

総説 腎移植シリーズ

腎移植の進歩：腎移植と悪性腫瘍

九州大学病院腎疾患治療部臨床・腫瘍外科

杉谷 篤

はじめに

近年は、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シムレクトなどの新しい、かつ強力な免疫抑制剤が登場し、腎移植の長期成績が向上するとともに、拒絶反応の治療のみでなく、長期生着に伴う合併症対策も必要になっている。特に、腎移植後の悪性腫瘍の発生は欧米と本邦でその種類、頻度が異なるため、予防や治療に対する戦略も異なっており、本稿ではそれを比較して概説する。

発生頻度と種類

腎移植後の悪性腫瘍については、1)移植臓器に伴ってドナーから持ち込まれるもの、2)レシピエントが移植前からもっていたものが顕在化するもの、3)移植後新しく発生するもの(*de novo* 悪性腫瘍)、の3種類がある。

腎移植レシピエントにおける悪性腫瘍に関する研究は、1969年のPennらの報告¹⁾に始まり、それが継続されたCincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR)²⁾や、Nordic Renal Transplant Registry (NRTR)³⁾、Australian and New Zealand Transplant Registry (A/NZTR)⁴⁾などが大規模な試験として有名である。CTTRによると*de novo* 悪性腫瘍の発生頻度は6%で、免疫不全状態の患者の一般的な発生率4%とほぼ同率である。最近のPennらの報告^{2,5)}では、乳癌、前立腺癌、肺癌、大腸癌、膀胱癌、子宮癌に関しては、腎移植患者のほうが一般人口と比較して少ないか同程度であるのに対して、悪性リンパ腫、Kaposi肉腫、腎癌、肝癌、皮膚癌は腎移植患者では発表による差異が大きく、6.0~0.5%に及ぶと報告している。しかし、NRTR、A/NZTRの結果とは異なっており、Pennは母集団、基準、患者年齢などによる相違ではないかと考察している⁶⁾。諸家の報告をみても、腎移植患者では悪性腫瘍の危険率が上昇し、Kinlen⁷⁾によるとKaposi肉腫は400~1,000倍、外陰・肛門癌は100倍、悪性リンパ腫は28~49倍、Fairleyら⁸⁾によると子宮癌は3.3倍、Shielら⁹⁾によると腎癌は8.9倍、皮膚癌も100倍と報告されている。抗リンパ球抗体の使用頻度の高い米国ではPTLD(posttransplant lymphoproliferative disease)の発生頻度が高く¹⁰⁾、Kaposi肉腫は中東・地中海領域に多く¹¹⁾、北部諸国には少ないといった人種差¹²⁾も指摘されている。

本邦においては、1994年末までの症例を対象とした全国調査で、9,218例中206例(2.2%)に悪性腫瘍の発生をみた報告されているが^{13,14)}、欧米に比較すると低率である。しかし、最近の単一施設からの報告では、京都府立医科大学第2外科が5.8%¹⁵⁾、近畿大学泌尿器科が5.3%¹³⁾、兵庫県立西宮病院が移植後10年目で3.9%、20年目で13.9%^{16,17)}、名古屋大学泌尿器科グループが5.0%¹⁸⁾という報告が散見され、一般人と比較して腎移植患者

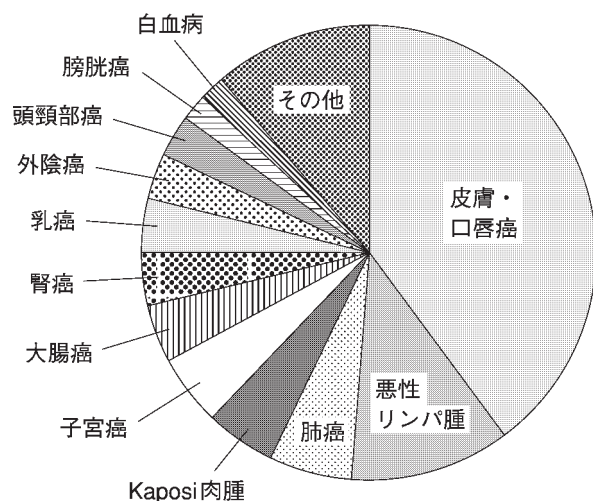


図 1 CTTR の腎移植後悪性腫瘍 6,345 例

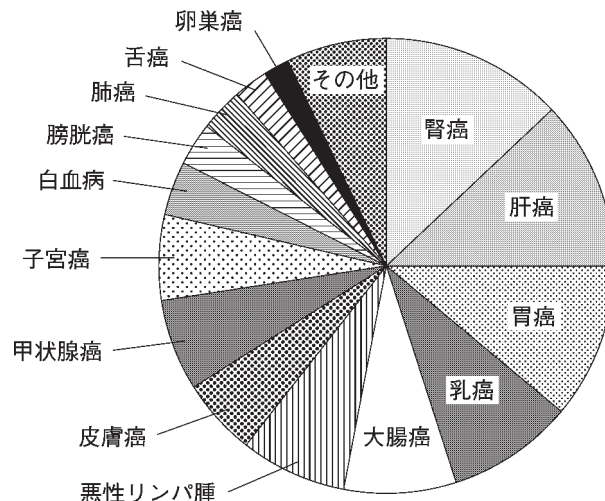


図 2 本邦の腎移植後悪性腫瘍 206 例

の発癌相対危険率は 6 倍になるため、今後、本邦でも長期生着し高齢化した腎移植患者が増加するとともに、悪性腫瘍の発生も増加することが予想される。

透析患者の発癌頻度そのものが腎移植患者と同等ともいわれている^{19,20)}。しかし、透析患者に高齢者が多いためであり単純な比較はできないであろう。長期透析患者にみられる多嚢胞化萎縮腎(acquired cystic disease of the kidney: ACDK)は高率に腎癌を合併することが知られている。Ishikawa らによると²¹⁾、腎癌は透析患者の 1.5%, ACDK をもつ患者の 3%にみられ、透析患者は腎癌の発生頻度が一般人に比べ約 10~20 倍高いと考えられている。さらに透析期間が 10 年以上の患者は 10 年未満の患者の 4 倍に増加していた。1996 年のアンケート調査によると²²⁾、本邦における透析患者の腎癌は 1,451 例集計されている。そのうち ACDK に合併した腎癌は 1,157 例で 79.7%を占めた。男女比は、男性 1,172 例 81%に対して女性 279 例 19%と男性で女性の 4 倍多くみられた。腎癌患者の平均年齢は 53.5 歳、平均透析期間は 115.1 カ月で、透析歴 4~15 年に多く、約半数が 10 年以上の長期透析例であった。透析期間が長くなるほど透析患者自体の数が減少するため、腎癌は一段と増加していると言える。診断の手がかりは超音波検査や CT による画像診断が主で、症状を認めたものは 9%にすぎなかった。

1993 年にまとめられた CTTR 6,345 例の腎移植後悪性腫瘍を図 1 に示した。前述したように、皮膚癌の危険率が増すとともに実数でも圧倒的に多くなっており、次いで悪性リンパ腫となっている。A/NZTR の統計ではこの傾向はさらに顕著となり、移植後 24 年で発生する悪性腫瘍の 66%は皮膚癌であると報告されている⁴⁾。皮膚癌の発症は日光の紫外線曝露量と関係しており、オーストラリア、ニュージーランドでは日光被曝が多いためであろう。一方、1995 年本邦の集計 206 例をまとめたものを図 2 に示した¹³⁾。欧米との違いは歴然としている。腎癌、肝癌、胃癌、乳癌、大腸癌、悪性リンパ腫の順に頻度が高く、長期透析に伴う後天性嚢胞腎に多発する腎癌、B 型肝炎、C 型肝炎を母地として発生する肝癌、年齢とともに日本人には好発する消化器癌などが多いのが特徴で、やはり人種、食生活、環境の差異に起因しているであろう。

免疫抑制剤による差異

投与される免疫抑制剤の種類と量によって発癌頻度や種類は異なることが予想されるが、免疫抑制療法の強さが悪性腫瘍発生の重要な因子であることは間違いない。免疫抑制剤が特異的な発癌作用を有しているという確証

はないが、発癌の危険性は免疫抑制の強さに関係している。最近の研究によると、シクロスポリン(CyA)が transforming growth factor- β (TGF- β)を刺激して発癌を促進させるという報告があるが²³⁾、他の研究では、移植後 10 年まではアザチオプリン(AZA)と CyA を投与された患者で、発生率に差はなかったとしている^{6,24,25)}。

CyA を投与された患者は、移植後平均 60～67 カ月という比較的早期に腫瘍を発生する傾向がみられるが²⁵⁾、Kaposi 肉腫は 21 カ月、リンパ腫は 33 カ月とより早期に発生しやすく、肝癌は 82 カ月、外陰部癌は 112 カ月と晩期に発生する傾向がある⁵⁾。抗リンパ球抗体を使用した症例には PTLD 発症の危険が高まり、やはり特定の免疫抑制剤に発癌性があるというより、より強力な免疫抑制と関連しているようである。立証はされていないが、HLA がよく適合した生体腎移植患者では免疫抑制が少ないため、腫瘍発生率が低いともいわれている。

最近、Bustami ら²⁶⁾ は、初回の死体腎移植患者のデータベースを解析して、抗リンパ球抗体使用歴と *de novo* 悪性腫瘍発生率(n=38,191)、PTLD 発生率(n=41,686)の関係を調べている。ATG, rabbit antithymocyte globulin, muromonab-CD3, Daclizumab, Basiliximab などを用いた抗体導入療法は PTLD の relative risk (RR)を有意に高めていたが(RR=1.78, p<0.0001)、*de novo* 固形腫瘍の発生率は増加していなかった(RR=1.07, p=0.42)。全腎移植患者のうち 45 %が抗体導入療法を受けており、維持療法として CyA を受けた患者が 55.7 %, タクロリムス(TAC)を受けた患者が 34.3 %, さらに 6.6 %の患者はいずれも投与されていなかった。抗体導入療法を受けなかった 55 %の患者の維持免疫抑制は、CyA, TAC, 非投与群がそれぞれ 55.7 %, 27.2 %, 11.0 %であった。抗体導入療法を受けた患者については、*de novo* 固形腫瘍の発生率は CyA 群と TAC 群で有意差はなかったが(RR=1.16, p=0.38)、抗体導入療法を受けなかった患者については、TAC 群のほうが CyA 群よりも有意に低率であった(RR=0.70, p=0.020)。抗体導入療法を受けた患者の PTLD 発生率については CyA 群と TAC 群で有意差はなく(RR=1.12, p=0.64)、抗体導入療法を受けなかった患者では、*de novo* 固形腫瘍の場合と異なり、TAC 群のほうが CyA 群よりも有意に高率であった(RR=2.03, p=0.008)。同様な比較をミコフェノール酸(MMF)と AZA についても行っているが、抗体導入療法の有無に関わらず、*de novo* 固形腫瘍、PTLD とともに MMF 群と AZA 群では有意差はなかった。近年は抗体導入療法が多用されるようになっているため、免疫抑制療法が強いほど固形腫瘍も PTLD も発生率が上昇することを記憶しておく必要はないであろう。

ウイルス感染との関係

少なくとも全発癌症例の 15 %以上はウイルス感染が関与しているといわれており²⁷⁾、腎移植後患者も同様に、あるいはより密接に関与している。human papilloma virus(HPV)は各種の皮膚癌、咽頭癌、食道癌、膀胱癌の発生と関連があり²⁸⁾、特に HPV16 は子宮頸癌と、HTLV-1, HTLV-2 は T リンパ球性白血病との関与が指摘されている。Epstein-Barr virus(EBV)は、PTLD 発生の主たる原因である²⁹⁾。B 型、C 型肝炎ウイルス(HBV, HCV)感染は、肝癌発生の母地となっていることもよく知られている。すべての Kaposi 肉腫の患者で、human herpes virus 8(HHV-8)の DNA が polymerase chain reaction によって検出されている³⁰⁾。

ウイルス感染が腫瘍原性をきたす機序は EBV についてよく研究されている。EBV は感染細胞に interleukin-10(IL-10)に類似したペプチドを産生させ、これがマクロファージや T リンパ球の働きを抑制し、ドナー特異抗原に対する“anergy”を誘導することによって PTLD の発症や寛容状態を引き起こす³¹⁾。EBV は、発癌遺伝子である Bcl-2 を upregulate し、これがウイルス感染細胞に apoptosis を誘導する正常の防御機構を阻害し、細胞増殖を引き起こすことも知られている³²⁾。Burkitt リンパ腫では、p53 の変異株が DNA の修復を損傷し、感染リンパ球が発癌性を有してくることも指摘されている³³⁾。Kaposi 肉腫の紡錘細胞の増殖は血管新生の程度に依存

している。血管内皮細胞に接着した NK 細胞が産生する“vascular endothelial growth factor”と IL-2 の増加によって、さらに内皮細胞の増殖を促す腫瘍原性を発揮するといわれている³⁴⁾。さらに、レシピエントとドナーの細胞レベルで起こる“microchimerism”が PTLD 発症に関与しているという仮説や³⁵⁾、ドナー細胞が誘発する移植臓器にみられる腫瘍発現に関与している可能性があるともいわれている³⁶⁾。

発癌機序と発癌年齢

De novo 悪性腫瘍発生の要因の一つにウイルス感染があることは前述したが、移植前の長期尿毒症状態が発癌に寄与していることも示唆される。欧米の報告では、肝癌、甲状腺癌、大腸癌は腎移植後患者と同様に透析患者にもみられるという報告や³⁷⁾、外陰部癌も透析患者と移植後患者で発症頻度は変わらないとする報告もある⁸⁾。前述したように、本邦でも発生頻度は変わらないという意見もある^{19,20)}。Birkeland は³⁸⁾、腎不全患者に腫瘍が発生しやすい要因として、1) 尿毒症自体が免疫不全の状態である、2) 腎病変が腫瘍発生に関与する、3) 原疾患、例えば糸球体腎炎、SLE、血管炎、膠原病などの治療に用いた免疫抑制剤、4) ある種の鎮痛剤、5) 腫瘍原性を有する薬剤の長期使用、を列挙している。レシピエントの年齢が高くなるほど発癌危険率が高くなることも事実である。高齢化の特徴として、他の発癌要因に長く接することになるうえに、紫外線曝露による DNA の損傷や細胞増殖を修復する機能の低下があげられる³⁹⁾。ある腫瘍では、遺伝因子あるいは人種が関与していることも知られている。HLA の B27 や DR7 をもつ移植患者では皮膚癌発生率が高く⁴⁰⁾、Kaposi 肉腫は地中海沿岸地方や地中海地域からの移住者に多いといわれている⁴¹⁾。一方、地中海地域のレシピエントは HHV-8 の感染率が高いという環境因子も、Kaposi 肉腫の発生に重要であるという論文もある⁴²⁾。

発癌年齢については、欧米の報告では平均 40 歳前後とされており⁹⁾、本邦の腎移植患者でも 41 歳とほぼ同様であった¹³⁾。移植後の発生時期は、CTTR によると平均 5 年で、本邦では 6.6 年と報告されており、長期生着とともに発癌の頻度は高まっている。また、悪性腫瘍の種類によって移植後の発癌時期に相違がみられる。悪性リンパ腫は早期にみられ、腹部臓器癌、乳癌は遅い傾向にある⁹⁾。本邦例では、肝癌、胃癌は移植後、比較的後期に発生し、腎癌は移植後いずれの時期でも発生している。

腎移植後にみられる悪性腫瘍としては、*de novo* 悪性腫瘍のほかに、移植後にレシピエントの体内にあったものが顕在化する場合と、ドナーから持ち込まれて発生する場合があることを前述した。CTTR によると、1,297 例の“pre-existing tumor”の移植後再発が調査されている⁴³⁾。移植前に治療された悪性腫瘍症例の再発率は 21%，移植後に発見、治療された場合は 33%であった。移植前に偶然に見つかった治療された腎癌、子宮癌、精巣癌、甲状腺癌の再発率は 1～7%と低く、Hodgkin リンパ腫、Wilms 腫瘍、前立腺癌、黒色腫は 11～21%の再発率であるのに対し、乳癌、症候性の腎癌、膀胱癌、皮膚癌、骨髄腫は 23%と高率であった。再発率が低い要因には、組織学的に早期癌や低悪性度であったこと、治療から腎移植まで長期間(5 年以上)あったことがあげられる。移植後に発見・治療された悪性腫瘍は、皮膚癌 39%，前立腺癌 12%，無症候性腎癌 8%，症候性腎癌 5%という順であった。本邦の調査では、移植後 1 年以内に発生した 13 例の悪性腫瘍が、“pre-existing tumor”であった可能性が指摘されている。最近では、移植成績の向上に伴い、悪性腫瘍の既往がある患者にも積極的に移植を行うという報告があるため⁴⁴⁾、移植患者の発癌を予防するために、移植医が腎臓内科医と連携して移植希望患者の術前検査や状態を十分に把握しておくべきであろう。悪性腫瘍の根治が確認できれば問題はないが、実際には困難な場合が多い。Penn は、固有腎摘時に偶然発見された腎癌や悪性黒色腫以外の皮膚癌の場合治療後待機期間は不要で、他の悪性腫瘍の場合も 2 年以上経過してから移植を行った後も再発は少ないと述べているが⁹⁾、Kahan らは免疫抑制療法が腫瘍の再発・転移を亢進するので、5 年以上の待機期間が望ましいと述べている⁴⁵⁾。

ドナー持ち込みの悪性腫瘍については、CTTR が総数 270 例の患者が悪性腫瘍をもっていたドナーから移植されていたことを報告している⁴⁶⁾。死体ドナーから提供を受けた 163 例については、脳腫瘍 46 例、腎癌 46 例、肺癌 30 例、悪性黒色腫 12 例、絨毛癌 6 例、肝胆道癌 5 例、乳癌 4 例であった。生体ドナーからの移植 30 例については、腎癌 9 例、大腸癌 4 例、子宮頸癌 3 例、乳癌 3 例であった。移植臓器周囲の局所進展が 6 例、遠隔転移が 66 例の移植患者に確認された。ドナー腎の摘出・移植時に見つかって腫瘍が局所切除されてから移植された腎癌は、平均観察期間 79 カ月を経ても再発は 1 例も起こっていない。腎摘出時には腎癌の存在がわからなかった別の 12 例については、10 例が 3 カ月以内に移植腎摘出を受け、その後 78 カ月間再発を認めていない。移植腎摘出、免疫抑制療法中止、局所の放射線療法が局所進展の多くを予防しているが、67%の患者は癌の遠隔転移で死亡しており、完全寛解が得られたのは 27%にすぎない。本邦では、ドナー持ち込みの発癌例について詳細な報告はないが、生体、死体ドナーともに入念な摘出・移植前検査と注意が必要であろう。

診断・治療・予後

一般的に、移植後に悪性腫瘍が発見された場合は進行速度が急速で予後は悪いとされているため、早期発見に努めることが重要であるが、悪性腫瘍の種類によって診断・治療・予後が異なっている。

欧米での移植後患者には皮膚癌、PTLD、Kaposi 肉腫が多く、その治療についての文献が散見される。欧米では皮膚癌が最も多いのであるが⁵⁾、その誘因としては、紫外線曝露、免疫抑制療法、代謝拮抗剤、HLA-B27、HLA-DR7 の遺伝因子、HHV-8 の感染、加齢があげられる。予防が最大の治療で、過度の日光曝露を避け、特に顔面、首、肩、腕などには日焼け止めクリームを塗っておくことが重要である。扁平上皮癌、基底細胞癌の多くは外科的切除で治療するが、多発性の前癌病変がみられる場合は、免疫抑制を徐々に減量することも考慮すべきである。PTLD の発生率は移植臓器によって異なっており、腎移植後 1.4~2.5%、肝移植後 2.1~2.8%、心移植後 1.8~6.3%、肺移植後 4.5~10%と報告され⁵⁾、CMV 感染症を合併する患者では、PTLD の発症率が 7~10 倍増加している⁴⁷⁾。EBV に感染を受けた B リンパ球は、免疫機構を標的とするウイルス遺伝子を表出し、EBV を排除する能力を障害される。発熱、リンパ節腫大、全身倦怠感、血中 polyclonal あるいは monoclonal lymphocyte の増加、生検標本でリンパ球の増殖で見つかることが多い。治療としては、1) 免疫抑制剤の減量あるいは中止、2) 抗ウイルス薬(acyclovir, valacyclovir)の投与、3) interferon- α の投与、4) 化学療法(ときに放射線療法との併用)、5) 抗 B cell 抗体、の順に行われており、拒絶反応を引き起こさずに治療することが多い⁴⁸⁾。Kaposi 肉腫は、主に真皮層でリンパ球、線維芽細胞、血管内皮細胞、“spindle cells”などの細胞が多中心性に増殖する血管性腫瘍である。患者は HHV-8 に感染していることが多く、ウイルスの再賦活が原因の一つと考えられている。一般人の発生率は 0.01~0.06%と稀であるが、CyA 使用患者に多く、地域的に偏りがあって地中海地域に多いといわれている⁴⁹⁾。治療としては、免疫抑制の減量が最も重要で、Penn によると⁵⁾、Kaposi 肉腫患者の 25%は免疫抑制剤の中止、減量によって完全寛解あるいは部分寛解が得られたと述べている。最近、adefovir, cidofovir, foscarnet などの抗ウイルス薬が HHV-8 に対して *in vitro*⁵⁰⁾ と *in vivo*⁵¹⁾ で有効であったという報告がされている。

本邦の腎移植患者では 32%が癌死しており、長期生着患者の死因として無視できなくなっている。移植後腎癌は早期に偶然に見つかる場合が多く、ウイルス肝炎感染に伴う肝癌、一般人でも頻度の高い胃癌、乳癌、大腸癌が多い。定期的な一般血液・尿検査とともに、肝癌の場合には AFP や PIVKA-II などの腫瘍マーカーも測定すべきであろう。超音波検査、CT 検査は、移植の術前検査でも、また移植後も定期的に必要で、早期発見に努め、早期の根治的切除が最善の治療法である。免疫抑制剤の減量を勧める報告もあるが、確立されたものではない。

い。今後、長期生着例が増えるとともに、移植後の悪性腫瘍発生の危険性も高まると思われるため、移植医は過剰な免疫抑制剤投与は避けるべきである。将来は、長期的、全身的な免疫抑制の必要がないドナー特異的免疫寛容の導入が期待されるところである。

文 献

1. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphoma in transplant patients. *Transplant Proc* 1969 ; 1 : 106-112.
2. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. In : Terasaki P, Cecka JM (eds) *Clinical Transplants*, Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1994 : 99-109.
3. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1946-1986. *Int J Cancer* 1995 ; 60 : 1425-1426.
4. Sheil AGR, Disney APS, Mathew TH, Amiss N. *De novo* malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993 ; 25 : 1383-1384.
5. Penn I. Epidemiology of cancer in transplant recipients. In : Touraine JL, Traeger J, Beruel H, et al (eds). *Cancer in Transplantation. Prevention and Treatment*, London : Kluwer Academic, 1996 : 3-15.
6. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999 ; 31 : 1260-1262.
7. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive therapy. *Am J Med* 1985 ; 78 (Suppl 1A) : 44-49.
8. Fairley CK, Sheil AGR, McNeil JJ, et al. The risk of anogenital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 101-105.
9. Shiel AGR, Disney APS, Mathew TH, Amiss N. *De novo* malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993 ; 25 : 1383-1384.
10. Penn I. Malignancy after immunosuppressive therapy : how can the risk be reduced? *Clin Immunother* 1995 ; 9 : 207-218.
11. Montagnino G, Bencini PL, Trantino A, et al. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients : report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994 ; 14 : 121-126.
12. Vogt P, Frei U, Repp H, et al. Malignant tumors in renal transplant recipients receiving cyclosporine : survey of 598 first kidney transplantations. *Nephrol Dial Transplant* 1990 ; 5 : 282-288.
13. 今西正昭, 国方聖司, 秋山隆弘, 栗田 孝. 当科における腎移植後 7 例の検討および本邦における腎移植後の悪性腫瘍の検討. *移植* 1996 ; 31 : 100-107.
14. 今西正昭. 移植患者の癌. *大阪透析研究会誌* 1997 ; 15 : 149-153.
15. 鈴木茂敏, 大坂芳夫, 中井一郎, 安村忠樹, 大森吉弘, 他. 腎移植後に発生した悪性腫瘍の検討. *日外会誌* 1994 ; 95 : 834-837.
16. 西村憲二, 山口唯一郎, 山中幹基, 市川靖二, 他. 兵庫県立西宮病院における移植腎長期生着因子に関する臨床検討. *移植* 2005 ; 39 : 535-541.
17. Kishikawa H, Ichikawa Y, Yazawa K, et al. Malignant neoplasm in kidney transplantation. *Int J Urol* 1998 ; 5 : 521-525.
18. 平野篤志, 藤田高史, 小野佳成, 他. 腎移植後の悪性腫瘍についての検討. *移植(40th JST 2004 abstract)* 2004 ; 39 : 203.
19. Ota K, Yamashita N, Agishi T. Malignant tumors in dialysis patients : A nationwide survey. *Proc EDTA* 1981 ; 18 : 724-730.
20. 穴戸 洋, 二木 源, 鈴木一之, 松原光伸, 他. 維持透析患者にみられた悪性腫瘍例の検討(第 2 報). *腎と透析* 1990 ; 28 : 792-796.
21. Ishikawa I. Acquired cystic disease and renal tumors in long-term dialysis patients. In Brown EA, Parfrey PS (eds) *Complications of long-term dialysis*, Oxford : Oxford University Press, 1999 : 145-169.
22. 石川 勲. 透析患者にみられる腎細胞癌の現況—1996 年度アンケート集計報告—. *透析会誌* 1998 ; 31 : 209-217.
23. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999 ; 397 : 530-534.
24. London NJ, Farmey SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995 ; 346 : 403-405.
25. Montagnino G, Lorca E, Trantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single

- institution : comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. Clin Transplant 1996 ; 10 : 461-469.
26. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Port FK, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. Am J Transplant 2004 ; 4 : 87-93.
 27. zur Hausen. Virus in human cancers. Science 1991 ; 254 : 1167-1173.
 28. Bavinck JNB, Berkhout RJM. HPV infection and immunosuppression. Clin Dermatol 1997 ; 15 : 427-437.
 29. Ho M, Jaffe R, Miller G, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestation in children. Transplantation 1988 ; 45 : 719-727.
 30. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1181-1185.
 31. Birkeland SA, Bendzen K, Moller B, et al. Interleukin-10 and posttransplant lymphoproliferative disorder after kidney transplantation. Transplantation 1999 ; 67 : 876-881.
 32. Chetty R, Biddolph S, Kaklamanis L, et al. Bcl-2 proteins strongly expressed in posttransplant lymphoproliferative disorders. J Pathol 1996 ; 180 : 254-258.
 33. Fisher DE : Apoptosis and cancer. Cell 1994 ; 8 : 539-542.
 34. Nakamura S, Salahuddin SZ, Biberfeld P, et al. Kaposi's sarcoma cells : long-term culture with growth factor from retrovirus-infected CD4+T-cells. Science 1988 ; 242 : 426-430.
 35. Nalesnik MA, Starzl TE. On the crossroad between tolerance and posttransplant lymphoma. Curr Opin Organ Transplant 1997 ; 2 : 30-35.
 36. Goldstein DJ, Austin JHM, Zuech N, et al. Carcinoma of the lung after heart transplantation. Transplantation 1996 ; 62 : 772-775.
 37. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation : The EDTA-ERA registry experience. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10(Suppl 1) : 74-80.
 38. Birkeland SA. Malignancies occurring *de novo* after transplantation. Curr Opin Organ Transplant 1998 ; 3 : 82-89.
 39. Moriwaki S, Ray S, Tarone RE, et al. The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultural human cells : reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability. Mutat Res 1996 ; 364 : 117-123.
 40. Bouwes-Bavinck JN, Vermeer BJ, Van der Woude FJ, et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal transplant recipients. N Engl J Med 1991 ; 325 : 843-848.
 41. Montagnino G, Bencini PL, Trantino A, et al. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients : report of 13 cases. Am J Nephrol 1994 ; 14 : 121-126.
 42. Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. Blood 1997 ; 90 : 2826-2829.
 43. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. Ann Transplant 1997 ; 2 : 14-17.
 44. Iwatsuki S, Gordon G, Shaw BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. Ann Surg 1985 ; 202 : 401-407.
 45. Kahan BD, Ponticelli C. Malignancy. In : Kahan BD, Ponticelli C (eds) Principles and practice of renal transplantation. London : Martin Dunitz, 2001 : 636.
 46. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. Ann Transplant 1997 ; 2 : 7-12.
 47. Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH. Viral infections in organ transplantation. Transplant Proc 1998 ; 30 : 2060-2063.
 48. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. Lancet 1984 ; 323 : 583-587.
 49. Qunibi W, Akhtar M, Sheth K, et al. Kaposi's sarcoma : the most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia. Am J Med 1988 ; 84 : 225-232.
 50. Medveczky MM, Horvath E, Lund T, Medveczky PG. *In vitro* antiviral drug sensitivity of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. AIDS 1997 ; 11 : 1327-1332.
 51. Robles R, Lugo D, Gee L, Jacobson MA. Effect of antiviral drugs used to treat cytomegalovirus end-organ disease on subsequent course of previously diagnosed Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. AIDS Res Hum Retroviruses 1999 ; 20 : 34-38.