

腎移植後に発生した悪性腫瘍の臨床的検討

松田 剛¹, 望月 保志¹, 迎 祐太¹, 中西 裕美¹
光成 健輔¹, 松尾 朋博¹, 大庭康司郎¹, 岩田 隆寿²
大仁田 亨², 錦戸 雅春², 松屋 福蔵², 酒井 英樹¹
西野 友哉³, 宮田 康好¹

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学

²国立病院機構長崎医療センター泌尿器科, ³長崎大学病院腎臓内科

A RETROSPECTIVE STUDY ON THE MALIGNANCIES AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Tsuyoshi MATSUDA¹, Yasushi MOCHIZUKI¹, Yuta MUKAE¹, Hiromi NAKANISHI¹,
Kensuke MITSUNARI¹, Tomohiro MATSUO¹, Kojiro OHBA¹, Takahisa IWATA²,
Toru ONITA², Masaharu NISHIKIDO², Fukuzo MATSUYA², Hideki SAKAI¹,
Tomoya NISHINO³ and Yasuyoshi MIYATA¹

¹The Department of Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

²The Department of Urology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

³The Department of Nephrology, Nagasaki University Hospital

Detection of post-transplant malignant tumors and the analysis of the associated risk factors is important for monitoring the progress after renal transplantation. In this study, we retrospectively examined the medical records of 298 patients who underwent renal transplantation at two facilities in Nagasaki Prefecture (Nagasaki University Hospital and National Hospital Organization Nagasaki Medical Center). Of the 298 patients, 45 (15.1%) patients had developed malignant tumors with 50 lesions. The most common type of malignant tumor was skin cancer (eight patients; 17.8%), followed by renal cancer (six patients; 13.3%), and pancreatic cancer and colorectal cancer, (four patients; 9.0% each). Five patients (11.1%) had multiple cancers, four of whom had skin cancer. The cumulative incidence within 10 and 20 years after renal transplantation was 6.0 and 17.9%, respectively. Univariate analysis identified age at transplantation and administration of cyclosporine and rituximab as risk factors, while multivariate analysis identified age at transplantation and administration of rituximab as independent factors. The administration of rituximab was associated with the development of malignant tumors. However, further investigation is required to establish the association with post-transplant malignant neoplasms.

(Hinyokika Kiyo 69 : 33-39, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_2_33)

Key words : Renal transplantation, Malignancy, Risk factors, Immunosuppressive agents

緒 言

血液透析を含む腎代替療法の進歩により、末期腎不全患者の予後は改善している。腎代替療法の選択において、透析療法より腎移植を選択した方が、生命予後が良好であると考えられている。一方で、免疫抑制剤が関連する腎移植特有の合併症は生活の質や生着率に影響する。特に、腎移植後悪性腫瘍の発生は生存率に影響する最も重要な合併症の1つである。今後、腎移植に関連する薬剤や医療技術の進歩による生着期間の延長や、高齢の腎移植レシピエントが増加することに伴い、腎移植後悪性腫瘍の発生は増加することが予想される。腎移植患者における悪性腫瘍の早期発見と適切な治療介入が、移植腎の生着期間および生命予後の

延長において重要な課題と言える。

悪性腫瘍の発生や進展には、遺伝的素因や糖尿病などの内的因子および職業や環境などの外的因子が複雑に関連しており、単一の因子で説明できるものではない。一方、腎移植患者では、上記の一般的に知られるリスク因子に加えて、原疾患や透析期間および免疫抑制剤と言った特異的な因子が悪性腫瘍の発生に影響している可能性がある。

今回われわれは長崎県で腎移植術を施行された患者において、悪性腫瘍の発生状況をまとめ、原疾患、透析期間、年齢、生着期間、および免疫抑制剤の種類との関連を検討した。さらに、悪性腫瘍以外の合併症についても同様の検討を行い、悪性腫瘍における関連との相違を解析した。その結果、免疫抑制剤の種類に

よって、腎移植後の合併症の頻度に差が見られる可能性が示唆されるなど有用な情報が得られたため、文献的考察を加えて報告する。

対 象 と 方 法

1969年から2019年までに長崎県内の2施設で腎移植をした361名のうち、詳細な経過や治療歴が不明であった患者3名と腎移植早期に腎機能が廃絶した患者40名（内訳は拒絶反応19名、Primary non-function 5名、心血管病4名、感染症2名、詳細不明の死亡10名）と腎移植後生着期間が1年未満である20名の計63名除いた298名を対象とした（長崎大学病院：205名、国立病院機構長崎医療センター（旧：国立長崎中央病院）：93名）。腎移植早期の定義は生着1年未満とした。慢性腎不全の原疾患などの患者背景、透析歴、移植腎生着期間、免疫抑制剤、腎移植後の悪性腫瘍を含む合併症および生存期間などの情報はすべて診療録より収集した。

悪性腫瘍については、すべての病理診断が該当疾患を専門とする診療科により診断されていたが、今回の研究に当たり、過去の病理報告書や検査結果は、現在の診療基準においても同様の診断で問題ないと判断した。

長崎県では長崎大学病院と国立病院機構長崎医療センターの2施設で腎移植患者の外来フォローアップを行っており、2施設で同様の腎移植後悪性腫瘍のスクリーニング方法を用いている。具体的には、年1回単純全身CT、およびPSA（男性のみ）、他院で年1回の上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡、女性には乳癌検診・子宮頸癌検診の受診を推奨している。顕微鏡的血尿がある症例は、適宜尿細胞診によるスクリーニング追加している。

統計学的解析にはJMP pro16を用いた。2群間の有意差検定はt検定、 χ^2 乗検定を用いた。生存率はKaplan-Meier法を用い算出し、Log rank testで有意差の検定を行った。悪性腫瘍の発生リスク因子の解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。なお、統計学的有意水準を5%未満とした。

結 果

Table 1に透析期間や腎移植に関連する患者背景を示す。185名（62.1%）が生体腎移植であり、ABO血液型適合が271名（90.9%）であった。また、慢性腎不全の原疾患としては、慢性糸球体腎炎が75.8%と4分の3以上を占めており、次いで糖尿病が4.7%と多かった。また、腎移植時の平均年齢（ $\pm$ SD）は39.4 $\pm$ 13.2歳であり、腎移植までの透析期間の中央値は40.5カ月であった。

今回の検討では、298名中45名（15.1%）に計50病

Table 1. Background of renal transplant recipients

Variables	Number (%)
Patients	298 (100)
Donor type	
Living	185 (62.1)
Deceased	113 (37.9)
Gender	
Male	200 (67.1)
Female	98 (32.9)
Mean/SD of age at transplantation, years	39.2 $\pm$ 13.2
Mean/SD of donor age, years	50.6 $\pm$ 12.6
Primary kidney disease	
Chronic glomerulonephritis	226 (75.8)
Diabetic nephropathy	14 (4.7)
Polycystic kidney disease	9 (3.0)
Hypertensive sclerosis	10 (3.4)
Collagen disease-related nephropathy	6 (2.0)
Others	33 (11.1)
Median of duration on dialysis, months	40.5
Mean/SD of graft survival period, years	11.9 $\pm$ 8.9
ABO	
Compatible	271 (90.9)
Incompatible	27 (9.1)

Table 2. Types of malignancies in the patients

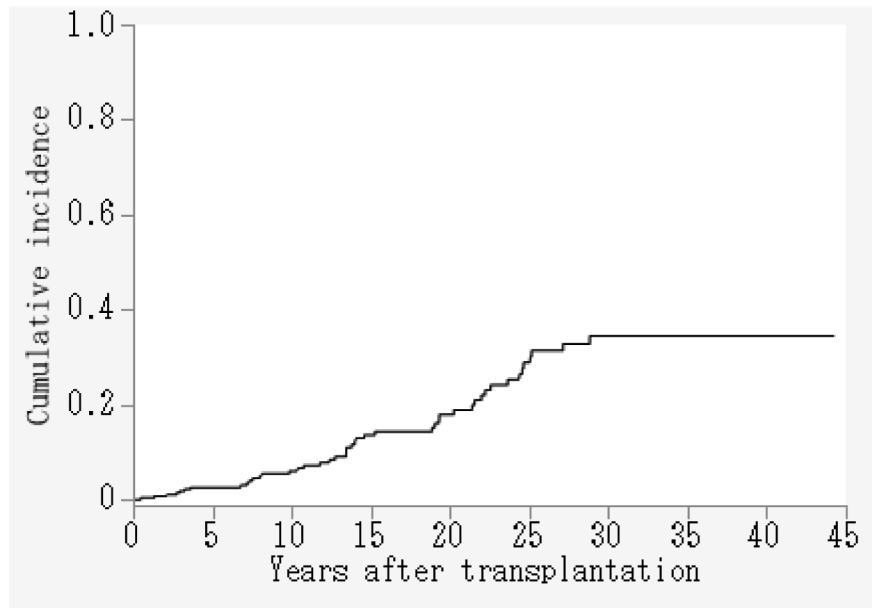
Types of malignancies	Number (%)
Skin cancer	8 (17.8)
Renal cancer	6 (13.3)
Pancreatic cancer	4 (9.0)
Colorectal cancer	4 (9.0)
Uterine cancer	3 (6.7)
Prostate cancer	3 (6.7)
Leukemia	3 (6.7)
Breast cancer	2 (4.4)
Hepatocellular cell carcinoma	2 (4.4)
Cervical cancer	2 (4.4)
Urothelial carcinoma	2 (4.4)
Transplant lymphoproliferative disorders	1 (2.2)
Thyroid cancer	1 (2.2)
Lung cancer	1 (2.2)
Stomach cancer	1 (2.2)
Esophageal cancer	1 (2.2)
Appendix cancer	1 (2.2)
Total	45 (100)

変の悪性腫瘍が発生していた。悪性腫瘍の種類をTable 2に示す。皮膚癌が8名（17.8%）と最も多く、腎癌が6名（13.3%）に、膵臓癌と大腸癌が各4名（9.0%）に、子宮癌、前立腺癌、および白血病が各3名（6.7%）であった。5名に重複癌があり、皮膚癌と大腸癌が2名、皮膚癌と移植後リンパ増殖性疾患（Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders: PTLTD）、

皮膚癌と前立腺癌, および頬粘膜癌と前立腺癌が各1名であった. このように, 重複癌に含まれる悪性腫瘍

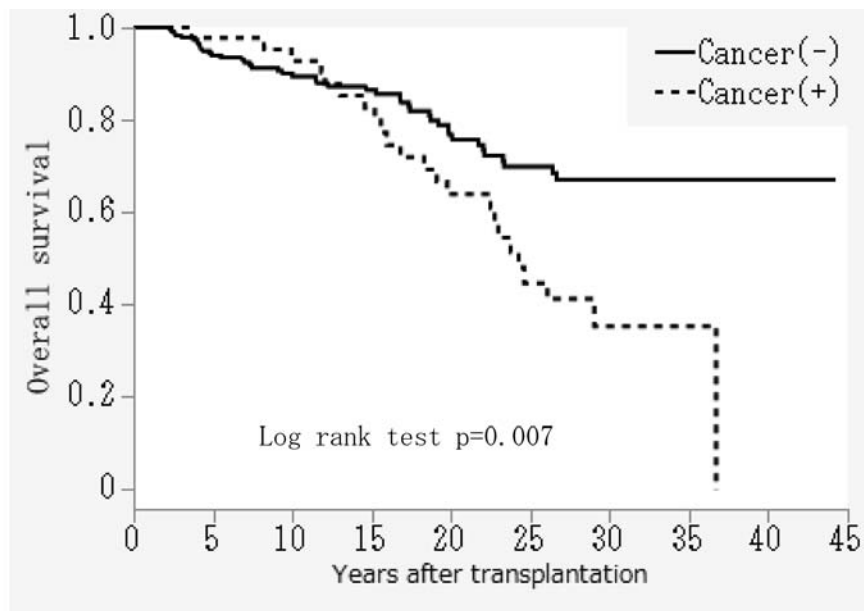
として皮膚癌が最も多かった (80.0%).

腎移植後悪性腫瘍の累積発生率を Fig. 1 に示すが,



5 10 15 20 25 30 years
2.5 6.0 13.6 17.9 28.9 34.4 %

Fig. 1. The cumulative incidence of posttransplant malignancy according to the time after renal transplantation.



Number at risk

Cancer(-)	253	190	140	103	73	54	33	10	2	0
Cancer(+)	45	41	37	31	24	13	4	1	0	0

Fig. 2. The overall survival of renal transplant recipients with and without malignancies.

腎移植後10年および20年の累積発生率はそれぞれ6.0%および17.9%であった。今回の検討では、腎移植後30年以上経過していた患者が37例（12.4%）であり、30年以降に悪性腫瘍を発生した患者はいなかった。また、Fig. 1からは、移植後のある期間に悪性腫瘍の発生が急に増加する傾向は認められなかった。次に、腎移植後に悪性腫瘍を生じた患者における全生存期間の生存曲線を、悪性腫瘍を認めなかった患者（無悪性腫

瘍患者）の生存曲線と共に Fig. 2 に示した。腎移植後に悪性腫瘍ありおよびなし患者の10年全生存率はそれぞれ90.2%と89.4%，20年全生存率はそれぞれ63.9%と76.8%であり、統計学的には悪性腫瘍を生じた患者の生命予後は、無悪性腫瘍患者に比し有意に（ $p = 0.007$ ）に不良であった。immortal bias を考慮すると、悪性腫瘍なし患者の生存期間が短くなるために悪性腫瘍ありのリスクが過小評価されていることも加味する

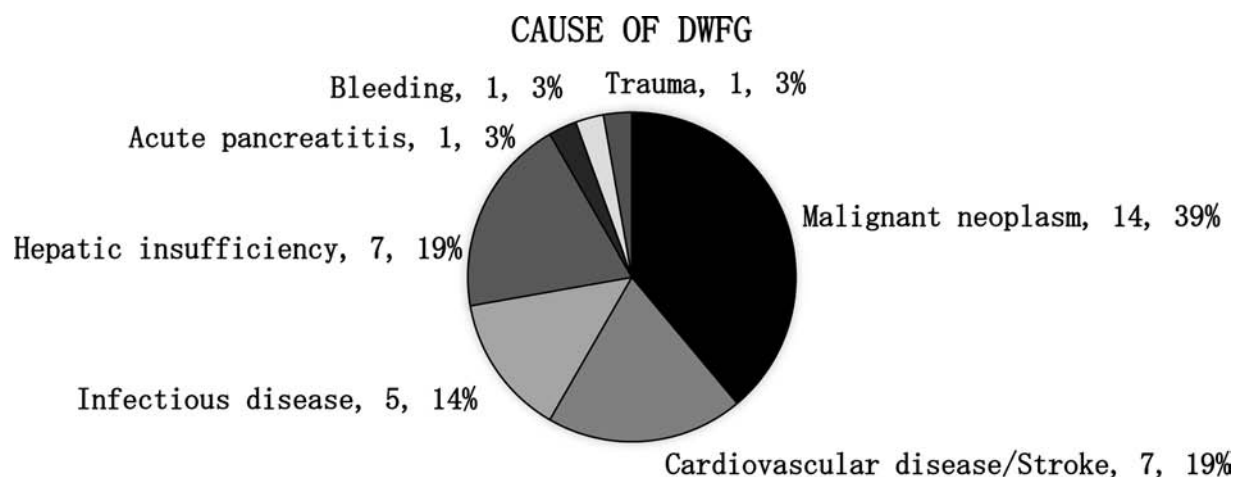


Fig. 3. Causes of death with functioning graft among renal transplant recipients.

Table 3. Clinicopathological features in patients with and without malignancies

	Cancer	Non-Cancer
Patients	45 (100)	253 (100)
Donor (living/deceased)	20 (44.4)/25 (55.6)	160 (63.2)/93 (36.8)
Gender (male/female)	25 (55.6)/20 (44.4)	175 (69.2)/78 (30.8)
Age at transplantation, years	39.9 ± 12.6	39.1 ± 13.3
Donor age, years	49.1 ± 13.8	50.8 ± 12.4
Primary kidney disease		
Chronic glomerulonephritis	40 (89.0)	186 (73.5)
Diabetic nephropathy	1 (2.2)	13 (5.1)
Polycystic kidney disease	1 (2.2)	8 (3.2)
Hypertensive sclerosis	0 (0.0)	10 (3.9)
SLE nephropathy	1 (2.2)	5 (1.9)
Others	2 (4.4)	31 (12.4)
Time on dialysis, months	72.9 ± 77.1	69.8 ± 74.6
Graft survival period, years	17.1 ± 8.9	11.0 ± 8.6
ABO-incompatible	2 (4.4)	25 (9.9)
Calcineurin Inhibitor		
Not use	1 (2.2)	29 (11.5)
Cyclosporine	33 (73.3)	79 (31.2)
Tacrolimus	11 (24.4)	145 (57.3)
Mycophenolate mofetil	7 (15.6)	139 (55.0)
Everolimus	1 (2.2)	36 (14.2)
Basiliximab	8 (17.8)	135 (53.3)
Rituximab	4 (8.9)	30 (11.9)

Data showed as number (%) or mean/SD.

必要がある。また、その生存曲線を比べると、腎移植後約15年までは悪性腫瘍以外の原因による死亡率が高い傾向にあり、その後悪性腫瘍を認めた患者の生存率が急速に低下していた。なお、移植腎が生着し機能したまま他の要因で死亡する death with functioning graft: DWFG を36名(12.1%)に認め、そのなかで最も多かったのが悪性腫瘍の14名(39.0%)であり、循環器疾患と肝障害が各7名(19.4%)、感染症5名(13.9%)の順に多く、この4つの病態でDWFGの91.7%を占めていた(Fig. 3)。

腎移植後に悪性腫瘍を発生した患者と無悪性腫瘍患者の臨床的背景をTable 3に示した。両群の患者数に大きな差があり、検討した因子によっては患者数が少数であったために、統計解析は行わなかったものの、悪性腫瘍を認めた患者において、シクロスポリン投与していた患者の比率が高い傾向にあった。逆に、ミコフェール酸モフェチル、エベロリムス、バシリキシマブを投与した患者は少ない傾向にあった。次に、腎移植後悪性腫瘍の発生に関連する因子について統計学的検討を行った。その結果をTable 4に示す。単変量解析を行ったところ、腎移植時の年齢、シクロスポリンの投与、リツキシマブの投与が悪性腫瘍発生の有意なリスク因子であり、カルシニューリンインヒビター(calcineurin inhibitor: CNI)を使用しなかった患者でそのリスクが低かった。そこで、単変量解析で統計学的に有意な関連因子と移植後生着期間について多変量解析を行ったところ、腎移植時の年齢(HR: 1.05, 95% CI: 1.019~1.084, P=0.001)とリツキシマブの投与(HR: 3.87, 95% CI: 1.163~12.89, P=

0.047)が有意な悪性腫瘍発生の関連因子であった。

考 察

本邦で2001~2009年に行われた生体腎移植の5年生存率は96.0%, 10年生存率92.0%と良好であり、生着率に関しても5年が89.4%, 10年81.4%と良好な結果であった¹⁾。一方、腎移植患者15,183名における検討において、腎移植患者は一般人と比較して悪性腫瘍となるリスクは女性で3.19倍、男性で2.58倍と報告されている²⁾。また、2010~2017年における本邦での腎移植レシピエントの死因は、悪性新生物が16.8%, 感染症が15.4%, 心疾患11.2%と悪性新生物が死因として大きな割合を占めていた¹⁾。腎移植患者の生命予後は良好と言えるものの、さらなる生命予後の改善やQOLの向上のためには、悪性腫瘍の早期発見は重要な課題と言える。今回のわれわれの検討でも腎移植を受けた患者におけるDWFGの原因として悪性腫瘍が最も多く、3分の1以上を占めていた。

Horie らが2000年以降の腎移植をした346例中20例に悪性腫瘍が発生し、累積発生率は5年で4.4%, 10年で9.4%と報告し³⁾、Kato らは750例中77例に悪性腫瘍が発生し、累積発生率は5年で5.8%, 10年で7.8%, 20年で13.8%と報告した⁴⁾。今回のわれわれの検討では、腎移植後10および20年の累積発生率はそれぞれ6.0および17.9%であった。腎移植の時期が異なるため単純に比較はできないが、本邦では移植後10年で5~10%, 20年後で15%前後の患者で悪性腫瘍が発生すると推測される。一方、腎移植後の期間とその累積発生率の関連を見ると、腎移植後数年以内あるい

Table 4. Prognostic factors for risk of malignancies

Variables	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Donor (living)	0.886	0.491-1.597	0.688	—	—	—
Gender (male)	0.560	0.311-1.009	0.054	—	—	—
Age at transplantation	1.054	1.026-1.084	<0.001	1.05	1.019-1.084	0.001
Donor age	1.004	0.982-1.028	0.743	—	—	—
CGN	1.060	0.413-2.726	0.903	—	—	—
Time on dialysis	1.004	0.999-1.009	0.075	—	—	—
Graft survival period	0.996	0.965-1.027	0.795	1.25	0.284-5.634	0.768
ABO-incompatible	2.092	0.476-9.199	0.329	—	—	—
Calcineurin Inhibitor						
Not use	0.086	0.012-0.627	0.016	0.19	0.022-1.672	0.078
Cyclosporine	2.073	1.056-4.070	0.034	1.75	0.736-4.175	0.196
Tacrolimus	1.181	0.552-2.529	0.667	—	—	—
Mycophenolate mofetil	0.689	0.292-1.623	0.395	—	—	—
Everolimus	1.515	0.182-12.65	0.701	—	—	—
Basiliximab	1.155	0.488-2.733	0.743	—	—	—
Rituximab	4.522	1.442-14.18	0.009	3.87	1.163-12.89	0.047

CGN; chronic glomerulonephritis.

は逆に10年以上経過した患者に多く発生するような特徴は認められなかった。一般的に、長期の免疫抑制剤の使用は腎移植後の悪性腫瘍発生の重要なリスク因子とされているが^{5,6)}、今回の結果から、移植後の早期で免疫抑制剤の期間が比較的短い場合でも悪性腫瘍の発見に留意する必要があると考えられた。

最近の諸家の報告をみると腎移植後悪性腫瘍発生のリスク因子としては、長期の免疫抑制剤に加えて年齢（高齢）、急性拒絶反応のエピソード、スクリーニング未施行例、BMIなどがリスク因子として挙げられている^{3-5,7-9)}。われわれが行った単変量解析では、移植時の年齢、CNIでもシクロスポリン投与、リツキシマブ投与が悪性腫瘍発生のリスク因子であった。一方、多変量解析の結果は、移植時の年齢とリツキシマブの投与がその独立した関連因子として同定された。年齢が悪性腫瘍発生のリスク因子となることは、これまでにも報告されている。腎移植時の年齢がHR: 1.071, 95% CI: 1.032~1.119, $P < 0.001$ と報告されてもおり、一定のコンセンサスが得られている^{3,8-10)}。一方で、免疫抑制剤と悪性腫瘍の発生の関連については、シクロスポリンがタロリムスと比較してde novoの悪性腫瘍発生リスクを上昇させるという報告がある⁵⁾。今回のわれわれの検討でも、生着期間を含む多変量解析では有意差は認めなかった($P = 0.196$)ものの、約2倍と高く、シクロスポリンの使用が悪性腫瘍発生の誘因となる可能性には留意しておく必要がある。単変量解析で統計学的に有意であった移植時の年齢、CNI非投与、シクロスポリン投与、リツキシマブ投与と腎移植後悪性腫瘍の発生に関して重要と思われる生着期間について多変量解析を行った。その結果、独立した因子としてリツキシマブ投与が多変量解析においても悪性腫瘍発生のリスク因子として同定された。ただし、最近の報告では、リツキシマブは、腎移植後の悪性腫瘍のリスクを有意に増加させないという意見が多かった^{9,11)}。今回の検討においてリツキシマブ投与患者で悪性腫瘍を認めたのは4症例と非常に少ないことには注意すべきである。

4症例はABO不適合移植の脱感作と抗体関連拒絶に対する治療が各2症例であった。症例1は63歳時にABO不適合腎移植の脱感作療法のために腎移植2週間前にリツキシマブ200 mgを投与し、腎移植後2年で前立腺癌を発症した。症例2は68歳時にABO不適合腎移植の脱感作療法のために腎移植2週間前にリツキシマブ200 mgを投与し、術前日にリツキシマブ100 mgを投与し、腎移植後7年で大腸癌となった。症例3は56歳時にABO適合腎移植後1週間で抗体関連拒絶を起こし、リツキシマブ200 mgを投与した。腎移植後3年後で膵臓癌となった。症例4は28歳時にABO適合腎移植後1週間たらずに抗体関連拒絶反応

を起こしリツキシマブ200 mgを投与し、腎移植後10年後で大腸癌となった。リツキシマブが腎移植後悪性腫瘍のリスクとなるメカニズムに関してはわかってない。しかし、最近の報告にあるように腎移植時に高齢であることや急性拒絶反応のエピソードがあることが腎移植後悪性腫瘍発生のリスクになるとの報告とは合致する。リツキシマブは抗CD20モノクローナル抗体であり、リンパ球B細胞に発現しているCD20抗原と結合し、細胞を破壊し増殖を抑える。このことから、B細胞が減少することにより、抗体産生が低下し、癌化が促進され、悪性腫瘍の発生リスクが上がる可能性もある。今回の4症例に対してリツキシマブがどのような機序で悪性腫瘍の発生に寄与したかは不明である。リンパ腫における検討ではあるが、高用量化学療法を行った結果、リツキシマブを投与した群でB細胞欠失による影響により、二次性発癌のリスクが増加した可能性があると報告されている¹²⁾。しかし、リツキシマブの投与量、投与回数、投与期間も異なることから、リツキシマブが腎移植後悪性腫瘍発生のリスク因子としてとらえるのは困難と考えられる。

今回の結果を議論する上で、いくつか留意するべき点がある。つまり、第一に検討した患者数が298名、悪性腫瘍を認めた患者が45名と比較的少ないことである。また、腎移植を受けた時期が1969~2019年と長期に渡る点にも留意する必要がある。これらの点が結果に影響した可能性は否定できない。今回は長崎県内2施設の結果を集計しており、施設間での治療方針や検査体制の差が影響を与える可能性も危惧されるが、この2施設は施設間の情報交換や患者情報の共有がシステムとして構築されており、その影響は最小限だと考えている。事実、腎移植手術時には2施設は手術方法、免疫抑制剤のレジメン、移植後の検査スケジュールなどの治療あるいは検査方法はまったく同一である。一方、今回検討した患者はすべて長崎県内在住であり、合併症を含めてすべて長崎大学病院の関連施設で診断、治療を受けていたため、悪性腫瘍の発生や死亡原因を含めた詳細な医療情報が把握できた。その意味では、著者らは信頼性の高い結果が提供できたと考えている。

結 論

長崎県で腎移植を受けた患者の悪性腫瘍の発生について、臨床的検討を行った。298例中45例(15.1%)に悪性腫瘍が発生しており、皮膚癌が最も多く、腎癌、膵臓癌、大腸癌の順に多かった。多変量解析の結果、腎移植時の年齢とリツキシマブの投与が悪性腫瘍発生のリスク因子として同定された。しかし、リツキシマブに関しては、悪性腫瘍群におけるリツキシマブの投与例が少なく、本当にリツキシマブが移植後悪性

腫瘍の発生リスクになるかどうかを判定することは困難と考えられる。免疫抑制剤を含む移植医療の進歩により長期生着が得られる患者が増加しており、今後悪性腫瘍の発生が増加することが危惧される。今回の結果はその議論において有用な情報となると考えている。

文 献

- 1) Yoshida K : Fact book 2019 of organ transplantation in Japan. 2019
- 2) Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. : Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation : a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* **7** : 2140-2151, 2007
- 3) Horie K, Tsuchiya T, Linuma K, et al. : Risk factors and incidence of malignant neoplasms after kidney transplantation at a single institution in Japan. *Clin Exp Nephrol* **23** : 1323-1330, 2019
- 4) Kato T, Kakura Y, Abe T, et al. : The benefits of cancer screening in kidney transplant recipients : a single-center experience. *Cancer Med* **5** : 153-158, 2016
- 5) Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. : Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients : the past and present. *Transpl Int* **19** : 607-620, 2006
- 6) 能勢和宏 : 腎移植後の悪性腫瘍発生について. 移植 **49** : 321-323, 2014
- 7) Teo SH, Lee KG, Lim GH, et al. : Incidence, risk factors and outcomes of malignancies after kidney transplantation in Singapore : a 12-year experience. *Singapore Med J* **60** : 253-259, 2019
- 8) Yoshida T, Matsumura S, Imanaka T, et al. : Malignancy with immunosuppression after renal transplantation : a competing risk analysis. *Transplant Proc* **52** : 1775-1777, 2020
- 9) Lee H, Kim YH, Lim SJ, et al. : Hepatocellular carcinoma and cancer-related mortality after kidney transplantation with rituximab treatment. *Ann Surg Treat Res* **102** : 55-63, 2022
- 10) Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, et al. : Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* **21** : 852-858, 2010
- 11) Bachelet T, Visentin J, Davis P, et al. : The incidence of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients treated with rituximab. *Clin Transplant* **35** : e14171, 2021
- 12) Tarella C, Passera R, Magni M, et al. : Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab : a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma. *J Clin Oncol* **29** : 814-824, 2011

(Received on March 24, 2022)
(Accepted on September 17, 2022)