

# Tumore nach Transplantation und die Rolle der Immunsuppression

Krebserkrankungen nach Transplantation rücken klinisch mehr und mehr in den Vordergrund, seit die Patienten durch Fortschritte in der Transplantationsmedizin länger mit dem transplantierten Organ leben. Ein Expertenmeeting (s. Kasten) arbeitete dieses Thema, das für die Langzeitnachsorge Organtransplantierte eine große Bedeutung hat, in wesentlichen Aspekten auf: Häufigkeit und Risikofaktoren maligner Tumore nach Transplantation, ihre Prävention, Früherkennung und Behandlung. Neben den Besonderheiten bei den einzelnen Organen wurde insbesondere die Rolle der Immunsuppression und speziell der mTOR-Inhibitoren diskutiert.

## Epidemiologie, Risikofaktoren und Mortalität

### Häufigkeit und Mortalität

Neben kardiovaskulären Erkrankungen und Infektionen gehören Malignome zu den häufigsten Todesursachen nach Transplantation [1]. Das Risiko, einen malignen Tumor zu entwickeln, ist nach Organtransplantation 2–4-fach höher als in der altersentsprechenden Normalbevölkerung [1–5]. Jüngere Transplantatempfänger haben den größten relativen Risikoanstieg, mit einer Tumorzinzidenz, die mit derjenigen von 20–30 Jahre älteren Menschen aus der Normalbevölkerung vergleichbar ist [6].

### Novartis Expertenmeeting: Tumore nach Transplantation und die Rolle der Immunsuppression, Dresden, 18. Januar 2016

#### Vorsitz:

Prof. Dr. Christian Hugo, Dresden

#### Referenten:

PD Dr. Markus J. Barten, Hamburg, Prof. Dr. Martin Bornhäuser, Dresden, Prof. Dr. Edward Geissler, Regensburg, Prof. Dr. Kerstin Herzer, Essen, Prof. Dr. Björn Nashan, Hamburg, Dr. Mirian Opgenoorth, Dresden, Dr. Juliane Putz, Dresden, Dr. Ricarda Rauschenberg, Dresden, Prof. Dr. Eggert Stockfleth, Bochum, Prof. Dr. Ralf Ulrich Trappe, Bremen

Krebserkrankungen nach Transplantation treten in jüngerem Alter auf und werden im Rahmen der Vorsorge oft auch relativ früh diagnostiziert. Aufgrund des aggressiveren Wachstums geschieht das aber i.d.R. in einem späteren Stadium als in der Normalbevölkerung [7–9]. Insgesamt führt dies zu einer schlechteren Prognose [7, 10].

Eine aktuelle Analyse zeigt zum ersten Mal, dass bei organtransplantierten Patienten nicht nur die Häufigkeit von Krebserkrankungen, sondern auch die krebsbedingte standardisierte Mortalitätsratio (SMR) höher ist als in der Normalbevölkerung (SMR 2,84; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 2,61–3,07). Dies war unabhängig vom transplantierten Organ und traf in allen Altersgruppen zu, wobei das Risiko bei Kindern noch gravierender erhöht war (SMR 84,61, 95%-KI 52–128,40) als z.B. bei Patienten über 60 Jahren (SMR 1,88; 95%-KI 1,62–2,18) [5].

Einige Tumorarten sind nach Transplantation besonders häufig: Neben Hautkrebs (s.S.7) und PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder; s.S.12) gilt dies auch für weitere virusassoziierte Tumore (Tab.1).

Tab. 1 Virusassoziierte Tumore nach Transplantation; mod. nach [1, 11].

Virus	assoziierte Tumorerkrankung
humane Papillomaviren (HPV)	Hautkrebs, anogenitale Tumore, Zervixkarzinom
humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)	Kaposi-Sarkom
Epstein-Barr-Virus (EBV)	Posttransplantationslymphome (PTLD)
Hepatitis-B-Virus (HBV)	hepatozelluläres Karzinom
Hepatitis-C-Virus (HCV)	Karzinom
Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV)	Merkelzellkarzinom

### Risikofaktoren und Hochrisikopatienten

Das Zusammenwirken der individual- und transplantations-spezifischen Risikofaktoren in der Entstehung eines Posttransplantationsmalignoms ist in Abb.1 zusammengefasst. Neben der genetischen Prädisposition, generellen und organspezifischen Erkrankungshistorie, kumulativen Vorgeschichte (frühere Präkanzerosen und Malignome) und dem Alter des Patienten spielt nach Transplantation insbesondere das supprimierte Immunsystem und die daraus folgende reduzierte Kontrollfunktion des Immunsystems beim Erkennen und bei der Abwehr maligner Zellen (Immunsurveillance) sowie von onkogenen Viren eine Hauptrolle in der Tumorentstehung [12–18]. Somit hängt das Tumorrisiko auch von der Art, Dauer und Intensität der Immunsuppression ab [19]. Für den weißen Hautkrebs sind zudem die kumulative Intensität der Ultraviolett-(UV-)Strahlen-Exposition und der Hauttyp entscheidend [20, 21].

### Einfluss der Immunsuppression

#### Induktionstherapie

Antithyozytenglobulin (ATG) steigerte in früheren Untersuchungen das PTLD-Risiko [23, 24]. Möglicherweise geschieht dies aber erst oberhalb einer kritischen Dosis [25]. Eine Metaanalyse mit 111857 Transplantierten fand keine Assoziation zwischen soliden Tumoren inkl. PTLD und Thymoglobulin oder ATG, während Muromonab-CD3 (OKT3) mit einer leicht erhöhten PTLD-Rate assoziiert war [26]. Unter einer Induktionstherapie mit Basiliximab hat sich kein erhöhtes Tumorrisiko gezeigt.

#### CNI, Azathioprin, Mycophenolate, Steroide

Calcineurininhibitoren (CNI) haben karzinogene Effekte: Durch Inhibierung der T-Zell-Aktivierung, Induktion der TGF- $\beta$ -Produktion, Steigerung der VEGF-Expression und Hemmung von DNA-Reparaturenzymen verstärken sie das Zellwachstum, die Zellmotilität und die Angiogenese [27–31]. Auch klinische Daten zeigen, dass CNI bzw. eine höhere CNI-Dosis mit einem höheren Tumorrisiko assoziiert ist: So korrelierte z.B. bei Lebertransplantierten die Rekurrenz eines hepatozellulären Karzinoms (HCC, hepatocellular carcinoma) mit der CNI-Dosis [32], was darauf hinweisen könnte, dass die Tumorentstehung von CNI v.a. darin besteht, dass sie dosisabhängig die Entwicklung von Tumoren fördert, die bereits existieren. Eine Studie mit Lebertransplantierten zeigte, dass die mittlere Tacrolimus-Dosis der Patienten, die de novo einen soliden Tumor entwickel-

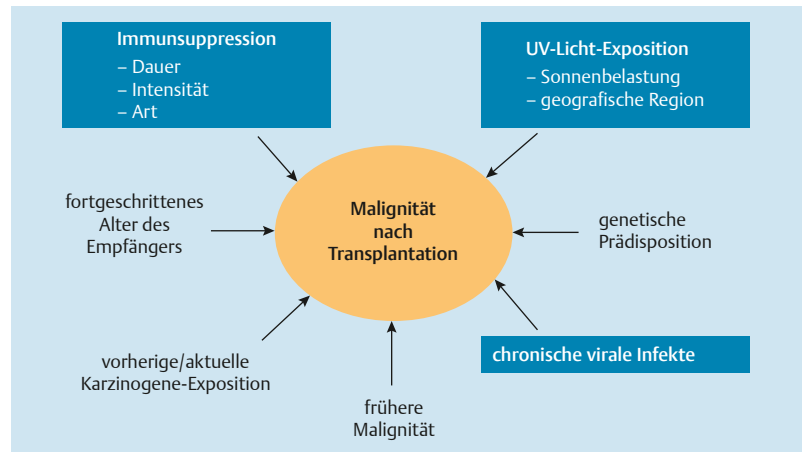


Abb. 1 Risikofaktoren für Tumorerkrankungen nach Organtransplantation (beeinflussbare Faktoren farblich hinterlegt); mod. nach [22].

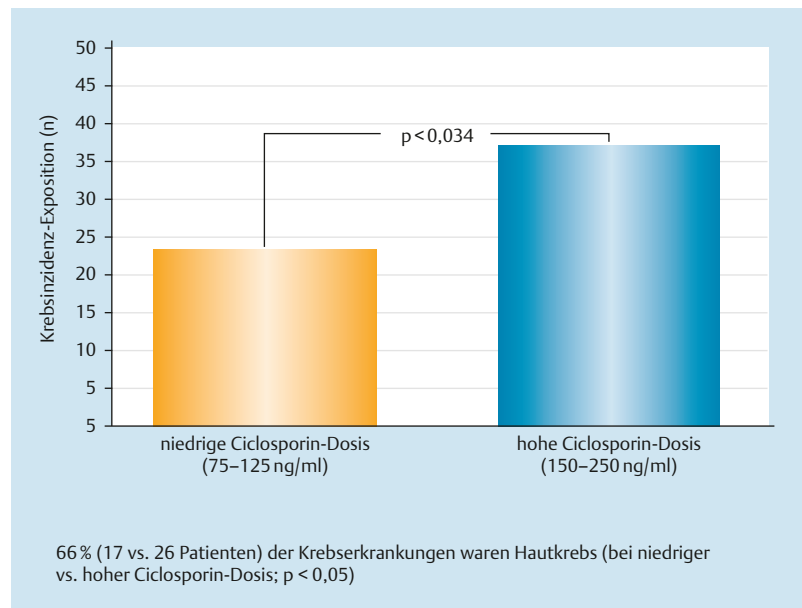


Abb. 2 Tumorzinidenz bei 231 Patienten 5,5 Jahre nach Nierentransplantation unter niedriger oder hoher Ciclosporin-Dosis; mod. nach [34].

ten (17,4% der Patienten), im ersten Jahr nach Transplantation signifikant höher (10,3 vs. 7,9 ng/ml;  $p < 0,0001$ ) war als bei den Patienten ohne Tumor [33]. Auch nach Nierentransplantation ist die CNI-Dosis offensichtlich ein Risikofaktor für Tumorzinidenz [34] (Abb.2).

Azathioprin kann in Kombination mit UVA-Licht Mutationen in den Hautzellen auslösen [35, 36]. Daher sollte Azathioprin aus dermatologischer Sicht in modernen Immunsuppressiva-Protokollen möglichst nicht mehr aufgenommen und bei langzeittransplantierten Patienten die Umstellung erwogen werden.

In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Mycophenolat mofetil (MMF) bzw. Myco-

phenolat (MPA) in Dosierungen, die zur Immunsuppression angewendet werden, offenbar keine Auswirkungen auf die Tumorentstehung [37] hat. Auch in Registerstudien ist die Anwendung von MMF oder MPA (meist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva) nach Transplantation nicht konsistent mit erhöhten Krebsraten assoziiert [4].

Steroide können die Proliferation von malignen Zellen fördern bzw. die Apoptose von Tumorzellen verhindern und so das Tumorrisiko erhöhen.

hen. Klinische Daten dazu gibt es allerdings v.a. bei nicht transplantierten Patienten [38, 39]. In einer Analyse von 100 nierentransplantierten Patienten war die kumulative Steroiddosis bei Patienten, die ein Malignom entwickelten, signifikant höher als in der Gruppe ohne Tumorentwicklung ( $p=0,001$ ) [40].

**mTOR-Komplex und -Signalweg – ihre Rolle bei der Tumorentwicklung**

Der mTOR-Komplex (mTORC) ist Teil eines Signalwegs, der in jeder Körperzelle vorhanden ist. Der Signalweg über den mTORC ist zentral für die Funktion normaler wie auch entarteter Zellen. mTORC wird durch Wachstumsfaktoren, Nährstoffe und Zellsignale getriggert und verhält sich wie ein Sensor, der die Zellaktivitäten koordiniert, die für Zellwachstum, -proliferation und -differenzierung erforderlich sind (Abb. 3). Bei verschiedenen Tumoren führen Mutationen upstream vom mTORC zur verstärkten Aktivierung des Komplexes, eine hyperaktive mTOR-Signalgebung wurde mit Onkogenese assoziiert [41–45].

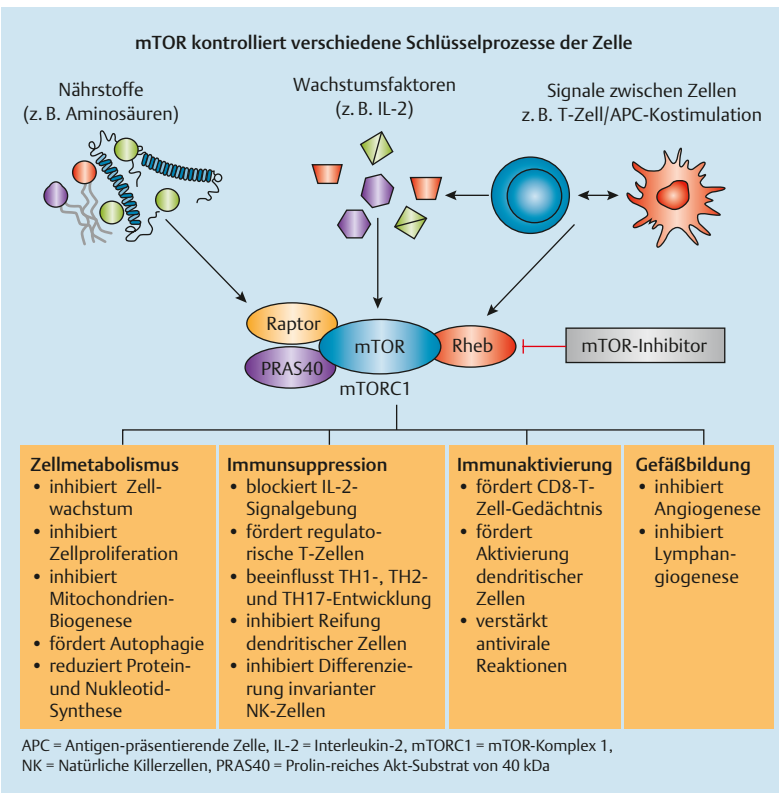
Die Komplexität des mTOR-Signalwegs erklärt, wie vielfältig die Auswirkungen auf die Balance verschiedener biologischer Systeme sein können. Dies wird besonders deutlich, wenn bei einem transplantierten Patienten ein Tumor auftritt. In dieser Situation kann die Hemmung des Signalwegs durch einen mTOR-Inhibitor gleichzeitig die Immunreaktion gegen das Transplantat supprimieren und Prozesse anregen, die das Tumorwachstum beeinträchtigen oder auch die Onkogenese primär hemmen. Im Gegensatz zu CNIs wurde für mTOR-Inhibitoren im Tiermodell der wichtige Beweis erbracht, dass die gleiche Dosierung eines mTOR-Inhibitors sowohl einer Transplantatabstoßung vorbeugen als auch das Tumorwachstum hemmen kann [30, 46].

**mTOR-Inhibitoren**

mTOR-Inhibitoren (mTOR-I) haben eine anti-proliferative, antiangiogenetische und antivirale Wirkung, die das Tumorrisiko verringern kann. Sie verstärken die CD8+-Memoryzell-Antwort gegen Tumorzellen in vitro und im Tiermodell [47–49] und sie hemmen die Angiogenese, indem sie die Weiterleitung des VEGF-Wachstumssignals über den mTORC blockieren [29, 50]. Außerdem inhibieren mTOR-I die Replikation von Viren (z.B. HHV-8, Hepatis-B- und -C-Viren), die mit Malignomen assoziiert sind [30, 51–54] (Abb. 3).

mTOR-I fördern die Entwicklung von Zellen, die Tumore angreifen, und hemmen die Vermehrung von Viren, die Tumore auslösen.

Die meisten Reviews sehen eine klinisch relevante Senkung des Tumorrisikos unter mTOR-I beim Menschen [22, 45, 55–59], nur wenige äußern sich skeptisch (z.B. [60]). Die klinische Evidenz eines möglichen Antitumoreffekts von mTOR-I wird in den folgenden Abschnitten dargestellt; sie ist in Bezug auf Hautkrebs am besten dokumentiert [61–63] (s.S.7). Bei Kaposi-Sarkomen belegten mehrere Arbeiten [11, 64–66] einen positiven Effekt von mTOR-I bis hin zur Tumorkontrolle bzw. -remission. Dieser Effekt ist gut nachvollziehbar, da die HHV-8-Replikation vom mTORC abhängt [30, 53] und Kaposi-Sarkome oft stark vaskularisiert sind (antiangiogenetische Wirkung von mTOR-I).



**Abb. 3** Effekte von mTOR-Inhibitoren im Hinblick auf Transplantatüberleben und Tumorentwicklung; mod. nach [4].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## Hauttumore nach Transplantation

### Inzidenz und Malignität

Der helle, nicht-melanozytäre Hautkrebs (Plattenepithelkarzinome [PEK] und Basalzellkarzinome [BZK; Basaliome]) ist die häufigste Tumorentität nach Organtransplantation. Er tritt nach Nierentransplantation 25–50× häufiger als in der Normalbevölkerung auf und macht etwa 40% aller Tumore aus [2, 3]. Die kumulative Inzidenz liegt nach 5 Jahren bei 10% und nach 20 Jahren bei bis zu 60% der Patienten [2, 67]. PEK und BZK kommen nach Transplantation etwa im Verhältnis 4:1 und damit in umgekehrter Relation verglichen mit der Normalbevölkerung vor. PEK metastasieren bei Immunsupprimierten in 30% der Fälle, bei Immunkompetenten nur in 3% [68, 69]. Dagegen sind Inzidenz und Grad der Malignität des malignen Melanoms nach Transplantation ähnlich wie in der Normalbevölkerung [70].

Der helle Hautkrebs entsteht meistens auf chronisch sonnenlichtgeschädigter Haut. In manchen Fällen bilden sich Krebsfelder (field cancerization) mit atypischen Keratinozyten im ganzen Bereich (Abb. 4).



**Abb. 4** Plattenepithelkarzinome bei einem organtransplantierten Patienten (Foto mit freundlicher Genehmigung von Prof. Stockfleth).

Im Vergleich zu anderen Malignomen ist die Mortalität bei hellen Hauttumoren gering; in einer Registerstudie mit 11 061 transplantierten Patienten, die über etwa 20 Jahre untersucht wurden, waren diese Hauttumore nur für 20 von 3068 Todesfällen verantwortlich. Allerdings war die relative Erhöhung des Mortalitätsrisikos im Vergleich zur Normalbevölkerung durch helle Hauttumore mit einer SMR 29,85 (95%-KI 18,23–46,10) besonders gravierend [5].

### Risikofaktoren

Höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, weiße Hautfarbe, frühere maligne Erkrankung, genetische Prädisposition (v. a. der Hauttyp nach Fitzpatrick) sowie Dauer, Dosis und Art der Immunsuppression erhöhen das Risiko für Hauttumore nach Transplantation [71]. Bei einigen Hauttumoren bestimmen Viren die Pathogenese (s. Tab. 1). Ein zentraler Risikofaktor für PEK ist die bisherige Sonnenexposition bzw. kumulative UV-Dosis der Patienten. Chronische UV-Exposition führt sowohl zu Mutationen in den Keratinozyten als auch zur Schwächung der kutanen Immunsurveillance. Zunächst entsteht eine aktinische Keratose (AK), die im Verlauf in ein invasives PEK übergeht [20–22, 28, 72, 73]. Zudem ist auch die Qualität der dermatologischen Nachsorge nach Transplantation ein wesentlicher Einflussfaktor.

### Prävention, Früherkennung und Therapie

Nach Transplantation sollten die Patienten zum UV-Schutz (Meiden der Sonnenexposition, Sonnencreme mit UVA/B-Schutz und hohem Lichtschutzfaktor) und zur monatlichen Selbstuntersuchung der Haut angeleitet werden. Zudem erfolgt eine komplette dermatologische Untersuchung inkl. Palpation der Lymphknoten. Die weitere Nachsorge richtet sich nach dem Hautkrebsrisiko der Patienten (Tab. 2).

**Tab. 2** Dermatologische Nachsorge nach Organtransplantation, mod. nach [74, 75].

Hautkrebsrisiko	Definition	Maßnahme
niedrig	unauffälliger Hautbefund, leere dermatol. Anamnese	jährliche dermatologische US und Präventivmaßnahmen
mittel	bestehendes BZK oder BZK in der Anamnese oder einzelne ( $\leq 5$ ) AK oder dysplastische NZN	alle 6 Monate dermatologische US, Behandlung der erhobenen Befunde, Präventivmaßnahmen
hoch	bestehendes PEK oder Melanom oder PEK bzw. Melanom in der Anamnese oder rezidivierendes BZK oder multiple BZK oder multiple ( $> 10$ ) AK oder dysplastische NZN	alle 3 Monate dermatologische US, Behandlung der erhobenen Befunde, Präventivmaßnahmen

AK = aktinische Keratosen, BZK = Basalzellkarzinom, PEK = Plattenepithelkarzinom, NZN = Naevuszellnaevi, US = Untersuchung

Zur Therapie von AK und malignen Hauttumoren nach Organtransplantation stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Exzision, Kryotherapie und Kürettage von AK, lokale Flächentherapie (Imiquimod, Diclofenac in Hyaluronsäure, photodynamische Therapie [PDT]) und systemische Retinoide (z. B. Acitretin). Nicht unterschätzt werden sollte dabei, dass Hauttumore und insbesondere (wiederholte) Kryotherapie oder chirurgische Verfahren für den Patienten eine erhebliche Belastung darstellen. Prävention kann dazu beitragen, diese Belastung so gering wie möglich zu halten.

### Rolle der mTOR-Inhibitoren – Auswahl der Immunsuppression

In 3 Studien [61–63] wurden Patienten, die bereits einen Hauttumor (PEK, BZK) nach Transplantation entwickelt hatten, entweder auf einen mTOR-I umgestellt oder weiter mit einem CNI behandelt. Zwei der Studien [61, 62] zeigten einen deutlichen Rückgang der Hautkrebs-Rekurrenz nach 2 Jahren unter mTOR-I. Der überzeugendste Effekt wurde erzielt, wenn die Patienten bereits nach dem 1. Hauttumor umgestellt wurden [62, 63].

Eine Immunsuppression mit einem mTOR-I sollte bei Patienten mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko oder beim Auftreten von Hauttumoren nach Organtransplantation frühzeitig erwogen werden. Mit zunehmendem Zeitabstand zur Transplantation können Hauttumore häufiger und in schwererer, auch metastasierter Form auftreten. Während ein früher Einsatz von mTOR-I auf die Entstehung und Progression von Hauttumoren einen günstigen Einfluss haben kann, ist eine Umstellung weniger Erfolg versprechend, wenn der Patient bereits multiple oder repetitive Hauttumore entwickelt hat.

## Tumore nach Nierentransplantation

### Tumorrisiko und häufige Tumorarten

Nierentransplantierte haben wie alle Organtransplantierte ein deutlich erhöhtes Tumorrisiko: 5–10 Jahre nach Transplantation sind bereits 14% der Todesfälle malignombedingt [76]. In einer großen Registeranalyse mit 123 380 Nierentransplantierten aus dem Zeitraum von 1999–2008 betrug die Inzidenz maligner Erkrankungen 8,03 pro 1000 Patientenzahre (PJ). Abgesehen von malignen Hauttumoren waren PTLD (1,58%), Lungen- (1,12%), Prostata- (0,82%) und Nierenzellkarzinom (0,79%) die häufigsten Entitäten [77].

Nierenzellkarzinome kommen bei Nierenkranken bis zu 15-fach häufiger vor als bei Nierengesunden [69, 78] und entstehen oft in den nicht explantierten Eigennieren [2, 6, 79]. Neben Hypertonie, Rauchen und der Dialysedauer gehört auch die sekundäre maligne Transformation erworbener Nierenzysten zu den Risikofaktoren [2, 6, 79, 80].

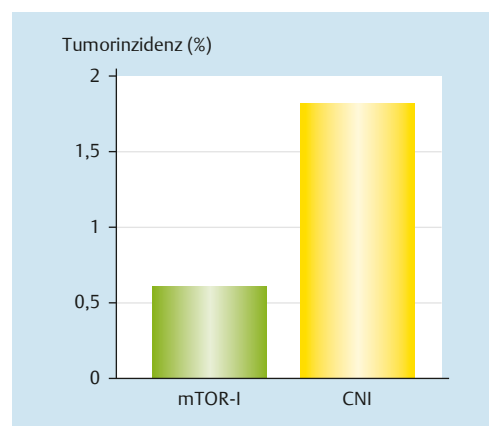
In der Normalbevölkerung häufige Tumore kommen auch nach Nierentransplantation oft vor. Das relative Risiko für Lungen- und Kolorektalkarzinome ist nach Nierentransplantation leicht (2–3-fach) erhöht [2, 6], Prostatakarzinome sind ähnlich häufig wie in der Normalbevölkerung, treten allerdings früher auf.

### Prävention und Früherkennung

Auf der Basis von Guidelines (z. B. KDIGO, Expertenempfehlungen) werden mindestens jährliche Vorsorgeuntersuchungen empfohlen, die in Tab.3 zusammengefasst sind. Die Immunsuppression sollte im Verlauf dem individuellen Bedarf angepasst werden.

### Rolle von mTOR-Inhibitoren

Eine Registeranalyse von 33 249 nierentransplantierten Patienten zeigte ein vermindertes Tumorrisiko bei Patienten, die einen mTOR-I (Everolimus oder Sirolimus) anwendeten, gegenüber Patienten mit mTOR-I-freier Immunsuppression. Die Inzidenz von malignen Tumoren jeder Art 963 Tage nach Transplantation betrug 0,60% unter mTOR-I-Therapie, aber 1,81% unter einem CNI ( $p < 0,0001$ ) (Abb.5). In einer Cox-Regression ergab sich ein relatives Risiko von 0,39 (95%-KI 0,24–0,64;  $p = 0,0002$ ) unter mTOR-I-basierter Immunsuppression [76]. Die SYMPHONY-Studie mit 958 Nierentransplantierten zeigte dagegen keinen deutlichen Unterschied in der Tumorfrequenz der Sirolimus- und CNI-Gruppen nach 36 Monaten [84]. In der CONVERT-Studie mit 830 Nierentransplantierten fand sich nach 2 Jahren eine signifikant geringere Tumorfrequenz nach Konversion auf Sirolimus als nach Weiterbehandlung mit einem CNI: 2,1 vs. 6 pro 100 PJ ( $p < 0,001$ ). Der Unterschied basierte v. a. auf einer verringerten Inzidenz von Hauttumoren [85].



**Abb. 5** Inzidenz von malignen Tumoren 963 Tage nach Nierentransplantation unter mTOR-Inhibitor (mTOR-I) oder Calcineurininhibitor (CNI); mod. nach [76].

**Tab. 3** Tumorrisikofaktoren und Maßnahmen zur Früherkennung nach Nierentransplantation; mod. nach u. a. [18, 81–83].

Tumor	Risikofaktoren	Früherkennung
Hauttumore	Sonnenexposition Hauttyp I-II Immunsuppression Tumoranamnese	dermatologische Kontrolle mind. alle 12 Monate, bei erhöhtem Risiko häufiger (s. Tab. 2)
PTLD	EBV-Seronegativität (EBV-) des Empfängers T-Zell-depletierende Therapie	bei EBV- in den ersten 3 Monaten monatliche EBV-PCR-Kontrollen, danach alle 3 Monate im 1. Jahr
Nierenzellkarzinom	zystische Nierendegeneration	jährliche sonographische Kontrolle (inkl. der Eigennieren)
HCC	Leberzirrhose Hepatitis B und C	bei Risikopatienten jährlich AFP + Sonographie
Anogenital-, Zervixtumor	HPV-Infektionen	jährlich klinische Kontrollen und PAP-Abstrich
Mammakarzinom	Familienanamnese	im Alter von 50–69 Jahren jährliche Mammographie
Prostatakarzinom	Familienanamnese	im Alter > 50 Jahren jährlich PSA
Harnblasenkarzinom	Rauchen aromatische Amine	jährliche urologische Vorsorgeuntersuchung (Hämaturie, Urinzytologie, ggf. invasive Abklärung)
Kolorektalkarzinom	Familienanamnese Polypen/Adenome	jährlich Hämoccult Koloskopie alle 3–10 Jahre

AFP = Alpha-1-Fetoprotein, EBV = Epstein-Barr-Virus, HCC = hepatozelluläres Karzinom, HPV = humaner Papilloma-Virus, PAP = Papanicolaou, PSA = Prostataspezifisches Antigen, PTLD = Posttransplantationslymphome

Eine neuere Analyse [86] zeigt eine geringere Tumorinzidenz unter mTOR-Inhibition, wirkt allerdings auch Fragen auf. Unter Sirolimus traten Malignome allgemein und insbesondere heller Hautkrebs seltener auf. Jedoch war Sirolimus mit einer höheren Mortalität assoziiert, was maßgeblich durch eine hohe Dosierung (Zielspiegel > 10 ng/ml) beeinflusst wurde. Bei niedriger Dosierung (Zielspiegel bis 10 ng/ml), die nur 40% der Patienten dieser Analyse erhielten, unterschied sich die Mortalität nicht signifikant von der Vergleichsgruppe. Die hohen Zielspiegel werden in der aktuellen klinischen Praxis nicht mehr angewendet, da sie in der Vergangenheit zu einer erhöhten Rate unerwünschter Ereignisse geführt haben.

Das Tumorrisiko, insbesondere der harnwegs-spezifischen Tumore, ist bereits unter Dialyse deutlich erhöht. Vor allem jüngere Patienten haben nach Nierentransplantation ein deutlich höheres Tumorrisiko als die altersentsprechende Normalbevölkerung. Daher sind Aufklärung und die Einhaltung von Vorsorgemaßnahmen für alle Patienten, insbesondere auch jüngere Nierentransplantierte wichtig. Neben der immunsuppressiven Wirkung zeigten mTOR-I einen nachweislich günstigen Effekt auf die Inzidenz und Rekurrenz von Hauttumoren [61–63], während die Evidenz bei anderen Tumoren noch begrenzt und relativ heterogen ist.

## Tumore nach Lebertransplantation

### Epidemiologie

Eine schwedische Registerauswertung mit 10476 Organtransplantierten aus dem Zeitraum von 1970–2008 zeigt, dass das Risiko für PEK nach Lebertransplantation geringer als nach Nieren- oder thorakaler Transplantation ist; die standardisierte Inzidenzratio (SIR) nach 5–9 Jahren betrug 40 vs. 92 vs. 218. Bei den Nicht-Hauttumoren war der Risikounterschied allerdings geringer: SIR 2,3 vs. 2,4 vs. 3,3 [87].

In einer Datenbankanalyse von 43 106 Lebertransplantierten aus dem Zeitraum von 1999–2008 betrug die Inzidenz maligner Erkrankungen 11,0 pro 1000 PJ und war damit höher als nach Nierentransplantation (8,03 pro 1000 PJ). Abgesehen von malignen Hauttumoren waren PTLD (2,44%), Lungenkarzinom (2,18%), HCC (0,91%) und Prostatakarzinom (0,88%) die häufigsten Entitäten [77]. Nach Lebertransplantation ist eine ähnliche Vorsorge wie nach Nierentransplantation (s. Tab. 3) zu empfehlen.

### Rolle von mTOR-Inhibitoren

Der Einfluss von mTOR-I auf das allgemeine Tumorrisiko (nicht speziell auf die HCC-Rekurrenz) nach Lebertransplantation wurde erst wenig untersucht. Prospektive, randomisierte Studien liegen nicht vor. Aufschlussreich ist eine retrospektive Analyse zur Tumorinzidenz bei Pa-

tienten, die wegen einer alkoholbedingten Lebererkrankung transplantiert wurden und eine solide Tumorerkrankung (ohne Hauttumore) entwickelten. Nach Tumordiagnose wurden 38 der 83 Patienten auf Everolimus eingestellt, die übrigen behielten ihre Immunsuppression bei. Das 1-Jahres-Überleben betrug 77,4 in der Everolimus- vs. 47,2% in der Vergleichsgruppe, das 5-Jahres-Überleben 35,2 vs. 19,4%. In der multivariaten Analyse war die Konversion auf Everolimus ein signifikanter positiver Faktor für das Überleben ( $p=0,004$ ) [88] (Abb.6).

**Rekurrenz des hepatozellulären Karzinoms**

Eine Rekurrenz des HCC tritt bei 15–25% der wegen eines HCC lebertransplantierten Patienten auf (u.a. [89–91]). Die klinische Auswirkung von mTOR-I auf die HCC-Rekurrenz wurde zunächst in Fallserien, retrospektiven Analysen und kleinen Kohortenstudien untersucht (u.a. [92–98]), in Bezug auf Everolimus u.a. von Ferreiro et al. [97] und Jeng et al. [98]. Die Resultate lassen darauf schließen, dass mTOR-I die HCC-Rekurrenz verringern könnten.

Die prospektive, randomisierte Silver-Studie [99] mit 525 wegen eines HCC transplantierten Patienten zeigte, dass der mTOR-I Sirolimus\* die Rekurrenz verzögern kann. Die Patienten erhielten 4–6 Wochen nach Transplantation entweder eine Sirolimus-basierte oder eine mTOR-I-freie Immunsuppression. Der Unterschied des rekurrenzfreien Überlebens nach 8 Jahren\*\* in der Intention-to-treat-Gruppe (Hauptendpunkt) –

64,5 ohne vs. 70,2% mit mTOR-I – war nicht signifikant, Zwischenanalysen zeigten jedoch einen signifikanten Vorteil der Sirolimus-Gruppe nach 3 Jahren. Auch das Gesamtüberleben nach 8 Jahren (sekundärer Endpunkt) war nicht signifikant verschieden, wobei die jährlichen Analysen einen Vorteil bis zu Jahr 5 zeigten. Subgruppen-Analysen verdeutlichten, dass Niedrigrisikopatienten (innerhalb der Milan-Kriterien) am meisten vom mTOR-I profitierten. Auch für Patienten bis 60 Jahre und Patienten mit Sirolimus-Monotherapie schien ein Nutzen zu bestehen.

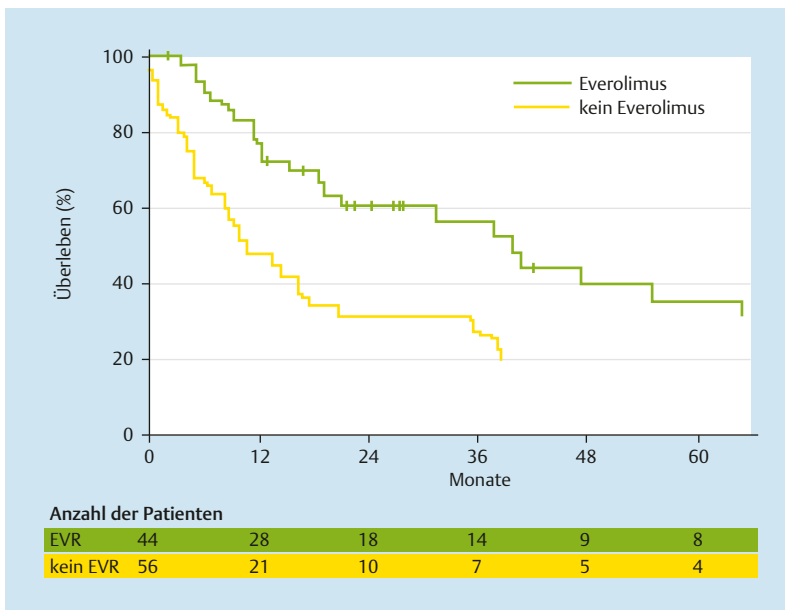
Bezüglich der HCC-Rekurrenz nach Lebertransplantation kann eine frühe Konversion der Immunsuppression auf einen mTOR-I für Niedrigrisikopatienten (mit HCC innerhalb der Milan-Kriterien) von Nutzen sein.

**Tumore nach Herz-, Herz-Lungen- und Lungentransplantation**

**Tumorrisiko und Früherkennung**

Die immunsuppressive Belastung der Patienten nach Herz-, Herz-Lungen- oder Lungentransplantation ist höher als nach Nieren- oder Lebertransplantation und geht möglicherweise deshalb mit einem höheren Tumorrisiko einher. Nach dem Register der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) für den Zeitraum 1994–2014 haben nach 5 Jahren 14,3% der Patienten einen malignen Tumor, davon 9,5% einen Hauttumor und 1,1% eine PTLD. Nach 10 Jahren lagen die entsprechenden Raten bei 27,7, 19,5 und 1,7% [100].

In einer Datenbankanalyse aus dem Zeitraum von 1999–2008 wurden 16511 Herz- und 10908 Lungentransplantierte ausgewertet. Die Inzidenz maligner Erkrankungen pro 1000 PJ betrug 14,3 nach Herz- und 19,8 nach Lungentransplantation. Abgesehen von malignen Hauttumoren waren nach Herztransplantation Lungen- und Bronchialkarzinom (3,24%), Prostatakarzinom (3,07%) und PTLD (2,24%) sowie nach Lungentransplantation Lungen- und Bronchialkarzinom (5,94%), PTLD (5,72%) und Kolo- rektalkarzinom (1,38%) die häufigsten Entitäten [77]. Ein maligner Tumor vor der Herztransplantation erhöhte das Risiko von Posttransplant-



**Abb. 6** Überleben von Patienten (Kaplan-Meier-Schätzungen), die nach Transplantation wegen einer alkoholbedingten Lebererkrankung einen soliden malignen Tumor (ausgenommen Hauttumore) entwickelten; mod. nach [88].

\* in Deutschland nur nach Nierentransplantation zugelassen  
 \*\* max. Follow-up der zuerst randomisierten Patienten bei einer Rekrutierungsdauer von ca. 3 Jahren, d. h. Mindest-Follow-up von 5 Jahren

Malignomen in einer Auswertung von 23 171 erwachsenen Patienten insgesamt um 51 % und für Hauttumore um 55 %. Ein maligner Hauttumor vor Transplantation steigerte das Risiko für einen Hauttumor um 179 %. Ein solider Tumor vor Transplantation hob das Risiko für Hauttumore um 55 % signifikant und für solide Tumore um 23 % nicht signifikant an [17].

Auch nach Herztransplantation werden eine mindestens jährliche dermatologische sowie urologische bzw. gynäkologische Untersuchung und eine jährliche Abdomensonografie empfohlen.

### Rolle von mTOR-Inhibitoren

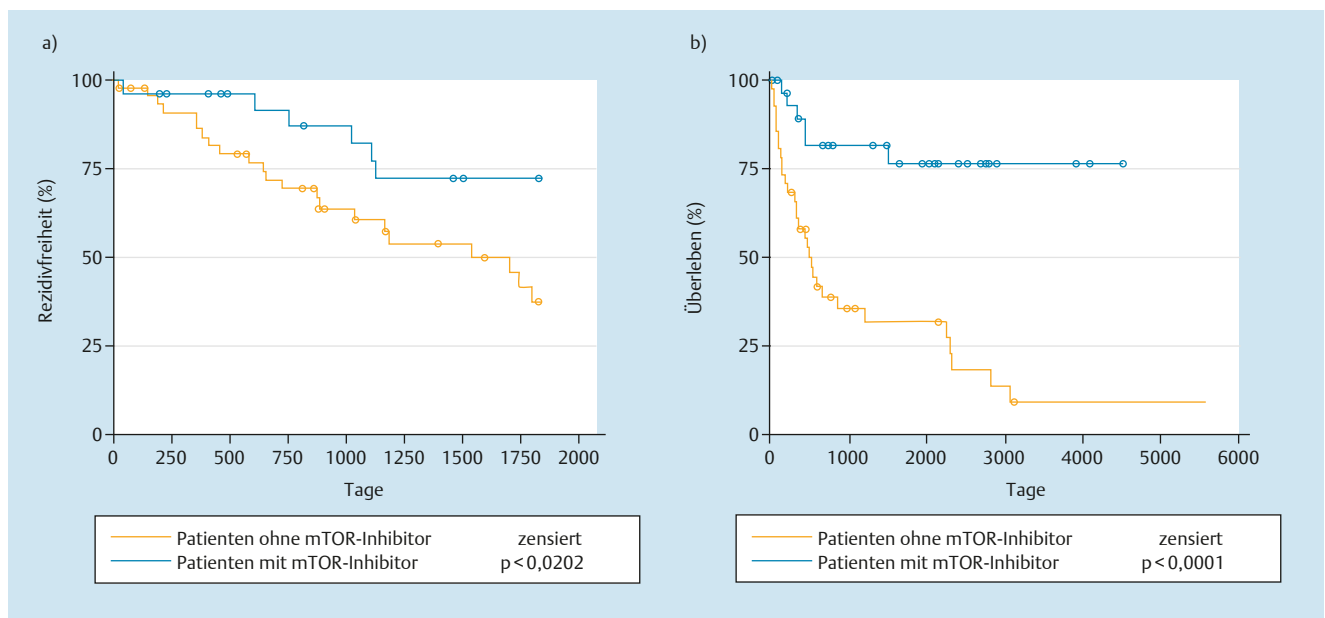
In einer retrospektiven Analyse des Heidelberger Herzzentrums [101] wurden 381 erwachsene Patienten aus dem Zeitraum 1989–2014 nach Herztransplantation durchschnittlich 9,7 Jahre lang beobachtet, um Risikofaktoren für Posttransplant-Malignome zu erkennen. Seit 1994 erhielten alle Patienten eine ATG-Induktion. Die initiale Standardimmunsuppression aus Ciclosporin + Azathioprin wurde 2001 durch Ciclosporin + MMF und 2006 durch Tacrolimus + MMF ersetzt. mTOR-I werden seit 2003 angewendet.

Im Beobachtungszeitraum entwickelten 34,1 % der Patienten eine maligne Erkrankung, davon 15,2 % nur maligne Hauttumore, 14,7 % nur andere Malignome und 4,2 % beide Tumorarten. Signifikante Risikofaktoren für eine maligne

Erkrankung waren höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, Begleiterkrankungen wie Dyslipidämie, Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz sowie eine behandelte Abstoßungsperiode im ersten Jahr nach Transplantation. Die mehr als 1-jährige Anwendung von Ciclosporin, Azathioprin oder Steroiden war mit einem signifikant erhöhten Krebsrisiko assoziiert, die mehr als 1-jährige Anwendung von MMF oder mTOR-I (jeweils  $p < 0,0001$ ) mit einem signifikant niedrigeren. In der mTOR-I-Gruppe ( $n = 130$ ) entwickelten 14,6 % der Patienten eine Krebserkrankung, in der Vergleichsgruppe ohne mTOR-I ( $n = 251$ ) 33,9 %.

Zudem zeigten Patienten, die nach einem Posttransplant-Malignom einen mTOR-I erhielten, in einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit eine signifikant geringere Hauttumor-Rezidivrate (31,6 vs. 71 %;  $p = 0,0065$ ) und eine deutlich geringere Mortalität aufgrund anderer maligner Tumore (28,6 vs. 73,5 %;  $p = 0,0011$ ) als Patienten ohne mTOR-I. Die Mortalität war in der mTOR-I Gruppe auch noch nach 10 Jahren signifikant geringer (60 vs. 90,9 %;  $p = 0,0204$ ) (Abb. 7).

Die Studie zeigt, wie komplex das Risikoprofil für eine maligne Erkrankung nach Herztransplantation ist, aber auch, dass die Immunsuppression eine Rolle für das Outcome spielen kann. Patienten, die auch nach Auftreten eines Posttransplant-Malignoms mit einem mTOR-I behandelt wurden, hatten in dieser Studie langfristig eine geringere malignombedingte Mortalität.



**Abb. 7** Kaplan-Meier-Darstellung a) der Rezidivfreiheit von malignen Hauttumoren im 5-jährigen Follow up, b) der Mortalität von malignen Tumoren (ausgenommen Hauttumore) im Gesamt-Follow-up, jeweils mit oder ohne Anwendung eines mTOR-Inhibitors auch nach der Diagnose des ersten malignen Tumors; mod. nach [101].



**PTLD nach Organtransplantation**

Nach Hauttumoren sind Posttransplantationslymphome (PTLD) die zweithäufigste maligne Erkrankung nach Organtransplantation [77]. Patienten mit PTLD haben eine besonders schlechte Prognose [100, 102].

Das Auftreten der PTLD hängt einerseits von der Risikokonstellation EBV-seropositiver (EBV+) Spender und EBV-seronegativer (EBV-) Empfänger und andererseits von der Intensität der Immunsuppression ab. In der Konstellation EBV+/EBV- ist das PTLD-Risiko nach Nierentransplantation etwa 40-fach erhöht [14]. Allerdings sind heute nur noch ca. 50 % der PTLD EBV-assoziiert. Diese treten überwiegend in den ersten 1–2 Jahren nach Transplantation auf, während nicht EBV-assoziierte PTLD meist später entstehen (Median bei ca. 8 Jahren nach Transplantation). PTLD bei Kindern sind häufiger EBV-assoziiert, da Kinder häufiger als Erwachsene EBV-naiv sind. Primäre ZNS-PTLD sind im Gegensatz zu den systemischen PTLD fast immer EBV-assoziiert [103].

Die PTLD ist histomorphologisch keine einheitliche Entität (Tab. 4). Bei Erwachsenen ist die monomorphe B-Zell-PTLD mit einem Anteil von 80 % die bei weitem häufigste Form, der häufigste Subtyp innerhalb der B-Zell-PTLD ist das Diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit etwa 65 % aller PTLD-Fälle.

**Tab. 4** Histologische Subtypen der PTLD (Häufigkeit nach Daten des prospektiven deutschen PTLD-Registers).

Subtyp	Häufigkeit	EBV-Assoziation
Early Lesion (polyklonal) <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasmazell-Hyperplasie</li> <li>floride folliculäre Hyperplasie</li> <li>infektiöse Mononukleose-artige PTLD</li> </ul>	<5 %	100 %
Polymorphe PTLD (oligo-/monoklonal)	10 %	86 %
Monomorphe B-Zell-PTLD (monoklonal) <ul style="list-style-type: none"> <li>diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)</li> <li>Burkitt-/Burkitt-artiges Lymphom</li> <li>plasmablastisches Lymphom</li> <li>Plasmozytom/Plasmozytom-ähnliche PTLD</li> </ul>	80 % DLBCL: 65 % Burkitt: 5 %	52 % DLBCL: 43 % Burkitt: 50 %
Hodgkin-/Hodgkin-ähnliche PTLD	<5 %	89 %
monomorphe T-Zell-PTLD	<5 %	20 %

Vor allem bei EBV-seronegativen Organempfängern sollten Intensität und Gesamtmenge der Immunsuppression so niedrig wie möglich sein, ohne den Transplantaterhalt zu gefährden. Nach Diagnose einer PTLD sollte die Immunsuppression immer reduziert werden, dies reicht aber zur Therapie der PTLD allein häufig nicht aus [104].

Eine Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) als Erstlinien-Protokoll erwies sich mit Vollremissionen (CR, complete remission) von 42–70 % zwar als effektiv, hatte aber eine therapieassoziierte Mortalität von 25–35 % [105–109]. Auch die B-Zell-depletierende Rituximab-Monotherapie war nur eingeschränkt erfolgreich. Die Ansprechraten lagen bei einer CR von 28–61 % und inkl. PR (Teilremissionen, partial remission) bei 59–79 % [110–112]. Allerdings ließ sich die PTLD nur kurz kontrollieren; das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, progression-free survival) betrug nur 3,3 [111] bzw. 8,9 Monate [110] und das Gesamtüberleben (OS, overall survival) durchschnittlich nur 2,4 Jahre [110–113].

Der heutige Therapiestandard sind daher Sequenzprotokolle [113]. Hierbei versetzt eine Rituximab-Induktion zur Reduktion der Tumormasse die Patienten in die Lage, die sich ab Tag 50 anschließende CHOP-Chemotherapie besser zu vertragen. Trotz verringerter Zahl von Chemotherapiezyklen (insgesamt 4 dreiwöchige Zyklen CHOP) werden in diesen Sequenzprotokollen eine sehr hohe Remissionsrate (90 %) und eine CR-Rate von etwa 70 % erreicht. Etwa 70 % der Patienten erreichten mit dieser sequenziellen Immunchemotherapie auch eine langfristige Krankheitskontrolle, die mediane Zeit bis zum Progress betrug 6,4 Jahre. Das in der Studie erreichte mediane Gesamtüberleben betrug 6,6 Jahre, die therapieassoziierte Mortalität lag bei 13 %.

Im deutschen PTLD-Register werden ca. 300 Patienten (v. a. Nieren- und Lebertransplantierte) mit histologisch gesicherter PTLD prospektiv dokumentiert. Zur Immunsuppression in der klinischen Praxis erlaubt das Register folgende Aussagen: Nach einer PTLD-Diagnose wird zuerst die Zahl der Immunsuppressiva reduziert; die meisten Patienten (78 %) haben bei Diagnosestellung eine duale oder 3-fach-Therapie, danach (87 %) eine duale oder Monotherapie.

Vor der PTLD-Diagnose erhalten ca. 10 % einen mTOR-Inhibitor, danach ca. 17 %. Antimetabolite werden nach einer PTLD-Diagnose überwiegend abgesetzt: Vor Diagnosestellung erhielten 59 % der Patienten einen Antimetaboliten, nach Diagnosestellung nur noch 24 %. Der Verzicht auf einen Antimetaboliten war dabei mit einem verringerten Rezidivrisiko der erfolgreich behandelten PTLD gegenüber der Weiterbehandlung mit MMF oder Azathioprin assoziiert. Zur Auswirkung der Hinzunahme eines mTOR-Inhibitors auf das Rezidivrisiko nach PTLD können aufgrund der zu geringen Datenmenge aktuell keine validen Aussagen gemacht werden.

**Fazit**

Tumorerkrankungen sind ein relevantes Problem nach Transplantation und mit hoher Mortalität verbunden. Die Immunsuppression spielt dabei eine wichtige Rolle, wobei insbesondere die antiproliferative, antiangiogene und antivirale Wirkung von mTOR-I einen vielversprechenden Ansatz für die Prävention und beim Auftreten von Tumorerkrankungen darstellen kann. Der Wirkmechanismus sowie der Effekt von mTOR-I in präklinischen Studien und im Tiermodell sind schon ausführlich untersucht und belegt [30, 41–46]. Große randomisierte klinische Studien und Daten zur Tumorzinzidenz mit entsprechend langem Follow-Up fehlen aufgrund der dafür benötigten hohen Fallzahlen noch weitgehend, wobei es auch aus der klinischen Anwendung aus Registeranalysen, Fallsammlungen und aus einigen Studien Hinweise auf eine Tumor-hemmende Wirkung von mTOR-I gibt. Nach Expertenmeinung liegt eine ausreichende Evidenz vor, dass unter einer Immunsuppression mit mTOR-I weniger Hauttumore auftreten [61–63, 85, 101]. Wenn Tumore (insbesondere der Haut) in der Anamnese vorliegen bzw. nach Transplantation neu auftreten, sollte – unter Berücksichtigung aller relevanten Faktoren – der Einsatz eines mTOR-Inhibitors geprüft werden.

**Literatur**

- 1 Chapman JR, Webster AC. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a015677
- 2 Vajdic CM et al. *JAMA* 2006; 296: 2823–2831
- 3 Engels EA et al. *JAMA* 2011; 306: 1891–1901
- 4 Geissler EK. *Nature Rev Clin Oncol* 2015; 12: 705–717
- 5 Acuna SA et al. *JAMA Oncol* 2016; 2: 463–469
- 6 Webster AC et al. *Am J Transpl* 2007; 7: 2140–2151
- 7 Miao Y et al. *Transplantation* 2009; 87: 1347–1359
- 8 Brewer JD et al. *Arch Dermatol* 2011; 147: 790–796
- 9 Wisnerhof HC et al. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 2176–2183
- 10 Webster AC et al. *Cancer Report. ANZA data registry 2008. www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/31stReport/Ch10CancerReport.pdf*
- 11 Lebbé C et al. *Transplant Rev* 2008; 22: 252–261
- 12 Zur Hausen H. *Infections causing human cancer. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2006*
- 13 Nindl I, Rosl F. *Am J Transplant* 2008; 8: 2199–2204
- 14 Opelz G et al. *Transplantation* 2009; 88: 962–967
- 15 Vajdic CM et al. *Int J Cancer* 2009; 125: 1747–1754
- 16 Brattström C et al. *Transplantation* 2013; 96: 297–305
- 17 Yoosabai A et al. *Transplantation* 2015; 99: 345–350
- 18 Oppenoorth M, Hugo C. *Nephrologie* 2012; 7: 435–444
- 19 Sampaio MS et al. *Transplantation* 2012; 93: 73–81
- 20 Ulrich C et al. *Am J Transplant* 2008; 8: 2192–2198
- 21 Stockfleth E, Claas U (eds.). *Skin cancer after organ transplantation. Heidelberg: Springer; 2009*
- 22 Valentine H. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 557–564
- 23 Opelz G et al. *Transplantation* 2006; 81: 1227–1233
- 24 Kirk AD et al. *Am J Transplant* 2007; 7: 2619–2625
- 25 Hertig A, Zuckermann A. *Transpl Immunol* 2015; 32: 179–187
- 26 Hall EC et al. *Transplantation* 2015; 99: 1051–1057
- 27 Hojo M et al. *Nature* 1999; 397: 530–534
- 28 Herman M et al. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 14–20
- 29 Guba M et al. *Nat Med* 2002; 8: 128–135
- 30 Koehl G et al. *Transplantation* 2004; 77: 1319–1326
- 31 Voskamp P et al. *Cancer Prev Res* 2013; 6: 129–138
- 32 Vivarelli M et al. *Liver Transplantation* 2005; 5: 497–503
- 33 Carenco C et al. *Am J Transplant* 2015; 15: 678–686
- 34 Dantal J et al. *Lancet* 1998; 351: 623–628
- 35 O'Donovan P et al. *Science* 2005; 309: 1871–1874
- 36 Hofbauer GF et al. *Am J Transpl* 2012; 12: 218–225
- 37 Koehl G et al. *Transplantation* 2007; 83: 607–614
- 38 Sørensen HT et al. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 709–711
- 39 Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. *Drugs* 2007; 67: 1167–1198
- 40 Demir T et al. *Transplant Proc* 2015; 47: 1413–1417
- 41 Huang S, Houghton PJ. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 371–377
- 42 Bjornsti MA, Houghton PJ. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 335–348
- 43 Petroulakis E et al. *Br J Cancer* 2006; 94: 195–199
- 44 Guertin DA, Sabatini DM. *Cancer Cell* 2007; 12: 9–22
- 45 Geissler EK et al. *Am J Transplant* 2008; 8: 2212–2218
- 46 Novalic Z et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 842–853
- 47 Rao RR et al. *Immunity* 2010; 32: 67–78
- 48 Li Q et al. *Immunity* 2011; 34: 541–553
- 49 Rovira J et al. *Transplantation* 2013; 95: 54–62
- 50 Phung TL et al. *Cancer Cell* 2006; 10: 159–170
- 51 Majewski M et al. *Transplantation* 2003; 75: 1710–1717
- 52 Spangle JM, Münger K. *J Virol* 2010; 84: 9398–9407
- 53 Kuang E et al. *J Biol Chem* 2011; 286: 41171–41182
- 54 Nichols LA et al. *PLoS One* 2011; 6: e14535
- 55 Guba M et al. *Transplantation* 2004; 77: 1777–1782
- 56 Weischer M et al. *Exp Dermatol* 2007; 16: 385–393
- 57 Campistol JM. *Transplantation* 2009; 87: S19–S22
- 58 Flechner S et al. *Transplant Proc* 2009; 41: S42–S44
- 59 Klintmalm GB et al. *Clin Transplant* 2014; 28: 635–648
- 60 Webster AC et al. *Transplantation* 2006; 81: 1234–1248
- 61 Campbell SB et al. *Am J Transplant* 2012; 12: 1146–1156
- 62 Euvrard S et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 329–339
- 63 Hoogendijk-van den Akker JM et al. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1317–1323
- 64 Campistol JM et al. *Transplantation* 2004; 77: 760–762
- 65 Stallone G et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317–1323
- 66 Detroyer D et al. *Transplant Infect Dis* 2015; 17: 303–307
- 67 Bordea C et al. *Transplantation* 2004; 77: 574–579
- 68 Euvrard S et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681–1691
- 69 Kasiske BL et al. *Am J Transplant* 2004; 4: 905–913
- 70 Matin RN. *Am J Transplant* 2008; 8: 1891–1900
- 71 Otley CC et al. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 783–790
- 72 Coblenz WW. *J Am Med Assoc* 1948; 136: 1040–1043
- 73 Seebode C et al. *Anticancer Res* 2016; 36: 1371–1378
- 74 Lonsdorf AS et al. *Hautarzt* 2010; 61: 195–206

- 75 Ulrich C et al. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 188–194
- 76 Kauffman HM et al. *Transplantation* 2005; 80: 883–889
- 77 Sampaio MS et al. *Transplantation* 2012; 94: 990–998
- 78 Villeneuve PJ et al. *Am J Transplant* 2007; 7: 941–948
- 79 Klatte T et al. *BJU Int* 2010; 105: 1260–1265
- 80 Bonsib SM. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1998–2007
- 81 EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 4): 31–36
- 82 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S155
- 83 Baker R et al. British Guidelines UK Renal Association 2011. [www.renal.org/guidelines/modules/post-operative-care-of-the-kidney-transplant-recipient#sthash.RlroXZzs.dpbs](http://www.renal.org/guidelines/modules/post-operative-care-of-the-kidney-transplant-recipient#sthash.RlroXZzs.dpbs)
- 84 Ekberg H et al. *Am J Transplant* 2009; 9: 1876–1885
- 85 Alberú J et al. *Transplantation* 2011; 92: 303–310
- 86 Knoll GA et al. *BMJ* 2014; 349: g6679
- 87 Krynitz B et al. *Int J Cancer* 2013; 132: 1429–1438
- 88 Thimonier E et al. *Clin Transplant* 2014; 28: 1339–1348
- 89 Kornberg A et al. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 275–280
- 90 Chok KS et al. *World J Surg* 2011; 35: 2058–2062
- 91 Chok KS. *World J Hepatol* 2015; 7: 1142–1148
- 92 Chinnakotla S et al. *Liver Transpl* 2009; 15: 1834–1842
- 93 Toso C et al. *Hepatology* 2010; 51: 1237–1243
- 94 Liang W et al. *Liver Transpl* 2012; 18: 62–69
- 95 Menon KV et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411–419
- 96 Cholongitas E et al. *Transpl Int* 2014; 27: 1039–1049
- 97 Ferreira AO et al. *Transplant Proc* 2014; 46: 3496–3501
- 98 Jeng L-B et al. *Am J Transplant* 2016; 16 (Suppl 3) Abstract A187
- 99 Geissler EK et al. *Transplantation* 2016; 100: 116–125
- 100 Lund LH et al. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1244–1254
- 101 Rivinius R et al. *Drug Des Devel Ther* 2014; 9: 93–102
- 102 Higgins RS et al. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 478–485
- 103 Fink SE et al. *Am J Transplant* 2014; 14: 2577–2587
- 104 Swinnen LJ et al. *Transplantation* 2008; 86: 215–222
- 105 Mamzer-Bruneel MF et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3622–3632
- 106 Norin S et al. *Med Oncol* 2004; 21: 273–284
- 107 Elstrom RL et al. *Am J Transplant* 2006; 6: 569–576
- 108 Choquet S et al. *Haematologica* 2007; 92: 273–274
- 109 Evens A et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1038–1046
- 110 Oertel SH et al. *Am J Transplant* 2005; 5: 2901–2906
- 111 Choquet S et al. *Blood* 2006; 107: 3053–3057
- 112 González-Barca et al. *Haematologica* 2007; 92: 1489–1494
- 113 Trappe R et al. *Lancet Oncol* 2012; 13: 196–206