

면역학적 고위험도 신장이식 환자에서 Sirolimus와 Tacrolimus 조합: 이식 후 3년 추적 관찰 결과

이주한¹ · 송승환¹ · 이재근¹ · 김범석² · 허규하¹ · 김유선¹

연세대학교 의과대학 외과학교실¹, 내과학교실²

Sirolimus Combination with Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients at High Immunological Risk: Observational Results 3 Years after Transplantation

Juhan Lee, M.D.¹, Seung Hwan Song, M.D.¹, Jae Geun Lee, M.D.¹,
Beom Seok Kim, M.D.², Kyu Ha Huh, M.D.¹ and Yu Seun Kim, M.D.¹

Departments of Surgery¹ and Internal Medicine², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The optimal immunosuppressive strategy for renal transplant recipients at high immunological risk requires clarification. We compared the 3 year outcomes of a sirolimus group (tacrolimus plus sirolimus) to those of a control group (tacrolimus plus mycophenolate mofetil).

Methods: This observational study was an extension of a prospective pilot study. We assessed acute rejection, glomerular filtration rate, adverse events, graft, and patient survival.

Results: Overall, 43% of the sirolimus group versus 78% of the control group were still on the initial immunosuppressive regimen at 3 years ($P=0.005$), and most discontinuations in each group were due to adverse events. No differences were observed between two groups with respect to acute rejection. The mean glomerular filtration rate at 36 months was greater in the sirolimus group than in the control group, but this was not statistically significant (64.0 ± 16.8 mL/min/1.73 m² vs. 61.8 ± 17.1 mL/min/1.73 m², $P=0.576$). Graft and patient survival were similar in both groups. Importantly, mean tacrolimus through levels were significantly lower in the sirolimus group than in the control group at each time point. No neoplasm was reported in the sirolimus group. In the control group, three cases of neoplasms developed during the study period.

Conclusions: The sirolimus group had a greater number of discontinuations, particularly related to adverse events. Nevertheless, optimal concentration of sirolimus allowed reduced calcineurin inhibitor exposure in high immunologic risk patients, without increasing the risk of acute rejection and graft failure.

Key Words: Sirolimus, Tacrolimus, Kidney transplantation, Immunosuppression, Neoplasms

중심 단어: 시롤리무스, 타크로리무스, 신장이식, 면역억제, 종양

서론

신장이식은 면역억제제의 개발과 수술 및 수술 후 치료의 발달로 말기 신부전 환자에서 가장 효과적인 치료법으로 자리 잡고 있다. 특히, 칼시뉴린 억제제의 도입으로 급성 거부반응의 감소와 함께 이식신장의 단기 생존율이 현

Received September 2, 2016

Revised October 18, 2016

Accepted November 11, 2016

Corresponding author: Yu Seun Kim

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 50-1

Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: 82-2-2228-2115, Fax: 82-2-313-8289

E-mail: yukim@yuhs.ac

저히 향상되었다. 그러나, 칼시뉴린 억제제 사용으로 인한 신독성, 감염, 심혈관계 합병증 등의 부작용으로 이식신의 장기적 생존에는 한계가 있다(1,2). 따라서, 칼시뉴린 억제제의 사용을 감소시킬 수 있는 면역억제제 조합에 대한 관심이 증가하고 있다(3).

시롤리무스(sirolimus)는 강력한 면역억제제로 기존 칼시뉴린 억제제와 다른 기전을 통해 상보적으로 면역반응을 억제하여, 칼시뉴린 억제제 요구량을 줄인 가운데 효과적인 면역억제 효과를 기대할 수 있다. 실제로 초창기 연구들에서 거부반응, 이식신 생존율은 유사하고, 신기능에서는 우월한 결과들을 보고하였다(4). 그러나, 시롤리무스는 골수장애, 지질대사장애 및 창상치연 등 여러 단점을 동시에 갖고 있다(5). 기존 시롤리무스 관련 연구에서 이러한 이상반응들 때문에 높은 중도탈락 비율을 보였다. 또한, 대부분의 연구는 단기 결과만을 보고하고 있는 실정이다.

면역학적 고위험도 환자들은 거부반응의 위험성 때문에 상대적으로 고농도의 칼시뉴린 억제제를 사용하고 있다(6). 이들을 대상으로 시롤리무스를 병합함으로써 칼시뉴린 억제제의 부작용을 줄이고, 신기능 향상을 기대해볼 수 있다. 본 연구는 이러한 가설을 바탕으로 면역학적 고위험도 신장이식 환자를 대상으로 타크로리무스(tacrolimus)와 시롤리무스 병합 요법을 시행한 기존 1년 전향적 선행연구 종료 후, 3년 추적 관찰한 결과를 동일 기간 타크로리무스와 mycophenolate mofetil (MMF)을 사용한 대조군과 비교하였다(7).

대상 및 방법

1. 연구대상 및 계획

전향적 선행연구는 2010년 1월부터 2011년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 장기이식센터에서 신장이식을 시행 받은 환자 중, 면역학적 고위험도에 해당하는 환자를 대상으로 12개월간 진행하였다. 면역학적 고위험군은 면역학적 요인으로 인한 신이식 실패 후 재이식, panel reactive antibodies (PRAs)가 50% 이상, 혹은 human leukocyte antigen 불일치 수가 4개 이상인 환자로 정의하였으며, 자세한 사항은 기존 문헌에 기술하였다(7). Wyeth Korea의 지원을 받은 12개월간의 연구자 주도 임상연구 종료 후, 기존 면역억제제 요법을 유지한 환자를 대상으로 2년간 추가로 추적 관찰을 진행하였다(Fig. 1).

2. 면역억제 요법

면역억제제 요법은 시롤리무스군과 대조군 모두 타크로리무스와 스테로이드를 사용하였고, 타크로리무스 약물 농도는 이식 6개월까지 5~10 ng/mL, 이후 12개월까지 3~7 ng/mL를 유지하였다. 시롤리무스는 수술 후 3일째 6 mg 초기 부하 용량 투여 후, 12개월까지 약물 농도 10~15 ng/mL 유지하였다. 12개월 후에는 시롤리무스 약물 농도를 4~10 ng/mL로 줄여서 투여하였고, 타크로리무스는 3~7 ng/mL를 유지하였다(Fig. 2). Basiliximab (Simulect, Novartis, East Hanover, NJ, USA)은 이식 당일 수술 직전과 이식 수술 4일째 각 20 mg 정주 점적 투여하였다. 스테

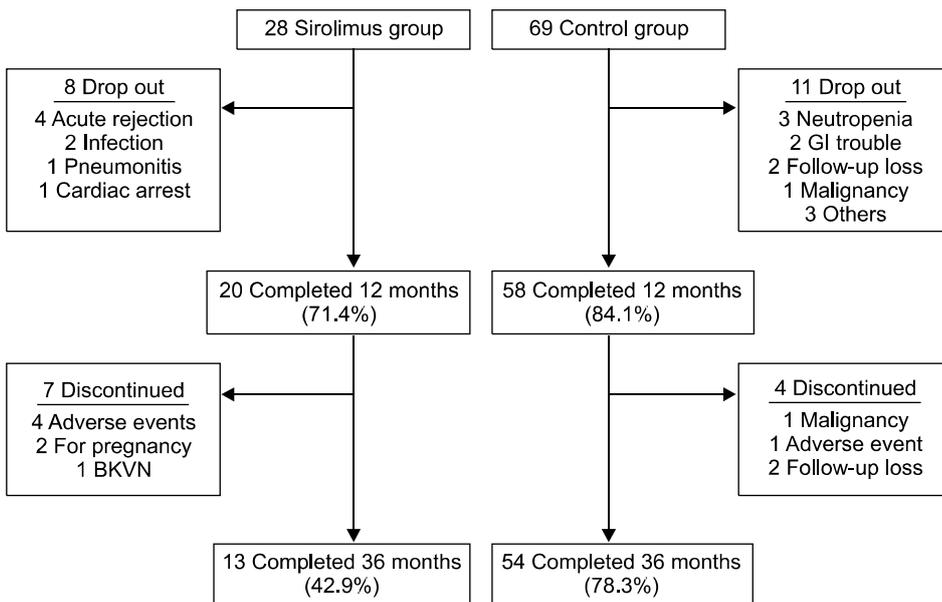


Fig. 1. Study flow diagram. Abbreviations: GI, gastrointestinal; BKVN, BK virus nephropathy.

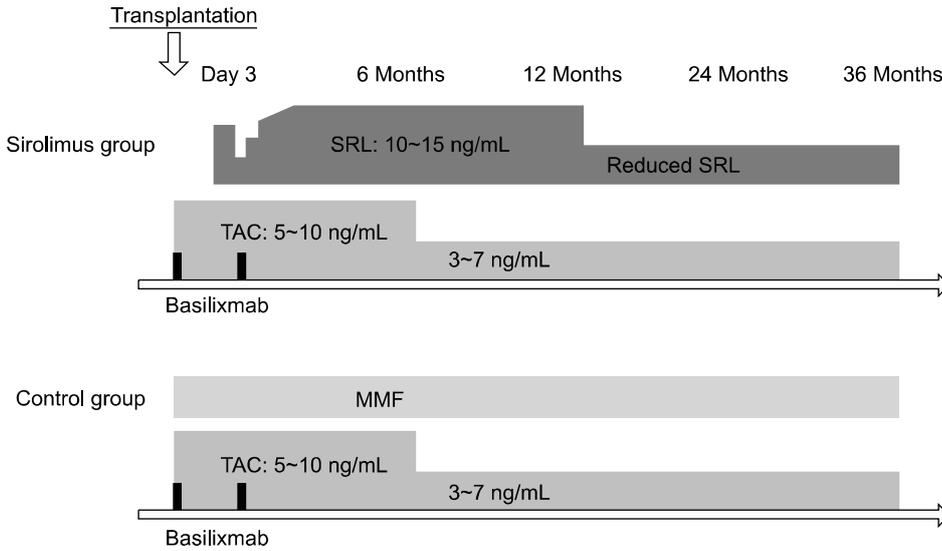


Fig. 2. Immunosuppressive protocol. Abbreviations: SRL, sirolimus; TAC, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil.

로이드는 수술 당일 methylprednisolone 500~1,000 mg 사용 후 감량하여, prednisolone 당량으로 1일 최소 5 mg 이상 유지하였다. 대조군에서 MMF는 1,000 mg을 사용하였으며, 백혈구 감소증, 소화기 장애 등을 고려하여 용량을 조절하였다. PRA가 50% 이상인 생체 이식환자에서는 rituximab 375 mg/m²을 수술 전에 투여하였다.

3. 급성 거부반응

급성 거부반응은 이식신장의 생검을 통해 진단하였다. 급성 세포성 거부반응 치료는 스테로이드 강타요법을 기본적으로 시행하였으며, 이에 반응하지 않는 경우 항흉선 세포항(anti-thymocyte globulin)을 사용하였다. 급성 항체 매개성 거부반응은 혈장 교환술(plasmapheresis)과 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin) 및 rituximab으로 치료하였다.

4. 신기능 평가

이식신장 기능은 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)법에 의해 예측 계산된 사구체 여과율로 평가하였다.

5. 통계분석

모든 통계분석은 SPSS ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 기술 분석하였다. 통계값은 중앙값(사분위수 범위), 평균값±표준편차, 혹은 빈도수로 표기하였으며, 비교는 Mann-Whitney test, Student t-test, 혹은 카이제곱 검정을 이용하였다. 모든 통계치 비교는 유의수준

0.05 이하인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 진행

총 28명의 시롤리무스군 환자가 선행 연구에 참여하였고, 동일 기간 신장이식을 시행한 면역학적 고위험도 환자 69명을 대조군으로 선정하여 추적 관찰하였다. 12개월 전향적 선행연구 기간 동안 8명의 시롤리무스군 환자(28.6%)와 11명의 대조군 환자(15.9%)가 중도 탈락하였다. 선행연구 종료 후, 20명의 시롤리무스군 환자 중 7명이 면역억제제를 변경하였고, 58명의 대조군 환자 중 2명이 면역억제제를 변경하였으며, 2명은 follow-up loss되었다. 최종적으로 선행연구에 참여한 환자 중 시롤리무스군의 13명(42.9%)과 대조군 54명(78.3%)의 환자가 3년간 추적 관찰을 완료하였다.

12개월 선행연구 종료 후 면역억제제 변경 사유는 다음과 같다. 시롤리무스군에서 4명은 이상반응(감염, 당뇨 조절, 부종), 2명은 임신 계획, 1명은 BK 바이러스 신병증으로 시롤리무스를 중단하였다. 대조군에서 1명은 이상반응(백혈구 감소증)으로 MMF를 중단하였고, 1명은 이식 18개월에 발생한 이식 후 림프 증식성 질환(posttransplant lymphoproliferative disorder)으로 타크로리무스+MMF에서 타크로리무스+시롤리무스로 면역억제제를 변경하였다(Fig. 1).

3년 추적 관찰에 포함된 환자의 특성은 기존 선행연구 환자와 유사했다(Table 1). 두 군 간의 수여자 특성과 면역

Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	Sirolimus group (n=13)	Control group (n=54)	P-value
Recipient factors			
Age (yr)	46 (39.0~53.5)	44 (38.75~52.0)	0.414
Male recipient	6 (46.2)	32 (59.3)	0.392
HD/PD/Preemptive	8/4/1	32/13/9	0.684
Dialysis duration (mo)	16 (3.25~74.0)	52 (6.0~85.0)	0.209
Donor factors			
Donor age (yr)	45 (40.5~50.5)	43.5 (34.0~51.25)	0.794
Male donor	5 (38.5)	24 (44.4)	0.696
Living donor	12 (92.3)	29 (53.7)	0.010
Immunologic risk factors			
Retransplantation	1 (7.7)	4 (7.4)	0.972
PRA ≥50%	5 (38.5)	17 (31.5)	0.630
HLA mismatch ≥4	8 (61.5)	40 (74.1)	0.368
HLA-A mismatch	1 (0.5~2.0)	1 (0.5~2.0)	0.465
HLA-B mismatch	1 (1.0~2.0)	2 (1.0~2.0)	0.207
HLA-DR mismatch	1 (1.0~2.0)	1 (1.0~2.0)	0.299

Data are presented as median (range) or number (%).

Abbreviations: HD, hemodialysis; PD, peritoneodialysis; PRA, panel reactive antibody; HLA, human leukocyte antigen.

학적 위험인자에는 유의미한 차이가 없었으나, 생체공여 자 비율은 시롤리무스군이 대조군보다 높았다. 아집단 분석(subgroup analysis) 결과, 시롤리무스군에서 중도 탈락한 환자 15명과 3년간 추적 관찰한 환자 13명 사이에 임상적, 면역학적 차이는 보이지 않았다. Rituximab induction은 시롤리무스군 5명과 대조군 8명에서 사용하였다.

2. 유효성 평가

12개월에서 36개월동안, 시롤리무스군에서 거부반응은 발생하지 않았으며, 대조군에서 항체 및 세포성 거부반응의 혼합형태(이식 후 21개월) 1건과 항체매개성 거부반응(이식 후 33개월) 1건이 발생했다. 두 군 간에 거부반응 발생률은 통계적으로 차이를 보이지 않았다($P>0.99$). 3년 관찰 연구에 포함된 환자들 중 시롤리무스군 환자 3명(23.1%)과 대조군 환자 12명(22.2%)은 이식 후 12개월 동안 급성 거부반응으로 치료받은 바 있다($P=0.95$). 이식신의 소실은 대조군에서 거부반응으로 인해 이식 후 24개월에 한 건 발생하였으나, 이식편 생존율에서 양 군 간의 유의한 차이는 없었다. 추적 기간 중 환자 사망은 시롤리무스군에서 간질성 폐렴에 의해 1건 발생하였지만, 환자 생존율에서 시롤리무스군과 대조군 사이의 유의한 차이가 없었다. 이식 후 12개월에서 36개월 동안 두 군간 이식신장 기능은 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3). 이식 36개월 후 사구체여과율은 시롤리무스군 64.0 mL/min/1.73

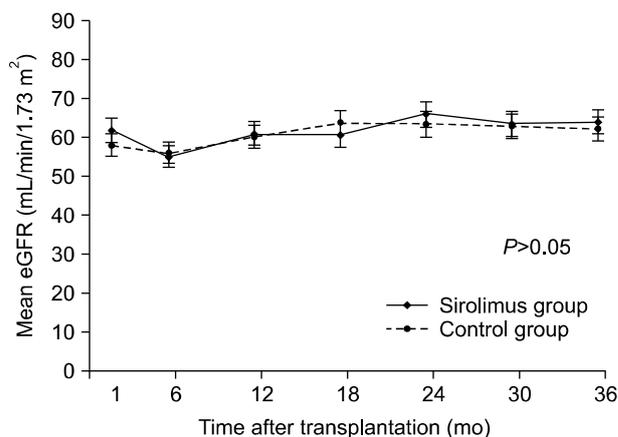


Fig. 3. Change in mean estimated glomerular filtration rates between study groups. Abbreviation: eGFR, estimate glomerular filtration rate.

m², 대조군 62.17 mL/min/1.73 m²이었다.

혈중 타크로리무스 약물 농도는 12개월까지 양 군 간의 유의미한 차이가 없었으나, 12개월 후 36개월까지 각 시점마다 시롤리무스군에서 대조군보다 유의미하게 낮은 타크로리무스 약물 농도를 나타냈다(Fig. 4A). 12개월 이후 1일 평균 타크로리무스 투여 용량은 시롤리무스군이 대조군보다 적었고(0.048±0.029 mg/kg/day vs. 0.062±0.04 mg/kg/day, $P=0.011$), 용량 보정 타크로리무스 농도(dose-adjusted tacrolimus trough concentration) 또한 시롤리무스군이 대조

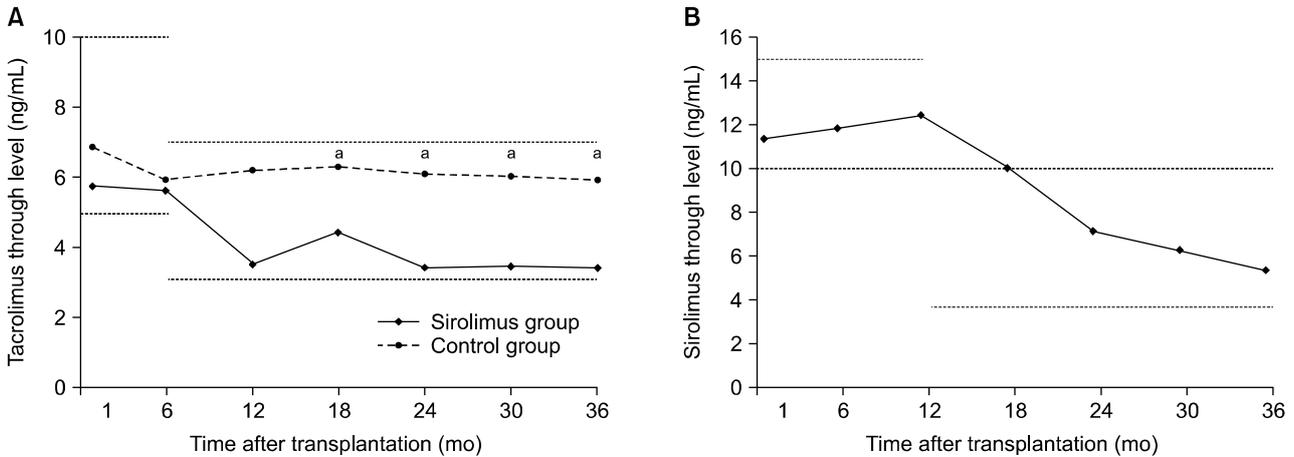


Fig. 4. Mean study drug trough levels during the study period. (A) Tacrolimus. (B) Sirolimus. ^a*P*<0.05.

Table 2. Serious adverse events

Variable	Sirolimus group (n=13)	Control group (n=54)
Respiratory system disorder	3	1
Urinary system disorder	1	1
Cardiovascular disorder	0	1
Blood disorder	0	1
Gastrointestinal system disorder	0	4
Metabolic disorder	0	3
Viral infections	0	2
Neoplasm	0	3
Death	1	0

군보다 낮았다(87.03±63.82 ng/mL per mg/kg vs. 122.98±89.38 ng/mL per mg/kg, *P*=0.007).

시롤리무스군은 12개월 선행연구 종료 후, 혈중 시롤리무스 약물 농도를 4~10 ng/mL로 낮게 유지하였다(Fig. 4B). 12개월 이후 대조군의 평균 MMF 사용량은 18, 24, 30, 36개월 각각 1,141.5±513.1, 1,122.6±499.1, 1,096.2±495.5, 1,096.2±495.5 mg이었다.

3. 안전성 평가

이식 후 12개월에서 36개월 사이 중대한 이상반응 발생 빈도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 시롤리무스군은 호흡기계 장애의 발생이 많았고, 대조군은 소화기계 장애의 발생이 많았다. 특히 시롤리무스군에서 이식 후 19개월에 간질성 폐렴에 의한 급성 호흡곤란 증후군으로 사망이 1건 발생하였다. 12개월에서 36개월 사이 시롤리무스군에서 종양은 발생하지 않았으나, 대조군에서 3건의 종양이 발생하였다. 이 중 1건은 이식 18개월 후 자가 신장

(native kidney)에 발생한 이식 후 림프증식성 질환으로 R-CHOP regimen 치료 후, 면역억제제를 타크로리무스+시롤리무스로 교체하였다. 이 외 자궁경부 상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia)과 외음부 상피내종양(vulvar intraepithelial neoplasia)이 각 1건씩 발생하였다.

고찰

면역학 지식의 발달과 여러 면역억제제의 개발에도 불구하고, 면역학적 고위험도 환자에서 효과적 면역억제제 조합은 아직까지 알려져 있지 않다. 기존 임상연구들은 대부분 면역학적 위험도가 낮은 환자들을 대상으로 이뤄지는 경우가 많아, 고위험도 환자에 대한 결과는 알려진 바가 많지 않다. 또한 임상연구는 단기간 추적 관찰로 그 이후 장기 추적 관찰 결과와 면역억제제의 변경 등에 대한 자료는 알기 어려운 실정이다(8).

시롤리무스는 mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제로 강력한 면역억제제로 주목받았으나, 칼시뉴린 억제제를 완전히 대체하기 어려우며, 여러 이상 반응과 이에 따른 낮은 순응도 등으로 널리 이용되지 못하고 있다(9,10). 면역학적 고위험도 환자를 대상으로 시행한 우리의 12개월 선행연구도 높은 조기 탈락률과 여러 부작용으로 조기 종료되었다(7). 그러나 이것이 반드시 시롤리무스의 열등함을 의미하는 것은 아니다. 장기간 이식편 생존을 위해 시롤리무스의 낮은 신독성과 항종양효과 등에 대한 재조명이 필요하며, 이는 단기간 연구만으로 그 효과를 알기 어렵다(5,11). 따라서, 앞으로 보다 효과적인 시롤리무스 사용을 위한 정보를 제공하고자 환자들의 36개월 추적 관찰 결과를 보고하는 바이다.

이전 시롤리무스와 타크로리무스를 병합한 장기간 추적 연구에서, 타크로리무스와 MMF에 비해 높은 거부반응과 신기능 저하를 보고한 반면(12,13), 일부 연구에서는 장기간 유사한 성적을 보고한 바 있다(14). 이와 비교하여, 기존 12개월 동안 선행연구에서 10~15 ng/mL의 높은 시롤리무스 약물 농도를 유지하는 동안, 이상 반응 등으로 높은 중도 탈락률을 보였다. 반면, MMF를 사용한 대조군에 비해 거부반응 발생률과 사구체 여과율에서 유의한 차이를 보이지 않았다(7). 그러나, 낮은 시롤리무스 농도를 유지한 12~36개월 동안 거부반응은 발생하지 않았고, 신기능도 잘 유지하였다. 특히 주목할 점은 시롤리무스군 환자들이 대조군에 비해 적은 tacrolimus 투여와 낮은 타크로리무스 약물 농도를 유지한 상태에서 이러한 결과를 보인 점이다. 이는 mTOR 억제제의 칼시뉴린 억제제 절약 효과(sparing effect)를 보고한 기존 결과들과 유사하며, 이를 통해 칼시뉴린 억제제의 신독성으로부터 보호를 기대해볼 수 있다(15,16). 용량 보정 타크로리무스 농도에서도 양군 간 차이를 보였는데, 이것이 시롤리무스와 병합에 따른 영향인지는 알 수 없었다. 본 연구는 적은 수의 환자를 대상으로 CYP3A5, ABCB1 등 약물 유전학 검사(pharmacogenetic test) 없이 분석한 것이므로 추후 타크로리무스와 시롤리무스 조합 시 pharmacokinetics에 대한 연구가 필요하겠다(17).

이식환자들은 면역억제제 복용으로 면역학적 감시(immunosurveillance)가 억제되고, oncogenic virus가 증식하며, 면역억제제 자체가 oncogenic 할 수 있어 일반 인구에 비해 2~3배 높은 종양 위험성을 보이는 것으로 알려져 있다(18). 한편, mTOR 작용 경로는 ribosome 합성과 이에 따른 세포 성장, 세포 주기 진행, 세포 대사에 중요한 단백질 형성에 관여한다. 따라서 이 경로를 억제하는 mTOR 억제제는 다른 면역억제제들과 달리 종양 발생을 억제할 수 있다. 실제로 mTOR 억제제가 진행성 신세포암 등에서 치료제로 쓰이고 있고, 이식환자에서 시롤리무스의 피부암 항종양효과가 증명되었다(19,20). 본 연구에서 이식 후 12개월에서 36개월 사이 종양 발생 비율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 대조군에서 인간 유두종바이러스(human papillomavirus)와 연관된 2건의 상피내종양이 발생하였고, 1건의 이식 후 림프증식성 질환이 발생하였다. 또한 기존 12개월 선행 연구 기간 동안에도 대조군 환자에서 카포시 육종이 발생하여 시롤리무스를 사용하여 관해를 경험한 바 있다(21). 물론 이러한 효과가 기존 칼시뉴린 억제제 감소효과인지, 시롤리무스 자체의 항종양효과인지 명확하지 않다. 따라서 앞으로 이식환자

들의 장기생존을 위해 시롤리무스의 항종양효과에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다(22).

시롤리무스의 여러 합병증들은 대부분 농도 의존적이고, 시롤리무스 감량이나 중단으로 치료 가능하다(23). 이번 추적 관찰 기간 동안 이상반응으로 시롤리무스군에서는 호흡기계 합병증이, 대조군에서는 소화기계 합병증이 주로 발생하였다. 특히 시롤리무스에 의한 폐렴으로 인한 사망이 1건 발생하였다. 시롤리무스에 의한 폐렴은 대표적으로 알려진 시롤리무스의 전신적 합병증으로 치명적일 수 있으나, 대부분 시롤리무스 혈중 농도가 높을 때 발생하며, 약의 감량이나 중단으로 치료 가능한 경우가 많다(24). 따라서, 12개월이 지난 이후에도 꾸준한 혈중 약물 농도 측정과 용량 조절이 필요하다.

본 연구는 단일 기관에서 적은 수의 환자군을 대상으로 연구를 시행했다는 제한점이 있다. 또한, 면역학적 고위험도에 대한 합의가 명확하지 않기 때문에 환자마다 차이가 있을 수 있다. 특히, 본 선행연구가 계획된 시점에서는 single antigen assay를 이용한 공여자 특이항체(donor specific antibody) 검사가 이루어지지 않았다.

결론

mTOR 억제제는 강력한 면역억제효과 외에도 여러 장점(항종양효과, 항바이러스효과, 적은 신독성, 그리고 심혈관계 보호 효과)을 갖는다. 그러나, 신장이식 환자를 대상으로 하는 여러 임상연구에서 시롤리무스는 기존 면역억제제들을 넘어서는 뚜렷한 장점을 보이지 못한 채, 상반된 결과들을 나타냈다. 이는 대부분 고농도 시롤리무스 사용으로 인한 부작용으로 연구에서 조기 탈락이 많았기 때문이다. 따라서 적절한 약물 농도와 조합을 통해 시롤리무스가 갖는 장점을 취할 수 있는 전략이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11:450-62.
- 2) Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant* 2011;11:1226-35.
- 3) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:

- 2562-75.
- 4) Gaber AO, Kahan BD, Van Buren C, Schulman SL, Scarola J, Neylan JF, et al. Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial. *Transplantation* 2008;86:1187-95.
 - 5) Zaza G, Granata S, Tomei P, Masola V, Gambaro G, Lupo A. mTOR inhibitors and renal allograft: Yin and Yang. *J Nephrol* 2014;27:495-506.
 - 6) Richards KR, Hager D, Muth B, Astor BC, Kaufman D, Djamali A. Tacrolimus trough level at discharge predicts acute rejection in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation* 2014;97:986-91.
 - 7) Lee J, Lee JJ, Kim BS, Lee JG, Huh KH, Park Y, et al. A 12-month single arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of sirolimus in combination with tacrolimus in kidney transplant recipients at high immunologic risk. *J Korean Med Sci* 2015;30:682-7.
 - 8) Meier-Kriesche HU, Chu AH, David KM, Chi-Burris K, Steffen BJ. Switching immunosuppression medications after renal transplantation: a common practice. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2256-62.
 - 9) Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2015;15 Suppl 2:1-34.
 - 10) Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2014;14:2106-19.
 - 11) Halleck F, Duerr M, Waiser J, Huber L, Matz M, Brakemeier S, et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:1337-56.
 - 12) Anil Kumar MS, Irfan Saeed M, Ranganna K, Malat G, Sustento-Reodica N, Kumar AM, et al. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five-year outcomes. *Transpl Immunol* 2008;20:32-42.
 - 13) Chhabra D, Skaro AI, Leventhal JR, Dalal P, Shah G, Wang E, et al. Long-term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:504-12.
 - 14) Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1758-68.
 - 15) Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:1401-13.
 - 16) Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation* 1999;68:1526-32.
 - 17) Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol* 2014;31:22-32.
 - 18) Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-901.
 - 19) Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-39.
 - 20) Luan FL, Ding R, Sharma VK, Chon WJ, Lagman M, Suthanthiran M. Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. *Kidney Int* 2003;63:917-26.
 - 21) Kim MH, Kim MS, Cha YJ, Park KS, Kim BS, Lee S. Successful sirolimus treatment of multiple visceral Kaposi's sarcoma in a renal allograft patient. *J Korean Soc Transplant* 2012;26:293-8.
 - 22) Fantus D, Rogers NM, Grahammer F, Huber TB, Thomson AW. Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:587-609.
 - 23) Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28:126-33.
 - 24) Lee HS, Huh KH, Kim YS, Kim MS, Kim HJ, Kim SI, et al. Sirolimus-induced pneumonitis after renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2012;44:161-3.