

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-192-197

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

А.В. Никулин, И.В. Пашков, Я.С. Якунин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

По данным международного агентства по изучению рака, за 2020 год в мире выявлено 19 292 789 новых случаев заболеваемости раком различных локализаций и 9 958 133 пациента умерло от рака. Эти пугающие цифры наглядно показывают актуальность проблемы развития злокачественных новообразований у населения. Риск развития злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов в 2–6 раз выше, чем в популяции. С учетом неуклонно возрастающего количества трансплантаций солидных органов во всем мире и постепенного увеличения продолжительности жизни реципиентов донорских органов изучение вопросов, касающихся факторов риска и механизмов развития, является актуальной задачей.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, трансплантация, солидные органы.

POST-TRANSPLANT MALIGNANCIES IN SOLID ORGAN RECIPIENTS: DEVELOPMENT MECHANISMS AND RISK FACTORS

A.V. Nikulin, I.V. Pashkov, Y.S. Yakunin

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

According to the International Agency for Research on Cancer, there were an estimated 19,292,789 new cancer cases in various localizations and 9,958,133 cancer deaths worldwide in 2020. These frightening figures clearly show that malignancies among the population is a pressing matter. The risk of post-transplant malignancy in solid organ recipients is 2–6-times higher than in the general population. Given the steadily increasing number of solid organ transplants worldwide and the gradual increase in life expectancy among organ recipients, studying the issues concerning risk factors and development mechanisms becomes a crucial task.

Keywords: malignant tumor, transplantation, solid organs.

ВВЕДЕНИЕ

По данным международного агентства по изучению рака, за 2020 г. в мире выявлено 19 292 789 новых случаев заболеваемости раком различных локализаций и 9 958 133 пациента умерло от рака. Первое место по заболеваемости в мире занимает рак груди – 2 261 419 случаев (11,7%), затем рак легкого – 2 206 771 (11,4%), колоректальный рак – 1 931 590 (10%), рак предстательной железы – 1 414 259 (7,3%) и рак желудка – 1 089 103 (5,6%). В структуре смертности первое место занимает рак легкого – 1 796 144 случая (18%), затем колоректальный

рак – 935 173 (9,4%), рак печени – 830 180 (8,3%) и рак желудка – 768 793 (7,7%). Существуют некоторые различия по заболеваемости раком различных локализаций мужчин и женщин. Так, у мужчин на первом месте по заболеваемости находится рак легкого (14,7%), затем рак предстательной железы (14,1%) и колоректальный рак (10,6%). У женщин – рак груди (24,5%), затем колоректальный рак (9,4%) и рак легкого (8,4%). Эти пугающие цифры наглядно показывают актуальность проблемы развития злокачественных новообразований у населения [31].

Для корреспонденции: Никулин Андрей Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 190-35-62. E-mail: nikulin5642@gmail.com

Corresponding author: Andrey Nikulin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (495) 190-35-62. E-mail: nikulin5642@gmail.com

По данным литературы, риск развития злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов в 2–6 раз выше, чем в популяции. С учетом неуклонно возрастающего количества трансплантаций солидных органов во всем мире (только за 2020 год в мире выполнено 113 363 трансплантации солидных органов) и постепенного увеличения продолжительности жизни реципиентов донорских органов актуальность изучения злокачественных новообразований будет только возрастать. Вопросы развития онкозаболеваний у этой категории достаточно подробно освещены в иностранной литературе, тогда как отечественных источников мы не нашли [1–13, 30].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Начиная с первых трансплантаций донорских органов был отмечен повышенный риск развития рака различных локализаций у реципиентов солидных органов [1, 2, 6–10]. Большинство авторов приходят к заключению, что в течение следующего десятилетия злокачественные новообразования станут ведущей причиной смерти у реципиентов солидных органов [3, 4, 11–13]. По мере увеличения продолжительности жизни растет и значение проблемы возникновения рака различных локализаций [2, 14].

В литературе имеется множество данных о возникновении злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов. Авторы, анализируя группы реципиентов с диагнозом ЗНО, отличающиеся по возрасту, полу, пересаженному органу, стране проживания и т. д., подтверждают актуальность этой проблемы. Так, например, N.E. Wareham et al. на основании анализа данных 212 реципиентов солидных органов с диагнозом «злокачественные новообразования» установили, что среди реципиентов печени злокачественные новообразования являются второй, реципиентов почек – третьей, а легких – четвертой наиболее распространенной причиной смерти через 5 лет после трансплантации. Авторы пришли к выводу, что причины развития онкологических заболеваний в первую очередь связаны с иммуносупрессивной терапией, а также наличием предраковых заболеваний [6, 7].

Е.С. Hall et al. на основании анализа 8520 случаев возникновения злокачественных новообразований среди 164 156 реципиентов солидных органов установили, что за исключением немеланомного рака кожи неходжкинская лимфома (НХЛ) (один из неблагоприятных исходов посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания – ПТЛД от англ. Post-transplant lymphoproliferative disorder) является наиболее распространенным ЗНО у реципиентов солидных органов [1, 11, 12].

Согласно данным Е. Yanik et al., среди 187 384 реципиентов солидных органов, из которых реципиенты

почки – 58%, печени – 22%, сердца – 10% и легких – 4%, было выявлено 9323 случаев возникновения злокачественных новообразований (4,97%). Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями были рак легких ($n = 1993$), НХЛ ($n = 1846$) и рак предстательной железы ($n = 1544$) [15].

По мнению A. Guillemin et al., риск развития рака различных локализаций у реципиентов солидных органов повышен в 2,6 раза по сравнению с популяцией в целом и является третьей по частоте причиной смерти среди этой категории больных [5].

С. Vajdic et al. сообщают, что реципиенты солидных органов имеют в 3 раза выше риск развития рака различных локализаций по сравнению с общей популяцией [16].

В исследовании S. Acuna et al., которые оценивали 11 061 реципиентов солидных органов, злокачественные новообразования различных локализаций являлись второй причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний; 20% смертей в этой исследуемой когорте были связаны с развитием злокачественных новообразований, большинство из которых (68%) возникли впервые. У 11% (1267 пациентов) были выявлены злокачественные новообразования в течение 5 лет после трансплантации. Уровень смертности от немеланомного рака кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный рак) у реципиентов солидных органов в 30 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции, а смертность от неходжкинской лимфомы в 10 раз выше, чем в популяции [17].

По данным E. Neval et al., среди исследованных 1656 реципиентов солидных органов наиболее частым типом рака был рак кожи (121 больной), затем лимфома – неходжкинская и Ходжкина (37 больных) и рак легких (19 больных) [2, 16].

По мнению Z. Huo et al., риски развития рака легких, печени и почек были в основном повышены у реципиентов сердца и/или легких, реципиентов печени и реципиентов почек соответственно [18].

В когортном исследовании, в котором анализировалась частота развития злокачественных новообразований у 175 000 реципиентов солидных органов, D.C. Brennan et al. отмечают увеличение более чем в 5 раз частоты развития саркомы Капоши, немеланомного рака кожи, неходжкинской лимфомы, рака печени и аногенитальной области. А также достоверное увеличение других видов рака: легких, почки (у реципиентов легких и почки соответственно), толстой кишки, поджелудочной железы, лимфомы Ходжкина и меланомы. Напротив, заболеваемость раком молочной железы и раком предстательной железы была ниже [19].

По данным A.-M. Noone et al., среди 221 962 исследованных реципиентов солидных органов у 15 012 развился рак (6,76%). Смертность от рака

легких составила 3,1%, от неходжкинской лимфомы – 1,9%, от колоректального рака – 0,7%, от рака почек – 0,5%. Неходжкинская лимфома была самой частой причиной смерти у детей (4,1%), а рак легких – у реципиентов солидных органов в возрасте ≥ 50 лет (3,7–4,3%). Показатели смертности от рака неуклонно росли с увеличением времени после трансплантации, достигнув 15,7% через ≥ 10 лет после трансплантации [20].

Таким образом, несмотря на некоторое противоречие в данных, полученных разными авторами, риск развития таких злокачественных новообразований, как лимфомы (Ходжкина и неходжкинские лимфомы), рак легких, рак кожи и колоректальный рак, у реципиентов солидных органов выше в сравнении с популяцией.

ПАТОГЕНЕЗ

Существуют три основных механизма развития злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов: развитие злокачественного новообразования *de novo*; трансплантация органа, содержащего злокачественное новообразование (первичное или метастаз); прогрессирование существовавшего до трансплантации у реципиента неопластического процесса [8, 18]. По мнению многих авторов, существует ряд факторов, связанных с развитием злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов, среди которых: характер и продолжительность иммуносупрессивной терапии, сопутствующая вирусная инфекция, воздействие солнца (для рака кожи), наличие в анамнезе предтрансплантационного диализа у реципиентов почки (риск развития почечно-клеточного рака связан с формированием приобретенного поликистоза почек, возникающего у пациентов, длительно находящихся на гемодиализе), а также эпизоды острого отторжения [1, 7, 11, 16–22]. К дополнительным факторам риска, общим для популяции в целом, также относятся курение, злоупотребление алкоголем, возраст реципиента [23]. Важно отметить, что мы имеем неполное представление о том, как иммуносупрессивные препараты на самом деле способствуют развитию злокачественных новообразований. Высокий риск развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (от англ. Post-transplant lymphoproliferative disorder – PTLD), связанный с использованием индукции антителами, направленными против Т-лимфоцитов, почти наверняка связан с интенсивной иммуносупрессией и, как следствие, снижением функций иммунологического надзора [24, 25]. Иммуносупрессанты приводят к подавлению иммунитета реципиентов, тем самым снижая противоопухолевую и противовирусную защиту, а также они могут оказывать прямое повреждающее действие на ДНК реципиента (например, азатиоприн повышает

риск развития злокачественных новообразований, и особенно плоскоклеточного рака кожи за счет мутагенного эффекта и потенцирования неблагоприятного эффекта ультрафиолетовых лучей) [7, 17, 26]. Иммуносупрессивная терапия, направленная против Т-лимфоцитов (анти timoцитарный глобулин), предрасполагает к развитию PTLD, индуцированных вирусом Эпштейна–Барр [7, 15]. Напротив, терапия антителами, нацеленными на В-лимфоциты (ритуксимаб), не приводит к увеличению частоты развития злокачественных новообразований [8].

Существует взаимосвязь между вероятностью развития злокачественных новообразований и повышенным уровнем иммуносупрессии. Например, при трансплантации сердца из-за риска смерти, связанного с отторжением органа, часто поддерживается высокий уровень иммуносупрессии, в отличие от трансплантации почки. В ходе исследования более 50 000 трансплантаций почек и сердца заболеваемость ПТЛД была самой высокой в первый год, в период наиболее интенсивной иммуносупрессии, и после этого снижалась на 80%. Частота развития злокачественных новообразований была значительно выше у реципиентов сердца, что согласовалось с большей степенью иммуносупрессии у этих пациентов [18]. Эпизоды отторжения трансплантата в первый год после трансплантации повышают вероятность развития злокачественных новообразований, очевидно из-за высоких дозировок иммуносупрессивных препаратов, применяемых в случае развития криза отторжения [16, 17, 22]. Различная частота заболеваемости злокачественными новообразованиями у разных реципиентов солидных органов может быть связана с непосредственным влиянием иммуносупрессивных препаратов [1, 8, 12, 16, 18, 19]. Существует дозозависимая связь между ингибиторами кальциневрина и развитием злокачественных новообразований, например лимфопролиферативных нарушений или рака кожи. Напротив, сиролимус и другие М-TOR-ингибиторы оказывают прямое противоопухолевое действие [19]. Одни авторы говорят о снижении риска развития злокачественных новообразований на фоне приема сиролимуса (по сравнению с контролем применение сиролимуса снижало на 40% риск развития злокачественных новообразований и на 56% – риск развития немеланомного рака кожи) [7, 11, 14, 18, 19], другие не отмечают такого эффекта [19]. Экспериментальные исследования *in vivo* показали, что азатиоприн повышает риск развития злокачественных новообразований, и особенно плоскоклеточного рака кожи за счет мутагенного эффекта и потенцирования неблагоприятного эффекта ультрафиолетовых лучей [3, 5, 7, 8]. Циклоспорин увеличивает риск развития саркомы Капоши и метастатического поражения легких у пациентов с железистым раком [3, 5, 7, 8]. D.C. Brennan et al. приво-

даны данные исследования 231 реципиента почечного аллотрансплантата. Пациенты, в течение 12 месяцев получавшие низкие дозы циклоспорина (от 75 до 125 нг/мл), имели более низкую частоту развития всех злокачественных новообразований (23 против 37 заболеваний), особенно рака кожи (17 против 26 заболеваний), в сравнении с группой пациентов, получающих обычные дозировки циклоспорина (от 150 до 250 нг/мл). Медиана наблюдения составляла 66 месяцев [19]. По данным D.C. Brennan et al., применение такролимуса повышает риск возникновения злокачественных новообразований после трансплантации почки. Канцерогенный эффект ингибиторов кальциневрина достигается главным образом за счет стимуляции секреции клетками трансформирующего фактора роста (Transforming growth factor beta – TGF-бета) и повышенной экспрессии фактора роста эндотелия сосудов [8]. Реципиенты солидных органов, получающие микофенолата мофетил, имеют более низкий риск развития злокачественных новообразований, что может быть связано со снижением частоты острого отторжения, что, в свою очередь, приводит к снижению потребности в повышенных дозах иммуносупрессивных препаратов [5, 7]. Роль кортикостероидов в развитии злокачественных новообразований трудно оценить, т. к. они практически всегда назначаются одновременно с другими иммунодепрессантами [5].

По мнению большинства авторов, наличие онкогенных вирусов или передача их с донорским органом является существенным фактором риска развития рака на фоне продолжительной иммуносупрессии. Например, вирус Эпштейна–Барр считается основным провоцирующим фактором развития неходжкинской лимфомы и лимфомы Ходжкина, которые являются злокачественными формами PTLN (от англ. Post-transplant lymphoproliferative disorder). Аногенитальный рак связан с вирусом папилломы человека, а саркома Капоши – с герпес-вирусом 8-го типа. В этих ситуациях иммуносупрессия снижает иммунный контроль над этими вирусными инфекциями [1, 7, 16, 18, 19, 21, 22]. По мнению Z. Huo et al., наличие вируса гепатита С или В считается фактором риска развития рака печени, а наличие вируса папилломы человека может провоцировать развитие плоскоклеточного рака шейки матки, вульвы, влагалища, пениса, ануса и ротоглотки. Среди реципиентов солидных органов у 90% больных плоскоклеточным раком имелся вирус папилломы человека, тогда как в популяции распространенность вируса папилломы человека среди больных плоскоклеточным раком кожи составляет от 11 до 32% [18]. По мнению J. Liao et al., развитие рака шейки матки, вульвы и влагалища у реципиентов солидных органов также связано с персистирующим вирусом папилломы человека [28].

Если трансплантация печени выполнялась по поводу первичного склерозирующего холангита или трансплантация легких – по поводу муковисцидоза, у реципиентов увеличивается риск развития колоректального рака, так как до 80% реципиентов с первичным склерозирующим холангитом имеют воспалительные заболевания кишечника (чаще всего неспецифический язвенный колит, являющийся фактором риска развития колоректального рака), а при муковисцидозе за счет нарушения секреции слизи происходят изменения эпителия желудочно-кишечного тракта [24]. При односторонней трансплантации легких или при трансплантации почки существует повышенный риск развития злокачественных новообразований в сохраненном нативном органе в соответствии с нозологической формой исходного заболевания, приведшего к трансплантации [24]. По мнению N.E. Wareham et al., пожилой возраст и наличие хронического воспаления являлись факторами риска развития рака различных локализаций, особенно рака легких [12, 21]. Кроме того, вредные привычки, приводящие к терминальной стадии заболевания у реципиентов солидных органов (например, курение у реципиентов легких и комплекса «сердце–легкие»), также негативно влияют на частоту развития злокачественных новообразований [3, 8].

По мнению ряда авторов, проведение иммуносупрессивной терапии может способствовать развитию злокачественных новообразований из нераспознанных до трансплантации новообразований [1, 3, 5, 7, 9]. Например, повышенный риск развития меланомы у реципиентов солидных органов в течение 5 лет после трансплантации может быть связан с наличием неопластического процесса у донора, не выявленного до трансплантации. В свою очередь, назначение иммуносупрессии приводит к быстрому росту и прогрессированию новообразований [24]. Злокачественные новообразования донорских органов (печени, легких и почек), если эти органы получены от доноров, имевших онкологический анамнез, почти в половине случаев диагностируются после трансплантации [1, 5, 9]. По данным S.A. Acuna et al., среди 22 реципиентов сердца и/или легких от таких доноров злокачественные новообразования развились у 45% реципиентов [19].

По мнению S.A. Acuna et al., значительное число пациентов, нуждающихся в трансплантации солидных органов, имели в анамнезе онкологические заболевания и представляют собой группу повышенного риска развития злокачественного новообразования как новой локализации, так и ранее существовавшего злокачественного новообразования [29]. По данным обзора литературы и метаанализа, проведенного S. Acuna et al., общая частота рецидивов рака после трансплантации солидных органов у пациентов с онкологическим анамнезом до трансплантации со-

ставляет 6%. Самый низкий риск рецидива рака был у реципиентов трансплантата печени, а самый высокий – у реципиентов почки [29].

Несмотря на то что данные исследования IPITTR (от англ. Israel Penn International Transplant Tumor Registry) показали, что частота рецидивов рака после трансплантации почки у пациентов с онкологическим анамнезом до трансплантации составила 21% (у большинства (53%) операция была в первые 2 года после диагностики или лечения рака), по мнению S. Acuna et al., нужно скептически относиться к приведенным данным. Поскольку в IPITTR пациенты регистрируются добровольно, без обязательств последующего длительного мониторинга [29]. Современные англоязычные рекомендации по отбору кандидатов на трансплантацию почки рекомендуют разное время ожидания перед трансплантацией для пациентов с онкологическим анамнезом до трансплантации. Период ожидания может варьироваться от полного отсутствия для некоторых злокачественных новообразований *in situ* и до более чем 5 лет для меланомы, рака мочевого пузыря, колоректального рака и рака молочной железы. Для реципиентов других солидных органов рекомендуется проводить трансплантацию, если после полного излечения от опухоли ожидаемая онкологическая выживаемость превосходит ожидаемую выживаемость после трансплантации [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из ведущих причин смертности во всем мире независимо от пола. Несмотря на часто противоречивые данные, приводимые разными авторами, большинство сходятся во мнении, что существует повышенный риск развития некоторых видов злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов, постоянно принимающих иммуносупрессивные препараты (например, рака кожи, колоректального рака, рака легкого, лимфопролиферативных заболеваний). Помимо общеизвестных факторов риска, характерных для популяции в целом (курение, вирусные инфекции, злоупотребление алкоголем, возраст, пол и так далее), у реципиентов солидных органов существуют специфические факторы, как, например, влияние иммуносупрессивной терапии, причем не только подавление иммунитета, но и непосредственное влияние иммуносупрессивных препаратов. Также необходимо отметить и специфические механизмы развития злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов, например, передача опухоли от донора.

Анализ литературы показывает, что по мере увеличения продолжительности жизни реципиентов солидных органов и учитывая постоянно растущее количество трансплантаций солидных органов, акту-

альность ранней диагностики злокачественных новообразований будет только возрастать. Без знания факторов риска и механизмов развития злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов невозможны своевременная диагностика и профилактика злокачественных новообразований у этой категории больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rousseau-Gazaniol C et al. Lung cancer in renal transplant recipients: A case-control study. *Lung Cancer: Elsevier Ireland Ltd.* 2017; 111: 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.011>.
2. Shtraichman O, Ahya VN. Malignancy after lung transplantation. *Ann Transl Med.* 2020; 8: 416–416. doi: 10.21037/atm.2020.02.126.
3. Smedman TM et al. Transplant oncology: assessment of response and tolerance to systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer after liver transplantation – a retrospective study. *Transpl Int.* 2019; 11: 1144–1150. doi: 10.1111/tri.13471.
4. D'Arcy ME et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer.* 2019; 6: 933–942. doi: 10.1002/cncr.31782.
5. Guillemin A et al. Cancers solides après transplantation d'organe: épidémiologie, pronostic et spécificités de prise en charge. *Bull Cancer. Société Française du Cancer.* 2017; 104: 245–257. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.12.008>.
6. Wareham NE et al. Risk of *de novo* or secondary cancer after solid organ or allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol. Springer Berlin Heidelberg.* 2019; 145: 3125–3135. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03039-2>.
7. Katabathina VS et al. Malignancy after solid organ transplantation: Comprehensive imaging review. *Radiographics.* 2016; 36: 1390–1407. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150175>.
8. González-Cruz C, Ferrándiz-Pulido C, García-Patos Briones V. Melanoma in Solid Organ Transplant Recipients. *Actas Dermosifiliogr.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.01.011>.
9. Lizakowski S et al. Solid Organ Cancer and Melanoma in Kidney Transplant Recipients: TumorTx Base Preliminary Results. *Transplant Proc.* 2018; 6: 1881–1888. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.146.
10. Benoni H et al. Survival among solid organ transplant recipients diagnosed with cancer compared to nontransplanted cancer patients – A nationwide study. *Int J Cancer.* 2020; 146: 682–691. doi: 10.1002/ijc.32299.
11. Acuna SA. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transplant Rev. Elsevier Inc.* 2018; 32: 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.ttre.2018.07.001>.

12. Hall EC et al. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer*. 2013; 119: 2300–2308. <https://doi.org/10.1002/cncr.28043>.
13. Lengwiler E et al. Solid cancer development in solid organ transplant recipients within the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2019; 149: 1–9. <https://doi.org/10.4414/smww.2019.20078>.
14. Madeleine MM et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2017; 177: 1208–1216. doi: 10.1111/bjd.15931.
15. Yanik EL et al. Comparison of cancer diagnoses between the US solid organ transplant registry and linked central cancer registries. *Am J Transplant*. 2016; 16: 2986–2993. <https://doi.org/10.1111/ajt.13818>.
16. Vajdic CM, Van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. 2009; 125: 1747–1754. doi: 10.1002/ijc.24439.
17. Asch WS, Perazella MA. Cancer and Mortality in Solid-Organ Transplantation: Preventable or Inevitable? *Am J Kidney Dis*. 2016; 68: 839–842. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.009>.
18. Huo Z et al. Cancer Risks in Solid Organ Transplant Recipients: Results from a Comprehensive Analysis of 72 Cohort Studies. *Oncoimmunology*. Taylor & Francis. 2020; 9. doi: 10.1080/2162402X.2020.1848068.
19. Brennan DC et al. Development of malignancy following solid organ transplantation. *UpToDate*. 2016; 10: 1–20.
20. Noone AM et al. Cancer-attributable mortality among solid organ transplant recipients in the United States: 1987 through 2014. *Cancer*. 2019; 125: 2647–2655. doi: 10.1002/cncr.32136.
21. Endén K et al. Cancer morbidity and mortality after pediatric solid organ transplantation – a nationwide register study. *Pediatr Nephrol. Pediatric Nephrology*. 2020; 35: 1719–1728. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04546-y>.
22. Fogel AL, Miyar M, Teng JMC. Cutaneous Malignancies in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33: 585–593. doi: 10.1111/pde.12941.
23. Rademacher S et al. The 28-year incidence of *de novo* malignancies after liver transplantation: A single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients. *Liver Transplant*. 2017; 23: 1404–1414. doi: 10.1002/lt.24795.
24. Engels EA. Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: There Is Still Much to Learn and Do. *Am J Transplant*. 2017; 17: 1967–1969. <https://doi.org/10.1111/ajt.14140>.
25. Legendre C et al. Long-term challenges after solid organ transplantation: Summary of expert presentations from the Sandoz 5th standalone transplantation meeting, 2017. *Transplantation*. 2018; 102: 1–14. doi: 10.1097/TP.0000000000002316.
26. Wang X, Dong M. Malignancy After Lung Transplantation: How to Manage Immunosuppression? *Transplant Proc. Elsevier Inc*. 2020; 52: 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.09.012>.
27. Hellström VC et al. Malignancies in transplanted patients: Multidisciplinary evaluation and switch to mTOR inhibitors after kidney transplantation – experiences from a prospective, clinical, observational study. *Acta Oncol (Madr)*. 2016; 55: 774–781. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1130855>.
28. Liao JB, Fisher CE, Madeleine MM. Gynecologic cancers and solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2019; 19: 1266–1277. doi: 10.1111/ajt.15292.
29. Acuna SA et al. Cancer recurrence after solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev. Elsevier Inc*. 2017; 31: 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.ttre.2017.08.003>.
30. <http://www.transplant-observatory.org> [Internet]. Global Observatory on Donation and Transplantation. Available from: <http://www.transplant-observatory.org>.
31. <https://gco.iarc.fr> [Internet]. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr>.

Статья поступила в редакцию 9.08.2021 г.
The article was submitted to the journal on 9.08.2021