

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Р.Н. Трушкин¹, Т.К. Исаев¹, А.А. Соколов²

¹ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Почечно-клеточный рак трансплантированной почки представляет собой уникальное явление, поскольку возникает в донорской почке у реципиента, находящегося на иммуносупрессивной терапии, и имеет исключительные различия от аналогичного рака, возникающего в нативной почке. Учитывая относительную редкость, характерную специфику почечно-клеточного рака трансплантата, трудность для его диагностики и лечения, данный вид опухоли изучен менее полно, чем «стандартный» почечно-клеточный рак, но в условиях нарастающего количества трансплантаций и, соответственно, увеличения числа выявления данной патологии у реципиентов, актуальность его изучения значительно нарастает.

Ключевые слова: трансплантированная почка, почечно-клеточный рак, этиология, патогенез, эпидемиология.

FEATURES OF THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND EPIDEMIOLOGY OF RENAL CELL CARCINOMA IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

R.N. Trushkin¹, T.K. Isaev¹, A.A. Sokolov²

¹ Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital with Clinic, Moscow, Russian Federation

Renal cell carcinoma (RCC) in a kidney transplant is a rare condition as it occurs in the donor kidney of a recipient undergoing immunosuppressive therapy and differs exceptionally from a similar cancer that develops in the native kidney. Given the relative rarity, characteristic specificity of RCC in transplant recipients, and the difficulty in diagnosis and treatment, this type of tumor is less thoroughly studied than the «standard» RCC. However, as more transplants are performed and recipients are being detected with this pathology more frequently, the study of this tumor becomes significantly relevant.

Keywords: kidney graft, renal cell carcinoma, etiology, pathogenesis, epidemiology.

ВВЕДЕНИЕ

Достоверно доказано, что метод трансплантации почки является наиболее эффективным методом лечения пациентов, страдающих терминальной стадией хронической болезни почек. Данный вид лечения значительно увеличивает общую выживаемость и улучшает качество жизни по сравнению с пациентами, получающими диализ [1].

Так, в Российской Федерации, согласно последним данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, отмечается 9984 реципиентов трансплантированной почки, которые составляют 16,5% от всех пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии [2]. Каждый год на территории нашей страны выполняется более тысячи трансплантаций

Для корреспонденции: Соколов Александр Александрович. Адрес: 143083, Московская область, Одинцовский район, пос. Барвиха, д. 26, кв. 38.

Тел. (985) 492-35-77. E-mail: salexdoc@gmail.com

Corresponding author: Alexander Sokolov. Address: 26/38, Barvikha settlement, Odintsovo district, 143083, Moscow Oblast, Russian Federation.

Phone: (985) 492-35-77. E-mail: salexdoc@gmail.com

донорской почки, и в целом отмечается тенденция к увеличению их числа [3].

При этом, учитывая неоспоримые преимущества метода трансплантации почки, основной проблемой, несмотря на развитие современной трансплантологии, остается выживаемость почечных трансплантатов при длительном наблюдении [4].

Данные относительно выживаемости почечного трансплантата и реципиента отличаются большой вариабельностью, как при сравнении между странами в целом, так и разными центрами трансплантологии внутри одной страны.

Так, например, согласно одноцентровому когортному исследованию E. Van Loon et al. от 2020 года, посвященному долгосрочной выживаемости трансплантатов и реципиентов, сообщается, что в течение десяти лет после трансплантации у 42,2% отмечена потеря трансплантата, приведшая к необходимости возврата диализа или повторной трансплантации [5].

Согласно докладу American Society of Transplant Surgeons, опубликованному в 2013 году на основании изучения данных Научного реестра реципиентов, отмечено, что 10-летняя общая выживаемость почечного трансплантата, полученного от живых и посмертных доноров, увеличилась с 35–40 до 55–60% по сравнению с предыдущим десятилетием. В отношении педиатрических трансплантаций наибольшая 5-летняя выживаемость трансплантата была самой высокой в группе реципиентов моложе 11 лет, получивших почку от живого донора, которая составила 89%, а самая низкая (68%) – у реципиентов от 11 до 17 лет, которым трансплантирована почка от посмертного донора [6].

В итоге при изучении мировой литературы, усреднив совокупные данные большинства проведенных исследований на данную тему, можно сказать, что примерно 40–42% почечных трансплантатов по тем или иным причинам утрачивают свою функцию в течение десяти лет после трансплантации [4].

Одной из причин, способной привести к потере функции трансплантата, является развитие в нем злокачественных новообразований. Данная статья посвящена особенностям этиологии, патогенеза и эпидемиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По данным проведенных исследований считается, что у реципиентов почечного трансплантата повышен риск развития почечно-клеточного рака по сравнению с пациентами без трансплантации [7–9], заболеваемость почечно-клеточным раком для которых в России в 2017 году, согласно Клиническим рекомендациям от 2023 года, достигла 16,9 на 100 тыс. населения, или 0,016% [10].

Ряд одноцентровых исследований, например Guillaume Ploussard et al. от 2012 года, оценивают частоту почечно-клеточного рака трансплантированной почки порядка 0,5% [7], однако статистическая точность данных исследований ограничена небольшими выборками пациентов, достигающими нескольких десятков выявленных случаев.

Один из наиболее крупных метаанализов, опубликованный в 2017 году J.J. Griffith et al. на основе оценки данных мировой литературы, полученных с 1988-го по 2015 год, в который вошло 56 исследований, также подтвердил, что заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки равняется 0,19–0,5%, что при сравнении с нетрансплантированной популяцией (0,017%) составляет более чем 10-кратное увеличение. По результатам данного анализа, на 2017 год в мире зафиксировано 174 случая почечно-клеточного рака трансплантированной почки, выявленного у 163 реципиентов [11].

Однако со временем, по мере увеличения количества трансплантаций и сроков наблюдения за реципиентами, появляются научные исследования о различиях в частоте выявления почечно-клеточного рака в группе пациентов, перенесших трансплантацию почки, уже для разных популяций населения по географическому и расовому критерию.

Так, Chun-Chieh Yeh et al. в 2020 году опубликовали крупное исследование на основе базы данных Национального института здравоохранения Тайваня за период с 1997-го по 2011 год, которое включало 5038 реципиентов (50% трансплантаций от живых родственных доноров, 50% от посмертных доноров). В ходе данного исследования было установлено, что в группе жителей Тайваня по сравнению с общей мировой популяцией вероятность развития почечно-клеточного рака у реципиента выше в 37,3 раза. На основании чего авторы делают вывод, что «региональные эндемические факторы играют важную роль в развитии почечно-клеточного рака у реципиентов почечного трансплантата и каждая региональная программа трансплантации органов должна адаптировать и устанавливать свой протокол наблюдения на основе эпидемиологических данных» [12].

Следует отметить, что на почечно-клеточный рак трансплантата приходится около 10% выявленных случаев, тогда как 90% диагностируются в собственных почках реципиента [13].

Также можно предположить, что по мере увеличения количества трансплантаций и среднего возраста донора и реципиента можно ожидать увеличения количества случаев почечно-клеточного рака в трансплантате [14].

Так, при сравнении количества зафиксированных в мире случаев рака трансплантированной почки – 163 случая от 2017 года, по данным метаанализа J.J. Griffith et al., и 357 на 2023 год, согласно мета-

анализу С. Fabio et al., — отмечается увеличение числа выявленных случаев более чем в 2 раза за шестилетний период [11, 13].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ВЫБОРЕ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Для увеличения пула донорских органов на фоне прогрессирующего их дефицита в настоящее время в мире отмечается устойчивая тенденция к снижению требований, предъявляемых к почечному трансплантату. Это приводит к активному использованию восстановленных донорских почек с впервые выявленным (или наличием в анамнезе) почечно-клеточным раком, а также органов от доноров пожилого возраста, что дополнительно несет повышенные риски обнаружения в дальнейшем опухоли в трансплантате у реципиента [15–16].

Вышеописанные риски на фоне увеличения количества трансплантаций и более длительной выживаемости реципиентов могут со временем привести к увеличению количества вновь выявленных случаев почечно-клеточного рака трансплантата как в абсолютных значениях, так и в процентных по отношению к раку собственных почек реципиента, так как ранее обозначенные 10% зафиксированы в период следования жестким критериям отбора донорской почки, применяемым ранее [17–18].

В доказательство этому Hendrik Eggers et al. в 2019 году публикуют результаты ретроспективного исследования 5250 пациентов, перенесших трансплантацию почки в Hannover Medical School в Германии, в ходе которого частота выявления почечно-клеточного рака трансплантата составила уже 2,36% вместо 0,5%, как считалось ранее [19].

Ряд авторов, таких как Н. Warren, J. Olsburgh, делают заключение, что в условиях растущего числа пожилых доноров органов и увеличения выживаемости трансплантатов новообразование в почечном трансплантате, вероятно, станет все более частой проблемой, с которой сталкиваются урологи и хирурги-трансплантологи [20].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Почечно-клеточный рак трансплантированной почки представляет собой уникальную патологию. С одной стороны, опухоль возникает в донорской почке, ткани которой генетически отличны от реципиента. С другой стороны, данный трансплантат длительно функционирует в организме реципиента, является встроенным в систему гомеостаза и как чужеродная ткань испытывает на себе постоянное действие защитных факторов реципиента. Помимо всего прочего возникновение и рост опухоли происходит на фоне иммуносупрессивной терапии [21–22].

Иммуносупрессия является одним из факторов риска злокачественных новообразований в организме реципиента, в особенности инфекционно-индуцированных онкологических заболеваний, а также немеланомного рака кожи, так как снижает возможность иммунной системы выявлять и уничтожать раковые клетки [23]. Причиной этого является повышенная восприимчивость к длительно текущим вирусным инфекциям с онкогенным потенциалом на фоне частичной утраты процессов иммунного надзора [24–25].

Был проведен ряд исследований, изучающих влияние специфических иммунодепрессантов на риск развития рака у реципиентов после трансплантации почки, где доказывалась роль NK, CD4+ и CD8+ Т-клеток в вирусоспецифическом иммунитете и в элиминации опухолевых клеток [26]. Дополнительно выявлена роль агентов, истощающих лимфоциты, к которым относятся поликлональные анти-Т-лимфоцитарные антитела (АТГ-Фрезениус С) [27], моноклональные антитела против CD52 алемтузумаб [28] и ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус [29]. В частности, показано, что ингибиторы кальциневрина оказывают свое действие путем косвенного ингибирования активации/пролиферации Т-клеток через угнетение продукции интерлейкина 2 и прямого усиления факторов роста эндотелия сосудов, а также трансформирующего ростового фактора β -1 [29].

В исследовании Е.А. Engels et al. установлено, что при использовании ингибиторов кальциневрина отмечается повышение уровней VEGF и TGF- β 1, активация которых может привести к пролиферации злокачественных клеток у пациентов [30]. При этом дозозависимое увеличение циркулирующего TGF- β 1 было выявлено как в анализах *in vitro*, так и *in vivo* [29].

Таким образом, создается дилемма, заключающаяся в том, что использование схем ингибиторов кальциневрина в низких дозах связано со снижением риска злокачественных новообразований, но при этом отмечается повышенный риск острого отторжения [31].

По мере изучения также развивается доказательная база, что такие ингибиторы сигналов пролиферации, как сиролимус и эверолимус, относящиеся к группе ингибиторов мишени рапамицина (mTOR-I), обладают важными противоопухолевыми свойствами [23, 32–33]. Основное иммунодепрессивное действие mTOR-I заключается в ингибировании активации/пролиферации Т-клеток за счет подавления ИЛ-2 и блокады клеточного цикла [25, 27, 34]. При этом mTOR также регулирует биосинтез аминокислот и рибосом, программы транскрипции, рост, пролиферацию, старение и продолжительность жизни каждой человеческой клетки, и как следствие, пе-

редача сигналов mTOR участвует в ангиогенезе и способствует росту опухоли, а также метастазированию [35–38]. Использование ингибиторов mTOR для иммуносупрессии у реципиентов снижает уровень злокачественных новообразований *de novo*, однако при этом повышается риск побочных эффектов, что может приводить к прекращению лечения.

Помимо иммуносупрессивной терапии к факторам риска почечно-клеточного рака трансплантата относят большую длительность терминальной стадии хронической болезни почек, продолжительный диализ, возраст пациента и наличие в анамнезе у реципиента почечно-клеточного рака собственных почек [39–40].

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Относительно специфики морфологических особенностей при крупнейшем метаанализе, включающем 129 исследований в период с 1980-го по 2020 год, опубликованном в 2023 году С. Fabio et al., сообщается, что наиболее частым гистологическим типом почечно-клеточного рака трансплантата является папиллярный тип, который составляет 42,5% от общего числа выявленных случаев. Светлоклеточная форма встречается в 40,2%, хромофобный рак – 3,5% [13].

В отличие от этого для «классического» почечно-клеточного рака у пациентов, не перенесших трансплантацию почки или диализ, характерно полное преобладание светлоклеточного рака, частота которого достигает 90% случаев [41–42].

Вероятнее всего, преобладание папиллярных форм над светлоклеточными в отношении почечно-клеточного рака трансплантата связано с влиянием вышеописанных факторов [39–40, 43].

Также есть данные крупного ретроспективного исследования А. Billis et al., в ходе которого проанализированы случаи выявления почечно-клеточного рака у пациентов, находящихся на диализе или перенесших трансплантацию почки в период с 2003-го по 2016 год [44]. На основании данной работы выявлен повышенный риск возникновения у данной группы пациентов таких крайне редких (для группы пациентов, не получающих диализ) новых гистологических форм, как приобретенный кистозно-ассоциированный почечно-клеточный рак [45–46] и светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак, частота которых в данных группах составила 11,8 и 5,9% соответственно. Следует отметить, что оба гистологических типа опухолей являются новыми и впервые включены Всемирной организацией здравоохранения в «Классификацию опухолей почек» в 2016 году. Особенно важно, что выявляемость папиллярного

типа в группе пациентов, находящихся на гемодиализе или перенесших трансплантацию, составила 64,7% от всех опухолей [44].

Также есть предположения, что «папиллярный» почечно-клеточный рак может быть связан с активацией онкогена *c-MET*, трисомией хромосомы 7 или 17 и потерей хромосомы Y» [11], однако данный вопрос еще изучается. Помимо этого, активно исследуется и вопрос влияния ишемии (тепловой и холодовой), возникающей на этапе забора донорской почки и этапе трансплантации, как предиктора, способствующего повышенному риску возникновения папиллярного почечно-клеточного рака трансплантата [11].

В отношении третьего по частоте (3,5%) встречаемого гистологического типа – хромофобного рака отмечаются единичные публикации, посвященные описанию клинических случаев его выявления [13, 47–48].

При этом одна из публикаций интересна тем, что хромофобный почечно-клеточный рак трансплантата был выявлен в связи с макрогематурией спустя три десятилетия после трансплантации почки у пациента с тремя трансплантациями в анамнезе [49].

Среди прочих гистологических форм опухоли трансплантированной почки следует отметить единичные, на данный момент наблюдения, случаи муцинозно-канальцевого и веретенноклеточного варианта почечно-клеточного рака [50], онкоцитомы [51], а также доброкачественной анастомозирующей гемангиомы, которая имитировала почечно-клеточный рак [52].

Таким образом, преобладание папиллярного типа над светлоклеточным является ключевым отличием почечно-клеточного рака, возникающего в трансплантате, от локализованного в нативных почках пациентов, не перенесших трансплантацию почки или диализ.

ИСТОЧНИК РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

В отношении источника развития опухоли длительное время ситуация оставалась неясной. Ранее считалось, что почечно-клеточный рак трансплантата развивается исключительно из донорских клеток. При этом данное утверждение подтверждалось результатами проводимых генетических исследований вновь выявленных случаев [53].

Однако в 2009 году R. Voix et al. впервые в мире опубликовали результаты исследования, где был проведен микросателлитный анализ, подтверждающий возможность возникновения почечно-клеточного рака трансплантата из клеток реципиента [54–55].

Накопление случаев выявленного рака почечного трансплантата у реципиентов позволило в 2023 году на базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в Российской Федера-

ции провести научное исследование для определения этиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки. В данной работе проведен анализ хромосомной ДНК опухоли и нормальной ткани трансплантированной почки: по заявленным маркерам (коротким tandemным повторам) в 100% случаев подтверждено происхождение рака трансплантированной почки из ткани донора. При этом впервые в мире осуществлялось определение экспрессии гена Von Hippel–Lindau в группе реципиентов почки, что в итоге позволило доказать генетическую детерминированность светлоклеточного рака почечного трансплантата. Таким образом, авторы делают вывод, что светлоклеточная форма почечно-клеточного рака почечного трансплантата возникает из-за начальной генетической предрасположенности почечной паренхимы трансплантата (донорской ткани) к развитию почечно-клеточного рака, вероятнее всего, на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии [56].

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Согласно данным исследования С. Fabio et al. относительно количественной характеристики опухолевого поражения – одиночная или мультифокальная опухоль, – было установлено, что большинство (84,5%) выявленных почечно-клеточных раков трансплантата представляли собой одиночную опухоль, основная масса которых соответствовала сT1a (83,6%). Среди группы с мультифокальным поражением доля сT1a была снижена до 67,9%. Интересен факт, что при мультифокальном почечно-клеточном раке трансплантата преобладал светлоклеточный тип (39,6%), а на долю папиллярного типа приходилось 35,4%. В отличие от этого для одиночных опухолей преобладающим (42,7%) был папиллярный тип, тогда как светлоклеточный составлял 40,2%. В отношении определения степени злокачественного процесса по системе классификации Фурмана одиночные опухоли в основном имели 2-ю степень Фурмана (60,1%), в то время как мультифокальные характеризовались 3-й степенью (41,7%), что позволяет сделать вывод о том, что мультифокальное поражение ассоциировано со светлоклеточным типом высокой степени злокачественности [13].

Также следует отметить, что в отличие от достаточно полно изученного «классического» почечно-клеточного рака у пациентов, не перенесших трансплантацию, рак почечного трансплантата до сих пор мало изучен и является объектом активного исследования [57–58].

Так, например, по результатам вышеупомянутого ранее крупнейшего метаанализа С. Fabio et al., опубликованного в 2023 году, отмечается относи-

тельно небольшое количество публикаций в мировой литературе на данную тему. Большинство из них (73%) являются отчетами о клинических случаях, 21% приходится на ретроспективные одноцентровые исследования, и только 4% соответствовали многоцентровым исследованиям, хотя также проведенным ретроспективно, а по состоянию на 2023 год в мире зафиксировано всего 357 пациентов с почечно-клеточным раком почечного трансплантата [13].

Относительно малое количество публикаций на тему почечно-клеточного рака трансплантата связано со специфичностью темы и малым числом медицинских центров, которые углубленно занимаются данной проблемой, количество которых редко превышает один-два на страну.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почечно-клеточный рак трансплантированной почки отличается по ряду признаков от почечно-клеточного рака, возникающего в собственных почках пациентов, не перенесших трансплантацию или диализ. Данный вид опухоли характеризуется генетической детерминированностью, тенденцией к мультифокальному поражению на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии, а также вероятной большей частотой заболеваемости, которая может быть выявлена в дальнейшем при увеличении сроков наблюдения в современных условиях увеличения количества трансплантаций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011 Oct; 11 (10): 2093–2109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21883901.
2. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томили娜 НА. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ.* 2022; 24 (4): 555–565. Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis.* 2022; 24 (4): 555–565. [In Russ.]. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565.

3. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2019. 12th report of National Registry. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 8–34. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
4. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol*. 2021 May 20; 12: 661643. doi: 10.3389/fimmu.2021.661643. eCollection 2021. PMID: 34093552.
5. Van Loon E, Senev A, Lerut E, Coemans M, Callemeyn J, Van Keer JM et al. Assessing the Complex Causes of Kidney. *Transplantation*. 2020 Dec; 104 (12): 2557–2566. doi: 10.1097/TP.0000000000003192. PMID: 32091487.
6. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE et al. OPTN/SRTR 2013 Annual data report: Kidney. *Am J Transplant*. 2015 Jan; 2: 1–34. doi: 10.1111/ajt.13195.
7. Ploussard G, Chambade D, Meria P, Gaudes F, Tariel E, Verine J et al. Biopsy-confirmed *de novo* renal cell carcinoma (RCC) in renal grafts: a single-centre management experience in a 2396 recipient cohort. *BJU Int*. 2012 Jan; 109 (2): 195–199. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10315.x. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21810160.
8. Chewcharat A, Thongprayoon C, Bathini T, Aeddula NR, Boonpheng B, Kaewput W et al. Incidence and Mortality of Renal Cell Carcinoma after Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 17; 8 (4): 530. doi: 10.3390/jcm8040530. PMID: 30999706.
9. Favi E, Raison N, Ambrogi F, Delbue S, Clementi MC, Lamperti L et al. Systematic review of ablative therapy for the treatment of renal allograft neoplasms. *World J Clin Cases*. 2019 Sep 6; 7 (17): 2487–2504. doi: 10.12998/wjcc.v7.i17.2487. PMID: 31559284.
10. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки – 2021–2022–2023. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Clinical recommendations. Cancer of the kidney parenchyma – 2021–2022–2023. Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki_23.pdf?ysclid=lwuz3mnez3384504166.
11. Griffith JJ, Amin KA, Waingankar N, Lerner SM, Delaney V, Ames SA et al. Solid Renal Masses in Transplanted Allograft Kidneys: A Closer Look at the Epidemiology and Management. *Am J Transplant*. 2017 Nov; 17 (11): 2775–2781. doi: 10.1111/ajt.14366. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28544435.
12. Yeh CC, Khan A, Muo CH, Yang HR, Li PC, Chang CH et al. *De Novo* Malignancy After Heart, Kidney, and Liver Transplant: A Nationwide Study in Taiwan. *Exp Clin Transplant*. 2020 Apr; 18 (2): 224–233. doi: 10.6002/ect.2019.0210. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32133940.
13. Crocero F, Autorino R, Derweesh I, Carbonara U, Cantiello F, Damiano R et al. Management of renal cell carcinoma in transplant kidney: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol*. 2023 Feb; 75 (1): 1–16. doi: 10.23736/S2724-6051.22.04881-9. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094386.
14. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, Skeans MA, Larkin L et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2022 Mar; 22 (2): 21–136. doi: 10.1111/ajt.16982. PMID: 35266618.
15. Ogawa Y, Kojima K, Mannami R, Mannami M, Kitajima K, Nishi M et al. Transplantation of Restored Kidneys From Unrelated Donors After Resection of Renal Cell Carcinoma: Results From 10 Patients. *Transplant Proc*. 2015 Jul-Aug; 47 (6): 1711–1719. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.06.030. PMID: 26293039.
16. Sultan S, Finn C, Craig-Schapiro R, Aull M, Watkins A, Kapur S et al. Simultaneous Living Donor Kidney Transplant and Laparoscopic Native Nephrectomy: An Approach to Kidney Transplant Candidates with Suspected Renal-Cell Carcinoma. *J Endourol*. 2021 Jul; 35 (7): 1001–1005. doi: 10.1089/end.2020.0841. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33238756.
17. Ambrosi F, Ricci C, Malvi D, De Cillia C, Ravaioli M, Fiorentino M et al. Pathological features and outcomes of incidental renal cell carcinoma in candidate solid organ donors. *Kidney Res Clin Pract*. 2020 Dec 31; 39 (4): 487–494. doi: 10.23876/j.krcp.20.050. PMID: 32855366.
18. Musquera M, Sierra A, Diekmann F, Perez M, Mercader C, Peri L et al. Increasing kidney grafts for transplantation. *World J Urol*. 2021 Jul; 39 (7): 2795–2800. doi: 10.1007/s00345-020-03463-x. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33000340.
19. Eggers H, Güler F, Ehlers U, Ivanyi P, Peters I, Grünwald V. Renal cell carcinoma in kidney transplant recipients: descriptive analysis and overview of a major German transplant center. *Future Oncol*. 2019 Nov; 15 (32): 3739–3750. doi: 10.2217/fon-2019-0397. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31664864.
20. Warren H, Olsburgh J. Management of Renal Cell Carcinoma and Other Renal Masses in the Kidney Graft. *Curr Urol Rep*. 2020 Feb 11; 21 (1): 8. doi: 10.1007/s11934-020-0959-4. PMID: 32048068.
21. Frohlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLoS One*. 2020 Nov 30; 15 (11): e0242805. doi: 10.1371/journal.pone.0242805. PMID: 33253202.
22. Nabi Z, Zahid T, Nabi R. Post Renal Transplant Malignancies: A Basic Concept. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2023 Oct-Dec; 35 (4): 664–668. doi: 10.55519/JAMC-04-12230. PMID: 38406957.
23. Crespo E, Fernandez L, Lucia M, Melilli E, Lauzurica R, Penin RM et al. Effector Antitumor and Regulatory T Cell Responses Influence the Development of Non-melanoma Skin Cancer in Kidney Transplant Patients.

- Transplantation*. 2017 Sep; 101 (9): 2102–2110. doi: 10.1097/TP.0000000000001759. PMID: 28403126.
24. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15; 80 (2): 254–264. doi: 10.1097/01.tp.0000186382.81130.ba. PMID: 16251858.
 25. Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation: The Role of Immunosuppression in Malignancy and a Review of Antineoplastic Agents in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2017 Aug; 17 (8): 1974–1991. doi: 10.1111/ajt.14238. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28394486.
 26. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jan; 16 (1): 7–19. doi: 10.1038/nrc.2015.5. PMID: 26694935.
 27. Billups K, Neal J, Salyer J. Immunosuppressant-driven *de novo* malignant neoplasms after solid-organ transplant. *Prog Transplant*. 2015 Jun; 25 (2): 182–188. doi: 10.7182/pit2015826. PMID: 26107280.
 28. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Jun; 22 (3): 684–693. doi: 10.1007/s10157-017-1480-z. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28986715.
 29. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 2003 Aug 15; 76 (3): 597–602. doi: 10.1097/01.TP.0000081399.75231.3B. PMID: 12923450.
 30. Engels EA, Jennings L, Kemp TJ, Chaturvedi AK, Pinto LA, Pfeiffer RM et al. Circulating TGF- β 1 and VEGF and risk of cancer among liver transplant recipients. *Cancer Med*. 2015 Aug; 4 (8): 1252–1257. doi: 10.1002/cam4.455. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25919050.
 31. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanco G, Dreno B et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: Randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998 Feb 28; 351 (9103): 623–628. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08496-1. PMID: 9500317.
 32. Ghidini M, Petrelli F, Ghidini A, Tomasello G, Hahne JC, Passalacqua R et al. Clinical development of mTor inhibitors for renal cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Nov; 26 (11): 1229–1237. doi: 10.1080/13543784.2017.1384813. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28952411.
 33. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015 May; 99 (5): 1051–1057. doi: 10.1097/TP.0000000000000449. PMID: 25340595.
 34. Stucker F, Marti HP, Hunger RE. Immunosuppressive drugs in organ transplant recipients-rationale for critical selection. *Curr Probl Dermatol*. 2012; 43: 36–48. doi: 10.1159/000335148. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22377918.
 35. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012 Oct; 26 (4): 261–279. doi: 10.1016/j.trre.2012.07.001. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22902168.
 36. Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C et al. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf*. 2019 Jul; 42 (7): 813–825. doi: 10.1007/s40264-019-00810-9. PMID: 30868436.
 37. Populo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci*. 2012; 13 (2): 1886–1918. doi: 10.3390/ijms13021886. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22408430.
 38. Lamberti G, Brighi N, Maggio I, Manuzzi L, Peterle C, Ambrosini V et al. The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 6; 19 (3): 747. doi: 10.3390/ijms19030747. PMID: 29509701.
 39. Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Mar; 30 (3): 471–480. doi: 10.1681/ASN.2018090906. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30765426.
 40. Cognard N, Anglicheau D, Gatault P, Girerd S, Essig M, Hurault de Ligny B et al. Recurrence of Renal Cell Cancer After Renal Transplantation in a Multicenter French Cohort. *Transplantation*. 2018 May; 102 (5): 860–867. doi: 10.1097/TP.0000000000002009. PMID: 29215458.
 41. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 9; 3: 17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9. PMID: 28276433.
 42. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 2022 Jun 20; 39 (3): 20–22. PMID: 35819037.
 43. Tillou X, Doerfler A, Collon S, Kleinclauss F, Pataud JJ, Badet L et al. *De novo* kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. *Am J Transplant*. 2012 Dec; 12 (12): 3308–3315. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04248.x. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22959020.
 44. Billis A, Freitas LL, Costa LB, Barreto IS, Asato MA, Araujo KS et al. Genitourinary Malignancies in Transplant or Dialysis Patients: The Frequency of Two Newly Described 2016 World Health Organization Histopathologic Types. *Transplant Proc*. 2017 Oct; 49 (8): 1783–1785. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.06.035. PMID: 28923625.
 45. Hubatsch M, Peters R, Maxeiner A, El-Bandar N, Weinberger S, Friedersdorff F. Nephron Sparing Surgery in Renal Allograft in Recipients with *de novo* Renal Cell Carcinoma: Two Case Reports and Review of the Literature. *Urol Int*. 2020; 104 (11–12): 997–999. doi: 10.1159/000509292. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966984.
 46. Song Y, Zheng J, Guo S, Fan L. An intracapsular nephrectomy for the acquired cystic disease-associated re-

- nal cell carcinoma in renal transplant allograft: A clinical case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 14; 100 (19): 258. doi: 10.1097/MD.00000000000025858. PMID: 34106631.
47. Saparbay J, Assykbayev M, Abdugafarov S. Chromophobe Renal Cell Carcinoma of a Renal Allograft. *Am J Case Rep*. 2021 Oct 8; 22: 933168. doi: 10.12659/AJCR.933168. PMID: 34620815.
 48. Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, Wang L, Zabor EC, Drill E et al. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI Insight*. 2017 Jun 15; 2 (12): e92688. doi: 10.1172/jci.insight.92688. PMID: 28614790.
 49. Zahran MH, Soltan MA, Kamal AI, Abdelrahim M, Fakhreldin I, Osman Y et al. De novo chromophobe renal cell carcinoma in the graft three decades after renal transplantation in a patient with a history of three renal transplants. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020 Jan-Feb; 31 (1): 271–275. doi: 10.4103/1319-2442.279952. PMID: 32129224.
 50. Dincer E, Ipek OM, Kayipmaz SS, Akca O. Solid Renal Mass in a Transplanted Allograft Kidney: Mucinous Tubular and Spindle Cell Renal Cell Carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022 Aug; 32 (8): 192–194. doi: 10.29271/jcpsp.2022.Supp2.S192. PMID: 36210692.
 51. Pagano D, Francesco F, Rosa L, Nwaiwu CA, Petri SL, Gruttadauria S. Oncocytoma managed by active surveillance in a transplant allograft kidney: a case report. *World J Surg Oncol*. 2018 Jul 2; 16 (1): 123. doi: 10.1186/s12957-018-1426-2. PMID: 29966524.
 52. Kim CS, Choi SJ, Kim SS, Suh SH, Bae EH, Ma SK et al. An anastomosing hemangioma mimicking a renal cell carcinoma in a kidney transplant recipient: a case report. *BMC Nephrol*. 2021 Jul 13; 22 (1): 262. doi: 10.1186/s12882-021-02467-y. PMID: 34256731.
 53. Rotman S, Deruaz C, Venetz JP, Chaubert P, Benhattar J, Meuwly JY et al. De novo concurrent papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in a kidney allograft: evidence of donor origin. *Hum Pathol*. 2006 Apr; 37 (4): 481–487. doi: 10.1016/j.humpath.2005.11.024. PMID: 16564925.
 54. Boix R, Sanz C, Mora M, Quer A, Beyer K, Musulen E et al. Primary renal cell carcinoma in a transplanted kidney: genetic evidence of recipient origin. *Transplantation*. 2009 Apr 15; 87 (7): 1057–1061. doi: 10.1097/TP.0b013e31819d1e5f. PMID: 19352128.
 55. Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Rubbia-Brandt L, Ba N, Bioulac-Sage P et al. Clonal analysis of micronodules in virus C-induced liver cirrhosis using laser capture microdissection (LCM) and HUMARA assay. *Lab Invest*. 2000 Oct; 80 (10): 1553–1559. doi: 10.1038/labinvest.3780165. PMID: 11045572.
 56. Исаев ТК. Почечно-клеточный рак трансплантированной почки: дис. ... докт. мед. наук. М., 2023; 162 с. Isaev TK. Renal cell carcinoma of the transplanted kidney. [Dissertation]. М., 2023; 162.
 57. Tillou X, Guleryuz K, Collon S, Doerfler A. Renal cell carcinoma in functional renal graft: Toward ablative treatments. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016 Jan; 30 (1): 20–26. doi: 10.1016/j.tre.2015.07.001. PMID: 26318289.
 58. Vasisth G, Kapoor A, Piercey K, Lambe S. Renal cell carcinoma in renal allograft: Case series and review of literature. *Urol Ann*. 2018 Apr-Jun; 10 (2): 229–232. doi: 10.4103/UA.UA_66_17. PMID: 29719341.

Статья поступила в редакцию 08.04.2024 г.

The article was submitted to the journal on 08.04.2024