

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-69-76

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РЕЗЕКЦИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ МЕТАХРОННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО МЕТАСТАЗА (DE NOVO)

В.Е. Загайнов^{1, 3}, Н.М. Киселев^{1, 3}, Д.В. Комаров², С.А. Васенин², Э.А. Ашимов^{1, 3}, Д.С. Мялик³, С.В. Гамаюнов^{1, 3}, С.В. Романов², Е.Н. Рябова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВПО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Российская Федерация

В представленном наблюдении у пациента после трансплантации печени, выполненной по поводу цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, через 12 лет после операции выявлен рак толстой кишки. Выполнено комбинированное лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии с последующими 9 курсами адъювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX6. Через 7 месяцев после окончания терапии диагностировано метастатическое поражение трансплантата печени в виде очага размером 22×35 мм в 8-м сегменте. Пациенту была выполнена резекция трансплантата печени. В настоящее время период безрецидивного наблюдения за пациентом составляет 22 месяца.

Ключевые слова: трансплантация печени, резекция трансплантата печени, цирроз печени, колоректальный рак, метастазы печени.

A RARE CASE OF TRANSPLANT HEPATECTOMY FOR METACHRONOUS COLORECTAL CANCER METASTASIS (DE NOVO)

V.E. Zagainov^{1, 3}, N.M. Kiselev^{1, 3}, D.V. Komarov², S.A. Vasenin², E.A. Ashimov^{1, 3}, D.S. Myalik³, S.V. Gamayunov^{1, 3}, S.V. Romanov², E.N. Ryabova^{1, 2}

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

² Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

In the presented case, a patient who underwent liver transplant procedure for cirrhosis resulting from chronic hepatitis C was diagnosed with colorectal cancer 12 years after the operation. A combined treatment plan consisting of right hemicolectomy followed by nine cycles of adjuvant polychemotherapy using the FOLFOX6 regimen was performed. Seven months following the conclusion of treatment, 22×35 mm foci in segment 8 was detected as a sign of metastatic liver disease. The patient had a transplant hepatectomy. At present, the relapse-free survival is 22 months.

Keywords: liver transplantation, transplant hepatectomy, cirrhosis, colorectal cancer, liver metastasis.

ВВЕДЕНИЕ

В результате развития трансплантологической помощи в нашей стране количество пациентов с пе-

ресаженными органами продолжает увеличиваться.

По данным XV сообщения регистра РТО, на конец 2022 года в нашей стране находилось под наблюде-

Для корреспонденции: Рябова Елена Николаевна. Адрес: 603074, Нижний Новгород, ул. Маршала Воронова, д. 20а. Тел. (951) 919-78-25. E-mail: ryabova__elena@mail.ru

Corresponding author: Elena Ryabova. Address: 20a, Marshal Voronov str., Nizhny Novgorod, 603074, Russian Federation. Phone: (951) 919-78-25. E-mail: ryabova__elena@mail.ru

нием 21 969 пациентов после трансплантации органов, или 151,0 на 1 млн населения [1]. Накапливается опыт их ведения и увеличиваются сроки наблюдения за пациентами. Использование после трансплантации органов иммуносупрессивных препаратов является фактором риска развития онкологических заболеваний в различные сроки после операции [2].

Иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов уменьшает способность организма реципиента контролировать вирусные инфекции и увеличивает риск развития инфекционно-ассоциированного рака – неходжкинской лимфомы, саркомы Капоши, рака печени, рака шейки матки. Ряд иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина и азатиоприн, способствуют канцерогенезу *de novo* за счет механизмов, не зависящих от их иммунодепрессивного действия. Свой вклад вносит увеличение среднего возраста пациентов при трансплантации в увеличение общего риска развития рака. Достаточно часто развиваются рецидивы после трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме. Следует различать рецидивы опухоли после трансплантации и развитие опухолей *de novo*. Меньшее значение имеют риски скрытого рака у донора, не диагностированного до момента донорства органов и развивающегося в последующем у реципиента. В литературе сообщается, что в настоящее время риск передачи рака от донора крайне низок и составляет не более 0,05% [3].

В отечественной литературе работы, касающиеся риска развития злокачественных новообразований у пациентов, перенесших трансплантацию, практически отсутствуют [4]. В зарубежной литературе исследований, касающихся факторов риска, частоты развития, видов злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации органов, значительно больше. Злокачественные новообразования, диагностированные у больных после трансплантации органов, имеют более агрессивное течение. Средняя выживаемость при таких видах рака, как рак толстой кишки, легких, молочной железы, простаты и мочевого пузыря, значительно ниже у пациентов, перенесших трансплантацию, чем в общей популяции населения [5–8].

Исследования клиники Мейо, 2021 г., показали риск и сроки развития наиболее распространенных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности колоректального рака (КРР) и рака поджелудочной железы, у пациентов после трансплантации печени с целью оптимизации потенциальных методов скрининга у реципиентов. В работе проанализированы данные United Network for Organ Sharing по заболеваемости злокачественными опухолями за 20-летний период (с 1997-го по 2017 г.) у пациентов после трансплантации в сравнении с общей популяцией населения.

Было выявлено 866 злокачественных новообразований ЖКТ *de novo*, в том числе 405 случаев КРР. Самая высокая заболеваемость КРР отмечена у реципиентов с первичным склерозирующим холангитом, у реципиентов старше 50 лет с циррозом печени в исходе неалкогольного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной или холангиоцеллюлярной карциномой. Полученные данные позволяют выявить среди реципиентов печени группу высокого риска по КРР для более пристального индивидуального скрининга [9].

В исследовании из Южной Кореи, 2021 г., проанализировали 8734 реципиентов печени и почки, у 66 из которых был диагностирован КРР *de novo*. Заболеваемость КРР *de novo* у реципиентов печени была выше у мужчин в 3,1 раза и в 2,25 раза у женщин. У 13,6% пациентов КРР *de novo* был диагностирован в течение первого года после операции, у 31,8% в период от 1 года до 5 лет и у 54,6% в сроки свыше 5 лет после операции [10].

Большой интерес представляют работы, связанные с появлением у пациентов метастазов КРР в трансплантированной печени, особенностях ведения и лечения таких пациентов.

Первый в мире случай метастазов КРР в трансплантат печени описан испанскими авторами в 2017 году. У пациента через 12 лет после трансплантации печени была выявлена высокодифференцированная аденокарцинома толстого кишечника, выполнена резекция толстой кишки, произведена конверсия иммуносупрессивной терапии на ингибитор mTOR пролиферативного сигнала (эверолимус). При динамическом наблюдении через 6 месяцев отмечены метастазы в 4-й и 7-й сегменты печени. Больному была выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с радиочастотной абляцией 7-го сегмента печени [11].

В связи с этими причинами интересным представляется случай пятнадцатилетнего наблюдения за пациентом после трансплантации печени в нашей клинической практике.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациенту 67 лет (на момент выполнения трансплантации печени 52 года), 08.08.2009 г. была выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора по поводу цирроза печени вирусной (HCV) этиологии, класса С по Чайлд–Пью, в стадии декомпенсации, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода 1–2-й ст., спленомегалии с гиперспленизмом, асцита. Послеоперационный период протекал без особенностей. Базовая иммуносупрессивная терапия: циклоспорин 75 мг 2 р/сут. В октябре 2009 г. в биохимических анализах крови отмечено повышение печеночных ферментов, выполнена пункционная биопсия печени. По результатам биопсии печени диагностировано острое отторжение в трансплантате, проведена

пульс-терапия глюкокортикостероидными гормонами в суммарной дозе 2000 мг. На фоне пульс-терапии глюкокортикостероидами через месяц у пациента отмечен рост вирусной нагрузки гепатита С в крови. В декабре 2009 г. начата противовирусная терапия пегелированными интерферонами в сочетании с рибавирином. В июне 2010 г. достигнут поздний вирусологический ответ. В августе 2010 г. выполнена «протокольная» биопсия трансплантата печени – умеренный фиброз (F2 по системам Knodell, Metavir, Ischak). Через 6 месяцев после окончания противовирусной терапии в декабре 2010 г. – вновь возврат вирусного гепатита С в крови.

С 27.05.2016 г. по 21.07.2016 г. пациент находился на стационарном лечении по поводу дисфункции трансплантата, острого отторжения тяжелой степени, морфологически подтвержденного. Проводилось 2 курса пульс-терапии метилпреднизолоном. Произведена конверсия иммуносупрессии с циклоsporина на такролимус в дозе 2,5 мг 2 р/сут. При улучшении состояния был выписан на амбулаторное лечение.

В 2016 г. на протяжении 6 месяцев пациенту проводилась противовирусная терапия гепатита С препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир + ледипасвир). С момента проведения терапии препаратами прямого противовирусного действия по настоящее время РНК гепатита С в крови методом ПЦР – отрицательная.

В сентябре 2017 г. у пациента появились выраженная общая слабость, желтушная окраска кожи, кожный зуд. При обследовании выявлена стриктура желчного анастомоза, механическая желтуха. Первым этапом осуществлено наружное дренирование желчных протоков – чрескожная чреспеченочная

холангиостомия под УЗ-контролем. Вторым этапом после снижения цифр билирубина и «разгрузки» билиарной гипертензии 17.09.2017 г. выполнена гепатикоеюностомия на петле по Ру. Послеоперационный период осложнился развитием внутрибрюшного кровотечения и гематомы брюшной полости, что потребовало повторных релапаротомий и санации брюшной полости. Присоединились инфекционные осложнения, отмечалась клиника сепсиса, которую удалось купировать назначением массивной антибактериальной терапии. В последующем пациент наблюдался амбулаторно.

В январе 2021 г. после перенесенной инфекции COVID-19 в ходе очередного планового осмотра у пациента впервые зафиксировано снижение цифр гемоглобина до 89 г/л. Пациенту были назначены стандартные обследования по протоколу при выявлении анемии неясного генеза. При выполнении видеогастродуоденоскопии патологии не выявлено. В ходе видеокOLONOSКОПИИ диагностировано новообразование печеночного изгиба ободочной кишки (рис. 1), выполнена биопсия, результат гистологии – умереннодифференцированная аденокарцинома толстой кишки.

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и малого таза выявлено утолщение стенки толстой кишки в проекции печеночного изгиба. Другой очаговой патологии в брюшной полости не отмечено. При КТ органов грудной клетки очаговой патологии не выявлено. Онкомаркеры крови: СА 19-9 15,4 ЕД/мл, РЭА 2,28 нг/мл. Пациенту установлен диагноз: рак печеночного изгиба ободочной кишки cT4aN0M0 G2 (умереннодифференцированная аденокарцинома), stage IIb, клиническая группа 2. Выполнена коррекция иммуносупрессивной терапии – снижена доза такролимуса, добавлен эверолимус.

12.02.2021 г. больному было выполнено радикальное хирургическое лечение – правосторонняя расширенная гемиколэктомия, лимфодиссекция ДЗ. Гистологическое исследование опухоли: умереннодифференцированная аденокарцинома pT4aN1c.

После хирургического лечения пациент получил 9 курсов адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX6, включающей оксалиплатин (85 мг/м² внутривенно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день), кальция фолинат (400 мг/м² внутривенно в течение 2 часов) с последующим внутривенным болюсным введением фторурацила (400 мг/м²) и 46-часовой внутривенной инфузией фторурацила (в суточной дозе 2400 мг/м², по 1200 мг/м² в сутки). Курсы системной ПХТ без снижения дозы были завершены в августе 2021 г.

Через 7 месяцев после окончания ПХТ в ходе планового обследования при КТ органов брюшной полости 22.03.2022 г. диагностировано объемное



Рис. 1. ВидеокOLONOSКОПИЯ. Рак печеночного изгиба ободочной кишки у пациента (стрелка)

Fig. 1. Video colonoscopy. Hepatic flexure colon cancer in a patient (arrow)

образование правой доли трансплантата печени размерами 22×35 мм (рис. 2).

При ПЭТ-КТ 07.04.2022 г. (рис. 3) – картина вторичного поражения трансплантата печени с повышенной метаболической активностью радиофармпрепарата SUVmax – 5,61. Других очагов не выявлено.

По протоколу пациенту выполнена видеоколоноскопия 11.04.2022 г. – состояние после правосторонней гемиколэктомии, очаговой патологии не выявлено. Онкомаркеры крови: СА 19-9 20,1 ЕД/мл, РЭА 4,55 нг/мл. Оценка клинического риска рецидива колоректального рака по Фонгу (Fong clinical risk score) составила 2 балла, расчетная прогнозируемая

годовая выживаемость после резекции метастазов 89%, 5-летняя выживаемость 40%.

16.05.2022 г. пациенту выполнена атипичная резекция 8-го сегмента печени. Интраоперационно выявлено: печень с признаками стеатогепатоза. В 8-м сегменте печени по диафрагмальной поверхности очаговое образование размерами 25×35 мм. В ходе интраоперационного ультразвукового исследования трансплантата печени другой очаговой патологии не выявлено (рис. 4).

Патологоанатомическое исследование операционного материала: метастаз колоректальной аденокарциномы. Промаркированный край проходит по неизменной ткани печени R0 (рис. 5).

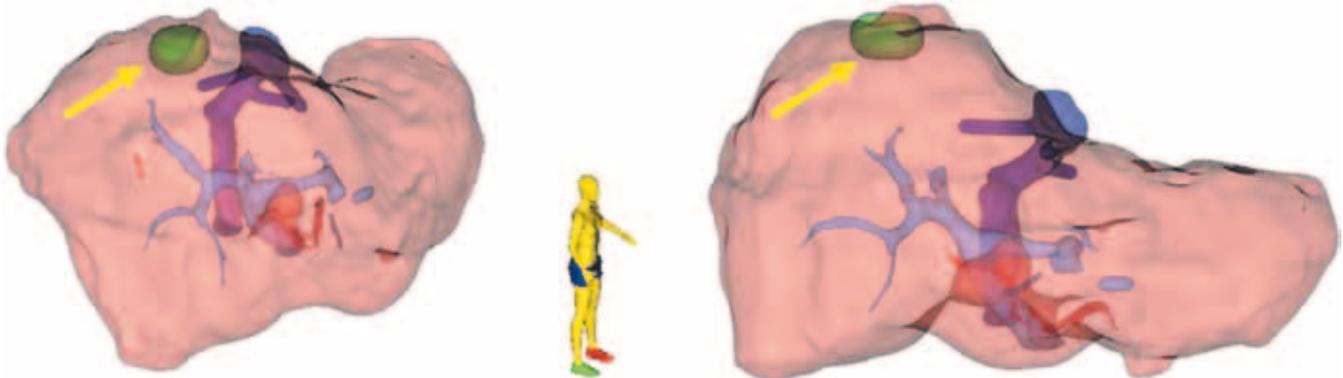


Рис. 2. КТ-моделирование очагового образования трансплантата печени у пациента. Метастаз обозначен стрелкой

Fig. 2. CT modeling of a focal liver graft mass in a patient. Metastasis is indicated by an arrow

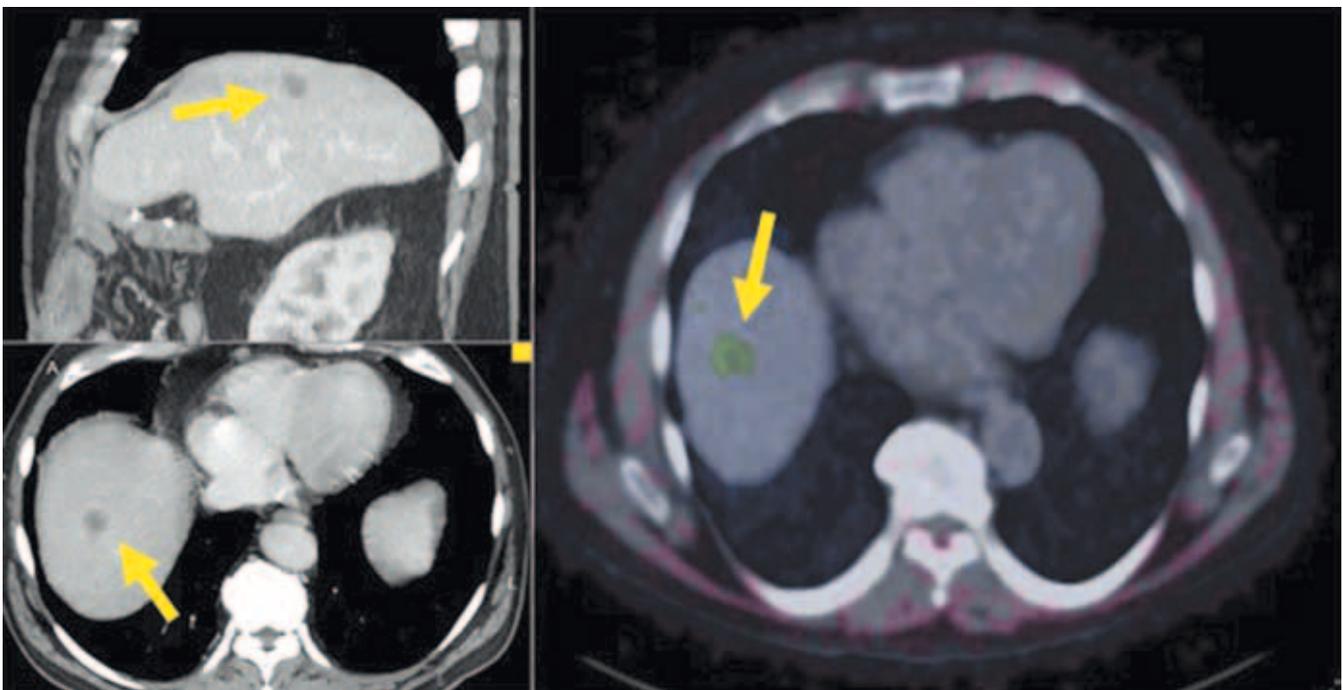


Рис. 3. Картина компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии у пациента. Метастаз обозначен стрелкой

Fig. 3. Computed tomography and positron emission tomography images in a patient. Metastasis is indicated by an arrow

При молекулярно-генетическом исследовании полученного образца ДНК выявлена активирующая мутация G13D во 2-м экзоне (12-й кодон) гена KRAS (NM_033360.3), ассоциирующихся с устойчивостью к анти-EGFR терапии.

Выполнена конверсия иммуносупрессивной терапии на монотерапию ингибитором mTOR пролиферативного сигнала – эверолимус.

На 7-е сутки был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. На 14-е сутки после операции у пациента ухудшение самочувствия, приступ тахикардии, машиной «скорой помощи» с клиникой некупированного пароксизма фибрилляции предсердий был доставлен в городской кардиологический дежурный стационар. Приступ удалось купировать консервативно. При лечении в дежурном стационаре в ходе дообследования диагностирован правосторонний гидроторакс, выполнялись неоднократные плевральные пункции, эвакуировалась серозная жидкость. В последующем развилась эмпиема плевры, клиника сепсиса, в связи с чем переведен на стационарное лечение в онкологический диспансер. Проходил лечение с 23.06.2022 г. по 01.08.2022 г. с диагнозом «эмпиема плевры, гематома правой плевральной полости». Проводились дренирование,

санация правой плевральной полости, антибактериальная терапия. У пациента длительное время держалась лихорадка до 38–39 °С. При стабилизации состояния был выписан на амбулаторное лечение.

В конце августа 2022 г. вновь отмечено повышение температуры тела до 38,9 °С. С 05.09.2022 г. по 11.10.2022 г. находился на стационарном лечении в хирургическом отделении трансплантации органов Приволжского окружного медицинского центра с клиникой гидроневмоторакса справа, пневмонии верхней доли левого легкого. На фоне антибактериальной терапии (тиенам 2 г/сут) лихорадка сохранялась. Посев из правой плевральной полости *Acinetobacter baumannii* 10⁵ КОЕ/мл. На фоне назначения бакцефорта 4 г/сут лихорадка у пациента купировалась, был выписан в удовлетворительном состоянии.

В настоящее время больной продолжает наблюдаться амбулаторно. В соответствии с протоколами выполняются колоноскопия, КТ органов брюшной полости и грудной клетки. На момент написания статьи данных за рецидив онкологического процесса нет, функция трансплантата печени удовлетворительная. Период наблюдения за пациентом с мо-

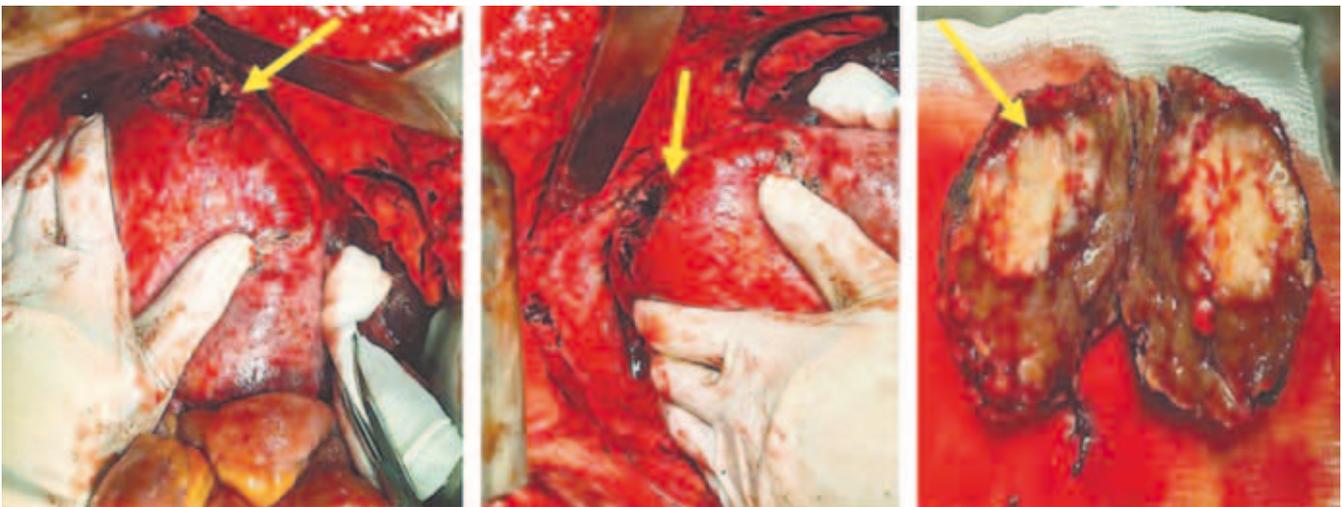


Рис. 4. Интраоперационное фото (стрелками обозначен метастаз трансплантата печени)

Fig. 4. Intraoperative photo (arrows indicate liver graft metastasis)

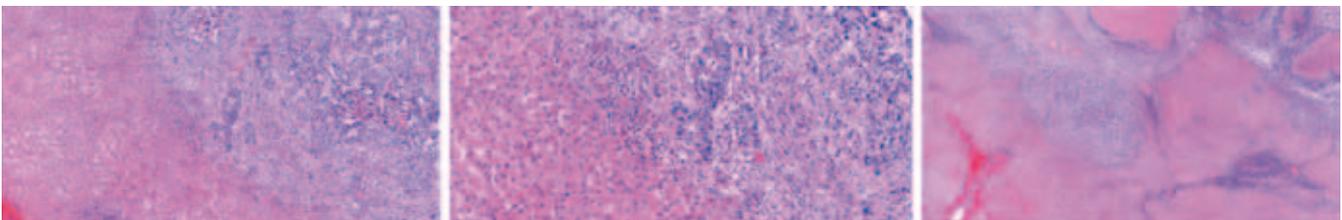


Рис. 5. Морфологическое исследование удаленного метастаза трансплантата печени

Fig. 5. Morphological examination of the removed liver graft metastasis

мента выполнения резекции трансплантата печени составил 22 месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реципиенты трансплантата печени подвержены повышенному риску развития злокачественных новообразований *de novo* из-за длительной иммуносупрессии, необходимой для предотвращения острого и хронического отторжения. Общая заболеваемость КРР в этой группе больных отличается от таковой в общей популяции населения в сторону увеличения. Современные тренды в уменьшении иммуносупрессии уменьшают риск онкопатологии *de novo*, но не исключают опасность развития фиброза трансплантата и криза отторжения.

По данным Французского национального исследования, у 11 004 пациентов после трансплантации печени в период с 2000-го по 2013 г. выявлено 1480 случаев злокачественных новообразований *de novo*, что составило 13,45%. В структуре заболеваемости преимущественно выявляли опухоли кровеносной системы (22,36%), кожи (19,53%) и легких (12,36%) и на 6-м месте КРР (4,9%) [12]. Согласно систематическому обзору и метаанализу, включающему 29 исследований, риск развития КРР у пациентов после трансплантации печени в 2,6 раза (95% ДИ 1,7–4,1) больше по сравнению с общей популяцией, при этом риск развития рака *de novo* постепенно увеличивается, начиная с первого года после трансплантации, и достигает пика через 6–10 лет наблюдения [13, 14]. В связи с этим экспертами международного общества по трансплантации печени (ILTS) на конференции ILTS-SETH (2022 г.) был принят консенсус по профилактике и раннему выявлению злокачественных новообразований *de novo* после трансплантации печени с рекомендациями выполнения колоноскопии через 1 год после трансплантации, а затем через 3–5 лет. В группе пациентов высокого риска (трансплантация печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, первичного склерозирующего холангита, возраст старше 50 лет, полипы толстой кишки в анамнезе) показан более ранний и частый скрининг [15].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в общей популяции по-прежнему КРР находится на 3-м месте, что составляет 7,2% [16].

Длительная выживаемость реципиентов печени и растущая тенденция к тому, чтобы пациенты получали донорский орган в более старшем возрасте, добавили дополнительные риски развития КРР. КРР после трансплантации печени чаще бывает правосторонним, имеет агрессивное течение, ассоциируется с более высокой частотой метастазирования и плохой выживаемостью [17].

Специализированное лечение по поводу рецидива или возникшего *de novo* онкологического заболевания у реципиента трансплантированного органа должно проводиться по общим принципам, согласно действующим клиническим рекомендациям [18].

В представленном нами клиническом случае пациенту первым этапом выполнено радикальное хирургическое лечение, что является оптимальным методом лечения при первично выявленном локальном злокачественном новообразовании ободочной кишки. По результатам прижизненного патологоанатомического исследования послеоперационного материала, проведено рестадирирование на pT4aN1c, с последующим назначением адьювантной терапии по схеме FOLFOX с целью снижения риска прогрессирования заболевания [19]. Согласно крупным исследованиям, назначение адьювантной терапии статистически значимо увеличивает общую выживаемость и время без прогрессирования у пациентов со стадией $N \geq 1$ и более T3N0M0 [20, 21]. Проведение адьювантной терапии возможно на стандартной иммуносупрессивной терапии без редукции доз [22].

У 30–50% пациентов с КРР в общей популяции развиваются метастатические очаги в печени [23]. В нашем клиническом случае при динамическом наблюдении у пациента выявлено метастатическое поражение трансплантата печени. Резекция трансплантированной печени на современном этапе развития хирургии – относительно редкая операция. Один из самых больших материалов по резекциям трансплантированной печени был представлен клиникой Шарите в 2020 году. В период с 2004-го по 2017 г. среди 4100 выполненных резекций печени было 14 случаев резекции трансплантированной печени, что составило 0,34%. Основным поводом для резекции после трансплантации были рецидивы гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы, билиарные и сосудистые осложнения трансплантации, приведшие к абсцессам печени. Метастатическое поражение трансплантата печени при *de novo* возникшем онкологическом заболевании – крайне редкая ситуация.

Согласно Европейским, Американским и Азиатским рекомендациям, при резектабельном колоректальном метастатическом поражении печени рекомендовано выполнение оперативного лечения первым этапом, ввиду высокой эффективности по сравнению с другими методами [24–27]. Ориентируясь на клинические рекомендации, пациенту выполнено оперативное лечение, в объеме R0 резекции печени.

Своевременная диагностика, радикальное лечение, согласно стандартам, в нашем наблюдении демонстрируют хороший отдаленный результат (22 месяца) безрецидивной выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С ростом количества пациентов с трансплантированными органами и увеличением возраста реципиентов, а также времени, прошедшего с момента выполнения трансплантации, увеличиваются риски развития злокачественных новообразований. И это тренды нашего времени.

Для раннего выявления онкологических заболеваний *de novo* у реципиентов солидных органов необходимы регулярные осмотры у трансплантолога и онколога.

При выявлении онкопатологии должна быть произведена конверсия иммуносупрессивной терапии в сторону препаратов из группы ингибиторов mTOR пролиферативного сигнала. Лечение злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации органов должно осуществляться по общим принципам согласно клиническим рекомендациям. Трансплантация солидного органа в анамнезе у онкологического пациента требует коррекции иммуносупрессии, но не является ограничивающим дозу фактором при проведении системной полихимиотерапии.

Продемонстрированный клинический случай свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода к пациентам после трансплантации органов, совместной работы трансплантологов, гепатологов, инфекционистов, онкологов, химиотерапевтов и врачей других специальностей.

Продемонстрированный клинический случай свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода к пациентам после трансплантации органов, совместной работы трансплантологов, гепатологов, инфекционистов, онкологов, химиотерапевтов и врачей других специальностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. *Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
2. D'Arcy M, Coghil A, Lynch C, Koch L, Li J, Pawlish K et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer*. 2019 Mar 15; 125 (6): 933–942. doi: 10.1002/cncr.31782.
3. Lapointe M, Kerbaul F, Meckert F, Cognard N, Mathelin C, Lodi M. Breast cancer and organ transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2023 Jan; 51 (1): 60–72. doi: 10.1016/j.gofs.2022.11.002.
4. Бабкина АВ, Хубутия МШ. Развитие онкологических заболеваний после трансплантации органов. *Трансплантология*. 2022; 14 (4): 476–487. *Babkina AV, Khubutiya MSh. Development of oncological diseases after organ transplantation. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (4): 476–487. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-476-487>.
5. 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.
6. 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: 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
7. 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.
8. Dameworth JL, Colburn L, Corrigan D, Driessen R, Chapple K, Gagliano RA et al. Colorectal Cancer Prevention in Lung Transplant Recipients: The Need for an Enhanced Surveillance Protocol. *J Am Coll Surg*. 2021 May; 232 (5): 717–725. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.053.
9. Nasser-Ghods N, Mara K, Watt KD. De novo Colorectal and Pancreatic Cancer in Liver-Transplant Recipients: Identifying the Higher-Risk Populations. *Hepatology*. 2021 Aug; 74 (2): 1003–1013. doi: 10.1002/hep.31731. Epub 2021 Jun 21.
10. Kim M, Kim CW, Hwang S, Kim YH, Lee JL, Yoon YS et al. Characteristics and Prognosis of Colorectal Cancer after Liver or Kidney Transplantation. *World J Surg*. 2021 Oct; 45 (10): 3206–3213. doi: 10.1007/s00268-021-06219-9.
11. Villegas Herrera MT, Becerra Massare A, Muffak Granero K. Liver metastasis from colorectal cancer 12 years after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Mar; 109 (3): 236. doi: 10.17235/reed.2017.4507/2016.
12. Altieri M, Séré O, Lobbedez T, Segol P, Abergel A, Blaziot X et al. Risk factors of *de novo* malignancies after liver transplantation: a French national study on 11004 adult patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Jul; 45 (4): 101514. doi: 10.1016/j.clinre.2020.07.019. Epub 2021 Mar 11.
13. Nicolaas JS, De Jonge V, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Van Leerdam ME, Veldhuyzen-van Zanten SJO. Risk of colorectal carcinoma in post-liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2010 Apr; 10 (4): 868–876. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03049.x. PMID: 20420641.
14. Tadorelli M, Piselli P, Ettorre GM, Baccarani U, Burra P, Lauro A et al. Survival after the diagnosis of *de novo* malignancy in liver transplant recipients. *Int J*

- Cancer*. 2019 Jan 15; 144 (2): 232–239. doi: 10.1002/ijc.31782. Epub 2018 Oct 26.
15. Colmenero J, Tabrizian P, Bhangui P, Pinato DJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Sapisochin G et al. De novo Malignancy After Liver Transplantation: Risk Assessment, Prevention, and Management-Guidelines From the ILTS-SETH Consensus Conference. *Transplantation*. 2022 Jan 1; 106 (1): e30–e45. doi: 10.1097/TP.0000000000003998. PMID: 34905760.
 16. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Russian Ministry of Health, 2023.
 17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May; 71 (3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Epub 2021 Feb 4.
 18. Федянин МЮ, Ачкасов СИ, Болотина ЛВ, Гладков ОА, Глебовская ВВ, Гордеев СС и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (3s2-1): 330–372. Fedyanin MYu, Achkasov SI, Bolotina LV, Gladkov OA, Glebovskaya VV, Gordeev SS et al. Practical recommendations for drug treatment of colon and rectosigmoid cancer. *Malignant tumors*. 2021; 11 (3s2-1): 330–372. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22>.
 19. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct; 31 (10): 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
 20. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29; 378 (13): 1177–1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
 21. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ; Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15; 370 (9604): 2020–2029. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2.
 22. Chen J, Zhang C, Wu Y. Does adjuvant chemotherapy improve outcomes in elderly patients with colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr; 16 (4): 383–391. doi: 10.1080/17474124.2022.2056014.
 23. Lin HS, Wan RH, Gao LH, Li JF, Shan RF, Shi J. Adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015 Jun; 14 (3): 236–245. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60373-3.
 24. Wang SH, Song L, Tang JY, Sun WP, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Dec 19; 27 (1): 297. doi: 10.1186/s40001-022-00937-z.
 25. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Norman N, Taieb J et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan; 34 (1): 10–32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
 26. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A et al. New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21 (3): 398–411. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014119; PMCID: PMC7052737.
 27. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20; 41 (3): 678–700. doi: 10.1200/JCO.22.01690.

Статья поступила в редакцию 18.03.2024 г.
The article was submitted to the journal on 18.03.2024