

# Role imunosupresivní terapie ve vztahu k výskytu nádorových onemocnění po orgánové transplantaci

Lucie Kalinová, Jarmila Indráková, Monika Váchalová, Petr Bachleda

II. chirurgická klinika FN Olomouc

Orgánová transplantace, léčebná metoda schopna nahradit funkci devastovaného orgánu a poskytnout tak záchranu života, respektive podstatně zvýšit jeho kvalitu, s sebou zároveň nese řadu imunologických i neimunologických rizik, které mohou vést k závažným komplikacím. Stále více diskutovanou otázkou je vysoká incidence nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů, která bývá dávána do souvislosti s nutným potlačením imunitní odpovědi organismu.

Cílem našeho příspěvku je poskytnout základní charakteristiky role vybraných imunosupresiv v procesu vzniku a progresu nádorových onemocnění po orgánových transplantacích. Upozorňujeme na specifika účinků mTOR inhibitorů a jejich možný benefit v managementu potransplantačních malignit.

**Klíčová slova:** transplantace orgánů, imunosuprese, nádorová onemocnění.

## Role of immunosuppressive therapy in relation to the occurrence of cancer after transplantation

Organ transplantation, a therapeutic method that can solve organ failure providing life saving, or substantial life quality improvement also carry a number of both immunological and non-immunological risks that can lead to serious complications. Increasingly discussed issue is the high incidence of cancer in transplant patients, which is linked to the need to limit nature immune response.

The aim of this paper is to provide basic characteristics of selected immunosuppressive drugs role in the occurrence and progression of cancer after organ transplantation. We emphasize the specific effect of mTOR inhibitors and their potential benefit in the management of post-transplant malignancies.

**Key words:** organ transplantation, immunosuppression, cancer.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 85–88

Nádorová onemocnění u nemocných po transplantaci se v posledních letech stávají významnou limitací dlouhodobého úspěchu této terapeutické metody. Zatímco z krátkodobého hlediska (jednorroční přežívání štěpů a transplantovaných pacientů) dochází k permanentnímu výraznému zlepšování, výsledky hodnocení po deseti až patnácti letech stagnují. Vedle ztráty funkce štěpu v důsledku chronických imunitních procesů téměř polovina transplantovaných umírá na následky jiných komplikací. Na prvním místě jsou jako příčina úmrtí transplantovaných pacientů s funkčním štěpem tradičně uváděny kardiovaskulární choroby. Podle několika posledních statistik je však počet zemřelých v důsledku nádorového onemocnění v této skupině srovnatelný či ještě vyšší. Odhaduje se, že v dohledné době se nádorová onemocnění stanou hlavní příčinou morbidit a mortality transplantovaných pacientů s funkčním štěpem (1).

Vysoká incidence malignit po transplantaci úzce souvisí s délkou a typem imunosupresivní terapie, která je podle většiny studií nejvýznamnějším rizikovým faktorem vývoje maligního onemocnění. Bylo prokázáno, že imunosuprese

může vést k poškození buněčné DNA a interferuje s DNA reparačními mechanismy. U některých typů malignit vyskytujících se po transplantaci je známá jejich asociace s onkogeními viry (např. EBV, HHV 8, některé typy HPV apod.). Z tohoto hlediska je důležité, že narušení imunosurveillance v důsledku imunosupresivní terapie vede ke snížení antivirové imunity, navíc umožňuje přežití a proliferaci transformovaných buněk. U vzniklých malignit se také zvyšuje metastatický potenciál cestou vaskulární, lymfatické či perineurální invaze (2). Vedle těchto mechanismů se také uplatňuje přímý onkogenní efekt některých imunosupresiv.

Existují prospektivní randomizované studie, které prokazují, že intenzita imunosuprese přímo souvisí s incidencí nádorových onemocnění po transplantaci. Například Dantal, et al. porovnávali incidenci malignit ve dvou skupinách pacientů po transplantaci léčených nízkými a vysokými dávkami cyklosporinu (koncentrace cyklosporinu v séru 75–125 ng/ml vs. 150–250 ng/ml). Zjistili, že 66 měsíců po transplantaci byl signifikantně vyšší výskyt malignit ve skupině dostávající intenzivnější imunosupresi (3). Podobná pozorování byla publikována

i v řadě retrospektivních studií (4, 5). Naopak snížení rizika vzniku nádorového onemocnění při redukcí dávky imunosupresiv či úplném přerušení terapie bylo potvrzeno v experimentálních studiích (6).

## Kalcineurínové inhibitory (CNI)

Imunosupresivní účinek cyklosporinu a takrolimu spočívá v inhibici fosfatázy kalcineurínu, následně dochází k zablokování defosforylace a transportu nukleárního faktoru aktivovaných T-lymfocytů (NFAT) do jádra. Tím je znemožněna tvorba některých cytokinů T buňkami. Vedle toho však CNI způsobují zvýšení produkce transforming growth factor  $\beta$ -1 (TGF $\beta$ -1), cytokinu s pleiotropním účinkem, který mimo jiné stimuluje angiogenezi a metastatický potenciál nádorových buněk (7, 8). Účast TGF $\beta$ -1 v procesu kancerogeneze prostřednictvím autonomních buněčných mechanismů popsal již Hojo v roce 1999 (6). Z dalších cytokinů byl přímý kancerogenní účinek prokázán u interleukinu 6 (IL-6) a interleukinu 10 (IL-10). Oba tyto cytokiny se ve zvýšené míře vyskytovaly v séru pacientů s diagnózou potransplantační lymfoproliferativní choroby (PTLD), IL-10 byl navíc detekován

v primárních bazocelulárních a spinocelulárních kožních karcinomech (9). Vedle monoklonálních protilátek také CNI prokazatelně zvyšují produkci těchto interleukinů (10). Rivera, et al. ve své práci z roku 2005 také prokázali, že CNI mohou potencovat kancerogenezi potlačením buněčné apoptózy cestou p53 a prolin oxidázy (11), navíc studie autorů Sugie a Yarosh potvrdily, že CNI potlačují apoptózu a reparační mechanismy DNA v lidských keratinocytech po jejich poškození UV zářením, což odpovídá zvýšenému výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci léčených CNI (12, 13). V neposlední řadě zvýšená produkce proangiogenního glykoproteinu vascular-endothelial growth factor (VEGF) je také ovlivňována CNI (14).

Porovnání kancerogenního účinku cyklosporinu a takrolimu je stále diskutováno. Podle meta-analýzy zohledňující výsledky 30 studií v Cochrane Database nebyl potvrzen signifikantní rozdíl ve výskytu maligních onemocnění u pacientů léčených těmito léčivými (15), některé studie však prokázaly vyšší incidenci PTLD u pacientů léčených takrolimem (16, 17). Stejně tak výsledky srovnání kalcineurinů s jinými imunosupresivy z hlediska kancerogenního účinku jsou kontroverzní. V řadě studií nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu malignit u pacientů po transplantaci léčených azathioprinem v porovnání s léčbou CNI (18, 19), některé studie naopak popisují zvýšenou incidenci malignit v cyklosporinové éře (20). Maligní onemocnění jsou u pacientů léčených CNI diagnostikována relativně časně po transplantaci, průměrně 60–67 měsíců (19).

### Antiproliferativní látky

Azathioprin je purinový analog, jehož metabolity se inkorporují do buněčné DNA, čímž inhibují syntézu nukleotidů a interferují s RNA metabolismem. Jeho kancerogenní účinek spočívá v synergickém působení s UV zářením, kdy vznikají reaktivní formy kyslíku poškozující DNA (21). Azathioprin také potencuje kumulaci 6-thioguaninu v DNA, který rovněž působí mutageně (22). Dalším mechanismem nesouvisejícím s expozicí UV záření je ovlivnění DNA mismatch repair systému zodpovědného za postreplicační opravy DNA (23). V současné době byl azathioprin v imunosupresivních režimech většinou nahrazen novějšími preparáty, z dřívějšího období jsou k dispozici studie, které dokládají zvýšený výskyt nádorových onemocnění po transplantaci v souvislosti s užíváním azathioprinu (24).

Mykofenolát mofetil (MMF) je ester kyseliny mykofenolové, selektivního reverzibilního enzymu inosinmonofosfátdehydrogenázy (IMPH),

který je klíčový pro de novo syntézu purinů během buněčného dělení. V literatuře lze nalézt kontroverzní tvrzení ohledně onkogenní aktivity MMF. Podle některých autorů je MMF asociován se zvýšenou invazivitou nádorových buněk (25), někteří naopak popisují možný anti-onkogenní efekt MMF cestou ovlivnění adhezivních molekul při nádorové diseminaci (26). Wang provedl systematické review literatury a pokusil se srovnat onkogenní potenciál azathioprinu a MMF. Zjistil, že není signifikantní rozdíl ve výskytu kožních malignit u pacientů po transplantaci ledvin léčených těmito léčivými (27). Řada studií hodnotila vztah MMF a výskytu potransplantačních lymfoproliferací. Rozsáhlá studie případů a kontrol provedená Funchem v roce 2005 nepotvrdila signifikantní rozdíl ve výskytu PTLD u příjemců transplantace ledvin při léčbě trojkombinací imunosupresiv bez ohledu na to, zda kombinace obsahovala MMF či nikoli (28). Některé studie však prokázaly nižší riziko výskytu PTLD při srovnání s jinými imunosupresivními režimy (29, 30).

### Kortikosteroidy

Z hlediska imunosupresivních režimů představují kortikosteroidy základní preparáty pro udržovací i antirejekční terapii. Vzhledem k jejich vedlejším účinkům jsou téměř vždy používány v kombinaci s léčivými jiných skupin, což komplikuje možnosti hodnocení jejich potenciačního pro-onkogenního efektu. Studie prováděné v populacích netransplantovaných pacientů užívajících pouze steroidní terapii prokázaly zvýšené riziko výskytu maligních onemocnění u těchto pacientů, a to zejména nemelanomových kožních nádorů (31, 32). Dále bylo zjištěno, že kortikosteroidy zvyšují rezistenci nádorových buněk k apoptóze (33, 34), inaktivují B a T lymfocyty včetně aktivovaných natural killer (NK) -T buněk (35), snižují expresi MHC molekul I. třídy (36), a tak již při malých dávkách výrazně snižují imunosurveillanci (37). Lze tedy říci, že kortikosteroidy mohou přímými či nepřímými mechanismy zvýšit riziko výskytu maligního onemocnění.

### Monoklonální a polyklonální protilátky proti receptorům T a B lymfocytů

Z těchto preparátů užívaných zejména v indukčních a antirejekčních režimech je zvýšený výskyt maligních onemocnění po transplantaci sledován zejména v souvislosti s užitím OKT3/ATG (muromonab). Deplece lymfocytů potencuje především rozvoj potransplantačních lym-

foproliferací, jak bylo potvrzeno např. analýzou dat OPTN/UNOS, kdy byl zjištěn až 72% nárůst rizika vzniku PTLD při užití OKT3 v indukčním režimu (30). Studie obecného užití OKT3 v americké populaci také prokázala vyšší riziko výskytu PTLD ve spojení s touto léčbou (RR = 1,37, 95 % CI 1,1–1,76) (38).

### Inhibitory mTOR

Sirolimus (rapamycin) a jeho derivát everolimus jsou makrolidová imunosupresiva, které v plazmě vytvářejí komplex s imunofilinem a váží se na vazebné proteiny mammalian target of rapamycin (mTOR), což vede k blokádě třetího signálu od receptorů pro cytokiny a růstové faktory. Mammalian target of rapamycin je serin/treonin kináza, která má klíčový význam mezi signálními dráhami kontroly buněčného růstu a proces její aktivace je zejména v posledních letech předmětem intenzivního výzkumu. Inhibitory mTOR ve skutečnosti ovlivňují pouze jeden ze dvou komplexů této kinázy zvaný mTORC1 (39, 40). Bylo zjištěno, že kromě imunosupresivního efektu zprostředkovaného blokádou interleukinu 2 a jiných cytokinů mohou mít mTOR inhibitory přímý anti-onkogenní efekt, a to především ovlivněním exprese VEGF (41). Vascular endothelial growth factor byl identifikován jako hlavní mediátor zodpovědný za angiogenezi rostoucího nádoru (42), čímž zároveň facilituje metastatický proces (43). Inhibitory mTOR tedy působí přesně opačným mechanismem ve srovnání s CNI, které i v malých terapeutických dávkách potencují růst, angiogenezi a metastazování nádoru (viz výše). Sirolimus navíc inhibuje některé účinky UVB záření a vede tak například ke snížení exprese IL-10 nebo proliferace působícího cytokinu tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (44). Anti-onkogenní účinek mTOR inhibitorů byl potvrzen v řadě studií. Kauffman ve své retrospektivní studii 33 249 pacientů po transplantaci ledvin zjistil 0,6 % incidenci de novo malignit ve skupině léčené sirolimem (samostatně či v kombinaci s CNI), zatímco incidence de novo malignit při léčbě CNI byla 1,81 % (45). Prospektivní studie amerických autorů sledovala pacienty (n = 525), kteří byli po transplantaci ledviny léčeni trojkombinací imunosupresiv (cyklosporin, sirolimus, kortikosteroid). Po třech měsících byla u náhodně vybrané skupiny přerušena léčba cyklosporinem, zatímco sirolimus byl ponechán. Při hodnocení v 5. roce po transplantaci bylo v této skupině zjištěno signifikantně nižší riziko incidence nádorového onemocnění (46). Zatím největší publikovanou studií tohoto typu je studie CONVERT. Bylo prokázáno, že u pacientů převedených z léčby CNI

na mTOR byla incidence nádorových onemocnění po 24 měsících sledování třikrát menší než u těch, kteří byli léčeni CNI (47).

Studie dokazují, že inhibitory mTOR mohou přinést benefit v managementu maligních onemocnění po transplantaci orgánů. U některých konkrétních typů nádorů byl prokázán dokonce terapeutický účinek mTOR inhibitorů. Jedním z nejpřesvědčivějších důkazů anti-onkogenního účinku mTOR inhibitorů je fakt, že esterový analog sirolimu, temsirolimus a preparát everolimus Food Drug Administration (FDA) schválila pro použití v léčbě pokročilého stadia renálního karcinomu (48). Patrně největší citlivost k léčbě mTOR inhibitory vykazuje Kaposiho sarkom, v jehož patogenezi se výrazně uplatňuje VEGF. V literatuře lze nalézt několik kazuistických sdělení popisujících kompletní remisi kožní formy Kaposiho sarkomu po přerušení léčby cyklosporinem a převedení pacienta na sirolimus (49, 50).

Léčba mTOR inhibitory by měla být zvažována vždy, pokud byl u nemocného po transplantaci zjištěn solidní nádor, kožní nádor či lymfoproliferativní onemocnění. Určitou limitací terapie mTOR inhibitory je nízká glomerulární filtrace (< 40 ml/min) a významná proteinurie (> 0,8g/hod). U ostatních pacientů by konverze imunosupresivní terapie měla být provedena, a to i v případě nepříznivé prognózy nádorového onemocnění. Je-li součástí onkologické léčby chirurgický výkon, pak je s ohledem na jejich anti-proliferativní účinek doporučeno mTOR inhibitory nasadit teprve s odstupem několika týdnů od operace, aby nebyl narušen proces hojení operační rány (48). V literatuře jsou publikována také hodnocení menších souborů pacientů, v nichž byl prokázán pozitivní efekt everolimu (preparát Certican) (51, 52), ať už v monoterapii či v kombinaci s inhibitory kalcineurinů. Uvádí se se, že kombinace everolimu s nízkými dávkami CNI je zatížena menším rizikem nefrotoxicity než kombinace CNI a sirolimu (53).

V dubnu 2010 schválila FDA v USA preparát everolimus pod názvem Zortess k prevenci orgánové rejekce u pacientů po transplantaci ledviny.

## Závěr

Všichni nemocní po transplantaci užívající imunosupresivní terapii se vyskytují ve vysokém riziku z hlediska vzniku nádorového onemocnění, o němž by měli být náležitě poučeni. Je nezbytné, aby sami nemocní zodpovědně přistupovali ke svému zdravotnímu stavu a vyvarovali se působení všech faktorů, které mohou vývoj nádorového onemocnění po-

tencovat (expozice slunečnímu záření, kouření, neracionální výživa apod.). Má-li však být nepříznivý trend nárůstu mortality a morbidity v důsledku nádorových onemocnění zastaven, je nutný také multidisciplinární přístup lékařské veřejnosti. Pro včasný záchyt nemoci by měl být aplikován specifický onkologický screening včetně rutinního vyšetření dermatologem. Diagnostikována onemocnění musí být adekvátně léčena, zvláštní pozornost je nutné věnovat úpravě imunosupresivní terapie a zvažování převedení na léčbu mTOR inhibitory.

## Literatura

- Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 15: 254–258.
- Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2654–2666.
- Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623–628.
- McGeown MG, Douglas JF, Middleton D, et al. One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: post-graft neoplasia 1968–1999, comparing azathioprine only with cyclosporin based regimes in a single centre. *Clin Transpl* 2000; 1: 193–202.
- Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation* 2002; 74: 1746–1751.
- Hoyo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporin reduces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530–534.
- Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003; 76: 597–602.
- Teicher BA. Malignant cells, directors of the malignant process: role of transforming growth factor-beta. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 133–143.
- Baiocchi OC, Colleoni GW, Caballero OL, et al. Epstein-Barr viral load, interleukin 6 and interleukin 10 in posttransplant lymphoproliferative disease: A nested case-control study in a renal transplant cohort. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 533–539.
- Tanner JE, Meneses J. Interleukin 6 and Epstein-Barr virus induction by cyclosporine A: Potential role in lymphoproliferative disease. *Blood* 1994; 84: 3956–3964.
- Rivera A, Maxwell SA. The p53-induced gene-6 (proline oxidase) mediates apoptosis through a calcineurin-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005; 28: 29346–29354.
- Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1020–1025.
- Sugie N, Fujii N, Danno K. Cyclosporin-A suppresses p53 dependent repair DNA synthesis and apoptosis following ultraviolet-B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 163–168.
- Koehl GE, Andrassy J, Guba M, et al. Rapamycin protects allograft from rejection while simultaneously attacking tumours in immunosuppressed mice. *Transplantation* 2004; 77: 1319–1326.
- Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003961.

16. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 222–230.

17. Cheriakh WS, Kauffman HM, McBride MA, et al. Association of the type of induction immunosuppression with post-transplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1289–1293.

18. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999; 31: 1260–1262.

19. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialysis treatment. *Clin Transplant* 1996; 10: 461–469.

20. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, et al. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type immunosuppression. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 785–788.

21. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871–1874.

22. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346: 403–406.

23. Swann PF, Waters TR, Moulton DC, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thio-guanine. *Science* 1996; 273: 1109–1111.

24. Penn I. Malignant tumours in organ transplant recipients. Berlin: Springer, 1970.

25. Blaheta RA, Bogossian H, Beecken WD, et al. Mycophenolate mofetil increases adhesion capacity of tumor cells in vitro. *Transplantation* 2003; 76: 1735–1741.

26. Engl T, Makarevic J, Relja B, et al. Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on growth factor-beta 1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 607–614.

27. Wang K, Zhang H, Li Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc* 2004; 36: 2068–2070.

28. Funch DP, Ko HH, Travasso J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder among renal transplant patients in relation to the use of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2005; 80: 1174–1180.

29. Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al. 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: 2954–2960.

30. Cheriakh WS, Kauffman HM, McBride MA, et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1289–1293.

31. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Nielsen GL, et al. Skin cancers and non-hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 709–711.

32. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, et al. for the New Hampshire Skin Cancer Study Group. Increase in incidence of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. *Int J Cancer* 1999; 81: 555–559.

33. Rutz HP. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet* 2002; 360: 1969–1970.

34. Herr I, Ucur E, Herzer K, et al. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. *Cancer Res* 2003; 63: 3112–3120.

35. Cidlowski JA, King KL, Evans-Storms RB, et al. The biochemistry and molecular biology of glucocorticoid-induced apoptosis in the immune system. *Recent Prog Horm Res* 1996; 51: 457–490; discussion 490–491.

36. Von Knebel Doeberitz M, Koch S, Drzonek H, et al. Glucocorticoid hormones reduce the expression of major histocompatibility class I antigens on human epithelial cells. *Eur J Immunol* 1990; 20: 35–40.

37. Jusko WJ. Pharmacokinetics and receptor-mediated pharmacodynamics of corticosteroids. *Toxicology* 1995; 102: 189–196.
38. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005; 80: 1233–1243.
39. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 2004; 14: 1296–1302.
40. Jacinto E, Loewitch R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 1122–1128.
41. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8: 128–135.
42. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77: 527–543.
43. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* 2000; 5: 3–10.
44. Yarosh DB, Boumakis S, Brown AB, et al. Measurement of UVB-induced DNA damage and its consequences in models of immunosuppression. *Methods* 2002; 28: 55–62.
45. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Transplant recipient with a history of malignancy: risk of recurrent and de novo cancers. *Transplant Rev* 2005; 19: 55–64.
46. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk of cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581–589.
47. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors or sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233–237.
48. Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009; 87: 19–22.
49. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: A successful treatment for posttransplant Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760–763.
50. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317–1320.
51. Chiurciu C, Carreño CA, Schiavelli R, et al. Results of the Conversion to Everolimus in Renal Transplant Recipients With Posttransplantation Malignancies. *Transplant Proc* 2010; 42: 277–279.
52. González E, Andrés A, Polanco N, et al. Everolimus represents an advance in immunosuppression for patients who have developed cancer after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41(6): 2332–2333.
53. Rostaing L, Kamar N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? *J Nephrol* 2010; 23: 133–142.

---

**MUDr. Lucie Kalinová**

II. chirurgická klinika FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
Lucie.Kalinova@email.cz

---