

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-167-176

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Л.Б. Круглый<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, А.В. Никулин<sup>1</sup>, И.В. Пашков<sup>1</sup>, В.Н. Попцов<sup>1</sup>,  
А.О. Шевченко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

По мере улучшения выживаемости реципиентов сердца существенное значение для их прогноза приобретает более частое развитие злокачественных новообразований в позднем послеоперационном периоде. Иммуносупрессивная терапия – одно из ключевых условий, необходимых для успешной трансплантации, однако длительное использование иммунодепрессантов повышает частоту заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с общей популяцией. Риск их развития после трансплантации органов увеличивается в 2–4 раза по сравнению с популяцией в целом. Для пациентов, перенесших трансплантацию с 2000 г., риск развития злокачественных новообразований через 1–5 лет после операции оценивается в 10–12%. Своевременное комплексное обследование пациентов, разработка новых схем иммуносупрессии, лечение инфекций, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований, отказ от вредных привычек позволят снизить риски возникновения злокачественных новообразований и помогут диагностировать эти серьезные осложнения на ранних стадиях, что, в свою очередь, увеличит продолжительность жизни реципиентов солидных органов, в частности сердца.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, иммуносупрессивная терапия, злокачественные новообразования.

## CLINICAL FEATURES OF MALIGNANT TUMORS AGAINST THE BACKGROUND OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

L.B. Krougly<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>1</sup>, A.V. Nikulin<sup>1</sup>, I.V. Pashkov<sup>1</sup>, V.N. Poptsov<sup>1</sup>,  
A.O. Shevchenko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

As the survival rate of cardiac recipients improves, higher incidence of malignancy in the late postoperative period becomes essential for their prognosis. Immunosuppressive therapy is one of the key prerequisites for successful transplantation. However, long-term use of immunosuppressive agents increases the incidence of malignant tumors compared to the general population. The risk of their development after organ transplantation increases by 2–4 times compared to the general population. For patients who have undergone transplantation since 2000, the risk of developing malignant neoplasms 1–5 years after surgery is estimated at 10–12%. Timely comprehensive examination of patients, development of new immunosuppression schemes, treatment of those predisposing to the development of malignant neoplasms and giving up harmful habits will reduce the risk of malignant tumors

**Для корреспонденции:** Круглый Лев Борисович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (925) 022-00-44. E-mail: krouglylev@mail.ru

**Corresponding author:** Lev Krougly. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (925) 022-00-44. E-mail: krouglylev@mail.ru

and help diagnose these serious complications at an early stage, which, in turn, will increase the life expectancy of solid organ (particularly the heart) recipients.

*Keywords: heart transplantation, immunosuppressive therapy, malignant tumors.*

## ВВЕДЕНИЕ

Операция трансплантации сердца (ТС) в настоящее время является единственным эффективным хирургическим методом лечения рефрактерной сердечной недостаточности. При условии соблюдения критериев отбора пациентов ТС позволяет значительно увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить толерантность к физической нагрузке и качество жизни и зачастую позволяет пациентам вернуться к трудовой деятельности. Помимо дефицита донорских органов основные проблемы трансплантологии связаны с недостаточной эффективностью и безопасностью иммуносупрессивной терапии в долгосрочной перспективе, и как следствие – развитием у части пациентов клеточного и/или антителоопосредованного отторжения трансплантата, инфекционных заболеваний, артериальной гипертензии, почечной недостаточности, злокачественных новообразований, васкулопатии коронарных артерий [1].

В России, как и во всем мире, наиболее значимыми побочными действиями иммуносупрессивной терапии, являются злокачественные новообразования, инфекционные осложнения, нефропатия, сахарный диабет [2].

Согласно отчету Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) о ТС у взрослых, основанному на данных 394 центров по наблюдению за 104 000 пациентов во всем мире, средняя выживаемость после ТС составляла 8,5 года у реципиентов, оперированных в период 1982–1992 гг. и 10,9 года у реципиентов, оперированных с 1993-го по 2003 гг. В отчете, однако, делается вывод, что улучшение ситуации обусловлено в основном снижением смертности в первый год после ТС и что смертность в более поздние сроки существенно не снизилась [3]. В 2018 году были опубликованы данные, согласно которым у 16% пациентов, проживших 5 лет после ТС, и у 28% пациентов, проживших 10 лет после ТС, был диагностирован как минимум один случай злокачественного новообразования той или иной локализации. Более того, в настоящее время злокачественные новообразования являются ведущей причиной смерти у пациентов, перенесших ТС более пяти лет назад [4], что подтверждает важность исследований по этой теме. По мере улучшения краткосрочных и среднесрочных результатов поздние осложнения ТС, такие как васкулопатия коронарных артерий и злокачественные новообразования, приобретают все большее

значение. Риск развития злокачественных новообразований после трансплантации органов увеличивается в 2–4 раза по сравнению с населением в целом, причем у реципиентов сердца и/или легких он выше, чем у реципиентов печени и/или почки [5–7]. Для пациентов, перенесших трансплантацию с 2000 г., риск развития злокачественных новообразований через 1–5 лет после ТС оценивается в 10–12% [8]. Несмотря на актуальность проблемы, было проведено относительно мало исследований по онкологической заболеваемости после трансплантации сердца. Частота возникновения злокачественных новообразований после трансплантации сердца в предыдущих исследованиях варьировала широко, в пределах от 3 до 30%. Такой большой разброс результатов в основном связан с разной продолжительностью наблюдения в разных исследованиях и недостаточной выявляемостью у пациентов рака кожи – наиболее частого посттрансплантационного злокачественного новообразования – во многих крупных исследованиях [9].

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ

По данным регистра Университетской клиники Левена (Бельгия), включившего 563 пациента, которым на протяжении 25 лет (1987–2013 гг.) была выполнена первичная трансплантация сердца, злокачественные новообразования различных локализаций имели место у 181 пациента (263 диагностированных случая различных опухолей), что составляло 4511 случаев на 100 000 пациенто-лет. Средний возраст пациентов составлял  $63 \pm 11$  лет, время после ТС  $7,7 \pm 5$  лет. Скрининг на посттрансплантационные злокачественные новообразования был неотъемлемой частью последующего наблюдения и включал клиническое обследование при каждом посещении, ежегодную рентгенографию грудной клетки, дерматологическое обследование и гинекологическое исследование или тестирование на простатоспецифический антиген. Маммография и колоноскопия выполнялись в соответствии с действующими международными рекомендациями [8]. Кумулятивная заболеваемость онкологическими заболеваниями через 1, 5, 10 и 20 лет после трансплантации составила 2% (95% доверительный интервал [ДИ], 0–4%), 14% (95% ДИ, 10–18%), 29% (95% ДИ, 25–33%) и 60% (95% ДИ, 52–68%) соответственно. Наиболее распространенным типом рака был плоскоклеточный рак кожи (58 пациентов, 22% всех раковых заболеваний),

за которым следовал базальноклеточный рак кожи (51 пациент, 19%). Многие пациенты с раком кожи имели первично-множественные опухоли: 180 случаев плоскоклеточной карциномы у 58 пациентов и 111 случаев базально-клеточной карциномы у 51 пациента. У 41 пациента (16%) был выявлен рак легких, у 30 (11%) – лимфома, у 25 (10%) – рак простаты. Факторами повышенного риска развития посттрансплантационного злокачественного новообразования в одномерном анализе пропорциональных рисков Кокса были: проведение ТС ранее 2000 г. (отношение рисков [ОР] 1,4;  $p < 0,047$ ), возраст на момент трансплантации сердца более 50 лет (ОР 3,3;  $p < 0,001$ ), мужской пол (ОР 2,1;  $p < 0,001$ ), курение в анамнезе (ОР 1,5;  $p < 0,010$ ), иммуносупрессивная терапия азатиоприном (по сравнению с микофенолата мофетилем, ОР 1,4;  $p < 0,044$ ) или циклоспорином (в сравнении с такролимусом, ОР 1,7;  $p < 0,05$ ), ишемическая этиология кардиомиопатии, послужившей причиной для ТС (ОР 1,4;  $p < 0,024$ ).

Возраст реципиента на момент трансплантации был наиболее важным фактором риска, что соответствует данным многих регистров. Риск развития злокачественных новообразований коррелируют как с возрастом пациентов после трансплантации [10], так и с возрастом населения в целом [11]. Возможным объяснением этого является старение иммунной системы, подрывающее способность защищаться, в том числе от опухолевых клеток. Старение иммунной системы начинается в раннем детстве с инволюции тимуса, что приводит к снижению выработки нативных Т-лимфоцитов, и продолжается на протяжении всей жизни с постепенным функциональным нарушением Т-лимфоцитов. У пациентов более старшего возраста, перенесших ТС, старение иммунной системы усугубляется иммуносупрессивной терапией, что увеличивает риски развития злокачественных новообразований [12].

Другим важным фактором риска был мужской пол реципиента. Это связано отчасти с более частым развитием у мужчин опухолей простаты по сравнению с опухолями груди и раком шейки матки у женщин, однако закономерность наблюдалась и после исключения из анализа этих трех заболеваний, что согласуется с другими исследованиями [13–15]. Интересно, что такие же различия в предрасположенности к новообразованиям наблюдаются и в общей популяции [16]. Этот феномен, возможно, вызван гормональным [17] и специфическим для половых хромосом воздействием на иммунную регуляцию [18], хотя точные механизмы этого явления еще предстоит выяснить. Хотя внедрение более безопасных схем иммуносупрессивной терапии и снижение риска развития онкологических заболеваний у пациентов,

оперированных после 2000 г., обнадеживает, риск развития злокачественных новообразований этой локализации остается высоким.

Злокачественные новообразования после ТС не только встречаются чаще, чем в популяции, но и обычно имеют худший прогноз. Средняя выживаемость при онкологических заболеваниях различных локализаций у пациентов с трансплантированным сердцем составляет 2,9 года после постановки диагноза, что значительно меньше, чем выживаемость пациентов с аналогичными заболеваниями в общей популяции [12, 19]. Частота развития опухолей в этой группе пациентов и высокая смертность от них требуют постоянного внимания в течение всего периода наблюдения за пациентами. Поскольку иммуносупрессивная терапия, вероятно, является наиболее важным изменяемым фактором риска развития онкологических заболеваний после ТС, индивидуализация иммуносупрессии может помочь снизить риск возникновения осложнений, и как следствие, увеличить выживаемость и продолжительность жизни в этой категории пациентов [8].

В исследовании Университетской клиники Хельсинки (Финляндия) проанализированы данные 479 взрослых реципиентов, которым в 1985–2014 гг. была выполнена операция ТС, общее наблюдение составило 4491,6 человеко-лет, средняя продолжительность наблюдения – 7,8 года. Из всех пациентов 415 (86,6%) были живы через 30 дней и 386 (80,6%) – через год после ТС. По окончании наблюдения были живы 234 (48,9%) пациента. Средний возраст на момент операции составлял 52 года, 79,5% пациентов были мужчинами. Всего за время наблюдения было зарегистрировано 267 случаев онкологических заболеваний у 143 пациентов, совокупная заболеваемость через 1, 5, 10 и 20 лет составила 0,3; 8,7; 22,3 и 52,4% соответственно; 96,3% всех случаев злокачественных новообразований выявлены у мужчин. Среднее время от ТС до развития онкологического заболевания составляло 8,9 года. Среди всех пациентов у 21 до ТС в анамнезе уже были злокачественные новообразования различных локализаций, из них у 11 (52,0%) в послеоперационном периоде заболевание было диагностировано *de novo*. Рецидивов ранее перенесенного злокачественного новообразования не было [20].

Злокачественные новообразования были классифицированы как причина смерти у 52 пациентов, что составляет 21,2% от всех смертей в когорте во время последующего наблюдения. В течение первого года после ТС произошло только два случая смерти от злокачественных новообразований, а в первые пять лет после ТС – девять. Отношение рисков онкологических заболеваний для всей когорты пациентов после ТС составило 3,1 (95% ДИ 2,4–4,1), медленно

увеличиваясь с течением времени после ТС: 2,3 (95% ДИ 0,8–4,9) в первые пять лет после ТС; 3,0 (95% ДИ 1,6–4,1) через 5–10 лет; 3,3 (95% ДИ 2,2–4,8) через 10–20 лет; 4,6 (95% ДИ 2,0–8,8) через 20 лет после ТС. ОР заболеть злокачественным новообразованием было выше для мужчин (3,3; 95% ДИ 2,5–4,3), чем для женщин (1,8; 95% ДИ 0,5–4,7), и было самым высоким у молодых пациентов: 8,0 (95% ДИ 2,5–18,6) в возрасте <40 лет при ТС; 5,8 (95% ДИ 3,3–9,3) у пациентов 40–49 лет; 2,0 (95% ДИ 1,3–3,2) у пациентов 50–59 лет; 3,2 (95% ДИ 1,8–5,2) у пациентов старше 60 лет на момент выявления злокачественного новообразования. Исследование показало, что заболеваемость злокачественными новообразованиями различной локализации у финских реципиентов сердечного трансплантата в шесть раз выше, а смертность – в 3 раза выше, чем в финской популяции в целом, что согласуется с данными других исследований [21, 22]. Базальноклеточная карцинома была на первом месте по распространенности в описанной когорте – более половины всех выявленных злокачественных новообразований. Частыми были и другие онкологические заболевания, которые в целом распространены среди населения Финляндии: рак простаты, рак легких и рак почки. Тем не менее заболеваемость по сравнению с популяцией была значительно выше для всех из них, за исключением рака простаты. Было отмечено много случаев неходжкинской лимфомы ( $n = 36$ , ОР 25,7), а также рак губы и языка (ОР 47,4 и 26,3 соответственно).

Результаты исследования свидетельствуют о высокой заболеваемости злокачественными новообразованиями различной локализации у реципиентов сердца и/или легких, самым частым из которых являлся плоскоклеточный рак кожи [5, 23, 24]. Поскольку развитие рака ротовой полости связано с заражением вирусами папилломы человека (ВПЧ) [25], хроническое вирусоносительство на фоне иммуносупрессивной терапии признано одной из причин, предрасполагающих к развитию этих видов рака у реципиентов сердца [26]. Было высказано предположение, что инфицирование ВПЧ является предрасполагающим фактором развития плоскоклеточного рака кожи у реципиентов сердечного трансплантата [27].

Считается, что использование поликлональных антител к лимфоцитам человека с целью иммуносупрессии увеличивает риск развития лимфом и рака кожи. В последние годы одновременно со снижением частоты использования поликлональных антител сообщалось о снижении заболеваемости лимфомами после трансплантации сердца и легких [28]. Плоскоклеточный рак кожи являлся наиболее часто встречающимся видом рака и протекал более агрессивно,

что подчеркивает важность регулярного осмотра кожи, особенно потому, что заболевание, как правило, протекало тяжелее у реципиентов солидных органов, чем у других пациентов [26]. Необходимы дальнейшие исследования для определения влияния схем иммуносупрессивной терапии на частоту возникновения злокачественных новообразований различных локализаций, а также выявление других возможных факторов риска их возникновения у реципиентов сердца.

Повышенный риск развития злокачественных новообразований у реципиентов сердечного трансплантата требует регулярного обследования и самообследования. В настоящее время в Российской Федерации рекомендуется, в частности, исследование крови на содержание вируса Эпштейна–Барр (методом полимеразной цепной реакции), определение уровня простатаспецифического антигена, выполнение маммографии, рентгенографии органов грудной клетки [2].

### **ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ТС**

Иммуносупрессивная терапия – одно из ключевых условий для успешной трансплантации [29]. Однако, по данным многих исследований, длительное использование иммунодепрессантов после трансплантации повышает частоту заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с общей популяцией [12, 30].

Иммуносупрессивную терапию после ТС можно разделить на индукционную и поддерживающую. Индукционная иммуносупрессивная терапия назначается на определенный срок после операции, а поддерживающая – пожизненно. Индукционные иммунодепрессанты, которые используются при ТС, включают антиtimoцитарный глобулин (АТГ) кролика, лошадиный АТГ, антагонисты рецепторов IL-2 (базиликсимаб). Согласно регистру ISHLT, индукционные иммунодепрессанты применялись у 52% всех пациентов, перенесших ТС в 2002 г., и 47% всех пациентов, перенесших ТС в 2012 г. В последние годы предпочтительным типом индукционной терапии были АТГ или антагонисты рецепторов IL-2, которые вводились в 27 и 21% случаев в 2002 г. и в 19 и 28% в 2012 г. [30]. Тот факт, что только около половины всех реципиентов сердечного трансплантата во всем мире получают ту или иную форму индукционной терапии, отражает разногласия относительно области ее применения. Преимуществами являются более раннее снижение доз глюкокортикостероидов (ГКС) и отсроченное начало приема ингибиторов кальциневрина (ИКН) без более высокого риска отторже-

ния, как показано в рандомизированных [31], ретроспективных [32] и проспективных исследованиях [33]. Это позволяет избежать побочных эффектов ГКС и нефротоксического действия ИКН. Однако пока недостаточно крупных рандомизированных исследований для выводов о безопасности и эффективности иммуносупрессивных препаратов, используемых для индукционной терапии. Их долгосрочные побочные эффекты еще не полностью изучены, и есть опасения, что они могут повлечь за собой повышение риска развития инфекций и злокачественных новообразований [34]. Чтобы устранить неопределенность в отношении потенциальных преимуществ и вреда индукционной терапии при ТС, в 2013 г. был проведен Кокрановский обзор с метаанализом 22 рандомизированных исследований [35]. Изучались смертность и основные осложнения, такие как реакция острого и хронического отторжения сердечного трансплантата, развитие инфекций, злокачественных новообразований различных локализаций и снижение функции почек. При сравнении схем лечения реакция острого отторжения трансплантата реже встречалась при применении индукционной терапии. К сожалению, большинство исследований, вошедших в обзор, длились недостаточно долго, чтобы оценить риски развития злокачественных новообразований после ТС, поэтому для формулирования окончательного вывода требуется проведение более длительных исследований на эту тему [36].

Поддерживающая иммуносупрессия после ТС обычно состоит из ГКС, ИКН (циклоsporин или такролимус) и микофенолата мофетила, азатиоприна или ингибитора m-TOR (эверолимуса или сиролимуса). ИКН ингибируют фермент кальциневрин в Т-лимфоцитах и тем самым предотвращают их пролиферацию и дифференцировку, а антиметаболиты азатиоприн и микофенолата мофетил, в свою очередь, ингибируют клеточный цикл Т- и В-лимфоцитов, тем самым оказывая более выраженный эффект как на Т-, так и на В-лимфоциты [37]. Согласно регистру ISHLT, частота использования ИКН и антиметаболитов у пациентов, проживших 1 год после ТС, с 2000 г. остается примерно на одном уровне (соответственно 98 и 88% в 2000 г., 94 и 89% в настоящее время). В то же время к 2012 г. циклоsporин назначался значительно реже, чем такролимус (13% против 81% у пациентов, проживших 1 год после ТС). Преимущества такролимуса перед циклоспоринем были показаны в метаанализе 10 рандомизированных исследований, в которых участвовали 952 пациента после ТС [35]. Такролимус реже вызывал артериальную гипертензию, гиперлипидемию, гирсутизм и гиперплазию десен, а в части исследований для него была характерна более низкая общая смертность после ТС. Однако

достоверных различий с точки зрения развития злокачественных новообразований и некоторых других осложнений между такролимусом и циклоспоринем не было. Аналогичным образом азатиоприн активно замещается микофенолата мофетилем (3% против 85% у пациентов, проживших 1 год после ТС). Эверолимус и сиролимус ингибируют m-TOR (мишень рапамицина у млекопитающих, mammalian target of rapamycin), за счет чего снижается пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов [36]. Согласно регистру ISHLT, доля реципиентов сердечного трансплантата, получающих ингибитор m-TOR через 1 год после трансплантации, увеличилась с 3% в 2000 году до 13% в 2012 году. Ингибиторы m-TOR в настоящее время изучаются для применения у пациентов с ХБП и васкулопатией трансплантата, однако их использование ограничено побочными эффектами, особенно плохим заживлением ран [38]. Эверолимус используется не только после ТС, но и при лечении некоторых злокачественных новообразований, таких как почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и HER2new-положительный рак молочной железы [39–41]. Применение сиролимуса у реципиентов почек снижало риск развития злокачественных новообразований [42, 43]. Однако риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получавших эверолимус после ТС, недостаточно изучен, хотя в экспериментальной работе 2016 г., при ретроспективном наблюдении за пациентами, перенесшими ТС, были получены многообещающие результаты. При наблюдении с 1 марта 1990 г. по 1 марта 2015 г. (средний период – 69,2 месяца) в Национальной больнице Тайваньского университета у 454 пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию, в том числе микофенолата мофетил ( $n = 232$ ) или эверолимус ( $n = 222$ ), злокачественные новообразования были диагностированы у 27, из них 23 (85%) получали микофенолата мофетил, 4 (15%) – эверолимус. Терапия эверолимусом была достоверно безопаснее (9,91% против 1,80%,  $p < 0,001$ ). Наиболее частыми злокачественными новообразованиями были: лимфома ( $n = 7$ ), рак кожи ( $n = 5$ ) и рак простаты ( $n = 3$ ). Двухлетняя общая выживаемость после выявления злокачественного новообразования достоверно не различалась и составляла 50% в группе эверолимуса и 47% в группе микофенолата мофетила ( $p = 0,745$ ). Возможно, преимущества эверолимуса объясняются увеличением экспрессии Е-кадгерина, который способствует ингибированию циклин-зависимой киназы CDK p27 kip1, снижению экспрессии циклина D1 и остановке клеточного цикла опухолевой клетки в фазе G1, что позволяет предупредить рост опухоли и метастатическое прогрессирование [44].

## **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА**

Рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, которое встречается у реципиентов трансплантата [45], составляя от 42 до 50% от общего числа опухолей, наблюдаемых после ТС [46]. Средний интервал между ТС и диагностикой опухоли кожи коррелирует с возрастом реципиента на момент трансплантации. В целом у пациентов старше 50 лет риск развития выше, чем у пациентов более молодого возраста.

Существуют как внешние, так и внутренние факторы риска развития рака кожи. Ультрафиолетовое излучение, по-видимому, является главным из них [47], поскольку рак кожи развивается на участках, подверженных длительному и интенсивному воздействию солнца, и чаще наблюдается у пациентов, подвергающихся высокому воздействию солнца после трансплантации (>10 000 часов) [48, 49]. Частота заболеваемости раком кожи прямо коррелирует с концентрацией иммуносупрессивных препаратов, а также с наличием и частотой эпизодов отторжения в первый год после ТС [50], чаще встречаются у людей со светлой кожей (тип II по шкале Фитцпатрика), голубыми глазами, светлыми или рыжими волосами [47, 51, 52]. Вероятность развития рака кожи после ТС зависит от пола [47].

Гистологическая картина чаще всего соответствует плоскоклеточному или базально-клеточному раку [52], локализуется на голове и шее (70%), на туловище (9%), верхних конечностях (17%) или нижних конечностях (4%) [53]. У пациентов после ТС плоскоклеточный рак встречается в 65–250 раз чаще, чем в общей популяции, базально-клеточный рак – в 10 раз чаще, чем в общей популяции [51]. Соотношение плоскоклеточной и базально-клеточной карциномы в популяции составляет примерно 1 : 4, а пациентов после ТС, наоборот, 4 : 1 [48]. Плоскоклеточная карцинома протекает тяжелее у пациентов с трансплантированным сердцем, чем в общей популяции, кроме того, у пациентов, перенесших ТС, выше риск развития первично-множественного рака), риск метастазирования, перинеуральной и лимфатической инвазии и локальных рецидивов из-за инфекционных заболеваний, в особенности инфицирования ВПЧ [54, 55]. У пациентов с плоскоклеточным раком чаще встречается солнечный кератоз [52]. Другим распространенным видом рака кожи является меланома, которая возникает в основном у пациентов со светлой кожей, светлыми волосами и глазами и склонностью к веснушкам. У реципиентов сердца риск развития меланомы увеличивается в

1,633 раза, а прогноз заболевания неблагоприятный из-за развития отдаленных метастазов [52].

Заболеваемость саркомой Капоши намного выше у пациентов, перенесших ТС, также выше, чем в целом по популяции [48] с заболеваемостью от 0,41 до 1,2% [56]. В качестве причин увеличения заболеваемости упоминается инфицирование герпес-вирусом и влияние иммуносупрессивной терапии [49]. Около 60% случаев саркомы Капоши были невисцеральными (98% составляли опухоли кожи, 2% – ротовой полости или ротоглотки), а остальные 40% были висцеральными – чаще всего поражен желудочно-кишечный тракт, легкие и лимфатические узлы. Прогноз саркомы Капоши неблагоприятен, средняя выживаемость составляет 23,6 месяца после постановки диагноза. Смерть наступает либо непосредственно от прогрессирования болезни, либо в результате острого отторжения трансплантата [57].

Лимфопролиферативные заболевания являются вторыми по распространенности онкологическими заболеваниями у пациентов после ТС [56] и наиболее частым заболеванием у детей – реципиентов сердечного трансплантата [58]. Большинство случаев заболевания возникает в течение 1 года после ТС [44], заболеваемость у пациентов после ТС составляет от 1,5 до 11,4% [59], что выше, чем у реципиентов других органов, причем она не зависит от таких факторов, как возраст и пол, и не увеличивается со временем, в отличие от других видов онкологических заболеваний [60, 61]. Инфицирование вирусом Эпштейна–Барр играет важную роль в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний, поэтому частота их в течение 5 лет после ТС остается высокой [12, 62].

Лимфопролиферативные заболевания после трансплантации солидных органов являются потенциально злокачественными осложнениями, поражающими около 1% реципиентов [63]. В отличие от общей популяции развитие лимфопролиферативных заболеваний у пациентов после ТС затрагивает не только лимфатические узлы, но и печень, легкие, центральную нервную систему, кишечник, почки и селезенку. Органы желудочно-кишечного тракта и дыхательные пути являются наиболее частыми органами-мишенями у детей – реципиентов сердечного трансплантата [64]. Хотя для достижения ремиссии у некоторых пациентов достаточно снижения доз иммуносупрессантов, большинству требуется назначение ритуксимаба и/или химиотерапия. У пациентов с рецидивом лимфомы прогноз неблагоприятен, и им необходимо лечение новыми препаратами, такими как моноклональные антитела-ингибиторы PD-1 рецепторов ниволумаб, пембролизумаб или атезолизумаб [65].



Солидные опухоли относительно редки по сравнению с опухолями кожи и лимфомами, но и прогноз при этих заболеваниях существенно хуже, чем при опухолях кожи и лимфомах. Наиболее распространенным видом рака солидных органов после ТС является рак легких. Важнейшим фактором риска его развития наряду с иммуносупрессивной терапией является и пожилой возраст [66]. Немелкоклеточный рак легких – наиболее распространенный тип опухоли легких, наблюдаемый после трансплантации сердца, но имеются также сообщения о развитии мезотелиомы и карциноидных опухолях [55, 56, 67]. Средний интервал от ТС до диагностики злокачественного новообразования легких, по данным Goldstein et al. [56], составляет 35,7 месяца. Прогноз для пациентов с раком легких зависит от стадии и на поздних стадиях развития заболевания неблагоприятен. Основными причинами столь высокой смертности являются выявление на поздних стадиях, метастазирование и быстрый рост опухоли [68].

Что касается злокачественных новообразований других солидных органов, частота развития рака предстательной железы и мочевого пузыря, по данным одноцентрового исследования из США, составляет 0,79% [56]. Показано, что злокачественные новообразования мочевого пузыря у пациентов с сердечным трансплантатом являются одними из самых агрессивных, частота его выше, чем в общей популяции, а важными факторами риска являются продолжение курения после трансплантации, высокий уровень тестостерона в крови и сексуальной активности. Аденокарцинома является наиболее распространенным типом рака простаты [65]. Средний интервал между трансплантацией и диагностикой опухоли составляет 36,5 месяца, а средняя выживаемость после диагностирования и лечения – 27 месяцев. Основной причиной смерти при раке простаты является метастазирование в отдаленные органы и ткани [55].

Опухоли слюнных желез обычно поздно выявляются, протекают крайне агрессивно и рано метастазируют [56, 65]. Другим частым типом рака желудка и кишечника у пациентов после ТС является аденокарцинома. Опухоли этого типа также склонны к быстрому метастазированию [55].

Почечно-клеточный рак, аденокарциномы грудных желез и поджелудочной железы, рак печени, рак шейки матки, холангиокарцинома желчевыводящих путей – более редкие типы злокачественных новообразований, наблюдаемых после ТС [69].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У реципиентов сердца риск развития злокачественных новообразований различных локализаций

значительно увеличивается в сравнении с общей популяцией, что связано с необходимостью приема иммуносупрессивных препаратов, курением, возрастом пациентов. Своевременное комплексное обследование пациентов, разработка новых схем иммуносупрессии, лечение инфекций, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований, отказ от вредных привычек будут способствовать снижению риска возникновения злокачественных новообразований, диагностированию осложнений на ранних стадиях и тем самым – увеличению продолжительности жизни реципиентов.

*Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors A, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coast AJS et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC Developed with the special contribution of the HFA of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2186–2187. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtsem. Rukovodstvo dlya vrachej po vedeniyu patsientov, perenesshikh transplantatsiyu serdtsa. M.–Tver': Triada, 2014: 144. [In Russ].
3. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report 2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 1052–64. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.002.
4. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report – 2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Trans*. 2018; 37: 1155–1168. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.022.
5. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y et al. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the US National Transplant Database. *Transplantation*. 2012; 94: 990–998. doi: 10.1097/TP.0b013e318270bc7b.

6. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart, and lung transplant recipients 1970 to 2008 – a Swedish population-based study. *Int J Cancer*. 2013; 132: 1429–1438. doi: 10.1002/ijc.27765.
7. Collett D, Mumford L, Banner NR et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
8. Youn J, Stehlik J, Wilk AR et al. Temporal trends of *de novo* malignancy development after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 40–49. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.077.
9. Van Keer J, Droogné W, Van Cleemput J, Vörös G, Rega F, Meyns B et al. Cancer After Heart Transplantation: A 25-year Single-center Perspective. *Transplantation Proceedings*. 2016; 48 (6): 2172–2177. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.03.037.
10. Jiang Y, Villeneuve PJ, Wielgosz A et al. The incidence of cancer in a population-based cohort of Canadian heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010; 10: 637–645. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02973.x.
11. De Pinho RA. The age of cancer. *Nature*. 2000; 408: 248–254. doi: 10.1038/35041694.
12. Higgins RS, Brown RN, Chang PP et al. A multi-institutional study of malignancies after heart transplantation and a comparison with the general United States population. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 478–485. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.862.
13. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008; 8: 1031–1039. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02196.x.
14. Molina BD, Leiro MGC, Pulpón LA et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42: 3001–3005. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.08.003.
15. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *JAMA Dermatol*. 2009; 145: 1391–1416. doi: 10.1001/archdermatol.2009.276.
16. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet*. 2012; 3: 268. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *Cancer*. 2012; 62: 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
17. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun*. 2012; 38: J282–291. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.013.
18. Cramer DW, Finn OJ. Epidemiologic perspective on immune-surveillance in cancer. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23: 265–271. doi: 10.1016/j.coi.2011.01.002.
19. Alam M, Brown RN, Silber DH et al. Increased incidence and mortality associated with skin cancers after cardiac transplant. *Am J Transplant*. 2011; 11: 1488–1497. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03598.x.
20. Jäämaa-Holmberg S, Salmela B, Lemström K, Pukkalä E, Lommi J. Cancer incidence and mortality after heart transplantation – A population-based national cohort study. *Acta Oncologica*. 2019; 58: 6, 859–863. doi: 10.1080/0284186X.2019.1580385.
21. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C et al. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 463–469. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5137.
22. Na R, Grulich AE, Meagher NS et al. *De novo* cancer-related death in Australian liver and cardiothoracic transplant recipients. *Am J Trans*. 2013; 13: 1296–1304. doi: 10.1111/ajt.12192.
23. Öhman J, Rexius H, Mjörnstedt L et al. Oral and lip cancer in solid organ transplant patients – A cohort study from a Swedish Transplant Centre. *Oral Oncol*. 2015; 51: 146–150. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.007.
24. Rodriguez Cetina Bieffer H, Sündermann SH, Emmert MY et al. Surviving 20 years after heart transplantation: a success story. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 499–504. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.08.040.
25. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF et al. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3235–3242. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
26. Sherston SN, Carroll RP, Harden PN et al. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation*. 2014; 97: 605–611. doi: 10.1097/01.TP.0000436907.56425.5c.
27. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol*. 2015; 24: 345–352. doi: 10.1016/j.suronc.2015.09.007.
28. Kumarasinghe G, Lavee O, Parker A et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors. *J Heart Lung Trans*. 2015; 34: 1406–1414. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.021.
29. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20 (9): 73. doi: 10.1007/s11886-018-1018-3.
30. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011; 306: 1891–1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
31. Yamani MH, Taylor DO, Czerr J et al. Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant*. 2008; 22: 76–81.
32. Cantarovich M, Giannetti N, Barkun J, Cecere R. Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Transplantation*. 2004; 78: 779–81. doi: 10.1097/01.tp.0000130179.18176.3d.
33. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after



- cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1327–1331. doi: 10.1016/j.healun.2004.08.003.
34. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 914–956. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
  35. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12 (12): CD008842. doi: 10.1002/14651858.CD008842.pub2.
  36. Söderlund C, Rådegran G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation – The balance between under- and over-immunosuppression. *Transplantation Reviews*. 2015; 29 (3): 181–189. doi: 10.1016/j.ttre.2015.02.005.
  37. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004; 110: 3858–3865. doi: 10.1161/01.CIR.0000150332.42276.69.
  38. Ensor CR, Doligalski CT. Proliferation signal inhibitor toxicities after thoracic transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9: 63–77. doi: 10.1517/17425255.2012.726219.
  39. Yanik E, Gustafson S, Kasiske B et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015; 15: 129–136. doi: 10.1111/ajt.12969.
  40. Gurk-Turner C, Manitpisitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation*. 2012; 94: 659–668. doi: 10.1097/TP.0b013e31825b411c.
  41. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008; 372: 449–456. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
  42. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1317–1323. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6376.
  43. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J 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: 233–242. doi: 10.1097/TP.0b013e3181927a41.
  44. Wang SS, Chou NK, Chi NH et al. Clinical experience of tacrolimus with everolimus in heart transplantation. *Transplant Proc*. 2012; 44: 907–909. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.094.
  45. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993; 7 (2): 431–445.
  46. Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 1993; 129 (3): 242–249. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11841.x.
  47. Chen PL, Chang HH, Chen IM et al. Malignancy after heart transplantation. *J Chin Med Assoc*. 2009; 72 (11): 588–593. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70434-4.
  48. Espana A, Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Granero M, Sanchez-Carpintero I, Rabago G, Herreros J. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *J Invest Dermatol*. 2000; 115 (6): 1158–1160. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.0202a-3.x.
  49. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33 (2): 222–229. doi: 10.1016/0190-9622(95)90239-2.
  50. Serraino D, Piselli P, Busnach G et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (14): 2117–2123. doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.015.
  51. McLelland J, Rees A, Williams G, Chu T. The incidence of immunosuppression-related skin disease in long-term transplant patients. *Transplantation*. 1988; 46 (6): 871–874. doi: 10.1097/00007890-198812000-00016.
  52. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990; 49 (3): 506–509. doi: 10.1097/00007890-199003000-00006.
  53. Caforio AL, Fortina AB, Piasterico S et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation*. 2000; 102 (19): 222–227. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl\_3.iii-222.
  54. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck*. 2014; 36 (2): 181–186. doi: 10.1002/hed.23283.
  55. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010; 90 (6): 683–687. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ec7228.
  56. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 19 (5): 696–701. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00674-1.
  57. Evans W, Venyo A. De-novo malignancies post heart transplantation: a review of the literature on the mechanisms, types, and causes of the malignancies. *Webmed Central*. 2012; 3 (6): WMC003425. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.533.
  58. Roussel JC, Baron O, Perigaud C et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (5): 486–493. doi: 10.1016/j.healun.2008.01.019.
  59. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J*

- Transplant.* 2004; 4 (2): 222–230. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x.
60. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990; 323 (25): 1723–1728. doi: 10.1056/NEJM199012203232502.
61. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (10): 1186–1191. doi: 10.1016/j.healun.2006.06.010.
62. LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncologist.* 2006; 11 (6): 674–680. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-674.
63. Parker A, Bowles K, Bradley JA et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients – BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol.* 2010; 149: 675–692. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08161.x.
64. Smets F, Sokal EM. Epstein–Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: role of immunity, diagnosis, and management. *Pediatr Transplant.* 2002; 6 (4): 280–287. doi: 10.1034/j.1399-3046.2002.02029.x.
65. Kinch A, Sundström C, Baecklund E, Backlin C, Molin D, Enblad G. Expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 in posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Leukemia and Lymphoma.* 2019; 60 (2): 376–384. doi: 10.1080/10428194.2018.1480767.
66. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant.* 1996; 10 (3): 248–255.
67. Strecker T, Rosch J, Weyand M, Agaimy A. Frequency and spectrum of metachronous malignancies in heart transplant recipients: a 11-year-experience at a German heart center. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6 (3): 411–420.
68. Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60 (6): 1623–1626. doi: 10.1016/0003-4975(95)00120-4.
69. Lateef N, Abdul Basit K, Abbasi N, Kazmi SM, Ansari AB, Shah M. Malignancies After Heart Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016 Feb; 14 (1): 12–16. doi: 10.6002/ect.2015.0214.

Статья поступила в редакцию 22.04.2021 г.  
The article was submitted to the journal on 22.04.2021