

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-4-20-25

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОПЫТ ОДНОГО ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦЕНТРА

О.А. Герасимова^{1, 2}, В.В. Боровик¹, Ф.К. Жеребцов¹, Д.А. Гранов¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: оценить частоту возникновения злокачественных новообразований (ЗНО) *de novo* после трансплантации печени (ТП) и сравнить с показателями среди населения России в целом. **Материалы и методы.** В исследование были включены 182 пациента, которые наблюдались не менее 6 месяцев после ТП и не имели злокачественных новообразований внепеченочной локализации до ТП. Все данные проанализированы ретроспективно. Статистическая обработка результатов проведена в программе Statistica for Windows v.10. **Результаты.** Частота ЗНО составила 5,5% (10 из 182 пациентов). Средний срок от пересадки до постановки диагноза новообразования *de novo* составил 47,8 месяца (от 8 до 144 месяцев). Среди пациентов были 3 мужчины и 7 женщин. Типы опухолей *de novo* включали опухоль пищеварительной системы (2 из 10), гематологические (3 из 10), рак кожи – меланому (1 из 10), урологическую (1 из 10), гинекологические (2 из 10) и рак корня языка (1 из 10). 5 пациентов (50,0%) умерли, смертность была выше, чем у других пациентов с ТП ($Z = -2,6$; $p = 0,009$). Среднее время наблюдения после выявления новообразований составило 18,8 мес. Заболеваемость злокачественными новообразованиями после ТП была в 10 раз выше, чем среди населения РФ в целом. Не было обнаружено существенных различий в частоте позднего острого отторжения между 10 пациентами с ЗНО и другими 172 пациентами ($Z = 0,18$, $p = 0,8$). Среди выживших пациентов иммуносупрессия представлена (2 больных с лимфомами) монотерапией такролимусом, у 3 – эверолимусом. **Заключение.** Частота злокачественных новообразований внепеченочной локализации после ТП значительно выше, чем в популяции в целом. Чтобы снизить частоту новообразований в будущем, пациенты должны проходить регулярный скрининг; следует назначать блокаторы пролиферативного сигнала, хотя их эффективность требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: трансплантация печени, *de novo* злокачественные новообразования, такролимус, эверолимус.

MALIGNANT NEOPLASMS OF EXTRAHEPATIC LOCALIZATION AFTER LIVER TRANSPLANTATION: EXPERIENCE OF A SINGLE TRANSPLANT CENTER

О.А. Герасимова^{1, 2}, В.В. Боровик¹, Ф.К. Жеребцов¹, Д.А. Гранов¹

¹ А.М. Гранов Russian Science Centre of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St-Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, St-Petersburg, Russian Federation

Aim: to evaluate the incidence of *de novo* cancer after liver transplantation (LT) and compare with those among the general Russian population. **Materials and methods.** A total of 182 patients who had a minimum follow-up time of 6 months after LT were enrolled in the study and had no malignancy at last time before LT. All data have analyzed retrospectively. Statistical processing of the results carried out in the program Statistica for Windows v.10.

Для корреспонденции: Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70. Тел. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

For correspondence: Gerasimova Olga Anatolievna. Address: 70, Leningradskaya str., p. Pesochnyy, St-Petersburg, 197758, Russian Federation.

Tel. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

Results. The incidence rate of *de novo* malignancy was 5.5% (10 in 182 patients). The median elapsed time from transplant to the diagnosis of *de novo* malignancy was 47.8 months (range, 8 to 144 months). The patients were 3 male and 7 female. The types of *de novo* tumors included digestive system tumor (2 in 10), hematologic malignant tumor (3 in 10), skin cancer – melanoma (1 in 10), urologic neoplasm (1 in 10), and tongue radix cancer (1 in 10), gynecological tumors (2 in 105). 5 patients (50.0%) died, mortality was more higher than other LT patients ($Z = -2.6$; $p = 0,009$). Median time of follow-up after detection neoplasms was 18.8 months. The incidence of malignancy following LT was 10 folds higher than the general Russian population. No significant differences were found in the frequency of late acute rejection between 10 examined patients and other 172 patients ($Z = 0.18$, $p = 0.8$). Among surviving patients 2 pts with lymphomas have a monotherapy by tacrolimus, 3 – based by everolimus. **Conclusion.** The frequency *de novo* cancer of extrahepatic localization after LT is significantly higher than in the population as a whole. To reduce the incidence of neoplasms in the future, patients should be screened; proliferative signal blockers (m-TOR) should be prescribed.

Key words: liver transplantation, *de novo* cancer, tacrolimus, everolimus.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия трансплантация печени (ТП) стала доступным способом лечения терминальной печеночной недостаточности [1]. Развитие хирургических технологий, прогресс в иммуносупрессивной терапии и оптимизация наблюдения за пациентами привели к улучшению результатов выживаемости. В большинстве трансплантационных центров 1-летняя выживаемость после трансплантации печени составляет 91% и выше [1, 2]. Увеличение продолжительности жизни больных с трансплантатом печени повлекло за собой увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований (ЗНО) внепеченочной локализации [3, 4]. Очевидно, что риск развития ЗНО внепеченочной локализации у реципиентов солидных органов в 3–7 раз выше, чем в общей популяции, из-за онкогенных эффектов длительной иммуносупрессии [5–7], кумулятивная частота составляет 3–5% к трем годам и 11–20% к десяти годам после ОТП [1]. D. Collett с соавторами сообщают, что частота развития злокачественных новообразований *de novo* через 10 лет после ТП достигает 10% [8].

В настоящем ретроспективном исследовании авторы проанализировали частоту возникновения ЗНО внепеченочной локализации *de novo* после трансплантации печени, типы и факторы риска их развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включили данные 182 пациентов, которым была проведена трансплантация печени в клинике РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова в период 1998–2017 гг. Все наблюдались амбулаторно не менее 6 месяцев и не имели злокачественных новообразований внепеченочной локализации до пересадки. Трансплантаты печени были получены от посмертных доноров. После ТП применяли индукционную терапию базиликсимабом (симулект) и стандартную схему иммуносупрессивной терапии (ИСТ): ингибиторы кальциневрина (ИКН) (циклоsporин/такроли-

мус), кортикостероиды и микофеноловая кислота. Блокаторы пролиферативного сигнала (эверолимус) назначали больным с гепатоцеллюлярным раком, а также при развитии нефротоксичности ИКН. После выписки пациенты наблюдались ежемесячно в течение первого года и далее с интервалами 2–3 месяца. В каждый амбулаторный визит проводили клинико-лабораторное обследование с определением основных показателей функционального состояния печени, комплексное УЗИ органов брюшной полости, а МСКТ грудной и брюшной полостей, ФГДС, МРТ – 1 раз в год при диспансерном наблюдении и по показаниям. Концентрация ИКН в отдаленном периоде для такролимуса – 3–5 нг/мл, для циклоспорина в точке C0 – 100–150 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica for Windows v.10. Использовали методы дискриптивной и непараметрической статистики, для оценки межгрупповых различий применили коэффициент Манна–Уитни, достоверными считали данные с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 10 из 182 больных, включенных в анализ, выявили ЗНО внепеченочной локализации после ТП. Из 10 больных было 7 женщин, 3 мужчины, средний возраст при ТП был $46,1 \pm 9,4$ года на этапе диагностики ЗНО составил 51 ± 10 лет. Срок выявления ЗНО после ТП – от 8 до 144 мес. (средний 47,8 мес., медиана 36 мес.). Средний срок наблюдения с момента диагностики ЗНО составил 18,8 мес. Частота развития ЗНО составила 5,5% от числа всех больных, выписанных на амбулаторный этап и переживших 6 месяцев после ТП. Чаще других обнаруживали посттрансплантационные лимфолифферативные заболевания (ПТЛПЗ) – 3 пациента (30%), иные локализации ЗНО: карциноид 12-перстной кишки – 1 (10%), аденокарцинома желудка – 1 (10%), рак шейки матки (РШМ) – 1 (10%), аденокарцинома матки – 1 (10%), меланома кожи – 1 (10%), рак корня языка – 1 (10%), почечно-клеточный рак – 1 (10%).

Из 10 реципиентов у 7 (70%) проведены операции, 3 из которых были радикальными, остальные носили циторедуктивный или диагностический характер. Стойкая ремиссия достигнута у 3 больных, оперированных по поводу аденокарциномы матки, почечно-клеточного рака, меланомы кожи, и в 2 случаях сочетанного лечения лимфомы. Лечение неходжкинской лимфомы после хирургического вмешательства осуществляли по схеме полихимиотерапии (ПХТ) R-СНОР. На время ПХТ модифицировали схему ИСТ, сохраняя только такролимус в минимальной концентрации, не более 3 нг/мл. В настоящее время у 1 больной продолжительность ремиссии составляет 5 лет, 1 больная в ремиссии 12 мес., имея удовлетворительную функцию трансплантата печени на фоне монотерапии такролимусом пролонгированного действия (табл.). Один пациент отказался от лечения и погиб от прогрессирования лимфомы. Носительство вируса Эпштейна–Барр, который считается предиктором развития лимфом, выявлено у 2 больных из 3.

В раннем послеоперационном периоде умерли 2 больных от инфекционных осложнений: после резекции желудка, выполненной по поводу низкодифференцированного аденогенного рака тела желудка, и после паллиативной операции резекции 12-перстной кишки на фоне канцероматоза брюшины. Одна больная умерла от прогрессирования РШМ через год после верификации диагноза (Т3М1N0) и сочетанного лучевого лечения и химиотерапии; один больной умер от ОНМК (геморрагический инсульт) после успешного лучевого лечения рака корня языка (табл.). Таким образом, из 10 больных с ЗНО внепеченочной локализации умерли 5 пациентов (50%). По сравнению с группой больных без ЗНО летальность в исследуемой малочисленной группе была существенно выше ($Z = -2,6$, $p = 0,009$).

Больным после выявления ЗНО модифицировали схему иммуносупрессии, назначая блокатор пролиферативного сигнала эверолимус без ущерба для функции трансплантата печени. Исключение составили 2 больных с лимфомами, поскольку рекомендаций по применению эверолимуса у таких больных нет, есть данные клинических исследований [9].

Не было получено достоверных различий в частоте выявленных эпизодов позднего отторжения, а соответственно, с влиянием болюсного введения кортикостероидов, у больных с ЗНО по сравнению с остальными пациентами ($Z = 0,18$, $p = 0,8$).

Средний срок наблюдения в группе из 10 человек с момента выявления ЗНО составил 18,8 мес., но группа немногочисленная, а расчет включил в себя и данные от погибших в раннем периоде после не радикальных оперативных вмешательств, выполненных в поздней стадии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ЗНО внепеченочной локализации у пациентов, перенесших трансплантацию печени, встречаются чаще, чем в общей популяции [10–13]. По данным различных центров, частота возникновения злокачественных новообразований варьирует от 2,6 до 26% [14–16]. Частота развития ЗНО *de novo* составляет от 3 до 5% через 1–3 года после трансплантации печени и от 11 до 20% через 10 лет [1, 2, 16]. Наиболее частыми злокачественными новообразованиями после трансплантации печени являются рак кожи, рак легкого, ПТЛПЗ и саркома Капоши [6, 8].

Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость раком в России составила в 2018 г. 425,4 новых случая на 100 000 населения [17]. По данным нашего центра, частота ЗНО внепеченочной локализации *de novo* у пациентов после ТП оказалась выше примерно в 10 раз, чем в общей популяции населения РФ, составив 5,5%.

Различными исследователями установлены основные факторы риска развития ЗНО после ТП. К ним относятся пожилой возраст, употребление алкоголя, курение, онкогенные вирусы, чрезмерная инсоляция и длительная иммуносупрессивная терапия [2, 5, 18, 19]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия способствует угнетению иммунного контроля и снижению устойчивости к некоторым онкогенным вирусам [18, 20, 21]. В исследуемой группе пациентов, так же, как и в подобном турецком исследовании [22], средний возраст реципиентов на этапе выявления ЗНО оказался более 50 лет, что является потенциальным фактором риска их развития. В отличие от данных других исследователей мы не выявили среди всей группы трансплантированных больных рака легких. Вероятно, это связано с тем, что в наблюдаемой популяции больных больше женщин, курильщики составляют не более 20% всех амбулаторных пациентов.

Рак кожи, который является одним из наиболее часто встречающихся типов злокачественных новообразований, возникающих после пересадки солидных органов, наблюдался только у 1 пациента (10%) в нашей популяции, был обнаружен после травмы пигментного невуса и радикально прооперирован.

Хроническое употребление алкоголя и длительный стаж курения табака присутствовали только у 1 пациента (10%), у которого развился рак корня языка, его подвергли конформному облучению с хорошим клиническим эффектом, но погиб больной от геморрагического инсульта через 6 мес. от начала лечения.

В нашей группе доминировали ПТЛПЗ (30%), результаты лечения которых можно считать удовлетворительными, поскольку в 2 случаях достигнута длительная ремиссия, к сожалению, один больной от-

Таблица

Демографические характеристики больных с ЗНО после ТП
Demography characteristics of the patients with *de novo* cancer after LT

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	ИСТ	Тип ЗНО	Стадия	Лечение	Срок ремиссии, мес.	Срок наблюдения, лет	ИСТ при ЗНО	Статус
1	ж	59,8	Поликистозная болезнь	СуА	Плоскоклеточный рак почки	T1aN0M0	Хирургическое	78	21,1	EVL	Жива
2	ж	52,2	Первичный билиарный холангит	TAC + MPA	Карциноид 12-п. кишки	T4NxM1	Хирургическое	0	0,9	TAC	Умерла
3	м	34,6	Неуточненный цирроз печени	СуА	Лимфома селезенки	–	Отказ от лечения	0	3,2	СуА	Умер
4	м	57,5	ХВГС	TAC + MPA	Аденокарцинома желудка	T2NxM0	Хирургическое	0	3,1	EVL	Умер
5	ж	48,5	Синдром Бадда–Киари	TAC	Аденокарцинома матки	T1aNxM0	Хирургическое	64	13,4	EVL + TAC	Жива
6	ж	45,5	Неуточненный цирроз печени	TAC + MPA	Рак шейки матки	T3bNxM0	Лучевая, химиотерапия	0	9,9	EVL + TAC	Умерла
7	м	65,2	Неуточненный цирроз печени	TAC + MPA	Меланома кожи	T1N0M0	Хирургическое	24	8,5	EVL	Жив
8	м	53,8	ХВГС	EVL + TAC	Рак корня языка	T4N1M1	Лучевая терапия	6	1,6	EVL	Умер
9	ж	56,5	ХВГС	TAC	Неходжкинская лимфома	II	Хирургическое, химиотерапия	56	8	TAC	Жива
10	ж	34,9	Ретрансплантация	TAC	Неходжкинская лимфома	IVA	Хирургическое, химиотерапия	12	6,4	TAC	Жива

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ХВГС – хронический вирусный гепатит С.

Note. ИСТ – immunosuppressive therapy; ХВГС – chronic viral hepatitis С.

казался от лечения, проживая в отдаленном от центра трансплантации регионе, погиб от прогрессирования заболевания.

Иммуносупрессия у больных была представлена такролимусом (8 пациентов) и циклоспорином (2 больных). В раннем послеоперационном периоде пульс-терапия отторжения метилпреднизолоном проводилась у 3 больных. В нашей серии препараты антитимоцитарного иммуноглобулина, с которыми связывают более частое развитие ПТЛПЗ [23], не применяли. Ни у одного из больных не было гипериммуносупрессии в течение периода амбулаторного наблюдения, концентрация ИКН контролировалась регулярно и не превышала уровень 3–5 нг/мл для такролимуса, 100–150 нг/мл для циклоспорина в период более 12 мес. после ТП. С учетом возможного триггерного воздействия вируса Эпштейна–Барр для ПТЛПЗ, возможно, целесообразен предоперационный скрининг и последующий молекулярно-генетический мониторинг этой инфекции, данных для обязательной превентивной профилактики пока недостаточно [24].

Благодаря развитию трансплантационных технологий продолжительность жизни больных с пересаженной печенью увеличивается, происходит естественное постарение популяции реципиентов, риски развития ЗНО, таким образом, возрастают [25]. Пациенты должны быть информированы о подобных рисках. Поскольку рак кожи, головы и шеи, легких и лимфатической системы часто наблюдается после трансплантации [5, 6, 26, 27], больные из группы риска могут нуждаться в более частых амбулаторных визитах, возможно, превентивном назначении блокаторов пролиферативного сигнала после выписки из трансплантационного центра.

На использование блокаторов пролиферативного сигнала с целью профилактики рецидивов или метастазирования ЗНО возлагали определенные надежды [5] в связи с их способностью подавлять неоангиогенез, но данные литературных источников противоречивы и касаются в основном реципиентов почечных трансплантатов [28–31]. Тем не менее все больные с впервые выявленным ЗНО получали эверолимус в средней суточной дозе 3,5 мг, концентрацию в крови поддерживали на уровне не менее 5–8 нг/мл, увеличение концентрации приводило к развитию серьезных побочных эффектов. Несмотря на его применение, в некоторых случаях отмечалось прогрессирование заболевания, очевидно, связанное с поздней диагностикой ЗНО, возможно, с недостаточной дозой препарата. Вопрос об уменьшении инцидентов ЗНО после ТП на фоне приема эверолимуса в сочетании с низкими дозами такролимуса требует дальнейшего изучения [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным настоящего анализа, частота ЗНО внепеченочной локализации после ТП значительно выше, чем в популяции в целом. Чтобы снизить частоту развития ЗНО в дальнейшем, следует учитывать факторы риска, проводить скрининг онкопатологии, стремиться к регулярным амбулаторным визитам и полноценному инструментальному обследованию таких больных, при выявлении новообразования все же назначать блокаторы пролиферативного сигнала.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. 2016 г. http://transpl.ru/files/rto/transpl_pecheni.pdf. Transplantaciya pecheni. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. 2016 g.
2. Liu ZN, Wang WT, Yan LN. Liver Surgery Group. *De novo* malignancies after liver transplantation with 14 cases at a single center. *Transplant Proc.* 2015; 47 (8): 2483–2487. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.008.
3. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.* 2001; 7 (9): 811–815. doi: 10.1053/jlts.2001.27084.
4. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. *De novo* malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl.* 2001; 7 (11 Suppl 1): 109–118. doi: 10.1053/jlts.2001.28645.
5. Pillai AA. Management of *de novo* malignancies after liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2015; 29 (1): 38–41. doi: 10.1016/j.ttre.2014.11.002.
6. 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 (17): 1891–1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
7. Herrero JI. *De novo* malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl.* 2009; 15, Suppl 2: 90–94. doi: 10.1002/lt.21898.
8. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant.* 2010; 10 (8): 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
9. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, Ikeda T, Vanazzi A, Hino M et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2011; 29 (3): 707–714. doi: 10.1093/annonc/mdx764.
10. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F et al. *De novo* neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on sur-

- vival. *Liver Transpl.* 2005; 11 (1): 89–97. doi: 10.1002/lt.20319.
11. Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl.* 2008; 14 (10): 1428–1436. doi: 10.1002/lt.21475.
 12. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005; 80 (2 Suppl): 254–264. doi: 10.1097/01.tp.0000186382.81130.ba.
 13. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl.* 1998; 147–158. PMID: 10503093.
 14. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003; 89 (7): 1221–1227. doi: 10.1038/sj.bjc.6601219.
 15. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8 (5): 482–487. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.617010.
 16. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from *de novo* malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2009; 137 (6): 2010–2017. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.070.
 17. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году (ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu (red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
 18. Xiol X, Guardiola J, Menendez S, Lama C, Figueras J, Marcoval J et al. Risk factors for development of *de novo* neoplasia after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001; 7 (11): 971–975. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.942.
 19. Burra P, Shalaby S, Zanetto A. Long-term care of transplant recipients: *de novo* neoplasms after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018; 23 (2): 187–195. doi: 10.1097/MOT.0000000000000499.
 20. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of *de novo* malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 (10): 2355–2361. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.533.
 21. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004; 21 (2): 137–148. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
 22. Egeci T, Unek T, Ozbilgin M, Agalar C, Derici S, Akarsu M et al. *De novo* malignancies after liver transplantation: a single institution experience. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (1): 74–78. doi: 10.6002/ect.2017.0111.
 23. Hertig A, Zuckermann A. Rabbit antithymocyte globulin induction and risk of posttransplant lymphoproliferative disease in adult and pediatric solid organ transplantation: An update. *Transpl Immunol.* 2015; 32 (3): 179–187. doi: 10.1016/j.trim.2015.04.003.
 24. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein–Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 23: e13652. doi: 10.1111/ctr.13652. [Epub ahead of print].
 25. Doycheva I, Amer S, Watt KD. *De novo* malignancies after transplantation: risk and surveillance strategies. *Med Clin North Am.* 2016; 100 (3): 551–567. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.006.
 26. Euvrard S, Kaniakakis J. Skin cancers after liver transplantation: what to do? *J Hepatol.* 2006; 44 (1): 27–32. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.010.
 27. Belloni-Fortina A, Piaserico S, Bordignon M, Gambato M, Senzolo M, Russo FP et al. Skin cancer and other cutaneous disorders in liver transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 411–415. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8753.
 28. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant.* 2004; 18 (4): 446–449. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.5548.
 29. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2011; 11 (8): 1633–1644. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03573.x.
 30. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2009; 87 (2): 233–242. doi: 10.1186/2047-1440-2-S1-S3.
 31. Alberu J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial Mdel C, Polinsky M et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2011; 92 (3): 303–310. doi: 10.1097/TP.0b013e3182247ae2.
 32. De Simone P, Carrai P, Coletti L, Ghinolfi D, Petrucci S, Precisi A et al. Everolimus vs mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus: a propensity score-matched analysis in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2018; 50 (10): 3615–3620. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.07.011.

Статья поступила в редакцию 29.08.2019 г.
The article was submitted to the journal on 29.08.2019