

신이식 후 발생한 악성종양

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

진규복 · 장미현 · 곽진호 · 성정훈 · 황은아 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

Malignancies after Renal Transplantation

Kyu Bok Jin, M.D., Mi Hyun Jang, M.D., Jin Ho Kwak, M.D., Jung Hun Sung, M.D.,
Eun Ah Hwang, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Sung Bae Park, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine and Kidney Institute,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : The incidence of malignancy after renal transplantation is remarkably higher than that in the general population. Therefore, malignancy represents a leading cause of morbidity and mortality in patients with a long-term surviving graft. We reviewed retrospectively the records of 676 patients who received renal transplantation between November 1982 and December 2005 and had been followed for at least 6 months post-transplantation. The overall prevalence of malignancy was 3.0%: five gastrointestinal, four lymphoproliferative diseases, four respiratory tract, two skin cancer, two native renal cell carcinoma, two thyroid, one breast. The mean age at transplantation in the malignancy cases was significantly higher than the other recipients (43.2 ± 10.5 yr vs. 35.4 ± 11.3 yr, $p < 0.01$). The period between transplantation and the diagnosis of malignancy was 63 ± 36.2 mo (4–161 mo). Twelve patients died with a functioning graft at an average of 9 mo after diagnosis. In this study, malignancy was third most common cause of death in renal transplant recipients following infection and vascular accidents. More concern should be addressed not only to survival of the graft but also to the optimal monitoring of immunosuppression and routine regular examination to diminish the risk of malignancy.

Key Words : Malignancy, Mortality, Renal transplantation

서 론

효과적인 면역억제제의 개발에 힘입어 신장이식 후 장기 생존 환자가 증가함에 따라서 면역억제제의 장기 사용에 따른 악성종양의 발생이 이들 환자의 사망 및 이병에 중요한 원인으로 대두되고 있다[1-5]. 신장이식 후 악성종양의 발생빈도는 3-9%로 보고되고 있어 일반 인구에 비해 그 빈도가 3-5배에 달한다. 피부암 등의 경우는 일반 인구보다 위험도가 100배 이상 증가할 뿐만 아니라[6,7], 발생하는 종양의 종류, 임상 경과, 치료 및 생존율 또한 일반 인구와는 현저한 차이가 있는 것으로 알려져 있다[8-11]. 외국의 경우 대규모의 등록사업을 통해 이식 후 암 발생률 및 임상상에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으나[1] 국내에서는 이에 대한 등록사업이 없을 뿐 아니라 이식 후 악성종양에 대한 연구도 드문 편이다. 이에 저자들은 계명대학교 동산의료원에서 신장이식을 시행받은 환자를 대상으로 악성 종양의 발생빈도 및 시기, 종양의 종류, 위험인자, 생존율 등에 대해 조사하였다.

대상 및 방법

1982년 11월부터 2005년 12월까지 계명대학교 동산의료원에서 신장이식을 시행받은 총 717예 중 최소 6개월 이상 추적기 가능하였던 676예의 의무기록을 분석하였다. 대상 환자의 평균 연령은 35.6 ± 11.3 세였으며 남자 449예, 여자 227예였고 138예(20%)가 뇌사자 신이식을 시행받았다. 일차면역억제제는 cyclosporine A를 투여 받은 환자가 442예, tacrolimus 219예, azathioprine 15예였다(Table 1). 평균 73.5 ± 49.7 개월의 추적기간 동안 조직학적으로 확인된 악성종양으로 진단받은 20예를 대상으로 종양의 종류, 발생시기, 위험인자, 치료방법 및 생존율에 대해 후향적으로 분석하였다.

통계학적 분석은 SPSS(window용 12.0) 프로그램을 이용하였으며 결과는 평균 $\pm$ 표준편차로

표시하였고, Mann-Whitney 분석을 이용해 비모수검정을 시행하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

성 적

신장이식을 시행한 23년간 676예의 조사대상 환자 중 20예에서 악성종양이 발생하여 악성 종양의 발생빈도는 3.0%였다. 악성종양이 발생하였던 환자의 연령은 43.2 ± 10.5 세(28-58세), 남녀비는 1.2:1이었다. 뇌사자 신이식이 3예(15%), 재이식이 1예(5%)있었다(Table 2). 16예(80%)에서 일차면역억제제로 cyclosporine A를 투여받았으며 4예(20%)는 tacrolimus를 투여받았고, azathioprine을 투여받은 환자는 없었다. 이식 후 63.0 ± 36.2 개월(4-161개월)에 악성종양을 진단받았고, 진단 당시 연령은 48.4 ± 11.2 세, 진단 후 추적기간은 27.3 ± 43.3 개월(중간값 10.1개월)이었다. 악성종양이 발생하였던 환자 20예와 악성종양이 없었던 656예를 비교하였을 때 성별, 뇌사자 이식 여부, 재이식 여부, 일차면역억제제의 종류에는 유의한 차이가 없었으나 연령은 악성종양이 발생하였던 환자에서 유의하게 높았다(43.2 ± 10.5 세 vs. 35.4 ± 11.3 세; $p < 0.01$).

악성종양의 발생부위는 Table 3에서 보는 바와 같다. 악성종양의 발생부위는 소화기계 종양이 5예(25%)로 가장 많았고 다음으로 이식후 림프구 증식성 질환(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLN) 및 호흡기계 종양이 각각 4예(20%)이었으며 피부암 2예(10%), 신장암 2예(10%), 갑상선암 2예(10%), 유방암이 1예였다. 소화기계 종양 중에는 간암이 3예, 담도암 1예, 위암 1예였으며 호흡기계 종양은 후두암 및 폐암이 각각 1예 있었고, 원발 부위를 알 수 없는 전이성 폐암이 2예였다.

각각 종양의 발생시기 및 임상적 특징은 Table 4에서 보는 바와 같다. 먼저 PTLN은 이식 후 최단 4.1개월, 최장 107.4개월로 평균 47.5개월에 발생하였으며 4예 중 3예(75%)에서 진단 당시

Ebstein-Barr 바이러스 혈청검사에서 양성 소견을 보였다. 3예는 화학요법을, 1예는 보존적 요법을 시행받았으나 2.4 ± 3.5 개월에 사망하였다. 간암은 이식 후 평균 62.8 ± 4.1 개월에 발생하였으며 3예 모두 이식당시 B형 간염 바이러스 보균자였다. 1예에서 화학색전술을, 2예에서는 보존적 요법을 실시하였고 8.9 ± 7.7 개월에 사망하였다. 피부암의 경우는 편평세포암종 1예가 이식 후 86개월에 발생하였으며 수술적 치료로 암종은 제거하였으나 진단 후 18개월째 만성 거부반응으로 이식신 기능이 소실되었다. 나머지 1예는 기저세포암종으로 이식 후 32개월에 진단되었으며 수술적 치료로 암종을 성공적으로 제거하였고, 13개월이 지난 현재 정상 이식신 기능을 유지하고 있다. 신세포암종은 2예 모두 자신의 신장에서 발생한 경우로 이식 후 각각 64개월, 75개월에 발생하였으며 수술적 치료를 받은 1예는 진단 후 36개월째 신세포암의 전이로 인해 사망하였고, 나머지 1예는 진단 당시 이미 전신 전이가 된 상태로 진단 후 1개월에 사망하였

Table 1. Demographics of study populations

Parameter	Value
Number of patients	676
Age (year)	35.4 ± 11.3
Male : Female	449:227
Cadaveric transplantation	138 (20.4%)
Second transplantation	46 (6.8%)
Immunosuppressant	
Cyclosporine	442 (65.4%)
Tacrolimus	219 (32.4%)
Azathioprine	15 (2.2%)
Follow-up duration (month)	73.5 ± 49.7

다. 갑상선암은 2예 모두 유두갑상샘암종으로 수술적 치료 후 완치되었으며 현재까지 각각 173개월, 6개월 추적기간 동안 이식신 기능이 잘 유지되고

Table 2. Characteristics of patients with post-transplant malignancy

Parameter	Value
Number of patients	20
Age (year)	$43.2 \pm 10.5^*$
Male : Female	11:9
Cadaveric transplantation	3 (15%)
Second transplantation	1 (5%)
Immunosuppression	
Cyclosporine	16 (80%)
Tacrolimus	4 (20%)
Azathioprine	0(0%)
Duration to diagnosis after transplantation (month)	63.0 ± 36.2 (4-161)
Age at the time of diagnosis (year)	48.4 ± 11.2
Follow-up duration (month)	27.3 ± 43.4

* $p < 0.01$ comparing to patients without malignancy (35.4 ± 11.3).

Table 3. Types of post-transplant malignancy

Malignancy	No. of patients
Gastrointestinal tract	5 (25%)
Hepatocellular carcinoma	3
Stomach carcinoma	1
Gallbladder carcinoma	1
PTLD*	4 (20%)
Non-Hodgkin's disease	4
Respiratory tract	4 (20%)
Laryngeal carcinoma	1
Lung carcinoma	1
Metastatic carcinoma	2
Skin	2 (10%)
Others	5 (25%)
Renal cell carcinoma (native)	2
Thyroid carcinoma	2
Breast carcinoma (woman)	1

*PTLD; posttransplant lymphoproliferative disease.

있다. 원발 부위를 알 수 없는 전이암 2예는 이식 후 26개월, 107개월에 폐전이된 상태로 진단되었으며 1예는 항암화학요법, 1예는 보존적 치료를 받았으나 2예 모두 진단 후 5개월에 전이부위 암의 진행으로 사망하였다. 위암을 진단받은 예는 신이식 후 46개월에 진단되어 수술적 치료로 완치 판정을 받았으나 진단 후 78개월째 만성 거부반응으로 이식신 기능을 소실하여 혈액투석치료를 전환하였다. 담도암으로 진단된 예는 이식 후 32개월째 진단되어 수술적 치료를 하였으나 진단 후 25개월째 암종의 진행으로 사망하였다. 후두암, 유방암은 각각 161개월, 57개월에 진단되었고 모두 수술적 치료 후 암종의 재발없이 추적 관찰중이다. 이식 후 66개월째 폐암을 진단받은 1예는 현재까지 항암화학요법을 받으며 추적 중에 있다.

진단 후 27.3 ± 43.4 개월의 추적 기간동안 12

예(60%)가 사망하였으며 진단 후 사망까지의 기간은 최단 0.1개월, 최장 36.3개월로 평균 8.7개월이었고, 이들 모두 암종의 진행 또는 항암치료와 관련된 합병증으로 사망하였다.

대상 기간 동안 신장 이식을 받은 총 717예 중에서는 57예의 환자 사망이 있었는데, 이 중 악성종양에 의한 사망이 21.1%로 감염 32%, 뇌심혈관계 질환 23%에 이어 3번째로 많은 원인을 차지하였다.

고 찰

신이식 환자에서 악성종양의 발생빈도 증가는 과도한 면역억제제와 관련이 있으며 최근 다양한 병인들이 제시되고 있다[3-5]. 신이식 후 악성종양의 발생빈도는 나라마다 차이가 있는데, 일본 3%, 이탈리아 3%, 독일 3.1%, 호주 9%로 보고하고 있다[10, 12-14]. 국내의 경우 김명재와 김희진[11]은 다기관 후향적 분석에서는 1.9%로 비교적 낮게 보고하였으나, 복현정 등[15]은 단일기관 연구에서 3.3%로 보고한 바가 있다. 이 연구에서는 악성종양의 발생빈도가 3%로 복현정 등[15]의 연구와 비슷하였으며 일본, 이탈리아, 독일 등의 3%와도 비슷한 빈도이며[12-14], 호주의 9%보다는 낮았다[10]. 이러한 이식 후 악성종양의 발생빈도의 차이는 인종과 지역적 차이, 악성종양의 정의, 피부암 발생빈도의 차이 등에 기인하는 것으로 알려져 있다[1,16].

일반 인구에 비해서 신이식을 받은 환자에서 악성종양의 발생 위험도가 3-5배 증가되는 것으로 알려져 있는데[8,9] 이식 후 악성종양의 발생 빈도가 높은 원인으로는 첫째, 면역억제제의 사용과 이에 따른 DNA의 악성 변형, 둘째, 면역 감시 체계의 장애, 셋째, 만성바이러스감염 등이 알려져 있다[16-22].

면역억제제의 투여기간 및 투여량이 악성종양의 발생과 연관이 깊다고 알려져 있는데 이는 암세포의 발생을 감시하고 이를 제거하는 면역체계가 면역억제제의 투여로 인해 손상 또는 억제되기 때

Table 4. Clinical characteristics and outcomes of 20 patients with posttransplant malignancy

Malignancy				Patients		
Diagnosis	Time of Dx* (month)	Age (year)	Sex	Treatment	F/U after Dx (month)	Outcome
PTLD	107.4	59	M	Conservative	0.5	died with functioning graft
	28.6	44	F	Chemotherapy	0.4	died with functioning graft
	32.9	59	F	Chemotherapy	7.7	died with functioning graft
	4.1	30	F	Chemotherapy	1.0	died with functioning graft
HCC	58.3	40	M	TACE	14.1	died with functioning graft
	63.8	36	M	Conservative	0.1	died with functioning graft
	66.4	41	M	Conservative	12.5	died with functioning graft
Skin ca	86.3	40	M	Surgery	18.1	alive, lost graft
	31.8	50	F	Surgery	13.1	alive with functioning graft
RCC	63.6	62	M	Surgery	36.3	died with functioning graft
	75.2	44	F	Conservative	0.5	died with functioning graft
Thyroid ca	98.8	40	M	Surgery	172.9	alive with functioning graft
	49.3	52	F	Surgery	6.2	alive with functioning graft
Metastatic ca	25.8	71	F	Conservative	2.3	died with functioning graft
	106.6	54	M	Chemotherapy	4.9	died with functioning graft
Stomach ca	46.2	46	M	Surgery	78.0	alive, lost graft
Gallbladder ca	32.0	58	M	Surgery	24.6	died with functioning graft
Laryngeal ca	161.1	72	M	Surgery	56.4	alive with functioning graft
Lung ca	65.5	58	F	Chemotherapy	3.7	alive with functioning graft
Breast ca	57.2	33	F	Surgery	92.8	alive, lost graft

Dx:diagnosis, PTLd:posttransplant lymphoproliferative disease, ca:carcinoma, HCC:hepatocellular carcinoma, RCC:renal cell carcinoma, TACE:transarterial chemoembolization, F/U:follow up, M:male, F:female. * duration between transplantation and the diagnosis of malignancy.

문이다[19,20]. 그러나 특정 면역억제제의 사용이 악성종양의 발생을 증가시키는가에 대해서는 아직까지 논란이 많다. 초기에 azathioprine을 일차 면역억제제로 사용한 환자과 cyclosporine을 사용한 환자군을 비교하였을 때 cyclosporine을 투여받은

환자에서 악성종양의 발생빈도가 유의하게 증가한다는 보고[23,24]와 양 군간에 차이가 없다는 상반된 보고[25]가 있었다. Cyclosporine 및 tacrolimus를 비교한 다기관 연구들에서는 양 제제간에 악성종양의 발생빈도에는 차이가 없다고 하였

다. Mayer 등 [26]은 악성종양의 발생이 cyclosporine군에서 1.4%, tacrolimus군의 1%로 비슷하다고 하였고, Pirsch 등 [27]도 cyclosporine과 tacrolimus군에서 각각 3.9%, 2.4%로 양군 간에 차이가 없다고 하였다. 이 연구에서는 주 면역억제제가 cyclosporine인 경우 악성종양의 발생빈도는 3.5%로 tacrolimus의 1.8%보다 높은 경향을 보였지만 이는 주 면역억제제로 cyclosporine을 사용한 환자의 대부분이 1982-1998년 사이에 신이식을 받은 환자로서 추적관찰기간이 tacrolimus군보다 길었기 때문으로 생각되며 이에 대해서는 좀 더 장기간에 걸친 추적조사가 필요하리라 생각한다. 이 연구에서 azathioprine을 투여한 환자에서는 악성종양이 발생한 예가 한 예도 없었는데, 이는 azathioprine을 사용한 환자 수가 적고 기간도 너무 짧았기 때문으로 생각된다.

만성바이러스감염이 악성종양의 발생과 관련이 있음도 이미 잘 알려져 있으며 특히, B형 및 C형 간염 바이러스, Epstein-Barr 바이러스, human herpes 바이러스 8형, human papilloma 바이러스 감염이 악성종양을 일으키는 것으로 알려져 있다[16, 21, 22]. 이 연구에서도 PTL을 진단 받은 4예 중 3예가 Epstein-Barr 바이러스 양성이었으며 간암 환자의 경우는 3예 모두 B형 간염 바이러스 양성이었다.

그 외 이식 후 악성종양의 발생과 관련된 위험인자로 연령, 성별, 인종, 뇌사자 신이식, 투석기간 및 기저 질환 등이 제시되고 있다[28-30]. Kasiske 등[28]은 고령, 남성, 백인, 3년 이상의 투석, 당뇨병이 아닌 환자에서 발생률이 높다고 보고하였고, Kauffman 등[29]은 고령, 남성, 인종, 암의 과거력 등이 연관된다고 보고한 바 있다. Nafar 등[30]은 사체 신이식에 항립구 항체의 사용이 많기 때문에 악성종양의 발생빈도가 생체 신 이식 보다 높다고 주장하였다. 저자들의 경우 악성종양 발생군과 비발생군에서 성별, 뇌사자 신이식 여부, 재이식 여부 등은 차이가 없었고, 악성종양이 발생하였던 환자의 연령이 그렇지 않은 환자군에 비해 유의하게 높았다. 하지만 이 연구에서는 이식 전 투석기간, 기저 질환 등에 대한 조사가 이

루어지지 않아 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이식 후 발생하는 악성종양의 종류는 일반인과 현저한 차이를 보이는데, Penn[6]은 신이식 후 발생한 악성종양으로 피부암이 40%로 가장 많이 발생하며, 그 다음으로 PTL 11.5%, Kaposi 육종 4%의 발생빈도를 보인다고 하였다. 하지만, 이와 달리 호주 및 뉴질랜드 환자를 대상으로 한 이식 환자 등록 보고[31]에서는 비뇨생식기계 암이 35%, 소화기계 암이 20%로 고형암의 발생을 높게 보고한 반면, 피부암은 약 20%로 Penn[6]의 보고에 비해 낮은 빈도를 보고하였다. 국내의 경우 김명재와 김희진[11]은 고형암 68%, 피부암 11%, Kaposi 육종 11%, PTL 9%로 보고하였다. 일본인을 대상으로 한 Ishikawa 등[12]의 연구에서도 비뇨생식기계 및 소화기계암이 전체의 70%를 차지하였고, PTL 13%, 피부암의 경우는 1.3%에 불과하였고 Kaposi 육종은 한 예도 없었다고 하였다. 저자들의 경우도 고형암이 전체의 70%를 차지하였으며 PTL 20%, 피부암 10%였으며 Kaposi 육종은 한 예도 없어 Penn[6]의 연구와는 상당한 차이가 있었지만 김명재와 김희진[11] 및 Ishikawa 등[12]과는 유사한 결과를 보였다. 이는 지역 및 인종에 따라 암의 발생률이 서로 다름에 기인하는 것으로 알려져 있으며 조사대상의 연령이나, 악성종양의 진단기준 등도 차이가 있기 때문으로 생각되고 있다[1, 16].

악성종양의 발생시기 또한 일반 인구와 차이가 있으며 종양의 종류에 따라서도 차이가 있다. Penn[6]은 전체적으로 악성종양은 이식 후 평균 63개월에 발생하고 Kaposi 육종은 그보다 빠른 이식 후 평균 21개월에 발생하며, PTL은 35개월, 피부암은 66개월에 발생한다고 보고하였다. 이 연구에서는 신이식 후 악성종양 진단까지의 기간은 평균 63.0개월이었는데 이는 Penn[6]의 결과와 동일하였다. 이 연구에서 신이식 후 가장 빨리 발생한 악성종양은 PTL로 이식 후 평균 47.5개월에 발생하였으며 최단 4개월에 발생한 경우도 있었다. 가장 늦게 발생한 예는 후두암으로 161개월에 발생하였다.

신이식 후 발생한 악성종양의 치료는 우선 면역억제제를 감량 내지 중단하여야 하며, 국소적인 악성종양일 경우 절제술 등의 수술을 조기에 시행하여야 하며 그 외 방사선치료 및 항암화학요법이 있다. PTLTD의 경우는 면역억제제의 감량만으로도 효과가 있다는 보고가 있으며[32,33] 항암화학요법과 rapamycin의 병용투여에 대해서는 아직 이견이 있다[4]. 이 연구에서는 악성종양이 발생한 모든 신이식 환자에서 진단과 동시에 면역억제제를 감량 내지 중단하였으며 악성종양의 치료로 수술을 받은 환자가 9예, 항암화학요법을 받은 예가 6예 있었으며 나머지 5예에서는 진단 당시 암종의 진행으로 인해 보존적 요법만을 시행받았다.

신이식 후 악성 종양은 감염, 심혈관계 질환의 뒤를 이어 장기이식 환자의 주요 사망원인으로 알려져 있다. Briggs[3]는 이식 후 악성 종양에 의한 사망이 전체 사망원인의 10-16%를 차지한다고 보고한 바가 있다. 이 연구에서는 신이식 후 사망한 전체 57예 중 12예가 암종의 진행 내지 악성종양의 치료 도중 사망하여 악성종양과 관련된 사망이 전체 사망의 20%를 차지하였다. 이는 Toussaint 등[34]이 보고한 21%와 유사한 결과이다. 최근 이식 후 감염이나 심혈관계 질환에 대한 치료 및 예방의 괄목할만한 성장에 힘입어 이로 인한 사망률이 점차 감소 추세에 있는 반면, 악성종양의 경우는 환자 생존기간이 증가할수록 빈도가 증가하는 경향을 보일 것이라는 보고가 있다[4]. 따라서 신장이식 후 장기 생존환자들에서 면역억제제의 적절한 사용으로 악성종양을 예방하려는 노력과 함께 철저한 역학 감시를 통해 악성종양을 조기에 진단하여 치료하려는 노력이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

신이식 후 악성종양의 발생빈도는 3.0%였으며, 악성종양의 종류로는 악성 림프종과 간암 등의 고형암이 많았다. 한국인에서 이식 후 악성종양의 발생빈도 및 임상경과를 알기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 다기관적 임상연구가 필요할 것으로

생각된다.

참 고 문 헌

1. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999;**31**:1260-2.
2. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;**25**:1383-4.
3. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:1545-9.
4. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;**80**:S254-64.
5. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, *et al.* Recommendation for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;**11**:S1-86.
6. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;**7**:147-56.
7. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transplant* 1998;147-58.
8. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000;**355**:1886-7.
9. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;**311**:390-5.
10. Sheil AGR, Cancer report. In: Disney APS, editor. *The Twentieth Report Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry 1997 Adelaide, South Australia*. ANZDATA Registry; 1997. p. 138-46.
11. 김명재, 김희진. 한국인의 신 이식 후 암 발생빈도. *대한신장학회지* 2002;**21**:367-74.
12. Ishikawa N, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Yagisawa T, Goya N, *et al.* Clinical study of malignancies after renal transplantation and impact of routine screening for early detection: a single-

- center experience. *Transplant Proc* 2000;**32**:1907-10.
13. Rascente M, Pisani F, Barletta A, D' Angelo M, Giammaria A, Parzanese I, *et al.* Malignancies after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;**37**:2529-31.
 14. Fahlenkamp D, Reinke P, Kirchner S, Schnorr D, Lindeke A, Loening SA. Malignant tumours after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1996;**30**:357-62.
 15. 복현정, 김병수, 박주현, 양철우, 김용수, 김석영 외. 신 이식후 발생한 악성종양에 관한 임상적 고찰. *대한신장학회지* 2000;**19**:347-52.
 16. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:1582-8.
 17. Diehl V, Hauch P, Harris N. Hodgkin's disease. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2339.
 18. Yarchoan R, Little RF. Immunosuppression-related malignancies. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2575.
 19. Alamartine E, Sabido O, Berthoux F. In-vivo effects of cyclosporine A, FK506, 6-mercaptopurine, and prednisolone on lymphokine-activated killer cells. *Nephrol Dial Transplant* 1994;**9**:1456-61.
 20. Tamura F, Masuhara A, Sakaida I, Fukumoto E, Nakamura T, Okita K. FK506 promotes liver regeneration by suppressing natural killer cell activity. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;**13**:703-8.
 21. Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005;**84**:1-12.
 22. Moore PS, Gao SJ, Dominguez G, Cesarman E, Lungu O, Knowles DM, *et al.* Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *J Virol* 1996;**70**:549-58.
 23. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, deB Edwards MD, Loertscher R, Meterissian S. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol* 2002;**9**:785-8.
 24. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, Larue JR, Goupy C, Neyrat N, *et al.* Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc* 1997;**29**:831-3.
 25. Penn I, Brunson ME. Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1998;**20**(Suppl 3):885-92.
 26. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, *et al.* Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997;**64**:436-43.
 27. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;**63**:977-83.
 28. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;**4**:905-13.
 29. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with TOR inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;**80**:883-9.
 30. Nafar M, Einollahi B, Hemati K, Gholi FP, Firouzan A. Development of malignancy following living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;**37**:3065-7.
 31. Sheil AGR. Malignancy in organ transplantation recipients. *Transplant Proc* 1996;**28**:1162.
 32. Haga M, Tsuchida M, Hirahara H, Watanabe T,

- Hayashi JI, Watanabe H, *et al.* Synergistic effect of anti-T cell receptor monoclonal antibody and 15-deoxyspergualin on cardiac xenograft survival in a mouse-to-rat model. *Transplantation* 2000;**69**:2613-21.
33. Uchiyama H, Kong Y, Kishihara K, Sugimachi K, Nomoto K. Approach to withdrawal from tacrolimus in a fully allogenic murine skin graft model. *Immunology* 1999;**97**:294-300.
34. Toussaint C, Kinnaert P, Vereerstraeten R. Late mortality and morbidity five to eighteen years after kidney transplantation. *Transplantation* 1988;**45**:554-8.