

Cancers et transplantation

Coordinateur : E. Morelon,
service de néphrologie adultes,
hôpital Necker,
75015 Paris.

- Cancers post-transplantation d'organes :
un enjeu majeur pour les vingt prochaines années - E. Morelon
- Épidémiologie des cancers en transplantation rénale -
C. Antoine, P. Landais
- ✓ Cancers transmis par le greffon - N. Lefrançois
- Conduite à tenir vis-à-vis des tumeurs préexistantes
en transplantation d'organes - B. Barou, K. Bensalah, L. Mercadal, M.O. Bitker
- Carcinomes cutanés et transplantation - S. Euvrard
- Immunosuppression et cancers : effet pro- et antitumoral
des traitements immunosuppresseurs - O. Thaunat, E. Morelon

Cancers transmis par le greffon

- N. Lefrançois*

La possibilité de transmettre au receveur une tumeur maligne d'un donneur de rein décédé de cancer du poumon a été décrite dès 1965 par Martin (1). Les premières publications de transmission de cancers (confirmée par le typage HLA de la tumeur) du sinus pyriforme (2), du sein (3) ou du poumon (1) décrivaient un tableau de métastases généralisées d'évolution rapidement fatale chez des receveurs de rein transplantés à partir de donneurs décédés d'un cancer. Bien que l'on ait rapidement décrit la possibilité de guérison du cancer par la transplantectomie et l'arrêt de l'immunosuppression ou de "rejet" du cancer après l'arrêt de l'immunosuppression (4, 5), dès 1977, Penn (6) avait accumulé assez d'arguments pour affirmer que les organes de donneurs cancéreux ne devaient pas être prélevés, excepté ceux provenant de donneurs présentant des tumeurs malignes cutanées de faible potentiel évolutif ou des tumeurs malignes cérébrales primitives, celles-ci étant réputées n'avoir qu'un potentiel évolutif local.

* Service transplantation, pavillon P, hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03.

Il est actuellement admis que les tumeurs malignes cérébrales primitives (TCP) de haut grade de malignité représentent une contre-indication au prélèvement (6, 7), mais des transmissions accidentelles de ces tumeurs ont été encore récemment décrites (8, 9). De plus, en dépit de la sélection médicale du receveur, des cas sporadiques de cancers accidentellement transmis via le greffon sont toujours décrits chez des malades transplantés à partir d'un donneur porteur d'un néoplasme non connu et non diagnostiqué au moment du prélèvement. Enfin, quelques rares cas de syndromes lymphoprolifératifs dérivés du donneur ont été rapportés. Bien qu'il soit évident que les donneurs porteurs d'un cancer actif ne doivent pas être prélevés, le risque de transmission des donneurs potentiels avec des antécédents de cancer reste encore mal défini.

CANCERS TRANSMIS À PARTIR DE DONNEURS PORTEURS D'UNE TUMEUR CÉRÉBRALE PRIMITIVE

Données de la littérature

En raison de la rareté de la diffusion métastatique des tumeurs cérébrales primitives, celles-ci ne représentaient pas, jusque dans les années 90, une contre-indication au prélèvement d'organe. La

description de transmission de médulloblastome, en 1987, à trois receveurs par l'intermédiaire du rein, du pancréas et du cœur a confirmé la possibilité de diffusion extracérébrale de certaines TCP avec une évolution particulièrement grave chez les receveurs (7). Plus récemment, d'autres observations de transmission accidentelle de médulloblastome ont mis l'accent sur le rôle possible dans la diffusion métastatique du shunt ventriculo-péritonéal ou ventriculo-atrial (8, 10). La description de transmission de glioblastome multiforme par le foie (11-13) ou les reins (14, 15) en l'absence de *shunt* ventriculaire a confirmé la réalité de diffusion métastatique extracérébrale de ces tumeurs malignes très indifférenciées.

Incidence des métastases systémiques dans les TCP

Chez l'adulte, 40 % des TCP sont des tumeurs gliales. Parmi elles, 50 % sont des glioblastomes (16). Le glioblastome multiforme (ou astrocytome grade IV) est histologiquement la plus maligne des tumeurs gliales. Le médulloblastome, qui est également une tumeur très indifférenciée, au même potentiel malin que le glioblastome multiforme, ne représente que 2 % des TCP chez l'adulte, mais plus de 15 % chez l'enfant (17). L'incidence de métastases de TCP est faible : 0,5 % chez l'adulte (16) et 2,4 % chez l'enfant (17). Cette incidence semble augmenter avec l'amélioration des résultats des thérapeutiques neurochirurgicales et l'allongement parallèle de la durée de vie de ces patients (20). Chez l'adulte, les glioblastomes multiformes (astrocytomes de grade IV) et les astrocytomes de grade III sont les tumeurs les plus métastatiques, alors que, chez l'enfant, les médulloblastomes sont responsables de 71 % de métastases extracérébrales (17). Les métastases de TCP peuvent se développer avec ubiquité, avec, par ordre de fréquence décroissante, poumon, plèvre, ganglion, os, foie, cœur, surrénale, rein, médiastin, pancréas, thyroïde et péritoine (18). Les enfants atteints de médulloblastome ont tendance à développer des métastases osseuses et médullaires, tandis que les glioblastomes ont plus fréquemment une invasion loco-régionale puis ganglionnaire (17).

Les facteurs de risque de dissémination extracérébrale de ces tumeurs sont bien décrits : intervention neurochirurgicale antérieure (73 % dans la série de Pasquier [16]) ; existence d'un *shunt* ventriculaire systémique ou péritonéal (mais 21 % des métastases de TCP n'ont ni chirurgie, ni *shunt*) (16) ; tumeur de haut grade de malignité (glioblastome et médulloblastome) ; irradiation antérieure insuffisante de la tumeur (19) ; rechute tumorale (7, 10, 20).

Risque de transmission des TCP par le greffon

Jusqu'à la publication récente des données prospectives de l'UNOS en 2002 (21), le risque de transmission de TCP n'était estimé qu'à partir de courtes séries rétrospectives. Il était considéré comme nul par certains auteurs (20, 22), de 3 % par Colquhoun (15), de 2 % par Jonas (12). Les dernières données du registre des tumeurs de Cincinnati (registre basé sur le volontariat colligeant les cas américains et mondiaux de cancers chez les transplantés et incluant les cas de cancers transmis), rapportées par Penn en 1997 (23), retrouvent 18 % de risque de transmission (risque manifestement biaisé et surestimé car, les cas des patients indemnes de tumeur n'étant pas rapportés, cela ne permettait pas d'apprécier le risque réel de transmission). En 1997, le Conseil de l'Europe a publié des consignes pour la prévention de la transmission de TCP (24) conseillant de contre-indiquer les transplantations en cas de tumeurs très indifférenciées (essentiellement astrocytome grade III, médulloblastome et glioblastome multiple), les tumeurs de faible grade de malignité pouvant être prélevées dans certaines circonstances. Ces recommandations (24), associées à celles de Penn (23), expliquent vraisemblablement l'absence de cas rapportés en 2002 par Kauffman à partir du registre prospectif de l'United Network for Organ Sharing (UNOS) (21) : parmi 397 donneurs ayant, dans le passé, présenté une TCP ou décédés de TCP ayant permis la transplantation de 1 220 organes, pendant une période de 96 mois, aucune transmission de cancer dérivé du donneur n'était observée. Cependant, le type histologique des tumeurs n'est pas précisé dans tous les cas.

Transplantation d'organes à partir d'un donneur présentant un cancer non diagnostiqué au moment du prélèvement

L'autre circonstance de transmission de cancer est la transmission accidentelle par un organe prélevé, chez un donneur cadavérique ou vivant, porteur d'une tumeur maligne non connue au moment du prélèvement.

De 1980 à 1995, 22 cas de cancers transmis à partir de 9 donneurs non suspects de cancer au moment du prélèvement ont été décrits (25). Dans ces observations, le diagnostic de la cause de la mort cérébrale s'est révélé a posteriori erroné (le diagnostic initial étant le plus souvent celui d'hémorragie cérébrale ou de TCP). Le pronostic était très péjoratif, en particulier pour les transplantés hépatiques à partir de donneuses dont le diagnostic final de mort cérébrale était une métastase de choriocarcinome (26, 27), ou des transplantés du foie ou du rein à partir de mélanome (28), ou de transplantés du cœur à partir de cancer de prostate (29) ou de tumeur neuroendocrine (30).

La dernière publication du registre de Cincinnati par Penn en 1997 fait état de 117 cas de cancer transmis (23), présentant le plus souvent une évolution métastatique fatale. Les données de ce registre n'étant pas prospectives, elles ne permettent pas de calculer le risque réel de transmission de cancer. Elles ont cependant eu l'énorme intérêt d'alerter les équipes de transplantation sur la réalité du risque de transmission cancéreuse. Dans le cas particulier des tumeurs rénales malignes primitives, Penn a particulièrement bien décrit le risque majeur de transmission tumorale lorsque la tumeur était présente au moment du prélèvement ou lorsqu'il existait un cancer sur l'autre rein (31). Par ailleurs, certaines tumeurs de petite taille, réputées assez bénignes comme l'adénome tubulopapillaire, peuvent dans certaines conditions devenir authentiquement malignes, responsables d'un carcinome rénal chez un receveur de rein diagnostiqué 4 mois après la greffe et du décès d'un receveur de cœur, 7 mois après la greffe d'un organe porteur d'un carcinome rénal métastasant (32).

Des données plus précises sur le risque de transmission ont été rapportées plus

récemment par Kauffman (30) à partir des données de l'UNOS, qui enregistre prospectivement les cancers post-transplantation incluant les cancers transmis par les donneurs depuis 1994 pour les organes thoraciques et 1996 pour les autres organes. Il s'agit là de données prospectives et exhaustives, la stratégie de l'UNOS impliquant l'obligation de déclarer tous les cas de greffe d'organes solides. Les données détaillées concernant le donneur n'étant prospectivement recueillies que depuis 1999, et les cas de cancers déclarés chez les receveurs entre 1994 et 1999 étant assez limités, les centres ont été personnellement contactés, afin d'obtenir plus d'informations. Finalement, entre le 4 janvier 1994 et le 7 janvier 2001, Kauffman rapporte 15 cas de cancer transmis par le donneur au receveur (5 foies, 8 reins et 2 cœurs). Parmi ces patients, 6 (2 foies, 2 reins et 2 cœurs) sont décédés du cancer transmis (4 mélanomes, 1 neuroendocrine et 1 prostate) ; les autres patients ont été traités avec succès (mais le recul est faible) par transplantation et dialyse (6) ou retransplantation hépatique (2). Il est intéressant de noter que parmi ces 15 cancers transmis, 2 cas de transmission à partir de donneur vivant sont rapportés : dans le premier cas, un cancer du poumon a été diagnostiqué 10 mois après la néphrectomie chez le donneur et 32 mois après la greffe chez le receveur ; le deuxième cas est celui d'un homme présentant 6 mois après la greffe des métastases osseuses et cérébrales d'un cancer du sein de sa femme donneuse. Après arrêt de l'immunosuppression, chimiothérapie, mais sans néphrectomie, le patient est vivant en dialyse, considéré comme guéri, attendant la retransplantation. Le pronostic des tumeurs transmises semble dépendre essentiellement de la précocité du diagnostic et de l'application de mesures "agressives". Globalement, sur un total de plus de 100 000 greffes, sur une période de 6 ans, le taux de transplantés ayant présenté une tumeur maligne transmise par le greffon est faible (0,017 %), soit une tumeur maligne transmise pour 6 003 greffes ! Ces chiffres sont faibles comparativement aux 117 cas rapportés par Penn de 1968 à

1997 (23), dont la majorité a été publiée avant 1991, à partir de cas mondiaux et non pas strictement américains. Le nombre relativement faible de cas de cancer transmis rapportés dans ce registre américain est vraisemblablement à mettre en partie sur le compte de l'impact des publications régulières de Penn, ayant conduit les équipes de transplantation à une plus grande vigilance vis-à-vis du risque de transmission tumorale.

Il faut noter qu'aucun patient ayant eu un cancer transmis et ayant survécu n'a été retransplanté, en dehors du cas du malade rapporté par Barrou, qui n'a pas de récurrence tumorale 3 ans après la retransplantation (32).

Lymphomes dérivés du donneur

En raison de la présence de lymphocytes du donneur dans le greffon, les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (PTLD) peuvent se développer à partir de lymphocytes non seulement du receveur, mais également du donneur. En greffe de moelle, 80 % des PTLD ont pour origine le donneur (33), contrairement à ce qui est observé en greffe d'organes solides, où la majorité des PTLD proviennent du receveur (34). Mais la majorité des données concernent des cas isolés ou des groupes hétérogènes de patients. La détermination de l'origine du PTLD (donneur ou receveur) semble importante ; les PTLD dérivés du donneur pourraient en effet avoir un meilleur pronostic (34). En transplantation rénale, une dizaine de cas de PTLD dérivés du donneur ont été décrits (35-41). Tous sont strictement localisés au greffon et apparaissent précocement (moins d'un an) après la transplantation. Le pronostic des lymphomes dérivés du donneur semble meilleur que celui des lymphomes dérivés du receveur (41), tous les cas ayant réagi favorablement à la réduction de l'immunosuppression.

Donneurs aux antécédents de cancer

Il est clair que les donneurs présentant un cancer actif doivent être totalement exclus du don d'organe, mais, dans certaines conditions, les cas de donneurs potentiels aux antécédents de cancer peuvent être discutés. Cependant, peu d'informations sont fournies par la littérature. Penn (31) a rapporté des cas de trans-

mission de cancer à partir de donneurs traités 5 et 8 ans auparavant, de cancer du côlon et du sein, apparemment guéris et sans tumeur à l'autopsie. Il a souligné par ailleurs le risque élevé d'un carcinome rénal dans la population générale, et la fréquence de la découverte d'un carcinome rénal de petite taille au cours du prélèvement (31).

En raison de descriptions de transmission décrites de mélanome (28, 43, 44), de choriocarcinome (26) et de cancer du poumon (1, 4, 43), du rein (43) et du sein et de leur fréquence dans la population générale, ces tumeurs sont considérées à haut risque de transmission. La survenue de métastases tardives (après dix ans), bien documentée chez les patients non transplantés, avec le mélanome (45), le carcinome bronchique (46), rénal (47), du sein (48) ou du côlon (49) indique que certaines de ces tumeurs ont des cellules isolées apparemment "dormantes", mais viables, persistantes et capables de multiplication rapide lorsqu'elles sont transmises à un immunodéprimé.

Kauffman, pour l'UNOS (39), a rapporté d'intéressantes données prospectives concernant le risque de transmission de cancer chez 257 donneurs ayant procuré 650 organes. Aucun cancer n'a été transmis, mais il faut noter que la majorité (61 %) des tumeurs retrouvées dans les antécédents du donneur étaient des cancers de la peau de faible grade et des tumeurs du SNC, dont quelques-unes étaient cependant de haut grade de malignité. Par ailleurs, 71,5 % de tous les cancers qui n'étaient pas de la peau ou du SNC avaient un recul de plus de 5 ans, et 50,6 % un recul de plus de 10 ans. Enfin, le recul moyen des malades analysés était de 45 mois.

CONCLUSION

Les donneurs potentiels qui présentent des antécédents de cancer d'organes solides doivent être formellement contre-indiqués pour le don d'organes ; les tumeurs cutanées de type basocellulaire sont l'exception à la règle, ainsi que les cancers spinocellulaires uniques non agressifs. Les tumeurs cérébrales primitives doivent être histologiquement bien définies (type cellulaire et grade) avant le prélèvement, les

astrocytomes de grade I et les méningiomes n'étant pas une contre-indication au prélèvement d'organes.

Compte tenu de l'augmentation de l'âge moyen des donneurs, tout donneur potentiel doit être évalué pour éliminer un possible cancer méconnu. Le diagnostic de la mort cérébrale doit être établi avec certitude, une métastase ou une tumeur cérébrale primitive pouvant prendre l'allure d'un accident vasculaire cérébral.

Les cavités thoraciques et péritonéales doivent être soigneusement examinées au moment du prélèvement, même en cas de prélèvement rénal isolé. Un toucher rectal chez le donneur âgé doit éliminer une lésion prostatique suspecte. Toute lésion ou adénopathie suspecte doit être biopsiée au moment du prélèvement. Dans le meilleur des mondes, tout donneur devrait être autopsié !

Lorsqu'un receveur a été transplanté à partir d'un donneur dont l'autopsie révèle une tumeur maligne, une surveillance intensive du malade est recommandée, incluant la biopsie de l'organe transplanté, même en l'absence de symptôme. En cas de cancer transmis à un greffon, les receveurs des autres organes doivent être contactés, et une recherche active d'un éventuel cancer transmis doit être entreprise. En cas de cancer transmis par un greffon rénal, il est généralement recommandé d'arrêter l'immunosuppression, de réaliser la transplantectomie et, dans certains cas, de discuter d'une chimiothérapie. Une retransplantation peut être envisagée dans certains cas. En cas de lymphome post-transplantation, l'origine du donneur doit être recherchée. Si le début est précoce après transplantation, s'il s'agit d'une forme tumorale limitée au greffon, on évoluera un lymphome développé à partir de cellules du donneur dont le pronostic serait meilleur, réagissant plus favorablement à la baisse de l'immunosuppression. ■

R É F É R E N C E S

B I B L I O G R A P H I Q U E S

- Martin DC, Rubini M, Rosen VJ. Cadaveric homotransplantation with inadvertant transplantation of cancer. *JAMA* 1965 ; 192 : 82.
- McIntosh DA, McPhaul JJ, Peterson EN et al. Homotransplantation of cadaver neoplasm in a renal homograft. *JAMA* 1965 ; 192 : 1171.
- McLean LD, Dossetor JB, Gault MH et al. Renal transplantation using cadaver donors. *Arch Surg* 1965 ; 91 : 288.
- Wilson RE, Hager EB, Hampers CL et al. Immunological rejection of human cancer transplanted with a renal allograft. *N Engl J Med* 1968 ; 278 : 479.
- Zukowski CF, Killen DA, Ginn E et al. Transplanted carcinoma in a immunosuppressed patient. *Transplantation* 1970 ; 9 : 71.
- Penn I. Development of cancer as complication of clinical transplantation. *Transplant Proc* 1977 ; 9 : 1121.
- Lefrançois N, Touraine JL, Cantarovich D et al. Transmission of medulloblastoma from cadaver donor to three organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1987 ; 19 : 2242.
- Halon A, Partzalek D, Rabczynski J. *Ann Transplant* 2002 ; 7(1) : 15.
- Detry O, Honoré P, Hans MF et al. Organ donors with primary central nervous system tumor. *Transplantation* 2000 ; 70 : 244.
- Fecteau AH, Penn I, Hanto DW. Peritoneal metastasis of intracranial glioblastoma via a ventriculoperitoneal shunt preventing organ retrieval ; case report and review of the literature. *Clin Transplant* 1998 ; 12 : 348.
- Morse JM, Turcotte JG, Merin RM et al. Development of a malignant tumor in a liver transplant graft procured from a donor with a cerebral neoplasm. *Transplantation* 1990 ; 50 : 875.
- Jonas S, Bechstein ME, Lemmens HP et al. Liver engrafted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multi-organ donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transplant Int* 1996 ; 9 : 426.
- Frank S, Muller J, Bonk C et al. Transmission of glioblastoma multiforme through liver transplantation. *Lancet* 1998 ; 352 : 31.
- Ruiz JC, Cotruello JG, Tulea V et al. Transmission of glioblastoma multiforme to two kidney transplant recipients from the same donor in the absence of ventricular shunt. *Transplantation* 1993 ; 55 : 682.
- Colquhoun SD, Robert ME, Shaked A et al. Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. *Transplantation* 1994 ; 57 : 970.
- Pasquier B, Pasquier D, N'Golet A et al. Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas : clinicopathological study of two cases and review of the literature. *Cancer* 1980 ; 45 : 12.
- Campbell A, Chan HS, Becker LE et al. Extraneural metastases in childhood primary intracranial tumors. A report of 21 cases and review of the literature. *Cancer* 1984 ; 53 : 974.
- Merzak A, McCreas S, Koocheckpour S et al. Control of human glioma cell growth, migration and invasion in vitro by transforming growth factor beta 1. *Br J Cancer* 1994 ; 70 : 199.
- Zimmerman HM. The natural history of intracranial neoplasms with special references to gliomas. *Am J Surg* 1957 ; 93 : 913.
- Healey PJ, Davis CL. Transmission of tumors by transplantation. *Lancet* 1998 ; 352 : 2.
- Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS et al. Transplant tumor registry : donor with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002 ; 73 : 579.
- Chui AKK, Herberth K, Wang LS et al. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors : an Australian report and New Zealand registry report. *Transplant Proc* 1999 ; 31 : 1266.
- Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997 ; 2 : 7.
- Select Committee of Experts on the Organisational Aspects of Cooperation in Organ Transplantation. Council of Europe. International Consensus Document. Standardization of organ donor screening to prevent transmission of neoplastic diseases. *Transplant Newsletter* 1997 ; 2 : 4.
- Lefrançois N, Marrast AC, Garnier JL et al. Malignancies transmitted with the transplant. *Transplantation and Clinical Immunology* 1995 ; 27 : 31.
- Baquero A, Foote J, Kottlieb S et al. Inadvertant transplantation of choriocarcinoma into four recipients. *Transplant Proc* 1988 ; 20 : 98.
- Detoz B, Detry O, D'Silva M et al. Organ transplantation with undetected donor neoplasm. *Transplant Proc* 1991 ; 23 (5) : 2657.
- Stephens JK, Everson GT, Elliott CL et al. Fatal transfer of malignant melanoma from multi-organ donor to four allograft recipients. *Transplantation* 2000 ; 70 : 232.
- Loh E, Couch FJ, Hendricksen C et al. Development of donor derived prostate cancer in a recipient following orthotopic heart transplantation. *JAMA* 1997 ; 277 : 133.
- Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS et al. Transplant tumor registry : donor related malignancies. *Transplantation* 2002 ; 74 : 358.
- Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995 ; 59 : 480.
- Barrou B, Bitker MO, Delcourt A et al. Fate of a renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. *Transplantation* 2000 ; 72 : 540.
- Shapiro RS, McClain K, Frizzera G et al. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood* 1988 ; 71 : 1234.
- Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. *Am J Clin Pathol* 1995 ; 103 (6) : 748.
- Hjelle B, Evans-Holm M, Yen TS et al. A poorly differentiated lymphoma of donor origin in a renal allograft recipient. *Transplantation* 1989 ; 47 : 945.
- Meduri G, Fromentin L, Viellefond A et al. Donor related non-Hodgkin's lymphoma in a renal allograft recipient. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 2649.
- Gassel AM, Westphal E, Hansmann ML et al. Malignant lymphoma of donor origin after renal transplantation : a case report. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 1291.
- Renoult E, Aymard B, Gregoire MJ et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease of donor origin after kidney transplantation : a case report. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 84.
- Cheung AN, Chan AC, Chung LP et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder of donor origin in a sex-mismatched renal allograft as proven by chromosome in situ hybridation. *Mod Pathol* 1998 ; 11 : 99.
- Herzig KA, Falk MC, Jonsson JR et al. Novel surveillance and cure of a donor transmitted lymphoma in a renal allograft recipient. *Transplantation* 2000 ; 70 : 149.
- Petit B, Le Meur Y, Jaccard A et al. Influence of host recipient origin on clinical aspects of post-transplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. *Transplantation* 2002 ; 73 (2) : 256.
- Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the united network for organ sharing transplant tumor registry : donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000 ; 70 : 1747.
- Penn I. Donor transmitted disease : cancer. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 2629.
- Wilson RE, Penn I. Fate of tumors transplanted with a renal allograft. *Transplant Proc* 1975 ; 7 : 327.
- Boi S, Armichetti M. Late metastases of cutaneous melanoma : case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 385.
- Stewart TH, Hollinshead AC, Raman S. Tumor dormancy, initiation, maintenance and termination in animals and humans. *Can J Surg* 1991 ; 34 : 321.
- Sagalowski A, Molberg K. Solitary metastasis of renal cell carcinoma to the contralateral adrenal gland 22 years after nephrectomy. *Urology* 1999 ; 54 : 162.
- Demicheli R, Abbattista A, Miceli R et al. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer in patients undergoing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 1996 ; 41 : 177.
- Luchtfeld MA, Ross DS, Zander JD et al. Late development of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987 ; 30 : 180.