

腎臟移植後發生之惡性腫瘤

林麗玫¹ 黃尚志^{1,2} 陳鴻鈞^{1,2}

¹高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

²高雄醫學大學醫學院 腎臟照護學系內科學

摘要

腎臟移植可以改善透析病患的生活品質及提高存活率，但是因病患本身疾病的因素、環境及免疫抑制劑等種種因子的影響下，術後罹患癌症的機率逐漸增加，反而影響了術後病人本身及其移植腎的存活率。本文分析及討論腎移植後發生癌症的來源、種類及危險因子，比較國內外的流行病學資料，並提出手術前後針對腫瘤篩檢應該注意的事項，希望對於腎移植病患的照顧有更深一層的了解，以求早期診斷，早期治療。

關鍵詞：腎臟移植 (Kidney transplantation)
癌症 (Malignancy)
危險因素 (Risk factor)
篩檢 (Screening)

前言

腎臟移植對於尿毒症患者來說，是脫離透析治療的唯一途徑。透過腎臟移植，透析患者的生活品質不但可以獲得改善，還可以進一步提高病人的存活率。在1970年代器官移植發展初期，臨床醫師面對的挑戰主要是急性排斥及嚴重感染等問題，移植後的惡性腫瘤在當時來說反而是次要的。現在隨著移植手術的進步、捐贈者及受贈者年齡的增加以及更有效免疫抑制劑的使用，短期內移植後的存活率是改善了；但是，術後發生的惡性腫瘤反而成爲病人及醫師所要面對的長期挑戰¹。

流行病學

腎臟移植爲尿毒症病患帶來新的人生，也爲他們帶來更多的問題。術後併發症、急性排斥、感染以及癌症是他們所要面對的種種難關。腎移植患者跟一般大眾比較起來，有3-5成的機率得到癌症²。腎移植後惡性腫瘤的累積盛行率(Cumulative prevalence)會隨著追蹤的時間而增加²。預計再過10年以後，腎移植病人得到癌症的危險性將會比一般民眾高上13.8倍³。如果和血液透析的病人相比較，國外有研究報告發現，腎移植病人罹患癌症的機率是血液透析病患的10倍^{1,4}。在未來20年內，癌症有機會

超越心血管疾病，成為移植後最主要的死亡原因⁵。另一方面，腎移植後發生惡性腫瘤的死亡率也是相當高。有研究報告指出，沒有癌症的腎移植病患，10年存活率為93%，但是有腫瘤併發症的病人，10年存活率只有53%⁶。有鑒於此，照顧腎臟移植病患的醫師們有必要對好發於這些病人的腫瘤有進一步的了解。手術前的詳細篩檢及手術後的定期檢查，除了可以過濾及篩選出適合的接受者(recipient)，同時也保護得來不易的腎臟，延長其使用壽命。更重要的是，病人在接受術前諮詢時，應該要充分被告知移植後所要面對的種種風險，包括癌症。這是為了提高病人的自我認知及照顧。

腫瘤種類

腎移植病人因長期服用免疫抑制劑，他們的體質和一般社會大眾不同，所好發的腫瘤種類也不一樣。腎移植後所發生的腫瘤種類，可以根據其來源分為三種，分別為：1. 腎移植患者本身原發性(De novo)腫瘤，2. 腎移植患者本身復發(Recurrent)的腫瘤，3. 從捐贈者轉移來(Transmission)的腫瘤⁷。有鑒於腫瘤來源及種類的多元性，術後定期及篩檢有其必要性。

一、腎移植患者本身原發性(De novo)腫瘤

原發性(de novo)腫瘤是腎移植病人常要面對的術後腫瘤。常見原發性(de novo)腫瘤包括皮膚癌、淋巴癌、移植後淋巴增生疾病(Post-transplantation lymphoproliferative disease, PTLD)及泌尿生殖道癌等等。好發腫瘤的危險因子、包括高齡、抽煙、濫用止痛藥、白種人、家族有癌症病史、長時間的透析治療及長時間接觸免疫抑制劑等⁸(表一)。此外腫瘤種類也會隨著地域的不同及種族的多元而呈現不一樣的好發性。

(一) 種族與地域性

在不同的國家及族群，因地理因素及人種因素的差異，好發腫瘤種類也不一樣。在歐美發表的統計報告發現，腎移植後的癌症以皮膚癌佔大多數⁹，其中又以非黑色素(Non-melanoma)皮膚癌佔最多。淋巴癌、非黑

色素(Non-melanoma)皮膚癌及稀有腫瘤如卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)在這些病人的發生率高達20倍之多⁹。如果和一般民眾比較，上皮細胞癌在腎移植病患的發生率是一般民眾的25倍¹⁰。澳洲就曾被報導過有全球最高的皮膚癌罹患率¹¹。長期使用免疫抑制劑和過度暴露於紫外線，是皮膚癌在這些族群好發的原因。除了這些原因之外，免疫抑制劑所造成的影響也不可輕忽。澳洲有研究發現，皮膚癌的累積發生率(Cummulative incidence)跟免疫抑制劑使用的時間有關。它的累積發生率(Cummulative incidence)會從移植後第一年的7%，增加至第11年的45%，以及第20年的70%¹²。

除了皮膚癌之外，澳洲的統計資料發現，一些由病毒感染所引起的癌症，以子宮頸原位癌、外陰陰道癌(Vulvovaginal cancer)及移植後淋巴增生疾病(Post-transplantation lymphoproliferative disease)佔大多數¹³。以臟器器官腫瘤(solid organ tumor)來說，大腸直腸癌及肺癌的好發率，比一般民眾要高2至3倍¹³。腎移植病患得到腎臟癌症的機會是正常人的7倍之多¹³。根據2011年Engels等人在JAMA發表的美國統計資料也發現，腎移植病患罹患腎臟癌的風險是有越來越高的趨勢，而且這個風險的分佈是呈現雙高峰(bimodal)的型態，既在移植後的第一年及移植後的第四至十五年達最高峰⁹。有趣的是，同樣的資料也告訴我們，雖然非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)是美國接受任何器官移植的病患最好發的癌症，但是，腎移植病患得到非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)的危險性跟其他器官移植者比較起來

表一：腎臟移植後發生惡性腫瘤的危險因素

危險因素
● 種族
● 年齡
● 抽煙
● 基因因素
● 曾使用止痛劑
● 病毒感染
● 免疫抑制劑
● 曾接受含有細胞毒性藥物如 Cyclophosphamide 的治療

相對上反而是最低的⁹。

然而，在東方國家腎移植後所發生腫瘤種類，跟西方國家所報導的個案顯然有很大的差別。日本的報導顯示，胃癌及腎臟癌是移植後最常見的癌症¹⁴。對於華人方面的統計，移行性上皮細胞癌(Transitional Cell Carcinoma, TCC)似乎有越來越多的跡象¹⁵⁻¹⁷。由此可見，各地域及種族的差異，術後癌症發生的種類有很大的不同。

(二) 免疫抑制劑

腎移植病患在術後必須長期服用免疫抑制劑，以避免器官排斥。免疫抑制劑是任何器官移植後發生短期或長期惡性腫瘤的危險因子。免疫抑制劑會增加移植術後惡性腫瘤發生之假說，可以透過觀察這些藥物使用在非移植病人身上，如風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis)、紅斑性狼瘡(SLE)及皮膚炎(dermatomyositis)等病人，是否也同樣會發生腫瘤的現象來加以佐證。風濕免疫的醫學期刊有研究報導指出，一些免疫疾病的病患，在使用了免疫抑制劑如Methotrexate, Cyclosporine或Azathioprine之後，發現基底細胞癌(Basal Cell Carcinoma, BCC)，非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)，卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及移植後淋巴增生疾病(PTLD)在這些病人族群裡有增加的現象^{18,19,20}。免疫抑制劑在移植後惡性腫瘤的角色，早期就有一些臨床研究發現，降低免疫抑制劑的劑量，可以讓腫瘤縮小之相關性²¹。長期使用免疫抑制劑，會抑制免疫系統中T-細胞的活性，降低人類對病毒之抵抗力，後續引發許多和病毒相關的癌症，如淋巴癌、子宮頸癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及肝膽癌²²。

目前常用的免疫抑制劑有Calcineurin Inhibitor, Mycophenolate mofetil, mTOR inhibitor及類固醇。Calcineurin Inhibitors包括Cyclosporine及Tacrolimus，很廣泛地被使用，但是有越來越多報導證實它們具有致癌性²³。1999年Hojo等人在Nature期刊提出Cyclosporin的致癌性：在in vitro實驗發現，Cyclosporin會誘發非侵略性細胞的侵略活性，這被稱為細胞自發機制(Cell autonomous mechanism)²³。Tacrolimus在一些初

期的臨床實驗發現可以透過誘發TGF- β 的作用促進腫瘤的擴散²⁴。Cyclosporin及Tacrolimus常常被互相比較。到底Tacrolimus是否比Cyclosporine來得安全，目前的統計資料還有爭議⁵。

移植後為了避免急性排斥，病人會接受好幾種不同作用機轉的免疫抑制劑治療。使用的藥物越多，病人所要承受的藥物副作用也會增加，這當中包括致癌的風險。有報告顯示，惡性腫瘤好發於使用三合一治療處方的病人，其中以含有Cyclosporin, Azathioprine及Corticosteroid的處方為大多數²⁵。跟據美國聯合器官分配網絡(United Network for Organ Sharing; UNOS)的資料，腎臟移植術後惡性腫瘤的發生機率，在曾使用單株抗體(monoclonal antibodies), Tacrolimus及Mycophenolate mofetil的病人特別的高²⁶。接受這種處方的病人，整體罹患任何癌症的機率跟一般民眾比較起來會高出5.11個因子，其中罹患移植後淋巴增生疾病(PTLD)的風險更是高於27.2個因子²⁶。

新一代的免疫抑制劑mTOR inhibitor如Rapamycin在腫瘤致病機轉上被發現反而具有保護作用。Rapamycin是經由一種復活島土壤中的細菌Streptomyces hygroscopicus所分離出的物質。In vitro及in vivo研究實驗發現Rapamycin具抑制分化中細胞的增生、增加腫瘤細胞的凋亡(apoptosis)及拮抗腫瘤細胞的增長及血管新生(angiogenesis)^{27,28}。Stallone等人在2005年新英格蘭期刊(NEJM)發表的論文發現，Rapamycin可以用在發生卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)的腎移植病人，讓其肉瘤縮小甚至消失²⁹。隨著時代的進步，各種免疫抑制劑的優缺點也逐漸明朗化，希望未來在用藥上可以做到“以最低的傷害達到最高治療效果”。

(三) 病毒感染

腎移植患者因長時間服用免疫抑制劑，其免疫力被減弱，對外來的細菌病毒沒有抵抗力。除了伺機性感染之外，有些病毒感染和移植後特定腫瘤的發生有關²⁵(表二)。Epstein-Barr virus跟淋巴癌有關；Human herpes virus 8(HHV 8)常跟卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)有關²⁵。Cathomas等人有報導過18位腎移植病患在移

表二：病毒感染與腎移植後好發的相關腫瘤²⁵

病毒	癌症
Epstein-Barr Virus	淋巴瘤
Human Herpes Virus 8	卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、淋巴瘤
Human Papillomavirus(HPV)	子宮頸癌、外陰陰道癌、陰莖癌
HPV 58	鮑恩氏病 (Bowen disease)
HPV 8,19	非黑色素皮膚癌 (Non-melanoma skin cancer)
HPV 16,20	皮膚及扁桃腺腫瘤
B 肝及 C 肝病毒	肝癌

植後發生卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 的病例，其中大部分病患都曾在前導 (Induction) 治療時接受單株或多株抗體，或是在發生類固醇抗性排斥 (Steroid resistance rejection) 時接受單株或多株抗體當作救援治療³⁰。Human papillomavirus 常和皮膚癌、口腔鼻咽癌及生殖器官相關癌症有關³¹。Polyoma virus 是雙股螺旋體 DNA 的病毒。最近的研究發現，它和移植後的急性腎間質腎炎 (Acute interstitial nephritis) 有相關性³²。另外有研究發現，Polyoma virus 可透過中間 T-抗原 (Middle T-antigen) 造成細胞的反轉換 (Transformation)，導致細胞具有致癌性 (tumorigenic)^{33,34}。B 型肝炎及 C 型肝炎病毒在術後肝癌的發生也扮演重要的角色。除了台灣地區，B 型肝炎及 C 型肝炎在東南亞地區也是屬於高盛行率，因此在該地區，移植術後發生肝癌的機率很高³⁵。針對 B 型肝炎及 C 型肝炎的腎移植病人，術後定期追蹤肝膽超音波及腫瘤標記是必要的。

(四) 基因因素

基因和腫瘤的好發有息息相關。這一點在腎移植病患很常見。一些罕見疾病如馮希伯-林島氏症 (Von Hippel-Lindau disease)，病患在腎臟移植後有很高的機率發生腎臟的惡性腫瘤³⁶。這種疾病主要的致病原因為人類第3染色體上的 VHL 抑癌基因發生突變所致³⁷。在性聯隱性遺傳疾病如 Wiskott-Aldrich syndrome (X 染色體上的 WAS 基因突變) 或 Denys-Drash syndrome (WT1 基因突變) 的病患，其移植後腫瘤發生率也是相當高的^{38,39}。淋巴瘤及威爾姆氏腫瘤

(Wilm's tumor) 在這些病患都很常見^{38,39}。

基因因素的影響可能是全面性。手術前有罹患腫瘤的病史再加上基因的影響，這兩個條件會大大增加腎臟移植病人術後發生腫瘤的機會。Danpanich 等人發現，病人如果術前患有侵略性的腫瘤，術後會比原本沒有腫瘤的病患具有雙倍的機會得到癌症⁴⁰。基因影響及術後腫瘤的好發，可以從移植後病患常常合併一至兩種以上的腫瘤可見。Gomez 等人曾報導過移植後病人同時發生四種腫瘤的情況⁴¹。

二、腎移植患者本身復發 (Recurrent) 的腫瘤

大部份的腎臟移植指引 (guideline) 建議，患有腫瘤但已完治的病患，應該事先觀察 2-5 年再接受移植⁴²。在一項涵蓋 1297 位曾經存有腫瘤 (preexisting tumor) 腎移植病患之回顧性研究 (Retrospective analysis) 發現，腎臟移植後整體的腫瘤復發率是 21%；這其中有 54% 的復發是在移植後前兩年內發生；33% 發生在移植後 2 到 5 年；13% 發生在大於五年⁴³。最常見的復發腫瘤分別為有症狀的腎臟腫瘤 (Renal cell carcinomas)、肉瘤 (sarcomas)、黑色素細胞皮膚癌 (melanocytic skin cancers)、膀胱癌 (bladder cancers) 和多發性骨髓癌 (multiple myeloma)^{42,44} (表三)。移植前對於存有以上的腫瘤，為期五年或以上的觀察期是必要的。多發性骨髓癌 (multiple myeloma) 因高侵略性，目前是不建議進行移植⁴⁵。至於其他比較低危險性的腫瘤，如淋巴瘤、攝護腺癌及大腸直腸癌 (屬 Dukes A 期或 B1 期) 的觀察期則建議兩年⁴⁵。不需要

表三：腎移植後腫瘤復發機率 (Recurrence rate)⁴²

腫 瘤 復 發 的 機 率		
低 (0%-10%)	中 (11%-25%)	高 (>26%)
偶然發現的腎臟腫瘤	子宮體腫瘤	膀胱癌
淋巴瘤	威爾姆氏腫瘤 (Wilm's tumor)	肉瘤 (Sarcoma)
睪丸癌	大腸癌	黑色素及非黑色素皮膚癌 (melanoma and non-melanoma)
子宮頸癌	攝護腺癌	腎臟腫瘤
甲狀腺腫瘤	乳癌	骨髓腫瘤 (Myeloma)

觀察期的腫瘤包括偶然發現的腎臟惡性腫瘤 (Incidentally discovered renal cell carcinoma)，任何一種原位癌 (in situ carcinoma) 及皮膚基底細胞癌⁴⁵。

澳洲和紐西蘭透析及移植資料庫 (ANZDATA) 的分析就有不一樣的結果。他們的腫瘤復發率比美國所發表的資料來的低。11894位腎移植病患追蹤30年後，發現整體的腫瘤復發率只有5%²⁷。另外，他們也發現，如果在透析前90天就診斷出有癌症，和在透析後90天才診斷出有癌症的患者比較，後者有比較差的預後⁴⁶。會有這麼大的差別，可能和樣品的選擇偏差 (selection bias)、腫瘤診斷上的稽核偏差 (ascertainment bias) 及未經調整的殘餘干擾因素 (residual confounder) 所引起²⁷。有鑑於此，未來國內可以有大型的研究，致力於改善以上的偏差，建立國人自己的標準指引。

三、從捐贈者轉移來 (Transmission) 的腫瘤

從捐贈者身上轉移的腫瘤案例很少見，但它也是用來鑑別診斷術後發生腫瘤的原因之一。跟據美國聯合器官分配網絡 (United Network for Organ Sharing; UNOS) 的資料庫，在所有108062例的移植病人中，只有15種腫瘤是和捐贈者有關，既腫瘤在捐贈者進行移植前就已存在⁴⁷；6種腫瘤則是從捐贈者之血源性 (hematogenous) 或淋巴球性 (lymphoid) 轉移過來。有被報導過的包括支氣管惡性腫瘤、乳癌及惡性黑色素細胞癌^{48,49}。有些病人在免疫抑制劑減量後，源自捐贈者 (donor-derived) 的腫瘤會在不必治療的情況下消失。大多數的病人還是需要合併手術、化

療及放射線治療。任何有腫瘤病史的器官捐贈者應該避免捐贈其器官。

有鑒於器官捐贈的稀有性及漫長的等候名單，現在患有屬於很少會轉移之中樞神經系統腫瘤、腫瘤已完治的病人或是患有原位細胞癌的病患，還是可以考慮接受其器官的移植⁴³。但是移植後接受者 (Recipient) 是否會有轉移腫瘤發生的機率，目前尚未有大型的研究來證實其相關性。

存活與預後

術後惡性腫瘤的發生，會影響病人本身及其移植腎的存活率。在澳洲及紐西蘭的族群中，所有腫瘤的5年預測存活率 (the estimated unadjusted 5-year survival of all cancer) 是低於10%。多項研究報告發現，術後發生腫瘤的種類和病人的存活率有特別的關係。澳洲的研究發現，被診斷出移植後淋巴增生疾病 (PTLD) 的病人，一年的存活率只有50%⁵⁰。移植後如果又發生特定器官腫瘤如乳癌及大腸直腸癌的病人，其相對存活率 (Relative survival) 分別為70%及55%，但隨著年齡的增加相對存活率也跟著下降⁵⁵。美國 The Israel Penn International Transplant Tumor Registry 發表的報告顯示：移植後發生早期 (Early) 及晚期 (Advanced) 大腸直腸癌的病人，5年存活率 (5-year unadjusted survival) 明顯下降；術後患有早期 (Early) 大腸直腸癌的整體5年存活率為74%，較一般族群的90%為低；至於晚期 (Advanced) 大腸直腸癌，5年存活率為20%，較同年齡同性別的一般族群 (age and sex-matched) 65%低⁵¹。同樣的，移植後發生

原發侵入性惡性乳癌的婦女預後也比一般族群來的差。以第三期乳癌來說，5年存活率只有28%，一般族群為66%。⁵²。台灣方面，針對腎臟移植術後發生惡性腫瘤病患的預後及存活目前尚未有大型的研究報告。

台灣常見的腎移植後腫瘤

根據台北榮總針對健保資料庫的分析，在台灣的腎移植病人當中，泌尿上皮細胞癌(Urothelial Carcinoma)是最常見的，其次是肝癌、大腸直腸癌及乳癌⁵³。同樣的分析也指出，移行性上皮細胞癌(TCC)在腎臟移植後第一年的病人最常見，隨著追蹤時間增加，危險性不升反降，且在性別上並沒有多大的差異性⁵³。這和台灣一般民眾最常見腫瘤如大腸直腸癌，肝癌及肺癌的種類完全不同⁵⁴。

移行性上皮細胞癌(TCC)在腎移植後的病患有相當高的盛行率。多種因素影響其致病機轉。Ou JH等人發現在南台灣1910位長期血液透析的病患中，其移行性上皮細胞癌(TCC)的發生率是0.89%⁵⁵；Chang CH等人則針對北台灣1537位長期血液透析的病患發現移行性上皮細胞癌(TCC)的標準化發生率比(Standardized incidence ratios, SIR)為48.2 (95% CI 32.8-70.9)，比一般民眾高⁵⁶。長期血液透析被認為是移行性上皮細胞癌(TCC)危險因子之一。多數腎移植病患是接受血液透析的患者，本身潛在的危險因素加上術後免疫抑制劑的使用，增加了他們術後罹患移行性上皮細胞癌(TCC)的機會。

台灣民眾愛服用來路不明的中草藥及止痛藥。中草藥會造成馬兜鈴酸腎病變(Aristolochic acid Nephropathy)，而且被認為會造成泌尿上皮細胞癌(Urothelial Carcinoma)⁵⁷。南台灣尤其以嘉義布袋、義竹及臺南學甲、北門等四個濱海鄉鎮曾經是烏腳病的流行地區。Chiou HY等人提出，長期飲用地下水導致砷(Arsenic)中毒和泌尿上皮細胞癌(TCC)的發生有關⁵⁸。從以上分析發現，泌尿上皮細胞癌(TCC)在台灣腎移植病患最常見，和尿毒症，藥物濫用以及飲用地下水導致慢性砷中毒等等的原因有關。因此，對於有血尿、慢性反覆泌尿道感染及有以上危

險因子的病人應提高警覺。

肝炎病毒在術後引起癌症的角色也不可忽略。台灣是B、C型肝炎高盛行的地區，因此肝癌是台灣一般民眾及腎移植患者常見的腫瘤⁵⁹。台北榮總針對健保資料庫的分析發現，腎臟移植後發生肝癌的標準化發生率比(Standardized incidence ratios, SIR)為5.07 (95% CI 3.89-6.42)，比一般民眾高⁵³。有文獻指出，B型肝炎帶原者在腎臟移植後比較容易發生肝癌、肝腎衰竭甚至死亡⁶⁰。大部份的肝癌好發於有肝硬化的病人，而且肝硬化也是這些病人發生死亡的高危險因子^{61,62}。B、C型肝炎帶原雖然不是接受腎臟移植的禁忌，但在病人接受移植前，應該被充份告知術後有較高的機率發生嚴重的併發症。

境外移植

因為捐贈器官的短缺及漫長的等候名單，很多國人在經濟能力許可的情況下到對岸進行腎臟移植。針對境外移植個案術後發生癌症的情況，台大Tsai MK等人於2011年發表在Kidney International的論文發現，境外移植病患的5年及10年癌症發生率(Cancer incidence rate)都比境內移植高：境外移植病患的5年癌症發生率(Cancer incidence rate)為15.5%，國內移植只有2.8%；10年癌症發生率(Cancer incidence rate)在境外移植病患是21.5%，國內移植只佔6.8%⁶³。癌症種類以泌尿上皮腫瘤(Urothelial carcinoma)佔大多數，其次是肝癌⁶³。來路不明的器官、缺乏術前充分的篩檢及明確的用藥資料，加上病患普遍上年齡都比較大，這些都是造成境外移植個案術後有較高的癌症發生率之原因。由此可見，照顧這一類的病人要有更高的警覺心及更積極的篩檢追蹤。在接受諮詢時，有意願到境外接受腎臟移植者應該詳細被告知境外移植的風險。

術前腫瘤篩檢

有鑒於移植術後惡性腫瘤的高發生率，當一個病人在決定要登記接受腎臟移植時，常規的檢查就要開始進行⁴²(表四)。隨著年齡的增加及等候時間越長，在這等待的過程裡面不是沒

表四：腎移植病患 (Recipient) 術前腫瘤篩檢⁴²

處置	檢查
病史詢問	● 詢問有關腫瘤病史及相關的症狀
理學檢查	● 明顯可觸摸的淋巴節 ● 肝脾腫大 ● 年長者要做肛門指檢
抽血檢查	● 血液及生化值檢查
胸部 X 光	● 找尋影像學腫瘤的證據
腹部超音波	● 檢查是否有固體 (solid) 或囊狀 (cystic) 疑似腫瘤影像
腫瘤指標	● PSA, CEA
其他如糞便潛血、大腸鏡檢、乳房攝影、乳房超音波等	● 根據年齡及性別安排相關檢查

表五：腎移植後建議的例行追蹤及檢查項目⁶³

腫瘤部位	檢查
乳房	➢ >50 歲的婦女，建議年度或一年兩次的乳房攝影。 ➢ 40-49 歲的婦女可接受或不接受以上檢查。目前沒有足夠的證據證明其有效性。
大腸直腸	➢ >50 歲的族群，建議年度大便潛血檢查及 5 年一次大腸鏡檢。
子宮頸	➢ 有性經驗者建議年度子宮頸抹片檢查及骨盆腔檢查。
攝護腺	➢ >50 歲的男性，建議年度肛門指檢及抽血 PSA 檢查。
肝臟	➢ 高危險群建議每 6 個月肝臟超音波及抽血 α FP 檢查。
皮膚	➢ 建議病患每月自行檢查身上的皮膚及每 6-12 月接受皮膚科醫師檢查。
腎臟	➢ 建議定期腎臟超音波檢查其原有的腎臟。

有可能發生惡性腫瘤。要確保在移植的時候，受贈者沒有遺漏篩檢出可能存在的腫瘤。

接受移植後，這些病人應該接受更密切的追蹤及觀察⁶⁴(表五)。每次回診時醫師要仔細做身體檢查，看是否有移植後淋巴增生疾病 (PTLD) 或皮膚癌的跡象。年度的糞便潛血檢查是必要的，因為大腸癌在腎移植的患者很常發生。男女病患的檢查明顯不同的是，對於女性病患，應每年接受婦科的檢查，以排除女性生殖系統之腫瘤；50 歲以上的男性病患應接受年度肛門指檢及 PSA 抽血檢查，以排除攝護腺腫瘤⁶⁴。對於病人原有的腎臟也不能輕視：建議腎臟移植後病患要定期接受腎臟超音波篩檢。原有腎臟之多囊性的病變可能就是癌症前兆。對於有止痛劑腎病變 (Analgesic nephropathy) 患者，更有必要定期接受泌尿系統的檢查及追蹤其血尿^{8,64}。

結論

因為高發生率及預後差，早期診斷和治療腎移植後發生的惡性腫瘤是必要的。大部份的資料來自不同國家的資料庫，這些資訊多少都會有人種及地域性的限制。反觀國內的資料來自多個醫學中心的各自統計，對於國內整體的發生率及盛行率多少會低估。根據台灣移植醫學學會的統計，過去十年每年平均約有兩百多名病患在國內接受腎臟移植手術，分析國內 5 年病人存活率，不論是親人捐贈或是屍體捐贈，都比美國的存活率高，可見國內移植的技術已成熟穩定。因此，術後的照顧更顯重要，以提高存活率。成立一個探討國人腎移植後發生腫瘤併發症的大型研究是有必要的。醫師要掌握國內腎移植後各種腫瘤好發的最新趨勢，以提供完整的術前篩檢及優質的術後照護；病人在

接受移植前也應被詳細告知術後所要面對的風險，提高其警覺性，術後保持健康的生活型態及接受定期的檢查，以減少這些病人術後的罹病率及死亡率。總之，腎移植病患及其醫療照顧者需要有長期抗戰的心理，共同積極面對新的人生和挑戰。

參考文獻

- Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1545-9.
- Birkeland SA, LΦkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355: 1886-7
- Yang TC, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Malignancy following renal transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 281-8.
- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93-9.
- Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S254-64.
- Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003; 76: 1448-51.
- Ritz E. Malignancy in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1582-8
- Kapoor A. Malignancy in kidney transplant recipients. *Drugs* 2008; 68: 11-9.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr. et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-901.
- Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumors post-transplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single center. *Transplant Proc* 1997; 29: 828-30.
- Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of non-melanoma skin cancer post renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 676-83.
- Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996; 61: 715-21.
- Vajjdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-31.
- Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunga Y, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997; 71: 517-20.
- Wu MJ, Lian JD, Yang CR, et al. High cumulative incidence of urinary tract transitional cell carcinoma after kidney transplantation in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1091-7.
- Feng WW, Wang TN, Chen HC, et al. Malignancy after renal transplantation in southern Taiwan: experience in one center. *BJU Int* 2007; 99: 825-9.
- Li XB, Xing NZ, Wang Y, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients: a single center experience. *Int J Urol* 2008; 15: 53-7.
- Beauparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 148-58.
- Kamel OW, Van de Rijn M, LeBrun DP, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF. Lymphoid neoplasm in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994; 25: 638-43.
- Aewllano F, Krupp P. Malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (Suppl 1): 72-5.
- Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19: 607-20.
- Zmonarski SC, Noratynska M, Puzieqicz-Zmonarska A, Kazimierzak K, Klinger M. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Ann Transplant* 2005; 109: 59-65.
- Homo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporin induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-4.
- Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003; 76: 597-602.
- Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1582-8.
- Kishikawa H, Ichikawa Y, Yazawa K et al. Malignant neoplasm in kidney transplantation. *Int J Urol* 1998; 5: 521-5.
- Wong G, Chapman JR. Cancer after renal transplantation. *Transplantation Reviews* 2008; 22: 141-9.
- Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: i4-i10.
- Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for kaposi's Sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-23.
- Cathomas G, Tamm M, McGandy CE, et al. Transplantation-associated malignancies: restriction of human herpes virus 8 to Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 1997; 64: 175-8.
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000; 61: 289-97.
- Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with virus nephropathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1309-15.
- Ichao N, Dilworth SM. Cell transformation by the middle T-antigen of polyoma virus. *Oncogene* 2001; 20: 7908-16.
- Benjamin TL. Polyoma virus: old findings and new challenges. *Virology* 2001; 289: 167-73.
- Luengrojanakul P, Vareesangthip K, Chaimuvati T, et al. Hepatitis C virus infection in patients with chronic liver

- disease or chronic renal failure and blood donors in Thailand. *J Med Virol* 1994; 44: 287-92.
36. Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC. Result of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 1997; 64: 1726-9.
37. 行政院衛生署國民健康局遺傳疾病諮詢服務窗口 http://gene.bhp.doh.gov.tw/index.php?mo=DiseasePaper&action=paper1_show&cate=Set1&csn=80&sn=211 (Date last accessed :29 March 2012).
38. Cleper R, Davidovitz M, Krause I, et al. Unexpected Wilms' tumor in a pediatric renal transplant recipient: suspected Denys-Drash syndrome. *Transplant Proc* 1999; 31: 1907-9.
39. Fischer A, Binet I, Oertli D, Bock A, Thiel G. Fatal outcome of renal transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2077-9.
40. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1859-64.
41. Gomez E, Protal CG, Seco MA, Alvarez-Grande J. Multiple solid malignancies in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 803-4.
42. Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 71-85.
43. Penn I. Evaluation of transplant candidates with preexisting malignancy. *Ann Transplant* 1997; 2: 14-7.
44. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2: 7-12.
45. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Recommendations for outpatient surveillance of renal transplantation. *Am J Transplant* 2001; (Suppl 2): 5-95.
46. Chapman JR, Sheil AG, Disney AP, et al. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1830-1.
47. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74: 358-62.
48. Detry O, Detroz B, D'Silva M, et al. Misdiagnosed malignancy in transplanted organs. *Transpl Int* 1993; 6: 50-4.
49. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritx E. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:E5.
50. Chapman JR, Webster AC. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA). The 25th Annual Report (2002): Chapter10.
51. Buell JF, Papaconstantinou HT, Skalow B, et al. De novo colorectal cancer: five-year survival is markedly lower in transplant recipients compared with the general population. *Transplant Proc* 2005; 37: 960-1.
52. Buell JF, Hanaway MJ, Trofe J, et al. De novo breast cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34: 1778-9.
53. Li WH, Chen YJ, Tseng WC, et al. Malignancy after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:833-9.
54. Bureau of Health Promotion, Department of Health, R.O.C (Taiwan) cancer registry data. <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/StatisticsShow.aspx?No=200911300001> (19 March 2012, date last accessed)
55. Ou JH, Pan CC, Lin JS, et al. Transitional cell carcinoma in dialysis patients. *Eur Urol* 2000; 37: 90-4.
56. Chang CH, Yang CM, Yang AH. Renal diagnosis of chronic hemodialysis patients with urinary tract transitional cell carcinoma in Taiwan. *Cancer* 2007; 109: 1487-92.
57. Nortier JL, Martinez MCM, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (aristolochia fangchi). *N Engl J Med* 2000; 342: 1686-92.
58. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 411-8.
59. Wu MS, Huang CC, Chu SH, Chuang CK, Lai MK. Malignancy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1992; 24: 1591-3.
60. Lee WC, Shu KH, Chen CH, Wu MJ, Chen CH, Lian JC. Long-term impact of hepatitis B, C virus infection on renal transplantation. *Am J Nephrol* 2001; 21: 300-6.
61. Oldakowska-Jedynak M, Durluk M, Paczek L, et al. Hepatocellular carcinoma development in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1363.
62. Fan WC, King KL, Loong CC, Wu CW. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation: the long-term impact of cirrhosis on chronic hepatitis B virus infection. *Transplant Proc* 2006; 38: 2080-3.
63. Tsai MK, Yang CY, Lee CY, Yeh CC, Hu RH, Lee PH. De novo malignancy is associated with renal transplant tourism. *Kidney Int* 2011; 79: 908-13.
64. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendation for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(Suppl 15): S31-86.

Malignancy after Kidney Transplantation

Lee-Moay Lim¹, Shang-Jyh Hwang^{1,2}, and Hung-Chun Chen^{1,2}

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*

²*Department of Renal Care, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Kidney transplantation dramatically improves life quality and survival rate in dialysis patients. Due to underlying diseases, environmental factors and immunosuppressant usage, the incidence of malignancy post kidney transplantation has become a well-recognized problem and affects the survival of transplanted graft and its recipient. This review article will discuss different origins and classifications of malignancy post kidney transplantation, analyze its risk factors, and compare its epidemiology with data from different regions. In addition, cancer screenings before and after surgery are mandatory for kidney transplant recipients in order to optimize care and assessment of this selected population. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 225-234)