化。定期举办讲座并请内分泌科、呼吸科提供饮食健康及戒烟方法等指导,取得了较好的效果。这一方面提高了患者对于该疾病的认识,另一方面成功引导部分患者戒除了烟酒嗜好。

另外我们注意到,术后仍有烟酒嗜好的患者多为中、青年男性(如本组中新发恶性肿瘤的病例3和复发肿瘤的病例3)。通过进一步随访发现,由于肝移植手术花费较大,恢复时间较长,而接受移植的中、青年男性多为家庭中主要的经济来源,术后生活、心理压力较大,一定程度上导致了患者移植术后吸烟、饮酒等情况再次出现;我们同时进行的另一项研究还表明心理因素及由此造成的吸烟、饮酒等对

患者术后性功能的恢复有较大影响(待发表资料)。提示术后心理恢复对于肝移植的效果可能有影响。因此,我科在随访过程中强化了此部分患者的术后健康宣教及心理干预,通过与患者配偶及其他家属的沟通和联系,对其容易产生的吸烟、饮酒等不良习惯进行严密的监控,一旦发现,采取多种手段进行劝阻并帮助戒除,现已在部分患者中收到了成效。

3.3.2 二级预防 即早期诊断。国外多数中心均赞同在结直肠癌高发年龄的肝移植受体中施行肠镜检查以排除危险因素,而在非PSC受体的研究中,发生结直肠癌的概率与相同年龄、性别的一般人群是相近的,因此并不主张增加检查次数^[18-19]。在合并有溃疡结肠炎的PSC肝移植患者中,罹患结直肠癌的风险每年增加1%,英国胃肠病协会据此建议此类患者在术后每年进行一次肠镜检查^[20]。根据国外的经验,我科对于术前诊断为PSC的非肿瘤肝移植患者,术前均行结肠镜明确肠道情况,术后随访时则要求每年至少一次结肠镜检查;如肠镜发现溃疡型结肠炎,则建议将复查间隔缩短至半年;对于其他非肿瘤肝移植患者,术后随访时建议其每年行一次结肠镜检查。此外还要求所有患者在复查血生化时除AFP外,还需增加癌胚抗原(CEA)、肿瘤糖类抗原(CA19-9)等其他肿瘤标志物检查。

肝癌结直肠复发除梗阻、消瘦等常见表现外,常有肝癌肿瘤指标的升高并可能合并有其他部位的转移,这相对容易发现,但由于结直肠并非肝癌复发的常见部位,容易遗漏。因此我科现对于肝癌肝移植术后的患者,除了定期的血液学检查、影像学检查之外,同时建议患者定期行肠镜检查。对于部分难以明确复发部位的AFP或其他肝癌肿瘤指标升高患者,建议行PET-CT检查。

3.3.3 三级预防 即积极治疗。Vera等^[13]发现,在肝移植术前合并有超过10年溃疡型结肠炎的PSC患者中,术后6年中出现结直肠癌的概率达30%。术前、术中结肠切除的患者10年生存率为87%,较未切除患者(60%)高。出现结直肠癌的患者5年生存率为55%,未出现的患者为75%,作者据此认为该类患者行预防性结肠切除可能有益于减少结直肠癌的发生。

肝癌肝移植患者术后采取综合治疗措施对于减少复发有十分重要的意义。我科2009年后对于肝癌肝移植患者均采用无激素抗排斥方案(术中甲泼尼龙500 mg+巴利昔单抗20 mg,术后不使用甲泼

尼龙及泼尼松),他克莫司浓度尽快降至最低水平或更换为低剂量西罗莫司抗排斥治疗;即使是 Milan 标准范围内的患者,也根据病理情况(分化程度、包膜情况等)建议辅以索拉菲尼、三氧化二砷、5-氟尿嘧啶等预防肿瘤复发;如发现转移灶,及时以微波消融、伽玛刀、肝动脉介入治疗等控制,短期疗效明显,长期效果尚有待观察。

国外肝移植术后结直肠恶性肿瘤的治疗多选择外科切除方式,化疗方案则包括联用5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康以及生物制剂等^[13]。本组6例患者均采取以手术为主的治疗方案,如条件允许再辅以更换免疫抑制方案(甚至停用抗排斥药物),辅助化疗等措施。但由于多数病例发现时肿瘤已处于晚期,整体效果不佳,更说明了早期发现的重要性。

肝移植术后新发恶性肿瘤及肿瘤复发是影响肝移植术后生存的重要因素,结直肠恶性肿瘤尽管并不常见,但其预后不佳,需引起重视。术前、术后的严密筛查(包括血检验、影像学检查尤其是结肠镜)十分必要。此外肝移植术后随访的内容应进一步扩展,如将宣传戒烟戒酒、常见肿瘤的症状及预防、心理干预等纳入宣教范围。如能早期发现病变,应尽可能选择以手术切除为主的综合抗肿瘤方案。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 樊嘉,徐洪. 肝癌肝移植术后复发机制及其防治[J]. 临床外科杂志,2008,16:589-590.
- [2] Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of *de novo* malignancy in liver transplant recipients: a systematic review[J]. *Liver Int*, 2010,30:1247-1258.
- [3] 张彤,傅斌生,易慧敏,易述红,许赤,汪根树,等. 肝移植术后新发恶性肿瘤四例临床分析[J]. 中华器官移植杂志,2010,31:356-359.
- [4] 章笑忠,王文涛,杨俭,雷建勇,严律南. 重视肝移植术后新发肿瘤的发生与防治[J]. 实用医院临床杂志,2011,8:46-50.
- [5] 王旭,陈虹,王乐天,张庆,田彦,赵凤翎. 原位肝移植术后新发肿瘤三例报告并文献复习[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2009,4:484-486.
- [6] 朱志军,李林,张雅敏,郑虹,蒋文涛,张建军,等. 肝移植术后新发恶性肿瘤的诊治[J]. 中华肿瘤杂志,2007,29:237-238.
- [7] 高鹏骥,冷希圣,栗光明,朱继业. 肝移植术后新发恶性肿瘤的治疗[J]. 中华普通外科杂志,2012,26:814-816.
- [8] Papatheodoridis G V, Hamilton M, Mistry P K, Davidson B, Rolles K, Burroughs A K. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis[J]. *Gut*, 1998,43:639-644.
- [9] 万德森. 我国结直肠癌的流行趋势及对策[J]. 中华肿瘤杂志,2011,33:481-483.
- [10] Park H W, Hwang S, Ahn C S, Kim K H, Moon D B, Ha T Y, et al. *De novo* malignancies after liver transplantation: incidence comparison with the Korean cancer registry[J]. *Transplant Proc*, 2012,44:802-805.
- [11] Romero-Vargas M E, Flores-Cortés M, Valera Z, Gómez-Bravo M A, Barrera-Pulido L, Pareja-Ciuró F, et al. Cancers of new appearance in liver transplant recipients: incidence and evolution[J]. *Transplant Proc*, 2006,38:2508-2510.
- [12] Catalina M V, de Diego A, García-Sánchez A, Escudero M, Salcedo M, Bañares R, Clemente G. [Characterization of *de novo* malignancies in liver transplantation][J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2003,26:57-63.
- [13] Vera A, Gunson B K, Ussatoff V, Nightingale P, Candinas D, Radley S, et al. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis[J]. *Transplantation*, 2003,75:1983-1988.
- [14] 郑树森,陈峻,王伟林,张珉,沈岩,吴健,等. 肝细胞癌肝移植术后复发和转移的研究:单中心经验[J]. 中华外科杂志,2008,46:1609-1613.
- [15] Saborido B P, Diaz J C, de Los Galanes S J, Seguro C L, de Usera M A, Garrido M D, et al. Does preoperative fine needle aspiration-biopsy produce tumor recurrence in patients following liver transplantation for hepatocellular carcinoma? [J]. *Transplant Proc*, 2005,37:3874-3877.
- [16] Mascarenhas R C, Mindikoglu A L, Gurakar A. Colorectal cancer mortality after liver transplantation in the United States[J]. *Gastroenterology*, 2009,136(Suppl 1):A-814.
- [17] 周俭,樊嘉,王征,汤钊猷. 肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的防治[J]. 中华肝胆外科杂志,2011,7:524-526.
- [18] Gow P J, Chapman R W. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis[J]. *Liver*, 2000,20:97-103.
- [19] Eaden J A, Mayberry J F; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2002,51(Suppl 5):V10-V12.
- [20] Nishihori T, Strazzabosco M, Saif M W. Incidence and management of colorectal cancer in liver transplant recipients[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2008,7:260-266.

[本文编辑] 商素芳