

Nové perspektivy u pacientů s karcinomem prostaty před a po transplantaci ledviny

New perspectives in patients with prostate cancer before and after kidney transplantation

Pavel Navrátil^{1,2,3}, Ivo Novák^{1,3}, Jaroslav Pacovský^{1,2,3}, Pavel Navrátil st.^{1,2,3}

¹Urologická klinika, FN Hradec Králové

²Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

³Mezioborové transplantační centrum, FN Hradec Králové

Došlo: 11. 3. 2024

Přijato: 10. 4. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Pavel Navrátil, FEBU

Urologická klinika, FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: pavel.navratil2@fnhk.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Tato práce vznikla v rámci programu COOPERATIO, vědní oblasti SURG.

SOUHRN

Navrátil P, Novák I, Pacovský J, Navrátil P. Nové perspektivy u pacientů s karcinomem prostaty před a po transplantaci ledviny.

V průběhu posledních desetiletí došlo ke značnému nárůstu pacientů léčených pro nezvratné selhání ledvin s diagnostikovaným karcinomem prostaty před transplantací ledviny, stejně jako k nárůstu pacientů po transplantaci ledviny s diagnostikovaným karcinomem prostaty. Vliv hrají předtransplantační screening, stárnutí populace a prodloužené přeží-

vání po transplantaci. Nové poznatky vedou u této skupiny pacientů k úpravě některých diagnostických i léčebných postupů, jasně dané doporučené postupy však nadále chybí. Nově také u pacientů s nízké rizikovým karcinomem prostaty v aktivním sledování nebo po kurativní terapii není třeba dodržovat žádný interval před zařazením na čekací listinu k transplantaci. Zvláštní pozornost je věnována roli imunosupresivní terapie, která je nezbytná pro funkci transplantované ledviny, ale zároveň může ovlivňovat riziko a průběh onkologického onemocnění. Úprava nebo snížení imunosuprese, jak naznačuje aktuální literatura, může být v některých případech rozumným krokem, avšak vyžaduje pečlivé zvážení v kontextu individuálního pacienta. Pacienti, kteří podstoupili transplantaci ledviny a mají diagnostikovaný karcinom prostaty, dosahují podobných léčebných výsledků jako pacienti bez nezvratného selhání ledvin. V textu shrnujeme aktuální poznatky stran epidemiologie, léčebných možností i výzev, kterým čelí medicína u pacientů s karcinomem prostaty před a po transplantaci ledvin, včetně jejich odlišností od běžné populace.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, transplantace ledvin, čekací listina.

ABSTRACT

Navrátil P, Novák I, Pacovský J, Navrátil P st. New perspectives in patients with prostate cancer before and after kidney transplantation.

Over recent decades, there has been a significant increase in patients treated for end-stage renal disease diagnosed with prostate cancer before kidney transplantation, as well as an increase in kidney transplant recipients diagnosed with prostate cancer. Pre-transplant screening, the aging population, and extended survival post-transplant play a role. New insights lead to adjustments in some diagnostic and therapeutic procedures in this patient group, yet clear recommended guidelines remain absent. Also, patients with low-risk prostate cancer in active surveillance or after curative therapy are no longer required to wait before being listed for transplantation. Special attention is given to the role of immunosuppressive therapy, which is essential for the function of the transplanted kidney but may also influence the risk and course of oncological disease. Modifying or reducing immunosuppression, as suggested by current literature, may be a reasonable step in some cases but requires careful consideration in the context of the individual patient. Patients who have undergone kidney transplantation and are diagnosed with prostate cancer achieve similar treatment outcomes as patients with no end-stage renal disease. In the text, we summarize current knowledge regarding epidemiology, treatment options, and challenges faced by medicine in patients with prostate cancer before and after kidney transplantation, including their differences from the general population.

KEY WORDS

Prostate cancer, kidney transplantation, waiting list .

.....

ÚVOD

Karcinom prostaty (CaP) představuje jednu z nejvýznamnějších onkologických výzev současnosti,

s neustálým nárůstem diagnostikovaných případů na celém světě. Statistiky ukazují, že v rozvinutých zemích se jedná o nejběžnější typ nádoru u mužů a stojí na druhém místě v pořadí onkologických úmrtí za karcinomem plic (1). Tento globální vzorec se odráží i v situaci v Česku. Také počet pacientů s karcinomem prostaty (CaP) a nezvratným selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) nebo s CaP po transplantaci ledvin (TL) se neustále zvyšuje. Důvody jsou několikery – většina transplantovaných center zavedla předtransplantační screening, pacienti s ESRD jsou transplantováni ve vyšším věku a také se po transplantaci dožívají vyššího věku (2). Donedávna byla literatura týkající se CaP u pacientů před a po TL omezena na kazuistiky a malé série případů. Ani dosud neexistují žádné standardizované pokyny pro screening nebo léčbu CaP u těchto komplexních pacientů. Navzdory rozšířenému názoru odborníků nedávné studie ukazují, že pacienti po TL s CaP mají stejnou incidenci, ale i výsledky jako pacienti bez TL (3, 4). Cílem této práce je zhodnotit některé nové aspekty v diagnostice a léčbě u kandidátů a příjemců TL s CaP.

EPIDEMIOLOGIE

U příjemců transplantovaných solidních orgánů je celková 5letá incidence zhoubných nádorů 4,4 %, ačkoliv poměry rizik se liší podle věku a transplantovaného orgánu (5). Mezi pacienty s TL jsou urologické malignity třetí nejčastější malignitou za de novo kožními malignitami a lymfoproliferativními onemocněními (6). Z urologických je pak CaP nejčastější. Přes mnohé debaty se nyní z velkých souborů zdá, že incidence CaP u pacientů po TL není oproti běžné populaci zvýšena, a to i navzdory trvalé imunosupresivní terapii (3).

TESTOVÁNÍ PSA

PSA jako serinová proteáza cirkuluje v krevním oběhu v různých formách, a to jednak ve formě volné (bez vazby na bílkoviny), jednak ve formě vázané, kompleťové (vázané na bílkoviny plazmy).

Volné PSA (f-PSA, poločas 69–109 minut) je vylučováno ledvinami. Hladiny f-PSA v séru jsou významně vyšší u hemodialyzovaných pacientů, ale nejsou významně zvýšené u pacientů na peritoneální dialýze. Po TL f-PSA významně klesá (až o 60 % během 6 dnů), zejména u pacientů s lepší funkcí štěpu, protože pokles f-PSA a % f-PSA koreluje s poklesem sérového kreatininu (7).

Hladiny celkového PSA (t-PSA, poločas 1,9–3,4 dní) odrážejí hladiny kompletového PSA (vázaného na a-1-antichymotrypsin nebo a-2-makroglobulin), který je metabolizován játry. Po transplantaci ledvin se hladiny t-PSA relativně nemění. Proto je t-PSA nejspolehlivějším markerem CaP jak u pacientů před transplantací na dialýze, tak v populaci časně po transplantaci (8).

VYUŽITÍ MRI

Zobrazování prostaty multiparametrickou magnetickou rezonancí (mp-MRI) je i u této skupiny pacientů velmi přesný nástroj pro identifikaci klinicky signifikantních CaP, pro lokalizaci lézí před cílenou biopsií nebo jako stagingový nástroj (9). MRI může také pomoci při identifikaci umístění důležitých struktur (zejména transplantované ledviny a jejího močového) před léčbou CaP (10). U pacientů s ESRD je však nutné pamatovat na riziko nefrogenní systémové fibrózy při použití kontrastních látek na bázi gadolinia. Nefrogenní systémová fibróza je téměř výhradně pozorována u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 15 ml/min/1,73 m². Jedná se o závažné a v některých případech i život ohrožující onemocnění charakterizované formováním pojivové tkáně v kůži a podkoží (11). Riziko je minimální u pacientů s mírnějším stupněm renální insuficience (12). Pro minimalizaci rizika se obecně doporučuje vyhnout se kontrastním látkám pro MRI u pacientů s glomerulární filtrací pod 30 ml/min/1,73 m² (13).

LÉČBA

Významným aspektem léčby CaP u pacientů před a po TL je rozhodování o terapeutickém postupu,

který by měl brát v úvahu jak onkologickou stránku, tak i transplantovanou ledvinu. Přístupy k léčbě se liší v závislosti na lokalizaci a stadiu nádoru, s důrazem na kurativní záměr u lokalizovaných forem karcinomu. Transplantace nezavírá dveře k chirurgickým ani radioterapeutickým intervencím, avšak vyžaduje pečlivou přípravu a znalost pozměněné anatomie. Stejně jako u běžné populace máme k dispozici čtyři hlavní léčebné možnosti. Je to aktivní sledování, chirurgická léčba, radioterapie a hormonální terapie. Volba léčby je přizpůsobena individuálně na základě věku pacienta, jeho komorbiditách, stadiích nádoru a dalších.

PACIENTI S CAP PŘED TL

Poslední doporučené postupy KDIGO 2020 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) týkající se hodnocení a postupování u kandidátů na TL se zabývají obecnými otázkami pacientů na čekací listině, dostupnosti transplantací, faktory demografickými, komorbiditami pacientů a imunologického a psychosociálního posouzení. Mimo jiné samozřejmě řeší i nádorová onemocnění. Dle KDIGO jsou pacienti s nově zjištěnou malignitou vyřazeni z čekací listiny k TL, s výjimkou pacientů s indolentními a nízké rizikovými malignitami, jako jsou CaP s Gleasonovým skórem (GS) ≤ 6, náhodně zjištěné nádory ledvin (≤ 1 cm v maximálním průměru) a povrchové nemelanomové malignity kůže. Dále se vyjadřují k načasování TL po kurativní léčbě nádorů. Po terapii CaP GS ≤ 6 není dle doporučení nutný žádný časový interval. U pacientů léčených pro CaP GS 7 v remisi je doporučený interval před zařazením na čekací listinu 2 roky, u GS 8–10 v remisi pak 5 let (14). Porovnání s doporučeními různých odborných společností shrnuje tabulka 1.

PACIENTI S CAP PO TL

Imunosupresivní terapie

Imunitní systém je zásadní pro inhibici růstu buněk CaP. Pokud jsou buněčné linie CaP vystaveny médiu s fyziologickými T-lymfocyty, tak vykazují

Tab. 1. Intervaly nutné před zařazením pacientů s CaP k TL dle doporučení různých odborných společností (15)**Tab. 1.** Required intervals before listing patients with prostate cancer for kidney transplantation according to recommendations for various professional societies

Odborná společnost	Doporučení	Rok
European Association of Urology (16)	■ Žádný interval pro zařazení pacientů léčených pro CaP nízkého stadia/gradingu	2019
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (14)	■ Žádný interval pro zařazení pacientů s diagnostikovaným CaP GS ≤ 6 ■ Žádný interval pro zařazení pacientů léčených pro CaP GS ≤ 6 ■ U pacientů léčených pro CaP GS 7 v remisi je nutný interval 2 roky ■ U pacientů léčených pro CaP GS 8–10 v remisi je nutný interval 5 let	2020
European Renal Best Practises (17)	■ Interval je nutný diskutovat v mezioborovém semináři s ohlédnutím na věk, komorbiditu a potenciál nádoru k progresi a rekurenci	2013
American Society of Transplantation (18)	■ Žádný interval pro zařazení pacientů s diagnostikovaným velmi nízké rizikovým, nízké rizikovým a středně rizikovým (nízké objemovým) CaP ■ Žádný interval pro zařazení pacientů léčených pro středně rizikový (vysoce objemovým), vysoce rizikovým a velmi vysoce rizikovým CaP, pokud dle nomogramů není riziko úmrtí na nádor během 15 let větší než 10 % ■ Zvážit zařazení u pacientů léčených pro metastatický hormon-senzitivní CaP, pokud je nádor 2 roky stabilní, s ohledem na očekávanou délku dožití ■ Pacienti s metastatickým kastročně-rezistentním CaP nejsou kandidáti transplantace	2020

snížený růst. Potlačený imunitní systém může narušit prostředí T-lymfocytů a lymfokínů, které jsou typicky zodpovědné za prevenci vývoje a progresi CaP (19).

Buněčné linie CaP pravděpodobně reagují různě v závislosti na typu imunosupresivního agens. In vitro studie a zvířecí modely naznačují, že kalcineurinové inhibitory (CNI) zvyšují agresivitu a progresi CaP. Cyklosporin vyvolává fenotypové změny, které činí různé formy adenokarcinomu agresivnějšími. Na myších modelech CaP pak cyklosporin zvyšuje velikost a počet metastáz v lymfatických uzlinách a plicích. Mechanismus by mohl být zprostředkován tkáňovým růstovým faktorem beta (TGFβ), protože bylo prokázáno, že protilátky proti tomuto faktoru těmto změnám zabráňují (20, 21).

Azathioprin (AZA) je spojován se zvýšením výskytu kožních malignit a může mít také stimulační vliv na buňky CaP. Retrospektivní studie z roku 2008, která hodnotila imunosupresi u 62 příjemců TL s CaP ve 19 francouzských transplantačních centrech, zjistila, že pacienti užívající kombinaci CNI a AZA měli větší pravděpodobnost (45 %) být diagnostikováni s CaP ve vyšším stadiu (III a IV) ve srovnání se samotnými CNI (15 %) a vykazovali vyšší riziko metastatického onemocnění. Použití AZA bylo jediným nezávislým rizikovým faktorem pro pokročilá stadia onemocnění v této skupině. Avšak

jiné studie nezaznamenaly zvýšené riziko CaP ve spojení s AZA nebo mykofenolátem (22–24).

Další imunosupresivní látky mohou naopak působit protektivně proti CaP. Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin, sirolimus/everolimus) mají inhibiční účinek na proliferaci buněčných linií CaP. Protein mTOR je dysregulován v agresivních buněčných liniích CaP. Inhibice mTOR kinázy inhibitory mTOR tedy může tlumit progresi CaP (25). Rovněž bylo prokázáno, že inhibitory mTOR zvyšují radiosenzitivitu CaP přibližně o 20 % (26). V roce 2005 publikovali Kauffman et al. studii zahrnující 33 249 příjemců TL a porovnal výskyt nově vzniklých malignit u pacientů, kteří užívali buď mTOR inhibitory, CNI nebo kombinaci obou. Incidence nových nádorových onemocnění byla významně nižší ve skupině s mTOR inhibitory ve srovnání se skupinou s CNI (0,60 % oproti 1,61 %; $p < 0,001$). Autoři dospěli k závěru, že použití inhibitorů mTOR samotných nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy může snížit výskyt CaP. Kombinovaná terapie se často používá ke snížení toxicity jednotlivých látek (27).

Současná data tedy naznačují, že cyklosporin, takrolimus a AZA jsou spojeny s vyšším rizikem malignity, včetně CaP. Na druhou stranu, mTOR inhibitory jsou spojeny se snížením výskytu malignit a měly by být zváženy k použití u pacientů

s vysoce rizikovým CaP (28). Po diagnostikování CaP se doporučuje podávat co nejnižší efektivní dávku imunosuprese, která dokáže udržovat štěp bez rejekce (29). Úprava nebo snížení imunosuprese však vyžaduje pečlivé zvážení v kontextu individuálního pacienta.

Aktivní sledování

Aktivní sledování zahrnuje pečlivé monitorování průběhu onemocnění s očekáváním zásahu s kurativním záměrem, pokud dojde k progresi nádorového onemocnění. Je preferováno pro pacienty s nízké rizikovým CaP, kteří mají očekávanou délku života delší než 10 let. Dokonce i pacienti s příznivým středně rizikovým CaP (GS 3+4) mohou být zváženi pro aktivní sledování, zvláště ti s nízkým procentem zastoupení stupně 4, nízkým objemem nádoru, nízkou PSA denzitou nebo nízkým genomickým rizikem odvozeným z biomarkerů (30).

Implikace pro chirurgickou léčbu

Umístění graftu v ilické fosse je nutno zohlednit v přípravě k operačnímu řešení. Radikální prostatektomie se u těchto pacientů s výhodou provádí roboticky asistovaně. Mezi doporučované postupy patří umístění všech portů kontralaterálně od graftu, umísťování portů do břišní dutiny pod optickou kontrolou z důvodu předchozích operací a iniciaci mobilizace močového měchýře a vstupu do Retziova prostoru z opačné strany než je graft (31). Nutné je také dbát na prevenci tlakového poškození graftu (32). Kromě výše uvedených úprav mohou menší pánevní prostor a tkáně změněné fibrózou po předchozí TL vést k náročnější disekci. Pečlivá preparace v kombinaci se zkušeným chi-

rurgickým týmem s transplantačním chirurgem pomáhá předcházet komplikacím. Kontroverzní je provedení pánevní lymfadenektomie, většina studií neuvádí indikaci pro tento výkon. Pokud výkon proveden byl, tak v naprosté většině pouze na kontralaterální straně, z důvodu rizika poranění graftu, jeho cévního zásobení a ureteru (33). Ani tento postup není bez budoucího rizika – rozsáhlá lymfadenektomie může způsobit, že kontralaterální ilické cévy budou v budoucnu obtížně použitelné pro implantaci další transplantované ledviny v případě selhání funkce ledviny současně. Ve větších souborech nebyly publikovány pooperační zhoršené funkce graftu, ani nebyly nalezeny horší onkologické výsledky než u běžné populace (nejsou ale porovnání při dlouhém sledovacím intervalu) (34).

Implikace pro radioterapii

Také plánování zevní radioterapie má vzhledem k blízkosti prostaty svá specifika. Ledviny jsou orgány radiosenzitivní, což představuje riziko vzniku radiační nefritidy a striktury močovodu, zejména pokud jsou ipsilaterální ilické lymfatické uzliny součástí terapeutického pole. Patogeneze zahrnuje postupné mikrovaskulární poškození a fibrózu stromatu, což vede k relativní ischemii a tvorbě striktur (35). Pro snížení rizika komplikací je třeba se zaměřit na snížení dávky záření na okolní orgány, například pomocí ozařování, kdy je močový měchýř plný, nebo specifickým omezením cílového objemu plánování tak, aby se vyhnul horním oblastem pánve (36). Zvážena by měla být také alternativa ve formě brachyterapie, která je spojena s vysokou mírou onkologické

Tab. 2. Doporučení pro terapii pacientů s CaP po TL (33)

Tab. 2. Recommendations for the therapy of patients with cancer after kidney transplantation

Doporučení	Jistota doporučení
Chirurgická léčba a radioterapie mají srovnatelnou onkologickou účinnost v léčbě lokalizovaného CaP u pacientů po TL	Nízká
Neustále se zvyšující důkazy podporující aktivní sledování a fokální terapii u nízké rizikových (GS ≤ 6) a příznivých středně rizikových (GS 3 + 4) CaP	Nízká
Načasování léčby lokalizovaného CaP u pacientů s TL by mělo být určeno stratifikačním rizika s použitím nomogramů	Nízká
Léčba CaP u pacientů s TL by měla probíhat ve specializovaném terciárním centru v úzkém kontaktu s transplantačním centrem	Nízká

účinnosti a pouze minimální toxicity pro graft (37). Souhrn doporučení pro léčbu pacientů s CaP po TL uvádí tabulka 2.

DALŠÍ VÝZKUM

Ideálním typem budoucí studie by byla dobře navržená prospektivní studie s multicentricky (na národní i mezinárodní úrovni) shromažďovanými pacienty s CaP před a po TL, dále rozdělenými podle věku, komorbidit, stadia nádoru, typu léčby i imunosuprese (konkrétně přímé srovnání mezi mTOR inhibitory a CNI). Ze specificky onkologického hlediska by klasifikace a staging měly být jednotné s dlouhodobým sledováním (10 let nebo více).

ZÁVĚR

V kontextu zvyšujícího se výskytu pacientů s CaP před a po TL je zřejmá potřeba komplexního a multidisciplinárního přístupu, který zahrnuje urology,

transplantační chirurgy, onkology a další specialisty. Efektivní komunikace a spolupráce mezi těmito odborníky jsou klíčové pro optimalizaci výsledků léčby a zajištění nejlepší možné péče pro tuto unikátní skupinu pacientů.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AZA – azathioprin
CaP – karcinom prostaty
CNI – calcineurin inhibitors, calcineurinové inhibitory
ESRD – end-stage renal disease, nezvratné selhání ledvin
f-PSA – volné PSA
GS – Gleasonovo skóre
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
mp-MRI – multiparametrická magnetická rezonance
mTOR – mammalian target of rapamycin
t-PSA – celkové PSA
TL – transplantace ledviny

LITERATURA

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019; 10(2): 63–89.
2. Aminsharifi A, Simon R, Polascik TJ, et al. Evaluation and Active Treatment versus Active Surveillance of Localized Prostate Cancer in Renal Transplant Patients in the Era of Low and Very Low Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2019; 202(3): 469–74.
3. Bratt O, Drevin L, Prütz K, et al. Prostate cancer in kidney transplant recipients – a nationwide register study. *BJU Int.* 2020; 125(5): 679–85.
4. Boissier R, Hevia V, Bruins HM, et al. The Risk of Tumour Recurrence in Patients Undergoing Renal Transplantation for End-stage Renal Disease after Previous Treatment for a Urological Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018; 73(1): 94–108.
5. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, et al. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer.* 2013; 119(12): 2300–08.
6. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc.* 1999; 31(1–2): 1260–62.
7. Mahdavi R, Zeraati A, Tavakkoli M, et al. Effect of kidney transplantation on early and late post-transplant prostate-specific antigen levels. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25(2): 362–66.
8. Sherer BA, Warrior K, Godlewski K, et al. Prostate cancer in renal transplant recipients. *Int Braz J Urol.* 2017; 43(6): 1021–32.
9. Johnson LM, Turkbey B, Figg WD, et al. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(6): 346–53.

10. Ghazi A, Erturk E, Joseph J V. Modifications to facilitate extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy post kidney transplant. *JSLS J Soc Laparoendosc Surg*. 2012; 16(2): 314–19.
11. Mladá J, Vacková P. Kontrastní látky s obsahem gadolinia a nefrogenní systémová fibróza. *Urol praxi*. 2011; 12(3): 189–90.
12. Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol*. 2008; 43(2): 141–44.
13. Townsend RR, Cohen DL, Katholi R, et al. Safety of intravenous gadolinium (Gd-BOPTA) infusion in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36(6): 1207–12.
14. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020; 104(4S1 Suppl. 1): S11–103.
15. Jurdi A Al, Gilligan H, Cohen-Bucay A. Delaying Kidney Transplantation in Patients With Prostate Cancer: Is It Warranted? *Kidney Med*. 2021; 3(6): 893–95.
16. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
17. Abramowicz D, Cochat P, Claas F, et al. Guideline. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(suppl_2): ii1–71.
18. Al-Adra DP, Hammel L, Roberts J, et al. Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement. *Am J Transplant*. 2021; 21(2): 460–74.
19. Hsieh TC, Xu W, Chiao JW. Growth regulation and cellular changes during differentiation of human prostatic cancer LNCaP cells as induced by T lymphocyte-conditioned medium. *Exp Cell Res*. 1995; 218(1): 137–43.
20. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999; 397(6719): 530–34.
21. Pollard M. Enhancement of metastasis of prostate adenocarcinoma cells by immune-suppressive cyclosporine A. *Cancer Lett*. 1997; 111(1–2): 221–24.
22. 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(12): 2954–60.
23. David KM, Morris JA, Steffen BJ, et al. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin Transplant*. 2005; 19(2): 279–85.
24. Kleinclauss F, Gigante M, Neuzillet Y, et al. Prostate cancer in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(7): 2374–80.
25. Wu L, Birle DC, Tannock IF. Effects of the mammalian target of rapamycin inhibitor CCI-779 used alone or with chemotherapy on human prostate cancer cells and xenografts. *Cancer Res*. 2005; 65(7): 2825–31.
26. Cao C, Subhawong T, Albert JM, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin or apoptotic pathway induces autophagy and radiosensitizes PTEN null prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2006; 66(20): 10040–47.
27. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005; 80(7): 883–89.
28. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int*. 2006; 19(8): 607–20.
29. Sheil AG. Patterns of malignancies following renal transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31(1–2): 1263–65.
30. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer. 2023; 21(10): 1067–1096
31. Polcari AJ, Allen JC, Nunez-Nateras R, et al. Multicenter Experience With Robot-assisted Radical Prostatectomy in Renal Transplant Recipients. *Urology*. 2012; 80(6): 1267–72.

32. **Heidenreich A, Pfister D, Thissen A, et al.** Radical retropubic and perineal prostatectomy for clinically localised prostate cancer in renal transplant recipients. *Arab J Urol.* 2014; 12(2): 142–48.
33. **Dat A, Wei G, Knight S, et al.** The role of localised prostate cancer treatment in renal transplant patients: a systematic review. *BJUI Compass.* 2023; 4(6): 622–58.
34. **Moreno Sierra J, Ciappara Paniagua M, Galante Romo MI, et al.** Robot Assisted Radical Prostatectomy in Kidney Transplant Recipients. Our Clinical Experience and a Systematic Review. *Urol Int.* 2016; 97(4): 440–44.
35. **Mouzin M, Bachaud J-M, Kamar N, et al.** Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Localized Prostate Cancer in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2004; 78(10): 1496–500.
36. **Detti B, Scoccianti S, Franceschini D, et al.** Adjuvant Radiotherapy for a Prostate Cancer After Renal Transplantation and Review of the Literature. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41(11): 1282–86.
37. **Beydoun N, Bucci J, Malouf D.** Iodine-125 prostate seed brachytherapy in renal transplant recipients: an analysis of oncological outcomes and toxicity profile. *J Contemp Brachytherapy.* 2014; 1: 15–20.