

신장이식후 발생한 유두상 갑상선암

아주대학교 의과대학 외과학교실,* 연세대학교 의과대학 외과학교실**
이잔디* · 홍 협* · 정종주** · 남기현** · 정용윤** · 소의영* · 박정수**

= Abstract =

Papillary Thyroid Carcinoma in Renal Allograft Recipients

Jandee Lee, M.D.,* Hyeop Hong,* Jong Ju Jeong, M.D.,** Kee-Hyun Nam, M.D.,**
Woong Youn Chung, M.D.,** Euy-Young Soh, M.D.,* Cheong Soo Park, M.D.**

Department of Surgery, Ajou University College of Medicine, Suwon, Korea
Department of Surgery,** Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : The chronic use of immunosuppressive therapy in transplant recipients can increase the long-term risk of carcinoma. The aim of this study was to determine the incidence, biological behaviors, and treatment outcomes in PTC (papillary thyroid carcinoma) in renal allograft recipients.

Material and Methods : The present study examined the incidence and biological behavior of PTCs in RA recipients. A total of 1,739 RA patients treated between January 1986 and December 1999 were followed-up for a median 137(84–238) months. During the follow-up period, 129(7.4%) recipients were identified as having posttransplant malignancies. Of those, 12(0.7%) had PTCs, and these comprised six male and six female patients with a median age of 41(23–57) years.

Results : Nine cases (incidentalomas) were diagnosed based on ultrasonography(US) screening. Eight of those nine were TNM stage I, and two of the three clinical carcinomas were TNM stage IVa. During a median follow-up of 94(18–159) months, two(16.7%) PTC patients developed loco-regional recurrence, but no patients showed distant metastasis. Posttransplant PTC showed no gender bias, and was often associated with aggressive lymphatic metastasis. However, most incidentalomas showed a favorable treatment outcome.

Conclusion : In conclusion, routine surveillance of the thyroid gland using US screening is recommended to ensure early detection, treatment and favorable prognosis in RA patients with PTC.

KEY WORDS : Posttransplant malignancy · PTC (papillary thyroid carcinoma) · Renal allograft.

서 론

장기 이식을 받은 환자의 경우 일반 인구 집단에 비해서 악성 종양의 발생 빈도가 높다고 알려져 있으며, 신이식의 경우 이식후 악성 종양의 발생률이 약 6~11% 정도로 보고되고 있다¹⁻³⁾. 이식환자에서 악성 종양의 발생이 빈번한 이유는 이식장기의 거부반응을 예방하기 위한 장기간의 면

역억제제의 사용과 관계가 있으며, 이를 뒷받침하는 다양한 가설들이 보고되고 있다¹⁻⁴⁾. 하지만, 이식후 악성 종양의 발생은 암종의 종류, 이식 장기 및 면역 억제 정도등의 임상 특성과 인종 및 지역적 요인 등에 따라 빈도에 차이를 보이고 있다¹⁾²⁾.

장기 이식후 흔히 발생하는 악성 종양인 피부암 및 악성 림프종 등은 일반 인구 집단에 비해 이식환자에서 발생하였을 때 치료에 잘 반응하지 않고, 경과가 불량하다고 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 하지만, 위암, 대장암, 유방암, 간암 및 갑상선암 등의 다양한 고형암(solid organs malignancy)의 경우에는 일반 인구 집단과 비교하였을 때 이식환자에서 임상경과 및 예후에 차이를 보이는 지에 대해서는 아직도 논란이

교신저자 : 박정수, 120-749 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실
전화 : (02) 2228-2100 · 전송 : (02) 313-8289
E-mail : jandee@ajou.ac.kr

많은 실정이다¹⁻⁴⁾.

최근에 고해상 초음파등의 영상학적 진단기술의 발달로 우리나라를 비롯한 전세계적으로 갑상선암, 특히 유두상 갑상선암이 급격히 증가하는 추세이다⁵⁻⁷⁾. 하지만, 유두상 갑상선암의 임상 양상 및 예후에 대해서는 수많은 연구들이 발표되고 있으나, 이식후 발생한 유두상 갑상선암의 특징 및 치료경과에 대해서는 아직 잘 보고된 자료가 드물다.

이에 저자들은 단일 기관에서 약 14년간의 경험을 통해 신장 이식후 발생한 유두상 갑상선암의 임상양상 및 치료 결과에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상군

1986년 1월부터 1999년 12월까지 신촌세브란스 병원에서 만성 신부전으로 신장이식을 시행한 환자는 1,739예였으며, 신이식후 추적관찰 기간은 평균 137(84~238)개월이었다.

대상군은 신장 이식후 적어도 6개월 이상 이식신의 기능이 유지되어 이식 전후 면역억제제를 포함한 기본적인 처치가 이루어진 경우만을 포함하였다. 2006년 12월 31일을 기준으로 신이식후 발생한 종양에 대한 데이터 베이스를 통해 종양발생 빈도를 조사한 결과, 악성종양이 발병한 경우는 129예(129/1,739, 7.4%)였으며, 이중 유두상 갑상선암은 12예(0.7%)였다. 일반인구 집단에 대한 암발생률에 대한 자료는 국립 암센터 및 국민 보험공단 자료를 참고하였다⁸⁾.

대상군의 임상병리적 특징, 이식신의 종류, 면역억제제의 종류 및 기간, 치료방법 및 치료 결과 등에 대해 의무기록 및 환자 면담을 통한 후향적 방법으로 진행하였다. 갑상선암의 진행정도는 제 6판 TNM Cancer Staging Manual을 기본으로 하여 표기하였다⁹⁾.

2. 면역억제제

대부분의 경우 사이클로스포린 및 스테로이드 병용요법을 시행하였으며, 일부에서는 타크롤리무스, 셀셀트, 시플렉트, 제나팍스 등과 같은 추가적인 면역억제제를 사용하였다. 갑상선암의 진단 및 수술 후에 주 면역억제제의 감량은 없었으나 항대사제제인 임뮤란이나 셀셀트 등은 감량하거나 중단하였다.

3. 추적관찰 및 예후

유두상 갑상선암의 수술 범위 및 방사성 요오드 치료(¹³¹radioactive iodine therapy) 여부는 임상병리적 특징, 질병의 병기(TNM staging system), 위험 요인(risk factors) 등에 따라 결정하였다. 수술 후에는 3, 6, 12개월 간격으로

이학적 검사, 티로 글로불린(thyroglobulin), 항티로글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody), 경부 초음파 검사를 포함한 영상학적 검사, 및 방사성 요오드 스캔(¹³¹radioactive iodine scan) 등을 통해 암종의 재발 여부를 판단하였다.

무병생존(disease-free survival)은 갑상선 호르몬 체제 중단후 혈청 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone)이 증가된 상태에서 혈청 티로글로불린이 2ng/mL 미만[티로글로불린 항체(-)]이하로 측정되며, 방사성 요오드 스캔 및 다른 영상학적 검사에서 재발을 의심할 만한 병변이 없는 경우로 정의하였으며, 혈청 티로글로불린이 2 ng/mL 이상이거나 영상학적 검사상 이상병변이 있는 경우는 유병생존(disease-related survival)로 정의하였다.

결 과

1. 빈 도

1,739예의 신이식 환자중 추적 관찰 기간 동안 129예(7.4%)에서 암종이 발생하였다. 암종의 발생빈도는 피부암, 자궁경부암, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma) 등의 순서였으며, 특히 피부암의 경우는 전체 신이식 환자의 1.8%의 높은 빈도로 발생하였다. 갑상선암의 경우 12예에서 발생하였으며, 0.7%의 빈도를 보였으며, 일반 인구 집단의 발생률(0.02%)와 비교하여 월등히 높은 빈도를 보였다(Table 1).

2. 임상병리적 특징

추적관찰 기간동안 갑상선암이 발생한 12예의 환자중 5예는 혈연간 생체 이식이었으며, 7예는 비혈연간 혹은 뇌사자 이식이었다. 남자가 6예 여자가 6예로 남녀비율에 차이가 없었으며, 갑상선암 진단 당시 평균 연령은 41(23~57)

Table 1. Prevalence of malignancy in renal allograft recipients at the Severance Hospital(1986-1999)

Type of malignancy	Number	Prevalence (%)
Skin carcinoma	31	1.8
Cervix carcinoma	18	1.0
Kaposi's sarcoma	14	0.8
Thyroid carcinoma	12	0.7
Stomach carcinoma	12	0.7
Colorectal carcinoma	10	5.6
Urinary tract carcinoma	8	0.5
Malignant lymphoma	5	0.3
Breast carcinoma	5	0.3
Hepatoma	4	0.2
Ovary, uterus carcinoma	4	0.2
Lung carcinoma	4	0.2
Parotid gland carcinoma	2	0.1
Total	129	7.4

세였다. 대상군중 이식후 급성 거부반응을 보인 경우는 1예였다.

신이식후 유두상 갑상선암이 진단된 시기까지인 잠복기(induction period)는 평균 97(28~217)개월이었다. 대상군중 이식후 주기적인 검진과정에서 경부초음파 검사를 통해서 우연히 발견된 우연암(incidental carcinoma)의 경우가 9예(75%)였으며, 임상증상의 발현으로 진단된 임상암(clinical carcinoma)이 3예(25%)였다.

12예 모두 순수 유두상 갑상선암종(pure papillary carcinoma)였으며, 유두상 갑상선암의 아형이나 미분화 형태를 보인 경우는 없었다. 암종의 크기는 평균 10.5(2~35)mm였으며, 다발성이 3예, 양측성 2예, 피막침습 6예를 보였으며, 측경부 림프절 전이는 5예(41.7%)로 비교적 높은 빈도를 보였으며, 상위중격동 림프절 전이를 보인 경우도 1예 있었지만, 원격전이를 보인 경우는 없었다. 각각의 병기를 살펴보면 stage I이 10예, stage IVa가 2예를 보였다.

3. 치료 및 예후

수술범위는 6예에서는 갑상선 아전절제술이 시행되어졌고, 나머지 6예에서는 갑상선 전절제술이 시행되어졌다. 대상군 모두 중앙구획 림프절 청소술(central compartment node dissection ; CCND)이 시행되어졌으며, 측경부 림프절 전이를 보이는 6예에서는 변형 측경부 광범위 림프절 청소술(modified radical neck dissection : MRND)이 시행되어졌고, 이중 종격동까지 림프절 전이를 보이는 1예에서는 종격동 절개를 통한 광범위 종격동 림프절 청소술(mediastinal lymph node dissection)이 시행되어졌다. 갑상선 전절제술을 시행한 6예 모두 수술후 방사성 요오드 치료

추가되었다.

갑상선 수술후 추적관찰 기간은 평균 94(18~159)개월이었다. 추적기간 중 사망 및 원격전이는 없었으나 국소 재발이 2예에서 관찰되었다. 각각 환자의 임상병리적 특징 및 치료결과에 대해서는 Table 2에 정리하였다.

고 찰

이식후 발생하는 악성 종양의 빈도 및 임상양상은 이식후 추적관찰 과정에서 여전히 주요한 논쟁의 하나가 되고 있다. 생체 장기 이식후 장기간 면역억제 상태의 유지가 암종의 발생을 야기한다는 이론에 대한 많은 구체적인 가설들이 제기되고 있다. 첫째, 장기간 면역억제제의 사용으로 자가면역능이 소실되어 체세포 돌연변이(somatic mutation) 및 바이러스 감염을 통해 악성 세포가 증식할 수 있다¹⁰⁾. 둘째, 이식장기 즉, 외부 동종 항원의 존재로 림프계 망조직(lymphoreticular system)이 만성적인 자극을 받아 암형성을 유발한다¹¹⁾. 셋째, 면역능이 억제된 숙주의 경우 종양발생성 바이러스에 대한 감수성이 증가한다¹²⁾. 넷째, 면역억제제 자체가 직접적으로 돌연변이를 일으켜 발암과정을 유도할수 있다¹³⁾. 다섯째, 만성적인 요독상태(uremic state)가 체액성(humoral) 혹은 세포매개성(cell-mediated) 면역체계의 불안정 상태가 지속되어 암발생을 야기할 수 있다¹⁴⁾.

장기 이식후 발생하는 악성 종양의 빈도는 다양하게 보고되고 있으며, 신이식후 발생하는 악성 종양의 경우 6~11% 정도로 보고되고 있다¹⁻³⁾. 이러한 암종의 발생은 이식후 지

Table 2. Clinicopathologic characteristics, treatment methods and treatment outcomes in renal allograft recipients with papillary thyroid carcinoma

No.	Gender /Age (yr)	Induction period (months)	Immunosuppressive agents	Rejection episode	Clinical/Incidental (size, mm)	Lymph node metastasis (C, L, M)	TNM/Stage	Prognosis
1	M/46	188	AZA+CS+PRN	No	Clinical (28)	C (4/4), L (3/17)	T4aN1bM0/ IVa	LR
2	F/40	124	CS+ATZ+PRN	Yes	Clinical (16)	C (5/6), L (4/19)	T3N1bM0/I	DFS
3	M/39	36	CS+ATZ+PRN	Yes	Incidental (2)	C (0/3)	T1N0M0/I	DFS
4	M/23	28	CS+ATZ+PRN	No	Incidental (3)	C (0/4)	T1N0M0/I	DFS
5	F/57	82	AZA+CS+PRN	No	Incidental (8)	C (0/2)	T1N0M0/I	DFS
6	F/31	60	AZA+CS+PRN	No	Incidental (5)	C (0/2)	T1N0M0/I	DFS
7	M/46	30	MDF+CS+PRN	No	Incidental (6)	C (1/7), L (1/23)	T1N1bM0/IVa	DFS
8	F/38	61	AZA+CS+PRN	No	Incidental (5)	C (0/3)	T1N0M0/I	DFS
9	M/48	111	CS+ATZ+PRN	No	Clinical (35)	C (16/23), L (8/25), M (10/15)	T4aN1bM0/ I	LR
10	F/39	127	AZA+CS+PRN	No	Incidental (5)	C (1/1), L (1/16)	T1N1bM0/I	DFS
11	F/47	28	AZA+CS+PRN	No	Incidental (6)	C (0/1)	T1N0M0/I	DFS
12	M/42	198	MDF+CS+PRN	Yes	Incidental (7)	C (2/2)	T1N1aM0/I	DFS

AZA : azathioprine, CS : cyclosporine, PRN : prednisolone, ATZ : antithymocyte globulin, Clinical : clinical carcinoma detected by clinical symptoms, Incidental : Incidentaloma detected by screening ultrasonography, C : central compartment lymph node (metastatic lymph node(n) / total resected lymph node(n)), L : lateral cervical lymph node(metastatic lymph node(n) / total resected lymph node(n)), M : mediastinal lymph node (metastatic lymph node(n) / total resected lymph node(n)), LR : local recurrence, DFS : disease-free survival

속되는 면역억제 기간 혹은 면역억제제의 종류에 따른 작용 기전과 관계된다고 알려져 있으나, 상관관계를 보이지 않는다는 주장도 있다³⁾¹⁵⁾. 그외에도 암종의 종류, 빈도, 지정학적 조건, 공여장기의 특징, 거부반응 여부등의 특징들이 이식후 암발생 빈도에 영향을 미치는지에 대해서는 다양하게 보고되고 있으며, 현재까지 논란이 되고 있는 부분이다²⁾¹⁶⁾ 피부암이나 악성 림프종등의 경우 일반 인구 집단에 비해 이식후 발생빈도가 월등히 높다는 점은 이미 잘 알려져 있다. 하지만, 위암, 대장암, 유방암, 갑상선암 등의 다양한 고형암의 발생빈도가 일반 인구집단과 차이가 있는지에 대해서는 여전히 논란이 되고 있다²⁻⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾. 저자들의 경우 신이식후 전체 암발생률은 7.4%이며, 대상기간동안 가장 높은 빈도를 보인 것은 피부암으로 다른 연구 보고들과 차이가 없었다. 하지만, 갑상선암(0.7%) 및 위암(0.7%)의 경우 다른 연구결과에 비해 비교적 높은 빈도를 보였다.

최근에 고해상 초음파와 발달 및 세침흡인 검사를 통한 진단병리 검사 결과의 정확도가 높아지면서 갑상선암의 빈도가 전세계적으로 점점 증가하는 추세이다⁵⁻⁷⁾. 하지만, 근래에 급격히 증가하는 갑상선암에 대해 많은 연구결과들이 있지만, 신이식후 발생하는 갑상선암의 빈도 및 임상특징에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 지금까지 전세계적으로 보고된 자료에 따르면 신이식후 갑상선암의 발생빈도는 약 0.02~0.74%로 다양한 결과를 보였으며, 이는 대부분 일반 인구 집단과의 비교 자료가 없어 정확한 정보를 얻기는 어렵다(Table 3)⁷⁾¹⁷⁻²⁰⁾. 가장 최근의 자료는 미국의 일반 인구 집단과의 비교 연구로, 장기 이식 환자의 경우 일반 인구 집단에 비해 내분비 종양(endocrine carcinoma)이 5배 이상의 높은 빈도로 발견되었다. 또한, 이 연구에서 장기 이식후 1, 2, 3년의 시간이 경과함에 따라 내분비 종양의 발생빈도가 0.09%, 0.17%, 0.21%로 점차적인 증가를 보임을 제시하였다³⁾. 저자들의 경우 대상기간동안 갑상선암은 약 0.7%로 다른 연구 보고들에 비해 비교적 높은 발생 빈도를 보였다. 이러한 발생빈도의 차이는 아마도 지역적, 인종적 요소와 관계가 있을 것으로 추정된다. 즉 한국의 일반 인구 집단은 서구와 비교하여 위암의 유병

률이 월등히 높으며, 갑상선암도 최근에 급격히 증가하는 추세이다⁸⁾. 즉, 본연구에서 신이식환자에서 갑상선암 및 위암의 발생률이 다른 보고들과 상이하게 높은 것은 우리나라의 지역적 요인으로 질병자체의 유병률이 높기 때문일 것으로 생각되며, 향후 국가적인 차원에서 대규모의 대상군을 통해 정확한 질병 발생률을 비교할 수 있을 것이다.

장기 이식후 발생하는 악성 종양은 일반 인구에서 발생한 경우에 비해 진행이 빠르고 공격성을 보여 치료 결과 및 예후가 불량하다는 보고들이 있지만, 암종의 종류에 따라 여전히 논란이 되고 있다¹⁻⁵⁾. 하지만, 신이식후 발생한 유두상 갑상선암에 대한 치료 결과 및 공격성에 대해서는 거의 보고된 바가 없다. Pond 등¹⁸⁾이 최초로 신이식후 발생한 유두상 갑상선암을 일반 인구 집단과 비교한 결과, 신이식후 발생한 암종의 경우 남성에서도 비교적 빈번히 발생하며 림프절 전이 빈도가 높은 특징을 보인다고 주장하였지만, 치료 결과에 대한 분석은 언급되지 않았다. 저자들의 경우 비록 일반 인구 집단과의 비교 연구는 불가능하였지만, 신이식후 발생한 암종의 특징상 남녀비가 1 : 1로 동일하였고, 측경부 림프절 전이 역시 41.7%의 비교적 높은 빈도를 보였다. 또한, 최초 진단 당시 암종이 진행된 상태로 발견된 경우는 2예(stage IVa)였으며, 나머지 경우는 모두 검진을 통한 선별 경부 초음파 검사를 통해 발견된 우연암이었다. 조기에 발견된 유두상 갑상선암은 신이식후 장기간의 면역억제제의 사용에도 불구하고 모두 양호한 치료 결과와 예후를 보였으며, 국소 재발을 보인 경우는 진단 당시 진행된 병기로 발견된 임상암이었다. 즉, 신이식후 발생한 유두상 갑상선암의 경우에도 조기 발견시 치료 경과 및 예후가 양호하므로, 신이식후 주기적인 선별 경부 초음파 검사 등의 치료 지침 확립을 통해 암종의 조기진단을 위한 노력이 선행되어야 겠다.

본 연구에서는 단일기관에서 대규모 신이식 환자를 대상으로 추적기간동안 발생한 유두상 갑상선암의 임상병리적 특징 및 치료 결과를 검토하였다. 그러나, 추적관찰 기간이 짧고, 대상군이 적으며 후향적인 방법을 선택한 연구의 제한점이 있지만, 현재까지 장기이식후 발생하는 갑상선암의

Table 3. Thyroid carcinoma in renal allograft recipients

Author(year)	Number	Prevalence of thyroid Carcinoma in renal allograft recipients (%)	Pathology	Induction period : mean (months)	Prevalence in general population (%)
Wang et al. (2006) ¹⁷⁾	3	0.15	-	33	-
Pond et al. (2005) ¹⁸⁾	23	0.02	P ¹ (13), M ² (4), U ³ (5)	68	0.04
Samhan et al. (2005) ¹⁹⁾	4	0.27	P(4)	58	-
Hoshida et al. (2004) ²⁰⁾	3	0.17	-	33	-
Veroux et al. (2004) ²⁾	1	0.74	P(1)	-	-
Nemes et al. (2000) ⁷⁾	4	0.23	P(4)	38	-

P¹ : papillary carcinoma, M² : medullary carcinoma, U³ : undifferentiated thyroid carcinoma

빈도 및 치료 결과에 대한 우리나라의 보고가 없으므로 향후 대규모 연구의 기초가 될 수 있는 예비 보고라는 점에서 의미 있는 자료가 될 수 있을 것이다.

결론

신이식후 발생하는 유두상 갑상선암은 일반 인구 집단에 비해 높은 빈도로 발생한다. 신이식후 발생하는 유두상 갑상선암은 남녀비에 차이가 없으며, 측경부 림프절 전이의 빈도가 높은 특징을 보였다. 신이식후 선별 초음파 검사상 주로 발견되는 갑상선 우연암의 경우 장기적인 면역 억제 치료에도 불구하고 초기에 발견되며 치료 경과 및 예후가 우수하다. 따라서 신이식후 주기적인 경부 초음파 검사를 통해서 갑상선암의 조기 발견에 대한 치료 지침이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 이식후 발생한 악성종양 · 유두상 갑상선암 · 신장이식.

References

- 1) London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP: *Risk of neoplasia in renal transplant patients. Lancet. 1995;346:403-406*
- 2) Veroux M, Puliatti C, Fiamingo P, et al: *Early de novo malignancies after kidney transplantation. Transplant Proc. 2004;36:718-720*
- 3) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C: *Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant. 2004;4:905-913*
- 4) Brunner FP, Landais P, Selwood NH: *Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant. 1995;10:74-80*
- 5) Fahey TJ 3rd, Reeve TS, Delbridge L: *Increasing incidence and changing presentation of thyroid cancer over a 30-year period. Br J Surg. 1995;82:518-520*
- 6) Franceschi S, La Vecchia C: *Thyroid cancer. Cancer Surv. 1994;19-20:393-422*
- 7) Nemes B, Zalatnai A, Podder H, et al: *Papillary microcarcinoma of the thyroid gland in renal transplant patients. Pathol Oncol Res. 2000;6:72-75*
- 8) Korea Central Cancer Registry Working Group: *Korea Cancer Statistics: 1996 Incidence. Seoul. GA: Department of Disease Control and Prevention Services. National Health Insurance Cooperation and Nation Cancer Institute, 2004. Korean cancer Surveillance, 2007:1190*
- 9) Shah JP: *AJCC Cancer Staging Handbook. TNM classification of malignant tumors, 6th ed. In: Greene FL(ed) Springer-Verlag, New York, 2002:77-78*
- 10) Keast D: *Immunosurveillance and cancer. Lancet. 1970;2:710-712*
- 11) Schwartz RS: *Immunoregulation, oncogenic viruses, and malignant lymphomas. Lancet. 1972;1:1266-1269*
- 12) Suzuki T, Takano Y, Yamashita K, Sato K, Kakita A, Okudaira M: *A possible role for Epstein-Barr virus in tumorigenesis after immunosuppression in cases of renal transplantation. J Cancer Res Clin Oncol. 1993;119:627-629*
- 13) Penn I: *Cancers following cyclosporine therapy. Transplantation. 1987;43:32-35*
- 14) Penn I: *Cancer is a complication of severe immunosuppression. Surg Gynecol Obstet. 1986;162:603-610*
- 15) First MR, Peddi VR: *Malignancies complicating organ transplantation. Transplant Proc. 1998;30:2768-2770*
- 16) Nafar M, Einollahi B, Hemati K, Gholi FP, Firouzan A: *Development of malignancy following living donor kidney transplantation. Transplant Proc. 2005;37:3065-3067*
- 17) Wang CX, Liu LS, Chen LZ, et al: *Characteristics of neoplasm occurrence and the therapeutic effect of Sirolimus in South Chinese kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2006;38:3536-3539*
- 18) Pond F, Serpell JW, Webster A: *Thyroid cancer in the renal transplant population: epidemiological study. ANZ J Surg. 2005;75:106-109*
- 19) Samhan M, Al-Mousawi M, Donia F, Fathi T, Nasim J, Nampoory MR: *Malignancy in renal recipients. Transplant Proc. 2005;37:3068-3070*
- 20) Hoshida Y, Aozasa K: *Malignancies in organ transplant recipients. Pathol Int. 2004;52:649-658*