

肝移植术后新发恶性肿瘤危险因素的研究进展

孟令展 刘振文 朱震宇

【摘要】 肝移植术后新发恶性肿瘤是影响受者远期生存率的重要因素，其主要的危险因素包括免疫抑制以及诸多受者因素，如年龄、性别、种族、原发病、术前肿瘤病史及癌前病变、致癌病毒感染以及吸烟和饮酒等。肝移植术后新发恶性肿瘤目前尚无标准化的监测方案，但对于高危受者，需要有计划地监测，以期能够早期诊断，提高其生存率。本文就肝移植术后新发恶性肿瘤发生率、预后及相关危险因素等进行综述，为提高肝移植术后受者远期生存率提供参考。

【关键词】 肝移植；新发恶性肿瘤；免疫抑制；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂；肝细胞癌；病毒感染；癌前病变；吸烟相关恶性肿瘤

【中图分类号】 R617, R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 05-0019-05

Research progress on risk factors of *de novo* malignancy after liver transplantation Meng Lingzhan, Liu Zhenwen, Zhu Zhenyu.
Department of Hepatobiliary Surgery, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China
Corresponding author: Zhu Zhenyu, Email: zhuzy302@163.com

【Abstract】 *De novo* malignancy after liver transplantation is an important factor that affecting the long-term survival of recipient. The main risk factors for *de novo* malignancy include immunosuppression and many factors of recipients, such as age, gender, race, primary disease, preoperative tumor history and precancerous lesion, carcinogenic virus infection, smoking and drinking, etc. Currently, there is no standardized monitoring scheme after liver transplantation, but planned monitoring is required for high-risk recipients, thus to achieve early diagnosis and improve the survival rate. This article summarized the incidence, prognosis and related risk factors of *de novo* malignancy after liver transplantation, which provided reference for improving long-term survival rate of recipients after liver transplantation.

【Key words】 Liver transplantation; *De novo* malignancy; Immunosuppression; Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor; Hepatocellular carcinoma; Virus infection; Precancerous lesion; Smoking-related malignancy

随着免疫抑制和外科技术的发展，因排斥反应和技术并发症导致的移植丢失明显减少，肝移植受者的预后得到显著改善。但是由于受者需要终身服用免疫抑制剂，与免疫抑制相关的并发症包括感染、心血管疾病、肾损伤和恶性肿瘤等不断增加，在长期存活的受者中，肝移植术后新发恶性肿瘤已成为影响受者长期预后的重要因素^[1]。本文就肝移植术后新发恶性

肿瘤的发生率、预后及危险因素等进行综述，为提高肝移植受者术后远期生存率提供参考。

1 肝移植术后新发恶性肿瘤的发生率和预后

近期研究发现，相较于普通人群，肝移植术后受者新发恶性肿瘤的发生率增加 11 倍^[2]，不同移植中心

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.019

基金项目：国家自然科学基金（81572462）

作者单位：100039 北京，中国人民解放军总医院第五医学中心肝胆外科

作者简介：孟令展，男，1985 年生，硕士研究生，主治医师，研究方向为肝移植，Email: mlzno1@163.com

通信作者：朱震宇，男，1979 年生，博士，副主任医师，研究方向为肝移植与肝脏肿瘤，Email: zhuzy302@163.com

报道的新发恶性肿瘤总体发生率为2.3%~32.1%^[1-6],其累积发生率随着时间的延长而升高。最近一项针对北欧肝移植注册表的分析发现,肝移植术后新发恶性肿瘤的累积发生率在术后10年为11%,术后20年为22%,并且几乎所有类型的恶性肿瘤发生风险均随着时间的推移而降低^[6],但是这对受者的生存率并没有改善,与普通人群相比,新发恶性肿瘤在肝移植术后受者中表现出更强的攻击性,其对治疗的反应较低,从而导致受者预后较差。据报道,所有类型的肝移植术后新发恶性肿瘤患者在1、5和10年后的总体生存率分别为75.1%、52.3%和36.6%,尽管患者存活的可能性取决于具体的诊断,但其预后通常比没有接受移植的具有相同恶性肿瘤的患者差^[7]。肝移植术后最常见的新发恶性肿瘤为非黑素瘤皮肤癌(non-melanoma skin cancer, NMSC)和移植后淋巴组织增生性疾病(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD),其次是实体器官恶性肿瘤。而Rademacher等^[5]最近研究发现,在平均随访28年后,实体器官恶性肿瘤发生率(59%)超过了皮肤癌(26%)和PTLD(15%)。

2 肝移植术后新发恶性肿瘤的危险因素

2.1 免疫抑制剂

免疫抑制是肝移植术后新发恶性肿瘤发生的基础,其机制包括减弱免疫监视,增加对感染的易感性,诱导胰岛素抵抗以及直接致癌作用^[8]。钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)是肝移植术后最主要的免疫抑制剂,他克莫司(tacrolimus, FK506)和环孢素(ciclosporin, CsA)均能够以剂量依赖的方式激活原癌基因和恶性肿瘤发生途径,从而促进肿瘤细胞增殖和转移,并抑制其凋亡^[9]。免疫抑制剂的选择是潜在的可改变的恶性肿瘤危险因素,据文献报道,FK506与CsA的致癌风险不一致^[5, 10-11]。Tjon等^[10]研究发现,CsA治疗是肝移植术后新发恶性肿瘤的独立危险因素,尤其是当引入给药后2h血药浓度(C_2)监测后,CsA显著增加了患者恶性肿瘤的发生风险,然而这些患者的排斥反应发生率明显降低,提示CsA- C_2 方案导致免疫抑制状态更强。Carencio等^[12]通过回顾性研究发现,肝移植术后新发实体器官恶性肿瘤与术后FK506暴露平均血药浓度相关,新发恶性肿瘤组患者的术后1年FK506平均血药浓度明显高于未发生肿瘤组[(10.3±2.1) ng/mL

比(7.9±1.9) ng/mL, $P<0.0001$]。因此,在临床中与CNI相关的恶性肿瘤风险可能来自CNI的剂量而不是所用CNI的类型,肝移植术后应尽快使CNI用量最小化,术后30d建议维持FK506血药谷浓度(7~10 ng/mL),与传统的血药谷浓度(>10 ng/mL)相比,其排斥反应发生率相似,而肾功能不全发生率减半^[13]。与使用CNI维持免疫抑制相比,逐渐停用CNI,转换为吗替麦考酚酯单药治疗可明显降低新发恶性肿瘤的发生率^[4]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂抗肿瘤和免疫抑制特性的组合使肝细胞癌(肝癌)肝移植受者获益,已有研究报道,mTOR抑制剂可减少肝癌的复发^[14],但目前尚无mTOR抑制剂预防肝移植术后新发恶性肿瘤的随机对照试验。Zhou等^[2]和Bhat等^[7]研究移植受者科学注册系统(Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR)的数据发现,mTOR抑制剂与CNI相比并未降低肝移植术后新发恶性肿瘤的风险。尽管如此,当肝移植术后存在恶性肿瘤的危险因素,甚至诊断出肿瘤时,仍然建议将CNI转化为mTOR抑制剂,以改善总体生存期^[15]。

2.2 年龄、性别和种族

多数研究均表明年龄、性别与肝移植术后新发恶性肿瘤相关^[2, 4-7]。Herrero等^[16]发现肝移植术后10年内,年龄>60岁受者新发恶性肿瘤的发生率是年龄<60岁受者的2倍,而新发恶性肿瘤和心血管并发症是影响高龄受者肝移植术后长期存活的重要危险因素。SRTR的大样本数据则显示,肝移植术后新发恶性肿瘤的发生率存在性别差异,男性发生新发恶性肿瘤的风险高于女性,这种性别差异并不能由性别特异性恶性肿瘤类型完全解释^[7]。法国的一项多中心研究同样显示肝移植术后男性发生新发恶性肿瘤的风险更高^[17]。

目前认为肝移植术后皮肤癌风险存在种族差异,Tanaka等^[18]发现,年龄>47岁的男性白种人肝移植术后皮肤癌的风险最高。Bhat等^[7]研究SRTR的数据发现,与非洲裔、西班牙裔、亚裔相比,白种人的肝移植术后新发恶性肿瘤风险明显增高,主要是皮肤癌风险,其次是实体器官恶性肿瘤风险,而血液系统恶性肿瘤风险相似。亚洲地区中国和韩国报道的肝移植术后新发恶性肿瘤发生率明显低于欧美国家^[3, 19],且以消化系统肿瘤为主,皮肤癌少见,提示肝移植术

后新发恶性肿瘤的发生率存在种族差异。

2.3 受者的原发病

因不同适应证而进行肝移植的患者,其术后发生新发恶性肿瘤的风险也有所不同。在一项多中心研究中,原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者肝移植术后新发恶性肿瘤累积发生率最高,其1、5、10年时非皮肤癌的发生率分别为5.5%、10.4%、21.9%,当PSC患者合并炎症性肠病时,术后结肠癌的风险增加2.34倍,发生PTLD、皮肤癌和实体器官恶性肿瘤的风险亦增加^[20]。Jiménez-Romero等^[9]研究则发现,酒精性肝硬化患者肝移植术后新发恶性肿瘤的发生率为2.6%~15.7%,显著高于其他病因肝病患者,主要是上呼吸道肿瘤、肺癌、皮肤癌、肾癌和膀胱癌的发生率升高。随着直接抗病毒药物的应用,从2014年开始丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)患者行肝移植的数量呈逐年下降趋势。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)迅速成为肝移植主要适应证之一,而恶性肿瘤是非移植NASH患者的第2位死亡原因,对这部分患者应仔细监测^[21]。随着原发疾病谱的改变,近期SRTR的数据显示肝移植术后新发恶性肿瘤的发生率在NASH患者中最高,10年发生率为16.3%,其次是酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和PSC患者^[7]。NASH患者肝移植术后新发实体器官恶性肿瘤中,乳腺癌、结肠癌(非PSC病因中)和胰腺癌的发生率最高,而在非移植人群中NASH也是这3种特定肿瘤的危险因素^[21]。

2.4 术前肿瘤病史及癌前病变

多项研究表明,术前合并肝癌的患者肝移植术后新发恶性肿瘤的风险增加^[2,7,22]。最近一项韩国的单中心回顾性研究显示,与术前无肝癌组相比,术前肝癌组肝移植术后新发恶性肿瘤发生率明显增加($P=0.006$),术前肝癌病史是新发恶性肿瘤发生唯一的重要危险因素^[22]。Chatrath等^[1]研究还显示,在肝移植术前有肝外恶性肿瘤病史的患者中,新发恶性肿瘤(非皮肤癌)的发生率也有所增加,肝外恶性肿瘤病史是肝移植术后新发恶性肿瘤(非皮肤癌)的独立危险因素[风险比(hazard ratio, HR)=2.5, $P=0.005$]。

术前合并癌前病变的患者,肝移植术后在免疫抑制剂的作用下更容易出现新发恶性肿瘤。Menachem等^[23]在一项回顾性研究中发现,175例肝移植受者共

有13例发生新发恶性肿瘤,其中5例与术前癌前病变有关,1例溃疡性结肠炎在肝移植术后诊断为结肠癌,1例结肠息肉在肝移植术后诊断为结肠癌,1例Barrett食管炎在肝移植术后诊断为食管癌,1例Caroli病在肝移植术后诊断为肝外胆管癌,1例宫颈不典型增生在肝移植术后诊断为宫颈癌。Oezcelik等^[24]报道,7例肝移植术前内镜发现的Barrett食管炎,术后平均66个月有5例发展为食管腺癌。

2.5 病毒感染

在免疫抑制状态下,患者对病毒感染的抵抗力降低,其中一些可能与移植术后新发恶性肿瘤的发生相关,如爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)与B细胞淋巴瘤、PTLD相关,人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)与宫颈癌、皮肤癌相关,卡波西肉瘤相关疱疹病毒与卡波西肉瘤相关,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、HCV与肝癌相关等^[25]。一项意大利多中心研究显示,与普通人群相比,肝移植受者新发恶性肿瘤发生率增加1.8倍,在病毒相关的恶性肿瘤中,其标准化发病率(standardized incidence ratio, SIR)明显升高,包括卡波西肉瘤($SIR=53.6$)、非霍奇金淋巴瘤($SIR=7.1$)、宫颈癌($SIR=5.4$)^[26]。由于器官短缺,移植中心对扩大标准移植物的使用增加。高龄供者,携带HCV、HBV的供者及酒精性肝病的供者,理论上会导致肝移植术后新发肝癌的发生率升高,但临床上肝移植术后新发肝癌较为少见,其原因在于肝移植术后新发肝癌难以与受者肝癌复发区分,文献多以单中心个案报道^[27];另一方面肝移植术后新发肝癌的主要危险因素之一是受者原发病的复发,在此期间积极抗病毒治疗或戒酒等措施可阻止肝硬化发展,而肝硬化晚期的患者还未发展至肝癌就已行二次肝移植或死亡^[27]。

2.6 吸烟和饮酒

吸烟和饮酒与肝移植术后新发恶性肿瘤风险增加具有相关性^[20]。Mangus等^[28]研究吸烟与肝移植预后的关系发现,47%的受者有吸烟史,与从未吸烟的移植受者比较,既往吸烟和术后继续吸烟的受者术后新发恶性肿瘤风险较高(12%比16%、18%),且预后更差。Herrero等^[29]在一项回顾性研究中发现,在吸烟的肝移植受者中,术后吸烟相关的恶性肿瘤5年、10年发生率分别为5%和13%;而在不吸烟的肝移植受者中,吸烟相关的恶性肿瘤(包括头颈癌、食管癌、

肺癌、泌尿系统恶性肿瘤)发生率几乎为0。ALD患者与其他病因肝病者相比更容易吸烟,当患者同时饮酒和吸烟时,二者显示出协同作用,导致患者肝移植术后新发恶性肿瘤的风险大大增加^[9]。

3 小 结

目前认为肝移植术后新发恶性肿瘤是由多种因素导致的,免疫抑制强度差异导致肝移植术后新发恶性肿瘤的风险不同。实体器官移植中,相较于需要更强免疫抑制的心、肺移植,肝移植术后新发恶性肿瘤发生率较低,而使用2种或以上的免疫抑制剂可导致新发恶性肿瘤发生率升高^[30]。由于肿瘤生物学特性多样,且术后需要较长时间的随访来确诊新发恶性肿瘤,目前尚无免疫抑制剂与肝移植术后新发恶性肿瘤的前瞻性研究。已有研究发现,随着免疫抑制减弱,肝移植术后皮肤癌和非霍奇金淋巴瘤等新发恶性肿瘤发生率逐渐降低^[6],因此在避免严重排斥反应的前提下,肝移植术后应尽量降低免疫抑制强度。由于mTOR抑制剂具有抗增殖作用,对于某些需要更高强度免疫抑制的受者,添加mTOR抑制剂可能会减少新发恶性肿瘤的发生,但需要进一步研究并进行足够长时间的随访。

除免疫抑制外,肝移植术后新发恶性肿瘤的发生还可能与年龄、性别、种族、术前吸烟和饮酒史、癌前病变、病毒感染以及肝移植受者的原发病等有关,因此肝移植术前应戒烟、戒酒,术前筛查应查明患者有无癌前病变及病毒感染等。肝移植术后新发恶性肿瘤确诊后,患者病情往往处于中晚期,且进展迅速、预后差,因此对于合并高危因素(包括高龄,男性,诊断为PSC、ALD、NASH,合并肝癌)的患者,术后有必要密切筛查,以早期发现恶性肿瘤,尽可能提高其远期生存率。

参考文献:

- [1] CHATRATH H, BERMAN K, VUPPALANCHI R, et al. De novo malignancy post-liver transplantation: a single center, population controlled study[J]. Clin Transplant, 2013,27(4):582-590. DOI:10.1111/ctr.12171.
- [2] ZHOU J, HU Z, ZHANG Q, et al. Spectrum of de novo cancers and predictors in liver transplantation: analysis of the scientific registry of transplant recipients database[J]. PLoS One, 2016,11(5):e0155179. DOI:10.1371/journal.pone.0155179.
- [3] PARK HW, HWANG S, AHN CS, et al. De novo malignancies after liver transplantation: incidence comparison with the Korean cancer registry[J]. Transplant Proc, 2012,44(3):802-805. DOI:10.1016/j.transproceed.2012.01.027.
- [4] AGUIAR D, MARTÍNEZ-URBISTONDO D, D'AVOLA D, et al. Conversion from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to mycophenolate mofetil in monotherapy reduces risk of de novo malignancies after liver transplantation[J]. Ann Transplant, 2017,22:141-147. DOI:10.12659/aot.901556.
- [5] RADEMACHER S, SEEHOFER D, EURICH D, et al. The 28-year incidence of de novo malignancies after liver transplantation: a single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients[J]. Liver Transpl, 2017,23(11):1404-1414. DOI:10.1002/lt.24795.
- [6] NORDIN A, ÅBERG F, PUKKALA E, et al. Decreasing incidence of cancer after liver transplantation—a Nordic population-based study over 3 decades[J]. Am J Transplant, 2018,18(4):952-963. DOI:10.1111/ajt.14507.
- [7] BHAT M, MARA K, DIERKHISING R, et al. Gender, race and disease etiology predict de novo malignancy risk after liver transplantation: insights for future individualized cancer screening guidance[J]. Transplantation, 2019,103(1):91-100. DOI:10.1097/TP.0000000000002113.
- [8] SHERSTON SN, CARROLL RP, HARDEN PN, et al. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient[J]. Transplantation, 2014,97(6):605-611. DOI:10.1097/01.TP.0000436907.56425.5c.
- [9] JIMÉNEZ-ROMERO C, JUSTO-ALONSO I, CAMBRAMOLERO F, et al. Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis[J]. World J Hepatol, 2015,7(7):942-953. DOI:10.4254/wjh.v7.i7.942.
- [10] TJON AS, SINT NICOLAAS J, KWEKKEBOOM J, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C₂ monitoring and recipient age[J]. Liver Transpl, 2010,16(7):837-846. DOI:10.1002/lt.22064.
- [11] WIMMER CD, ANGELE MK, SCHWARZ B, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients[J]. Transpl Int, 2013,26(10):999-1006. DOI:10.1111/tri.12165.
- [12] CARENCO C, ASSEMAT E, FAURE S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship[J]. Am J Transplant, 2015,15(3):678-686. DOI:10.1111/ajt.13018.
- [13] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, GERMANI G, DARIUS T, et al. Tacrolimus trough levels, rejection and renal

- impairment in liver transplantation: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Transplant*, 2012,12(10):2797-2814. DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x.
- [14] CHOLONGITAS E, MAMOU C, RODRÍGUEZ-CASTRO KI, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review[J]. *Transpl Int*, 2014,27(10):1039-1049. DOI:10.1111/tri.12372.
- [15] THIMONIER E, GUILLAUD O, WALTER T, et al. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease[J]. *Clin Transplant*, 2014,28(12):1339-1348. DOI:10.1111/ctr.12430.
- [16] HERRERO JI, LUCENA JF, QUIROGA J, et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy[J]. *Am J Transplant*, 2003,3(11):1407-1412. DOI:10.1046/j.1600-6143.2003.00227.x.
- [17] SÉRÉE O, ALTIERI M, GUILLAUME E, et al. Longterm risk of solid organ de novo malignancies after liver transplantation: a French national study on 11,226 patients[J]. *Liver Transpl*, 2018,24(10):1425-1436. DOI:10.1002/lt.25310.
- [18] TANAKA T, VOIGT MD. Decision tree analysis to stratify risk of de novo non-melanoma skin cancer following liver transplantation[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018,144(3):607-615. DOI:10.1007/s00432-018-2589-5.
- [19] 姜晓青, 张群, 解曼, 等. 中国肝移植术后新发消化系统恶性肿瘤文献分析报告 [J]. *器官移植*, 2020, 11(2): 265-270. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.02.013.
- JIANG XQ, ZHANG Q, XIE M, et al. Literature analysis report of de novo malignant tumors of digestive system after liver transplantation in China[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(2): 265-270. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.02.013.
- [20] WATT KD, PEDERSEN RA, KREMERS WK, et al. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2009,137(6):2010-2017. DOI:10.1053/j.gastro.2009.08.070.
- [21] SANNA C, ROSSO C, MARIETTI M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and extra-hepatic cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2016,17(5):717. DOI:10.3390/ijms17050717.
- [22] PARK GC, HWANG S, AHN CS, et al. Pretransplant hepatic malignancy increases risk of de novo malignancy after liver transplantation[J]. *J Korean Med Sci*, 2020,35(11):e69. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e69.
- [23] MENACHEM Y, SAFADI R, ASHUR Y, et al. Malignancy after liver transplantation in patients with premalignant conditions[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003,36(5):436-439. DOI:10.1097/00004836-200305000-00016.
- [24] OEZCELIK A, KAISER GM, DECHÈNE A, et al. Progression to adenocarcinoma in Barrett's esophagus after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2011,91(11):1250-1253. DOI:10.1097/TP.0b013e31821841a0.
- [25] PISELLI P, BUSNACH G, FRATINO L, et al. De novo malignancies after organ transplantation: focus on viral infections[J]. *Curr Mol Med*, 2013,13(7):1217-1227. DOI:10.2174/15665240113139990041.
- [26] TABORELLI M, PISELLI P, ETTORRE GM, et al. Risk of virus and non-virus related malignancies following immunosuppression in a cohort of liver transplant recipients. Italy, 1985-2014[J]. *Int J Cancer*, 2018,143(7):1588-1594. DOI:10.1002/ijc.31552.
- [27] TREVISANI F, GARUTI F, CUCCHETTI A, et al. De novo hepatocellular carcinoma of liver allograft: a neglected issue[J]. *Cancer Lett*, 2015,357(1):47-54. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.032.
- [28] MANGUS RS, FRIDELL JA, KUBAL CA, et al. Worse long-term patient survival and higher cancer rates in liver transplant recipients with a history of smoking[J]. *Transplantation*, 2015,99(9):1862-1868. DOI:10.1097/TP.0000000000000671.
- [29] HERRERO JI, PARDO F, D'AVOLA D, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal[J]. *Liver Transpl*, 2011,17(4):402-408. DOI:10.1002/lt.22247.
- [30] BHAT M, MARA K, DIERKHISING R, et al. Immunosuppression, race, and donor-related risk factors affect de novo cancer incidence across solid organ transplant recipients[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018,93(9):1236-1246. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.04.025.

(收稿日期: 2020-06-10)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)