

# 신장이식 환자의 악성종양

메리놀병원 신장내과

공진민

## Malignancy in Renal Transplant Recipients

Jin Min Kong, M.D.

Division of Nephrology, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

With improved management of infectious and cardiovascular complications of renal transplant recipients, prolonged survival with long-term follow up duration, and increasing age of patients, cancer became an increasingly important cause of morbidity and mortality in transplant patients. Literatures indicate three to fivefold incidence of malignancy in solid organ transplant recipients compared with that of general population. Certain types of malignancy, such as skin cancer, Kaposi's sarcoma, lymphoma, cervical, oral and anogenital cancer, hepatocellular and renal cell carcinoma are particularly reported to be high in incidence. Reduction of immunosuppressive medication is the first step to be considered for the management, especially for virus-associated cancer. The inhibitor of mammalian target of rapamycin(mTORi) suppresses the growth and proliferation of tumors in various animal models, cured Kaposi's sarcoma and seems to reduce the incidence of de novo malignancies of renal transplant recipients, and is therefore a valuable option for the management of cancer of these patients without increment of the risk of graft rejection.

**Key Words:** Malignancy, Kidney transplantation, mTOR inhibitor, Cancer screening

**중심 단어:** 신장 이식, 악성 종양, mTOR inhibitor, 암검진

### 서론

신장 이식 후 장기간의 면역억제제 복용은 악성 종양의 위험을 증가시킨다. 효과적인 면역억제제의 사용으로 면역거부반응에 의한 이식신 손실이 감소한 한편, 심혈관계 합병증 및 감염에 대한 예방과 치료 기법이 개선되어 환자의 장기 생존율이 향상되면서 추적 기간이 길어지고 환자의 연령이 증가하였고, 따라서 신장이식 환자에서 악성 종양의 상대적 중요성이 점차 커지고 있다. 신장이식 환자에서 악성 종양은 심혈관계 질환에 이어 두 번째로 많은 사망원인이 되었는데, 가까운 미래에는 암에 의한 사망이 심혈관계 사망보다 더 많아질 것으로 보는 견해도 있다.(1) 본고에서 저자는 신장이식 후 악성종양의 빈도, rapamycin 등 면역억제제의 악성종양에 대한 역

할, 예방 검진 등에 관해 기술하고자 한다.

### 신장이식 후 악성 종양의 빈도

신장이식환자들은 일반인에 비해 3~5배의 암 발생빈도를 보인다.(2-4) 장기 이식 환자에서 높은 빈도로 발병하는 종양으로는 피부암, lymphoma, Kaposi's sarcoma, 자궁경부의 *in situ* carcinoma, 항문생식기암, 신세포암, 구강암, 간암 등이다. 반면에 일반인에 흔한 암들인 폐, 전립선, 대장, 유방암 등의 빈도는 일반인에 비해 크게 증가되어있지 않다. 유방암의 경우 빈도가 오히려 감소한다는 보고도 있다.(5)

Kasiske 등은 1995년부터 2001년까지 이식한 35,000명의 신장이식 환자들의 Medicare 자료를 분석하여 암의 3년 누적 빈도를 보고하였는데, 비흑색종 피부암, Kaposi's sarcoma 및 non-Hodgkin lymphoma는 일반인에 비해 20배, 신세포암은 15배, 흑색종, 백혈병, 간담도, 자궁경부, 외음부 및 질암은 5배, 고환 및 방광암은 3배, 대장, 폐, 전립선, 위, 식도, 췌장, 난소 및 유방암은 2배의 증

책임저자 : 공진민, 부산 중구 대청동 4-12  
메리놀병원 신장내과, 600-730  
Tel: 051-461-2393, Fax: 051-441-6950  
E-mail: drkongj@gmail.com

접수일 : 2009년 9월 22일

가를 보고하였다.

암의 누적 빈도는 추적 기간이 길어질수록 증가하는데, 피부암을 제외한 암의 빈도는 USRDS 자료에 의하면 이식 3년째 3.5%, Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR) 자료의 10년 누적 빈도는 20%, Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA)의 20년 누적 빈도는 30%였다.(6) 국내의 단일기관의 보고에서도 악성종양의 누적빈도는 1990년까지 0.7%, 1995년까지 2.9%, 2000년까지 4.6%, 2005년까지 7%로 추적기간이 길어짐에 따라 점진적으로 증가되는 것을 볼 수 있다.(7)

피부암은 장기 이식 환자들에서 가장 흔한 암으로 알려져 있는데, 이식 후 20년이 경과한 호주 환자에서 82%의 빈도를 보여 이 지역의 강한 태양 광선에의 노출이 병인 중의 하나로 생각되었는데, 온대 기후인 영국에서도 이식 후 20년 경과한 환자에서 61%의 높은 빈도가 보고되어, 피부암의 위험이 특정 지역에만 한정된 것이 아님을 시사하였다. 피부암은 초기의 국내 보고에서는 빈도가 높지 않았으나(8), 최근의 장기간 추적 환자들을 대상으로 한 단일 기관 분석을 보면 평균 추적 9.4년인 신이식 환자에서 누적 빈도 18%로 악성 종양 중 가장 높은 빈도를 보였다고 보고하여, 국내 환자에서도 피부암에 대한 적극적인 관심이 필요한 것으로 보인다.(9)

이식 환자에서 2번째로 많은 악성 종양은 posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)인데 이식 후 암의 12% 정도이며, 소아 이식 환자에서는 가장 흔한 암으로 전체 암의 약 50%를 차지한다.(6)

신장암도 일반인에 비해 빈도가 높으며, 특히 acquired cystic kidney disease(ACKD)가 있는 환자에서 발병 위험이 높다. Schwarz 등은 561명의 신이식 환자에 대한 보고에서, 129명에서 원래의 신장에 ACKD가 있었으며, 전체 환자의 신세포암의 빈도는 4.8%였는데 이 중 ACKD가 없는 환자에서는 0.5%인데 반면 ACKD가 있는 환자에서 19.4%의 높은 신세포암의 빈도를 보고하면서 이식 환자, 특히 ACKD가 있는 환자에서의 적극적이고 정기적인 초음파 검진의 필요성을 제안하였다.(10)

## 병 인

장기간의 면역억제제에 의한 종양 세포에 대한 면역 감시의 약화와 oncovirus의 증식이 주된 기전으로 보인다. Natural killer cell은 종양 세포가 출현했을 때 이를 조기에 제거하는 면역 감시 기능에 관여하는데 면역억제제 복용 시 기능이 억제된다.(1) 또한 면역저하에 의해

증식이 조장되는 oncovirus로는 피부암, 자궁 경부암 및 생식기암과 관련된 human papilloma 바이러스, lymphoma와 관련된 Epstein-Barr 바이러스, Kaposi's sarcoma를 일으키는 human herpes simplex-8 바이러스 등이 있다. 또한 polyoma virus 신증 환자에서 최근 3예의 이식신 신세포암과 1예의 방광암이 보고되어 이 바이러스에 의한 악성종양의 가능성이 주목 받고 있다.(11)

신장 이식 환자는 말기 신부전과 관련되어 생긴 전구 암 병소인 ACKD에 의해 신장암이 잘 발병한다.(104) 그 밖에 유전적 및 햇빛과 같은 환경적 요인도 관여하는 것으로 보이며, 또한 calcineurin 억제제(CNI)나 azathioprine은 면역억제 기전에 의한 것이 아닌 직접적인 발암 작용도 있다.(12)

## 면역억제제와의 관련성

CNI는 유전자 변이, 손상된 DNA의 회복 방해, apoptosis 차단, 그리고 아마도 원격 전이를 용이하게 하는 등의 기전에 의해 악성종양의 발생 및 진행을 조장하는 것으로 보인다. Cyclosporin (CyA) 투여 환자는 다른 면역억제제에 비해 악성종양의 빈도가 높으며(13), 악성종양에 대한 영향은 용량 의존적이어서 높은 용량에서 빈도가 더 높았다.(14) Tacrolimus (TAC)도 CyA과 비슷한 종양 조장 효과가 있는 것으로 생각되고 있는데 메타 분석이나 최근의 저용량의 CNI를 사용한 Symphony 연구를 보면 PTLD 등의 악성종양의 빈도는 CyA와 TAC군 사이에 차이가 없었다.(15,16)

OKT3나 ATG를 유도 혹은 거부반응 치료 목적으로 사용한 경우 PTLD의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 그러나 IL2 수용체 차단제는 악성 종양의 증가와 관련이 없었다.(17)

Azathioprine은 purine nucleotide 합성을 억제하는 약물로 DNA의 repair를 방해하여 악성종양을 발생시키는 것으로 알려져 있으며,(12) 이식 환자에서 특히 편평상피 피부암의 발병과 관련이 있는 것으로 보고되었다.

Mycophenolate mofetil (MMF)는 azathioprine과는 달리 항종양 혹은 종양에 대한 보호 효과가 있는 것으로 보인다. MMF는 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)를 억제하여 임파구의 guanine nucleotide의 de novo 합성을 억제하는데, 일부 고형 장기 암에서 IMPDH의 발현이 현저히 증가되어있어 이들에 대한 MMF의 항암 효과의 가능성을 시사하며, 또한 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에서 leukemia 및 lymphoma에 대한 항종양 효과가 보고되었고, 세포 접합 분자의 생산 감소에 의해 종양 세포의 전이를 억제하는 효과가 있을 가능성도 있다.(1) MMF를 투여 받는 신장이식 환자는 azathioprine 투여 환자에 비해 PTLD의 발병 빈도가

났으며,(17) OPTN/UNOS와 Collaborative Transplant Study 등록 자료를 분석한 보고에 의하면 MMF 투여 환자는 투여하지 않은 환자에 비해 악성종양의 빈도가 유의한 수준은 아니나 낮은 경향을 보였다.(18)

Sirolimus (SRL)는 mammalian target of rapamycin을 억제하는 약으로, 처음에 항암제로 개발되기 시작했으나 항암 효과가 충분하지 못하여 개발이 중단되었고, 이후 면역억제제로 사용되면서 부수적인 항암 효과가 주목 받게 되었다. SRL은 cell cycle의 G1에서 S phase로의 진행을 차단하므로 암세포의 증식을 직접적으로 억제하는 한편, vascular endothelial growth factor(VEGF) 생산을 감소시켜 angiogenesis를 억제하며, 또한 IL-10 생산을 감소시켜 종양 세포의 Jak/STATs 활성도를 감소시킨다.(6)

Rapamune Maintenance Regimen 연구를 보면, 수술 3개월에 CyA를 중지하고 고용량의 SRL을 사용한 군에서, SRL-CyA-PD 지속군에 비해 술 후 5년의 피부암 등의 악성종양의 빈도가 유의하게 낮았고,(19) 2개의 이중 맹검 연구에 포함된 1295명의 환자에서 암의 빈도가 SRL 사용 환자에서 낮았으며,(20) OPTN에 등록된 33,249명의 사체신이식 환자의 자료분석에서 mTORi 단독, mTORi와 CNI 병합, CNI 사용 환자에서 de novo 악성 종양의 빈도가 각각 0.6%, 0.6%, 1.8%로 mTORi 사용 환자에서 유의하게 낮았다.(21) 또한 CONVERT 연구에서는 신 이식 후 6~120개월이 경과한 환자에서 CNI에서 SRL로 전환하였는데, 전환군이 CNI 지속군에 비해 전환 후 2년까지 새로 발생하는 암의 빈도가 낮았다.(22) 그러나 저용량의 CNI와 저용량의 SRL을 비교한 대규모의 무작위 대조 연구(RCT)인 Symphony 연구에서는, CNI군과 SRL군 사이에 암의 발생 빈도의 차이가 없어 저용량의 면역억제제를 사용하는 최근의 치료 경향에서는 SRL의 암 억제 효과가 미미할 수 있음을 시사하였다.(16)

Kaposi's sarcoma가 발병한 이식 환자에서 면역억제제를 SRL로 전환했을 때 48명의 환자 중 41명에서 종괴의 소실 또는 감소를 볼 수 있었으며, 종양의 조직에서 SRL의 표적이 되는 VEGF, Flk-1/KDR, phosphorylated Akt와 p70S6 kinase 등이 증가되어있어 종양의 소실이 CNI의 중단에 의해서가 아니라 SRL의 직접적인 효과에 의한다는 것을 시사하였다.(23) 또한 Temisirolimus은 신세포암의 치료제로 최근 미국식약청의 승인을 받았다.(24)

이상의 보고들을 볼 때 mTORi는 악성 종양, 특히 Kaposi's sarcoma, 피부암, 신세포암, PTLD 등의 발병 및 진행을 억제하는 항종양 효과가 있는 것으로 보여 많은 임상 의사들이 이식 후 암이 진단된 환자에서, 위에 기술한 암뿐만 아니라 기타 암의 경우에도, CNI를 mTORi로 전환하는

치료를 하고 있다. 그러나 mTORi의 암 발병 혹은 진행 억제 효과를 end point로 하는 전향적 RCT 결과는 현재까지 없으므로, 이들 효과에 대한 직접적인 증거는 Kaposi's sarcoma를 제외하고는 부족하며, 따라서 mTORi 전환 시 기대되는 이익과 손해를 잘 고려하여야 할 것이다. mTORi 전환 시 단백뇨가 증가할 수 있고 GFR이 40ml/min 이하인 경우 예후가 나쁠 가능성이 있으며, (22) 또한 상처 회복을 지연시킬 수 있으므로 종양제거 수술을 하는 경우 수술 후 일정기간이 경과한 뒤에 mTORi를 시작하는 것이 좋을 것으로 보인다. 또한 MMF와 mTORi를 같이 사용하는 경우 부가적인 항종식 효과가 기대되므로(25) 이들 약제의 병합 사용이 좋은 선택이 될 수 있다.

## 암 검진

정기적인 검진은 암의 조기발견과 효과적인 치료를 위한 유용한 수단이다. 일반인을 대상으로 한 조기 검진 중 RCT에 의해 검진의 유익성이 증명된 것으로 대장암과 유방암이 있으며, 자궁경부암도 후향 관찰 보고를 근거로 하여 검진이 유익한 것으로 생각되고 있다.(26,27) 그러나 일반인에서 그 밖의 암에 대한 검진의 효과는 증명되지 않았는데, 가령 전립선암에 대한 RCT에서는 정기 검진이 조기 암의 발견을 증가시키기는 했으나 환자의 수명 등 건강상의 이익이 없어, 현재 전립선암의 정기 검진은 권장되고 있지 않다.(28)

암 검진은 유익한 면만 있는 것이 아니라 부작용도 있는데, 예를 들면 경비, 위 양성 결과, 그리고 환자의 여명 동안 건강상의 문제를 일으키지 않는 조기 암의 불필요한 진단 등이다. 가령 정기 검진에 의해 발견된 침습성 유방암의 약 1/3은 환자의 여명 동안 발견되지 않고 지날 수 있었던 것으로 검진 진단으로 인해 불필요한 치료 및 정신적 스트레스를 받게 되는 경우이다.(4)

장기 이식 환자를 대상으로 조기 검진의 효과 여부를 보는 RCT 혹은 양질의 관찰 보고가 현재까지 없으므로 일부 암의 경우 일반인의 검진 프로그램을 이식 환자에 동일하게 적용하고 있다. 그러나 이식 환자는 일반인과 비교하여 검진의 효과에 영향을 줄 수 있는 차이점들이 있어 일반인의 연구 결과를 이식 환자에 같이 적용하는 것에는 논란이 있다. 가령 이식 환자들에서 암 발생 빈도가 높은 점은 검진의 효과를 증대시키는 요소이나 반면에 심혈관 질환이나 감염에 의한 사망으로 잔여 수명이 상대적으로 짧은 점은 검진의 이익을 감소시키는 요소이다. 말기신부전 환자는 유방 석회화가 잘 일어나고 또한 CyA를 복용하는 환자에서 유방의 양성 선종이 잘 생기므로 mammography

**Table 1.** Guidelines for cancer screening in the general population recommended by the National Cancer Information Center, Korea, and U.S. and European guidelines for transplant population

	Screening program for 5 major cancers, by the National Cancer Information Center, Korea(29)	U.S. and European guidelines for transplant patients(30,31)
Stomach	Biennial barium radiography or gastroscopy for individuals older than 40 years	None
Liver	Abdominal USG and AFP every 6 months for those with liver cirrhosis, HBsAg(+) or anti-HCV(+)	No firm recommendation, but abdominal USG and AFP every 6 months in high risk recipients
Colon	Annual FOBT for individuals older than 50 years, If FOBT(+), then barium enema or colonoscopy	Annual FOBT and/or 5-yearly flexible sigmoidoscopy for those older than 50 years
Breast	Monthly self-exam for women older than 30 years, biennial mammography + exam by physician for women older than 40 years	Annual or biennial mammography for women older than 50 years
Cervix	Biennial cytological screening for women older than 30 years	Annual cytological screening and pelvic exam once sexually active
Prostate		Annual DRE and PSA measurement in men older than 50 years
Skin		Monthly self-skin exam, total body skin exam every 6~12 months by expert physician or dermatologist
Renal tract		No firm recommendation, some suggested regular USG of the native kidneys

Abbreviations: USG, ultrasonography; AFP, alpha-feto protein; FOBT, fecal occult blood test; DRE, digital rectal examination; PSA, prostate specific antigen.

후 불필요한 생검을 하게 되는 경우가 많다. 또 Free prostate specific antigen (PSA)은 신장으로 배설되기 때문에 이식된 기능 저하 환자에서 높게 측정이 되어 전립선 암 검진 시 PSA의 해석에 혼란을 줄 수 있다.(4)

Table 1은 국가암정보센터의 5대암 검진 프로그램과(29) 미국과 유럽에서 출판된 장기 이식 환자의 암 검진 권고안을 보여주고 있는데(30,31) 양자 간에는 다소 차이가 있다. 위암은 서구에서 흔하지 않기 때문에 서구의 이식 환자 검진 권고에서 빠져있으나 한국과 일본 등 동아시아에서는 일반인과 마찬가지로 이식 환자에서도 빈도가 높으므로(9,32,33) 국가암정보센터에서 권하는 대로 검진을 하는 것이 필요하다. 간암, 대장암, 유방암도 국가암정보센터의 권고에 따르면 될 것으로 보이며, 자궁 경부암의 경우 이식 환자에서 일반인에 비해 빈도가 매우 높으므로 5대암 검진 프로그램보다 더 적극적인 미국, 유럽의 권고안을 따르는 것이 좋을 것으로 생각된다. 전립선암, 피부암, 신장암은 국내뿐 아니라 서구에서도 일반인에 대한 검진은 권고되지 않으나 이식 환자에 대한 권고 항목에는 포함되어 있는데, 특히 이식 환자에서 빈도가 높은 피부암과 신장암에 대한 적극적인 검진이 필요한 것으로 보인다.

## 결론

신장이식환자의 장기 생존율이 향상되고 연령이 증가하

면서 악성 종양의 누적 빈도가 높아졌고, 또한 심혈관계 질환 및 감염에 의한 사망이 줄면서 악성 종양의 상대적 중요성이 점차 증가하고 있다. 이식 의료인은 면역 과다 혹은 저하가 되지 않는 적절한 양의 면역억제제의 사용, 정기 검진, 그리고 암이 발병한 환자에서 mTORi 등을 활용하는 적절한 치료를 하여 이식 환자들의 암에 의한 이환 및 사망을 줄이는데 관심을 가져야 할 것으로 보인다.

## REFERENCES

- 1) Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80(2S):S254-64.
- 2) Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-31.
- 3) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.
- 4) Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2185-91.
- 5) Stewart T, Tsai SC, Grayson H, Henderson R, Opelz G. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 1995;346:796-8.
- 6) Vasudev B, Hariharan S. Cancer after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:523-8.
- 7) Kim JY, Kim SH, Kim YS, Choi BS, Kim JC, Park SC,

- et al. Report of 1,500 kidney transplants at the Catholic University of Korea. *J Korean Soc Transplant* 2006;20:172-80.
- 8) Bok HJ, Kim BS, Park JH, Yang CW, Kim YS, Kim SY, et al. Clinical study of malignancies after allograft renal transplantation. *Korean J Nephrol* 2000;19:347-52.
- 9) Kim MS, Chang HK, Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, Kim SI, et al. Chronologically different incidence of post-transplant malignancy in renal transplant recipients; 25 years experience in Korean single center. *Transplantation* 2008;86(2S):698.
- 10) Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:750-6.
- 11) Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation* 2009;87:621-30.
- 12) Swann PF, Waters TR, Moulton DC, Xu YZ, Zheng Q, Edwards M, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science* 1996;273:1109-11.
- 13) Jensen P, Hansen S, Möller B, Leivestad T, Pfeiffer P, Fauchald P. Are renal transplant recipients on CsA-based immunosuppressive regimens more likely to develop skin cancer than those on azathioprine and prednisolone? *Transplant Proc* 1999;31:1120.
- 14) Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanche G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623-8.
- 15) Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
- 16) Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1876-85.
- 17) Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003;76:1289-93.
- 18) Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005;5:2954-60.
- 19) Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581-9.
- 20) Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004;18:446-9.
- 21) Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;80:883-9.
- 22) Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233-42.
- 23) Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
- 24) Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009;87(8S):S19-22.
- 25) Stracke S, Ramudo L, Keller F, Henne-Bruns D, Mayer JM. Antiproliferative and overadditive effects of everolimus and mycophenolate mofetil in pancreas and lung cancer cells *in vitro*. *Transplant Proc* 2006;38:766-70.
- 26) Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 1998;317:559-65.
- 27) Tabàr L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grönroft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1:829-32.
- 28) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:915-6.
- 29) National Cancer Information Center (NCIC). National Cancer Screening Program [Internet]. Goyang City: NCI; 2007. Available from: [http://www.cancer.go.kr/cms/checkup/mdical\\_examintion/index.html](http://www.cancer.go.kr/cms/checkup/mdical_examintion/index.html)
- 30) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(S4):31-6.
- 31) Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(S15):S1-86.
- 32) Ro H, Kim SM, Kim KW, Hwang YH, Yang JS, Oh KH, et al. Malignancy after Kidney Transplantation. *J Korean Soc Transplant*. 2006;20:187-92.
- 33) Nojima M, Higuchi Y, Ueda Y, Yamamoto S, Shima H, Ihara H, et al. Malignancy after kidney transplantation in Japan. *Transplantation* 2008;86(2S):698.