

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-47-63

DE NOVO ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ

К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Насыров, К.М. Умаров, А.Б. Худайбергенова

Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

Введение. Трансплантация печени существенно улучшает выживаемость пациентов с терминальными заболеваниями печени, однако сопровождается риском развития *de novo* злокачественных новообразований. Иммуносупрессия, вирусные инфекции и вредные привычки повышают риск онкологических осложнений в посттрансплантационном периоде. **Цель:** обобщить современные данные о распространенности, факторах риска, диагностике, профилактике и лечении *de novo* злокачественных новообразований у реципиентов печени. **Материалы и методы.** Представлен обзор литературных источников, включающих ретроспективные и проспективные исследования, метаанализы и гайдлайны, опубликованные за последние два десятилетия. **Результаты.** Наиболее часто встречаются немеланомные опухоли кожи, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания и солидные опухоли. Основными факторами риска являются хроническая иммуносупрессия, вирусные инфекции, курение, алкоголь, пожилой возраст и первичное заболевание печени. Современные подходы к лечению включают редукцию иммуносупрессии, хирургическое удаление, химиотерапию и таргетную терапию. mTOR-ингибиторы демонстрируют эффективность у части пациентов, особенно при саркоме Капоши и лимфопролиферативных заболеваниях. **Заключение.** Учитывая высокий онкологический риск, необходимо проведение стратифицированных скрининговых программ и индивидуализированное ведение пациентов после трансплантации печени. Снижение дозы иммуносупрессии, модификация образа жизни и своевременная диагностика позволяют улучшить отдаленный прогноз.

Ключевые слова: трансплантация печени, *de novo* опухоли, иммуносупрессия, лимфопролиферативные заболевания, саркома Капоши, рак кожи, mTOR-ингибиторы, онкологический скрининг.

DE NOVO MALIGNANCIES AFTER LIVER TRANSPLANTATION: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, AND MANAGEMENT STRATEGIES

K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, M.M. Nasirov, Q.M. Umarov, A.B. Khudaybergenova

National Children's Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Background. Liver transplantation (LT) significantly improves survival in patients with end-stage liver disease; however, it is associated with an increased risk of developing *de novo* malignancies. Long-term immunosuppression, viral infections, and unhealthy lifestyle choices increase the risk of post-transplant oncological complications. **Objective:** to summarize current evidence on the prevalence, risk factors, diagnostic, prevention, and treatment of *de novo* malignancies in liver transplant recipients. **Materials and methods.** This paper presents a literature review, including retrospective and prospective studies, meta-analyses, and clinical guidelines published over the past two decades. **Results.** The most common post-transplant malignancies include non-melanoma skin cancer, lymphoproliferative disorders, and solid organ tumors. Major risk factors are prolonged immunosuppression, viral infections, smoking, alcohol use, advanced recipient age, and the underlying liver disease. Current management strategies involve immunosuppression reduction, surgical resection, chemotherapy, and targeted therapy.

Для корреспонденции: Семаш Константин Олесяевич. Адрес: Узбекистан, 100171, Ташкент, Яшнабадский р-н, ул. Паркентская, д. 294.

Тел. +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorse mash.com

Corresponding author: Konstantin Semash. Address: 294, Parkenskaya str., Yashnobod District, Tashkent, 100171, Uzbekistan.

Phone: +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorse mash.com

In particular, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors have demonstrated antitumor efficacy in selected patients, particularly those with Kaposi's sarcoma and lymphoproliferative disorders. **Conclusion.** Given the high oncological risk, stratified screening programs and individualized patient management are necessary after LT. Immunosuppression reduction, lifestyle modification, and early detection of malignancies are key factors in improving long-term outcomes.

Keywords: liver transplantation, de novo malignancies, immunosuppression, lymphoproliferative disorders, Kaposi's sarcoma, skin cancer, mTOR inhibitors, cancer screening.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) является одним из радикальных методов лечения декомпенсированной терминальной стадии заболеваний печени, острой печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Совершенствование хирургической техники, послеоперационного ведения и применения современных иммуносупрессивных препаратов привело к значительному увеличению числа пациентов, перенесших ТП, а также к улучшению отдаленных показателей выживаемости [1]. Однако необходимость в длительной иммуносупрессии сопряжена с повышенным риском развития серьезных осложнений, включая инфекции, сердечно-сосудистые события, поражение почек и злокачественные новообразования. Особое внимание привлекает тот факт, что, согласно ретроспективным исследованиям, до 20–25% случаев смерти пациентов, переживших ранний посттрансплантационный период, обусловлены развитием *de novo* опухолей [2, 3].

По сравнению с общей популяцией у реципиентов печени отмечается двукратное увеличение частоты возникновения солидных опухолей и резкое – до 30-кратного – повышение риска развития лимфопролиферативных заболеваний [4–8]. К числу факторов риска возникновения *de novo* злокачественных новообразований после трансплантации печени относятся хроническая иммуносупрессия, употребление алкоголя и табака в анамнезе, онкогенные вирусные инфекции, а также первичное заболевание печени. Настоящий обзор обобщает актуальные данные литературы о частоте, факторах риска, скрининге и подходах к лечению *de novo* злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации печени.

Немеланомные злокачественные опухоли кожи (НМОК) являются наиболее распространенным типом рака среди пациентов европеоидной расы, перенесших трансплантацию солидных органов. Частота развития НМОК у реципиентов печени более чем в 15 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции [9, 10]. Среди пациентов после трансплантации печени наиболее часто встречается плоскоклеточный рак (ПКР), тогда как базальноклеточный рак (БКР) преобладает в общей популяции. Также описаны случаи развития карциномы Меркеля после трансплантации печени [11, 12].

НМОК, как правило, развиваются как позднее осложнение трансплантации, со средним интервалом от момента операции до постановки диагноза около 50 месяцев [13, 14]. Хотя НМОК, как правило, не оказывают существенного влияния на показатели смертности, они могут снижать качество жизни пациентов и требуют регулярного диспансерного наблюдения.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВИДЫ *DE NOVO* ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Улучшение выживаемости пациентов в сочетании с хронической иммуносупрессией привело к увеличению частоты выявления опухолевых осложнений. По данным крупных когортных исследований, риск развития злокачественных новообразований у реципиентов печени значительно превышает показатели в общей популяции, причем спектр опухолей отличается в зависимости от времени после трансплантации, возраста пациента, типа иммуносупрессии и первичного заболевания печени [4–8]. Наиболее часто встречаются опухоли кожи, лимфопролиферативные заболевания и солидные опухоли различных локализаций. На рис. 1 представлены основные факторы риска возникновения злокачественных новообразований после трансплантации печени.

В таблице представлена сводная информация из ретроспективных и проспективных исследований, отражающая частоту и спектр *de novo* злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации печени. В таблице приведены данные по числу наблюдаемых пациентов, длительности наблюдения, интервалу до развития опухолей, общей частоте выявления злокачественных новообразований и их наиболее распространенным видам. Также указаны стандартизированные коэффициенты заболеваемости (SIR), позволяющие сопоставить онкориск у реципиентов с общей популяцией. Наиболее часто встречались рак кожи, посттрансплантационные лимфопролиферативные расстройства, опухоли легких, ЖКТ, головы и шеи. Частота опухолей варьировала от 2 до 30% в зависимости от длительности наблюдения, исходной патологии и популяционных характеристик.

Ниже представлены обобщенные данные литературы о частоте и структуре *de novo* злокачественных новообразований у данной категории пациентов.



Рис. 1. Основные факторы риска возникновения злокачественных новообразований после трансплантации печени

Fig. 1. Major risk factors for *de novo* malignancies after liver transplantation

Таблица

Распространенность и виды *de novo* злокачественных новообразований после трансплантации печени

Prevalence and types of *de novo* malignancies after liver transplantation

Автор	Страна	Период наблюдения	Число пациентов после ОТП	Период наблюдения (лет)	Интервал до развития <i>de novo</i> опухолей (лет)	Общая частота <i>de novo</i> опухолей (n, %)	Наиболее распространенные опухоли	Общий стандартизированный коэффициент заболеваемости (SIR)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Frezza et al. [115]	США	До 1992 г.	1657	–	–	64 (3,8)	Базалиома 25%, плоскоклеточный рак (SCC) 20,3%, меланома 6,2%	–
Krynitz et al. [116]	Швеция	1970–2008	1221	20	–	27 (2,2)	Все виды рака: 3,4 (2,9–4,0); без SCC: 2,3 (1,9–2,8); все виды рака кожи: 16 (12–20); SCC: 32 (24–42)	–
Haagsma et al. [117]	Нидерланды	1979–1996	174	5,9	5,1	23 (12)	Рак кожи и губ 52%	4,3
Oo et al. [118]	Великобритания	1982–2004	1778	6,5	–	141 (7,9)	Рак кожи (исключая меланому) 36,1%, лимфома 12,7%, рак толстой кишки 12,7%, рак легких 10%	2,1
Aberg et al. [5]	Финляндия	1982–2005	540	6,3	5,1	39 (7,2)	Немеланомный рак кожи 25,6%, неходжкинская лимфома 20,5%	2,59

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Finkenstedt et al. [51]	Австрия	1982–2007	779	4,1	4,4	105 (12,3)	Рак кожи 17%, рак легких 16%, орофарингеальная карцинома 11%	1,9
Jiang et al. [119]	Канада	1983–1998	2034	3,5 ± 2,8	3,5 ± 2,8	113 (5,5)	Неходжкинская лимфома 35,3%, рак толстой кишки 12,3%, рак легких 8,8%	2,5
Schrem et al. [120]	Германия	1983–2010	2000	7,3	6,8	120 (6)	PTLD 19,12%, рак легких 11,6%, рак толстой кишки 10,8%, гинекологический рак 8,03%, рак молочной железы 6,6%, рак желудка/пищевода 5,8%	2
Galve et al. [121]	Испания	1984–1996	1827	–	2,5 ± 1,8	70 (3,83)	–	–
Mouchli et al. [122]	США	1984–2012	293	11,5	–	73 (25)	PTLD 30,1%, злокачественные опухоли при трансплантации органов (SOT) 63%	–
Sanchez et al. [123]	США	1985–1999	1421	5,5 ± 3,7	–	123 (88)	Рак кожи 32,8%, лимфома 25%, рак легких 8%, рак ободочной кишки 5%	–
Wimmer et al. [124]	Германия	1985–2007	609	4,8	5,7 ± 3,7	87 (14,2)	SCC 15%, базалиома (BCC) 27,6%	–
Taborelli et al. [125]	Италия	1985–2014	2818	НД	НД	244 (8,6)	–	–
Shalaby et al. [126]	Италия	1985–2014	2653	3,6 для ГЦК, 6,6 без ГЦК	2,7 при ГЦК, 4,5 при отсутствии	62 (6,6) при ГЦК, 127 (7,4) без ГЦК	–	–
Jiménez et al. [127]	Испания	1986–2000	505	–	–	62 (12,3)	Рак кожи и саркома Капоши 25,8%, PTLD 21,6%, рак головы и шеи 16%	–
Tjon et al. [128]	Дания	1986–2007	385	–	–	66 (17,1)	Немеланомный рак кожи 55%, PTLD 21%	2,2
Engels et al. [7]	США	1987–2008	37888	–	–	1563 (4,1)	PTLD 23,3%	–
Jonas et al. [129]	Германия	1988–1994	458	4,2	3,6	33 (7,2)	Рак кожи 24%, PTLD 21%, гинекологический рак 21%	–
Kelly et al. [130]	Великобритания	1988–1996	888	–	2 ± 1,5	31 (3,4)	Рак кожи и саркома Капоши 25,8%, рак легких 3%	–
Saigal et al. [14]	Великобритания	1988–1999	1140	–	3,8 ± 2,8	30 (2,6)	Рак кожи 43%, рак ротоглотки 6%, рак мочевого пузыря 6%, острый лейкоз 6%	–
Yao et al. [131]	США	1988–2000	1043	6,7	–	53 (5)	Рак кожи 32%, рак ЖКТ 21%, гематологические опухоли 17%	–
Rademacher et al. [69]	Германия	1988–2006	1616	14	–	322 (19,9)	Рак кожи 25,7%, гематологические опухоли 15,2%, солидные опухоли 60%	–
Watt et al. [37]	США	1990–1994	798	10	–	271 (34)	Рак кожи 54,2%, гематологические опухоли 10,7%, солидные опухоли 35%	–

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Herrero et al. [15]	Испания	1990–2001	187	5,5	–	63 (33)	Кожные новообразования 55,5%, не кожные – 44,4%	–
Ettorre et al. [132]	Италия	1990–2008	1675	5,2	3,2	98 (5,9)	PTLD 18,4%, рак головы и шеи 19,3%, рак легких 13,2%, рак толстой кишки 11,2%, саркома Капоши 6,2%	–
Tajima et al. [133]	Япония	1990–2020	1781	~12	–	153 (8,6)	PTLD 53%, рак толстой кишки 9,1%, легких 7,8%, желудка 7,8%	1993–1995: 8,12; 1996–1998: 3,11; 2005–2007: 1,31; 2008–2010: 1,34; 2014–2016: 2,27; 2017–2019: 2,07
Benlloch et al. [71]	Испания	1991–2001	772	4,3	–	41 (5,3)	Солидные опухоли 75,6%, гематологические опухоли 24,3%	–
Baccarani et al. [8]	Италия	1991–2005	417	6,7	4,2	43 (10,3)	Неходжкинская лимфома 21%, рак головы и шеи 18,6%, саркома Капоши 14%	–
Sanaei et al. [134]	Иран	1992–2012	1700	–	5,5	38 (2,2)	PTLD 63%, рак ЖКТ 10,5%	–
Sérée et al. [101]	Франция	1993–2012	11226	–	–	1200 (10,7)	Рак легких 15,6%, пищевода, желудка, толстой кишки 11,8%, гортани 6,3%, ротовой полости/глотки 6%	Все солидные опухоли: 2,2
Jain et al. [87]	США	1996–2006	1000	6,5 ± 1	3	57 (5,7)	Рак кожи (включая меланому) 38,6%, рак легких 14%, ротоглотки 12,2%	–
Chatrath et al. [1]	США	1997–2004	534	5,7 ± 3,2	4 ± 2,2	80 (15)	Солидные опухоли 50%, рак кожи 30%, гематологические опухоли 20%	3,1
Yeh et al. [135]	Тайвань	1997–2011	2127	4,2	–	111 (5,2)	–	1,5
Park et al. [136]	Южная Корея	1998–2008	1952	3,5 ± 2,8	3,4 ± 2,4	44 (2,3)	Желудок 25%, толстая кишка 20,4%, грудь 9%	Мужчины: 7,7, женщины: 7,3
Egeli et al. [137]	Турция	1998–2016	429	8,6	5,3	9 (2)	Рак легких 44,4%	–
Kobayashi et al. [138]	Япония	1999–2022	70	12,1	–	8 (11,4)	Рак легких 50%, PTLD 37,5%, рак кожи 12,5%	–
Lucidi et al. [139]	Италия	2000–2015	789	6,75	4	67 (5,5)	Рак легких 16,4%, головы и шеи 16,4%, PTLD 13,4%, молочной железы 7,4%	–
Mangus et al. [140]	США	2001–2011	1275	–	–	180 (14)	Рак кожи 59,4%, опухоли ЖКТ 10,5%	–
Yu et al. [141]	Китай	2005–2011	569	3,5 ± 2,2	–	18 (3,2)	PTLD 16,7%	–
Antinucci et al. [142]	Аргентина	2006–2014	159	1,1	1,3	12 (7,5)	Рак кожи 33,3%	–
Tiwari et al. [143]	Индия	2006–2017	2100	3,5	–	21 (1)	Рак ротоглотки 33,3%, легких 19%, SCC 9,5%	–

Новообразования кожи

В ретроспективном исследовании было показано, что частота кожных новообразований после трансплантации печени составляет 14% через 5 лет и 24% через 10 лет, тогда как частота вне кожных опухолей составляет 11 и 22% соответственно [15]. В исследовании с участием 151 пациента после ТП общая частота выявления злокачественных новообразований кожи составила 22,5%, при этом наиболее часто встречалась плоскоклеточная карцинома [16]. В рамках проспективного когортного наблюдения за 161 взрослым пациентом выявлено, что частота предраковых и злокачественных кожных образований увеличивалась с течением времени: 5% на 2–3-м году, 12% на 3–5-м году и 28% после 5 лет наблюдения [17]. Частота собственно злокачественных образований составила 0% на 2–3-м году, 9% на 3–5-м году и 12% после 5 лет после трансплантации.

Саркома Капоши

Саркома Капоши (СК) представляет собой мультифокальное опухолевое поражение кожи и слизистых оболочек, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8), и составляет приблизительно 4% всех опухолей у пациентов после трансплантации [18, 19]. Заболевание развивается исключительно у лиц с выраженным иммунодефицитом [20]. Повышенная распространенность СК наблюдается среди представителей этнических групп из регионов с высокой серопревалентностью HHV-8: Центральная и Южная Африка, Средиземноморье, Карибский регион, Ближний Восток [21]. Риск развития СК у реципиентов солидных органов в 500 раз выше, чем в общей популяции [19]. Почти все зарегистрированные случаи СК проявляются кожными поражениями, однако описаны также случаи с висцеральной локализацией и неблагоприятным прогнозом [22].

Гематологические злокачественные новообразования

Посттрансплантационные лимфопролиферативные расстройства (ПТЛПР) являются вторыми по частоте *de novo* опухолями у реципиентов печени. Общая частота ПТЛПР у взрослых колеблется от 1 до 5,5%, а у детей может достигать 15% [4, 23, 24]. Заболевание, как правило, манифестирует в течение первого года после трансплантации, однако может возникать уже через 20 дней или, наоборот, спустя десятилетия. Повышенные дозы иммуносупрессии после трансплантации считаются ключевым фактором риска раннего развития ПТЛПР. Для раннего варианта характерна пролиферация инфицированных вирусом Эпштейна–Барр (EBV) В-лимфоцитов, связанная с глубоким подавлением Т-клеточного звена иммунитета, направленным на предотвращение

отторжения трансплантата [25]. Поздние формы ПТЛПР характеризуются агрессивным течением, моноклональной пролиферацией и отсутствием EBV-гена в опухолевых клетках [26–28].

Опухоли солидных органов

Ежегодно примерно у 1% реципиентов печени диагностируются солидные опухоли. Совокупная частота этих новообразований варьирует от 3 до 15% в различные сроки после трансплантации [3, 29]. У пациентов после ТП риск развития солидных опухолей в 2–5 раз выше по сравнению с общей популяцией [30]. В отличие от ПТЛПР опухоли солидных органов преимущественно развиваются спустя более одного года после трансплантации, крайне редко встречаются у детей и чаще наблюдаются у пожилых реципиентов [3]. Повышенный риск отмечается у пациентов с анамнезом алкогольной болезни печени (АБП) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [31]. Согласно последним данным, солидные опухоли стали наиболее распространенным типом злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации печени, превзойдя по частоте опухоли кожи и ПТЛПР [32].

РАК КОЖИ

Факторы риска

К числу факторов риска развития рака кожи у реципиентов печени относятся: пожилой возраст, длительная и интенсивная иммуносупрессивная терапия, инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ), выраженное воздействие ультрафиолетового излучения, склонность к солнечным ожогам (особенно у лиц с II и III фототипами кожи), наличие актинического кератоза в анамнезе, онкологические заболевания в анамнезе, включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) и другие виды рака, лимфоцитопения CD4, а также голубой цвет глаз [15–17, 33, 34]. Дополнительными факторами риска являются мужской пол, рыжие волосы, европеоидный тип внешности и индукционная терапия моноклональными антителами [3, 16, 35]. Повышенный риск рака кожи отмечается у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу первичного склерозирующего холангита или алкогольной болезни печени, по сравнению с пациентами с другими исходными заболеваниями печени [14, 16, 34, 36, 37].

Циклоспорин А считается одним из наиболее значимых предикторов кожных злокачественных новообразований. Пациенты, получающие циклоспорин, демонстрируют более раннее развитие рака кожи по сравнению с пациентами на такролимусе [16]. Циклоспорин А признан независимым и специфическим фактором риска в посттрансплантационный период [34, 38]. Азатиоприн также ассоциируется с

повышенным риском плоскоклеточного рака кожи у реципиентов органов, включая пациентов после ТП [39–41]. Тем не менее основным фактором риска, вероятно, остается общая степень иммуносупрессии, а не конкретный препарат [20, 42].

Основным этиологическим фактором саркомы Капоши (СК) является инфицирование вирусом герпеса человека 8-го типа, при этом также имеют значение сопутствующие инфекции (вирус гепатита В, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) [43, 44]. Выраженная иммуносупрессия тесно связана с развитием СК [18]. В связи с этим индивидуализация иммуносупрессивной терапии и ее коррекция при необходимости являются ключевыми аспектами профилактики СК [34]. Хотя продолжаются клинические исследования по новым методам лечения СК, на сегодняшний день наиболее эффективной стратегией признана замена ингибиторов кальциневрина (циклоsporин, такролимус) на ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) [19, 34, 45, 46].

Скрининг и профилактика

На данный момент существует ограниченное количество данных об эффективности стратегий наблюдения за кожными злокачественными новообразованиями после ТП. Однако важно сохранять онкологическую настороженность и внедрять персонализированные программы скрининга для пациентов с факторами риска [47]. Лица с отягощенным анамнезом (курение, алкоголизм) требуют более частого наблюдения. Минимальный рекомендуемый уровень наблюдения должен соответствовать стандартным онкологическим протоколам для общей популяции [47].

Всем реципиентам печени рекомендуется проходить ежегодный полный осмотр кожи у дерматолога [29, 47, 49, 50]. При наличии факторов риска – каждые 3–6 месяцев, особенно если в анамнезе уже был диагностирован рак кожи, или по рекомендации лечащего врача [17, 32, 47–49]. Врачам следует иметь низкий порог настороженности при выявлении подозрительных кожных образований и проводить биопсию либо удаление при малейшем подозрении на злокачественность [3, 48]. Пациенты должны быть информированы о повышенном риске рака кожи, а также обучены мерам фотозащиты: регулярное использование солнцезащитных средств, головных уборов, защитной одежды и очков [13, 29, 47].

В проспективном когортном исследовании с участием 779 пациентов после ТП у 96 (12,3%) были выявлены 105 злокачественных новообразований. Наиболее частыми были рак кожи (17%), рак легких (16%), опухоли ротоглотки (11%) и рак простаты (11%). У пациентов с ранним выявлением опухолей были благоприятные клинические исходы. Внедрение интенсивного протокола наблюдения позволи-

ло увеличить частоту ранней диагностики *de novo* опухолей с 4,9 до 13% и улучшить результаты лечения [51].

Скрининг на СК представляет собой сложную задачу, поскольку уровень вирусной нагрузки HNV-8 у пациентов зачастую низок и выявляется менее чем в половине случаев. Более того, отсутствуют стандартизированные серологические тесты [41, 52–54].

Лечение

В целом лечение злокачественных новообразований у реципиентов печени включает стандартные методы – хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию, как и у иммунокомпетентных пациентов. Однако ключевое отличие заключается в необходимости коррективы иммуносупрессии, особенно при опухолях, чувствительных к уровню иммуносупрессии, таких как СК и ПТЛПР [18].

- **ПКР.** Поверхностные формы лечатся криотерапией, электрокоагуляцией и кюретажем; инвазивные – широким иссечением. Эти опухоли характеризуются агрессивным течением, высоким риском рецидива и метастазирования [55, 56].
- **БКР.** Стандарт – хирургическое удаление. Снижение дозы иммуносупрессии у пациентов с рецидивирующим течением снижает риск новых образований. У пожилых пациентов возможно применение лучевой терапии. При низком риске применяются электродесикация и кюретаж. Также эффективны фотодинамическая терапия, имиквимод и 5-фторурацил [56].
- **Злокачественная меланома.** Лечение включает хирургическое удаление с/без биопсии сигнального лимфоузла и снижение иммуносупрессии [55, 56].
- **Карцинома Меркеля.** Локализованные формы лечатся аналогично пациентам без иммуносупрессии. При метастатическом течении временная отмена CsA может дать положительный эффект. Однако прогноз при иммунодефиците остается неблагоприятным [55, 56].
- **Саркома Капоши.** Нет единых рекомендаций. Методы лечения включают хирургическое удаление, лучевую терапию, инъекции химиопрепаратов, снижение/отмену иммуносупрессии и системную химиотерапию [57]. В ряде случаев полная ремиссия достигалась после снижения иммуносупрессии или перехода на сиролимус [19, 31, 58, 59]. Эффективность mTOR-ингибиторов обусловлена их антиангиогенными свойствами – снижением продукции VEGF и подавлением пролиферации эндотелиальных клеток [60, 61]. Также предполагается, что они тормозят репликацию HNV-8, модулируя экспрессию вирусных белков [62].

Если коррекция иммуносупрессии неэффективна, показано применение системной химиотерапии. Препаратом первой линии является пегилированный липосомальный доксорубин, обеспечивающий полную или частичную ремиссию примерно у 70% пациентов [56, 63]. Также эффективны винбластин, блеомицин, таксаны, этопозид и гемцитабин. По отдельным данным, профилактическое назначение ганцикловира или других противовирусных препаратов у пациентов с высоким риском может быть полезным [56, 64].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ (ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ) НОВООБРАЗОВАНИЯ

Факторы риска

Благодаря усовершенствованию схем иммуносупрессии и методов поддерживающей терапии общая выживаемость реципиентов трансплантированной печени существенно возросла, что, в свою очередь, увеличило риск развития *de novo* злокачественных новообразований. Агрессивная иммуносупрессия приводит к более выраженному иммунодефициту и ассоциирована с повышенным риском развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, совокупная частота которых в течение 5 лет после ТП составляет около 1–2% [65]. Наибольший риск наблюдается в первый год после транспланта-

ции. Также имеет значение выбор иммуносупрессивного препарата: применение такролимуса связано с более высоким риском ПТЛПР по сравнению с циклоспорином, другим ингибитором кальциневрина [66]. Препараты, подавляющие функцию Т-клеток, в большей степени способствуют развитию ПТЛПР.

Большинство ПТЛПР имеют В-клеточное происхождение и тесно ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр. У реципиентов, отрицательных по EBV, получивших орган от EBV-положительного донора, риск развития ПТЛПР значительно выше из-за отсутствия предшествующего иммунитета [67]. Также серологическая несовместимость по цитомегаловирусу (ЦМВ) может повышать риск. ПТЛПР, не ассоциированные с EBV, встречаются реже и характеризуются иными биологическими особенностями. В отдельных случаях они могут быть связаны с ранее перенесенной и не выявленной на данный момент EBV-инфекцией (рис. 2) [68].

Одноцентровое исследование в Германии выявило более высокую частоту гематологических новообразований у пациентов, перенесших ТП по поводу гепатита С [69]. Подобная зависимость была показана и в систематическом обзоре, предположительно вследствие хронической стимуляции В-клеток при HCV-инфекции [70, 71]. Однако крупное ретроспективное французское исследование не подтвердило наличие статистически значимой связи между HCV

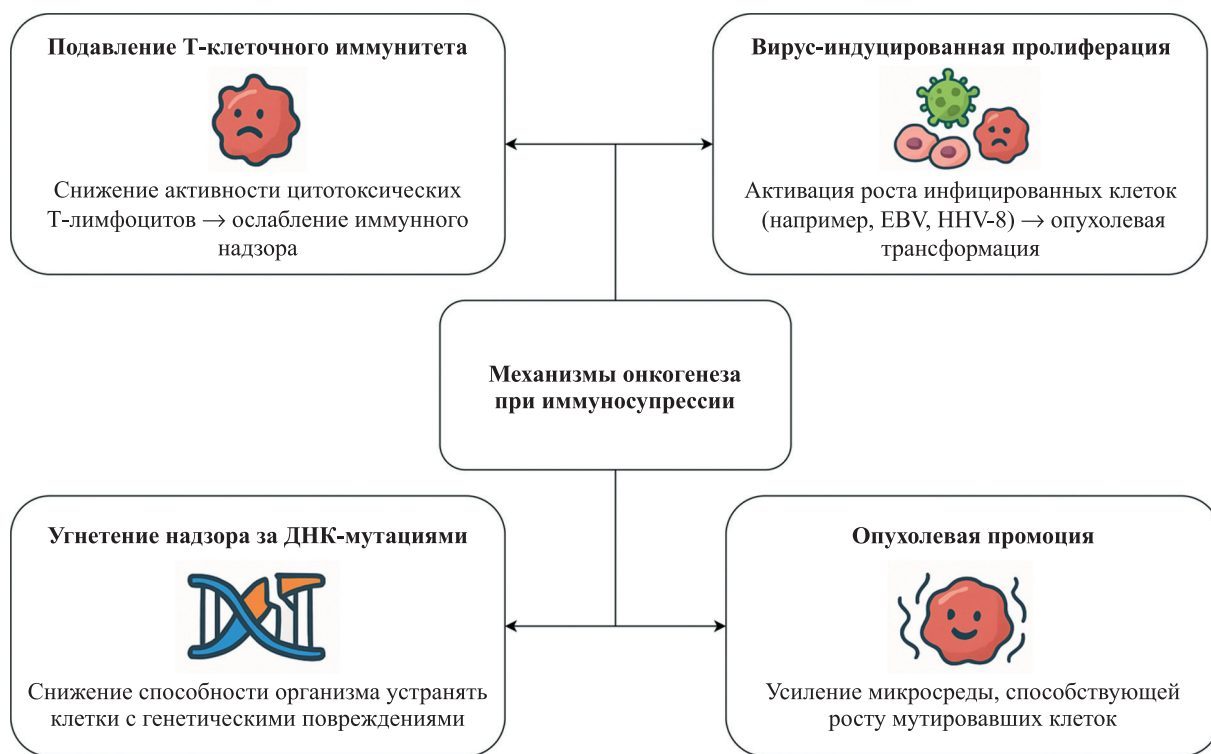


Рис. 2. Ключевые механизмы онкогенеза при иммуносупрессии

Fig. 2. Key mechanisms of oncogenesis during immunosuppression

и повышенной частотой гематологических опухолей после ТП [72].

Иммуносупрессия, необходимая для предотвращения отторжения трансплантата, нарушает естественные механизмы противоопухолевой защиты организма. Подавление Т-клеточного звена иммунной системы ослабляет иммунный надзор за атипичными клетками. Вирусы, персистирующие на фоне иммуносупрессии (например, EBV, HHV-8), стимулируют пролиферацию инфицированных клеток и трансформацию их в опухолевые. Одновременно снижается способность устранять клетки с ДНК-мутациями, что способствует накоплению генетических нарушений. В результате создается микросреда, благоприятствующая опухолевой промоции и прогрессии злокачественного процесса.

Клиническая картина

Обычно ПТЛПР проявляются общими симптомами: лихорадкой, ночной потливостью, потерей массы тела, лимфаденопатией. Примерно в половине случаев наблюдается экстранодальное поражение с вовлечением таких органов, как печень, легкие, центральная нервная система (ЦНС). Лабораторные изменения могут включать немотивированные цитопении, повышение ЛДГ, гиперурикемию, гиперкальциемию и наличие моноклонального белка.

Согласно классификации, выделяют четыре типа ПТЛПР: недеструктивный (ранний), полиморфный, мономорфный и классическую лимфому Ходжкина [73]. Ранний тип характеризуется доброкачественной поликлональной пролиферацией без разрушения нормальной архитектуры тканей. Полиморфный тип включает клетки, не соответствующие критериям В-клеточной или Т/НК-клеточной лимфомы у иммунокомпетентных лиц. Мономорфный тип соответствует диагностическим критериям лимфом, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, миелому, Т-клеточные лимфомы. Классическая лимфома Ходжкина – самая редкая форма ПТЛПР. Неблагоприятный прогноз отмечается при высоком индексе международного прогноза, массивных образованиях, EBV-негативности, поражении ЦНС и костного мозга, а также при ранней манифестации заболевания после ТП [74].

Скрининг и профилактика

Унифицированных рекомендаций по скринингу ПТЛПР после ТП в настоящее время не существует; протоколы зависят от конкретного учреждения. Раннее снижение или отмена иммуносупрессии в сочетании с противовирусной профилактикой может снизить риск развития ПТЛПР. Поддержание минимально эффективной концентрации иммуносупрессивных препаратов без увеличения риска отторжения трансплантата также снижает частоту ПТЛПР.

По возможности следует избегать назначения EBV-положительных доноров для EBV-негативных реципиентов. Регулярный мониторинг ДНК EBV в крови и корректировка иммуносупрессии при нарастании вирусной нагрузки позволяют предупредить манифестацию ПТЛПР [75]. В отдельных случаях вирусной реактивации может быть показано введение моноклонального антитела к CD20 – ритуксимаба. Поскольку большинство случаев ПТЛПР возникает в течение первого года после ТП, на этом этапе необходим особенно тщательный мониторинг, который может быть ослаблен со временем.

Лечение

У пациентов после ТП с общими симптомами при отсутствии инфекционного или отторжительного генеза необходимо исключить ПТЛПР. Диагностика включает определение уровня ЛДГ, ПЭТ-КТ, определение вирусной нагрузки EBV. При подозрении на поражение ЦНС – МРТ головного мозга и анализ цереброспинальной жидкости.

Цель лечения – достижение полной ремиссии при минимальных побочных эффектах. Антивирусная терапия при EBV-положительных формах ПТЛПР неэффективна. Большинство пациентов отвечают на снижение иммуносупрессии – отмену антимабоцитов (азатиоприн, микофенолат) и снижение дозы ингибиторов кальциневрина – на 25–50%. Важна тесная междисциплинарная работа с трансплантационной командой. Выбор терапии зависит от подтипа ПТЛПР. Ранние формы могут полностью регрессировать за 3–5 недель только на фоне снижения иммуносупрессии [76]. Полиморфные формы требуют применения ритуксимаба, а при рефрактерности – химиотерапии. При мономорфных формах показано проведение хемоиммунотерапии первой линии. В ряде клиник после завершения химиотерапии пациенты переводятся на mTOR-ингибиторы и низкие дозы преднизолона, с полной отменой ингибиторов кальциневрина и антимабоцитов.

Комбинация ритуксимаба с редукцией иммуносупрессии достоверно увеличивает общую выживаемость до 73% по сравнению с 33% при одной лишь редукции [77]. В исследовании PTLTD-1 последовательное введение четырех курсов ритуксимаба с последующим назначением схемы СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) позволило достичь полной ремиссии у 57% пациентов [78]. У пациентов, достигших ремиссии после ритуксимаба, применялась поддерживающая терапия; при отсутствии ремиссии – переход к R-СНОР. Таким образом, около 25% пациентов не нуждались в химиотерапии, медиана общей выживаемости составила 6,6 года [79]. Альтернативно для высокоагрессивных форм с перестройками BCL2/MYC применяется схема R-EPOCH [80].

Комбинации ритуксимаб/ибрутиниб и ритуксимаб/брентуксимаб ведотин не показали преимущества и сопровождаются выраженными побочными эффектами, особенно при применении брентуксимаба [81, 82]. Хирургическое лечение проводится редко и обычно ограничено случаями с желудочно-кишечным поражением при риске обструкции или перфорации.

Рецидив ПТЛПР после химиотерапии представляет серьезную проблему. В ретроспективном исследовании у пациентов с рецидивом EBV+ ПТЛПР медиана общей выживаемости составила 4,1 месяца [83]. В фазе III исследования ALLELE оценивалась терапия tabellecleucel – HLA-совместимыми EBV-специфичными Т-клетками, что привело к полной ремиссии у 12 из 43 пациентов и послужило основанием для одобрения препарата Европейским агентством по лекарственным средствам в 2022 году [84]. Также в лечении рецидива можно использовать брентуксимаб. В отдельных случаях применялась эпигенетическая терапия (ингибитор гистондеацетилазы Napatinostat + валганцикловир), что дало частичный эффект у 1 из 4 пациентов [85]. Варианты спасательной терапии включают платиновые схемы, CAR-T и аутологичную трансплантацию стволовых клеток, в зависимости от биологии заболевания и состояния пациента.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Факторы риска

Опухоли головы и шеи / опухоли верхних дыхательно-пищеварительных путей

Эти опухоли ассоциированы с курением и злоупотреблением алкоголем и развиваются из тканей дыхательной и пищеварительной систем: губ, полости рта, языка, носа, глотки, голосовых связок, пищевода и трахеи. У пациентов с алкогольным циррозом, перенесших трансплантацию печени, значительно выше риск развития ротоглоточного рака по сравнению с пациентами, трансплантированными по другим причинам [20, 29]. В одном центре не было выявлено ни одного случая ротоглоточного рака у пациентов без анамнеза курения или алкоголизма [86]. Курение достоверно ассоциировано с раком языка и гортани, и его канцерогенное действие, выявленное в общей популяции, полностью применимо и к реципиентам ТП [87]. Разграничить влияние курения и алкоголя как факторов риска трудно, поскольку алкоголь усиливает канцерогенное действие табака, а злоупотребление этими веществами часто сочетается [18].

Рак легкого

Основные факторы риска – длительный срок после трансплантации, алкогольный цирроз печени как показание к ТП и длительный анамнез курения [44, 88, 89]. У пациентов с алкогольным циррозом, перенесших ТП, риск развития рака легкого увеличивается в 2–4 раза [1, 29]. Согласно базе данных Национального института диабета, пищеварения и болезней почек США, пациенты с алкогольным циррозом имели наибольший риск развития рака легкого: 2,0 и 4,8% через 5 и 10 лет соответственно против 0,15 и 1,3% у пациентов с неалкогольными причинами ТП [37]. Как и в общей популяции, курение достоверно связано с риском рака легкого у реципиентов ТП [1, 18, 44, 87]. У пациентов, получивших трансплантацию по поводу алкогольного цирроза, частота рака легкого выше, чем у пациентов с другими показаниями к ТП [18, 90].

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Основные факторы риска – длительность наблюдения, курение, алкоголизм, первичный склерозирующий холангит (с воспалительным заболеванием кишечника или без него), ожирение, диабет и стеатогепатит, ассоциированный с метаболическими нарушениями (MASH). У пациентов с ПСХ риск колоректального рака после ТП превышает 10-летний риск в общей популяции уже через 5,75 года у мужчин и через 3,25 года у женщин. При наличии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) риск возрастает в 2 раза (OR = 2,06; 95% ДИ: 1,03–4,15; p = 0,042) [91]. Диагноз ПСХ и метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАС) также ассоциированы с повышенным риском рака поджелудочной железы. Повышенная частота рака желудка после ТП может быть связана с иммуносупрессией и циррозом [92]. Согласно ретроспективному исследованию 9724 пациентов, к факторам риска рецидива ГЦК относятся: возраст донора >60 лет, наличие у донора диабета, ИМТ ≥ 35 кг/м², выраженный стеатоз трансплантата и забор органа после остановки сердца с длительной ишемией [93]. Также значимыми факторами остаются активные инфекции HBV/HCV и воздействие канцерогенов.

Мочеполовая система

Исследования показали, что у реципиентов ТП повышен риск рака почки и мочевого пузыря по сравнению с общей популяцией [6, 7, 94]. Особенно подвержены этому пациенты с анамнезом почечно-клеточного рака, болезнью Гиппеля–Линдау, хронической болезнью почек и поликистозом почек. Рак мочевого пузыря у пациентов после ТП отличается более агрессивным течением и худшим прогнозом [95]. Однако специфическая смертность от рака простаты у пациентов после ТП не повышена [96].

Гинекологические опухоли

У реципиенток печени повышен риск развития рака шейки матки и вульвы. Это связано с наличием в анамнезе дисплазии шейки матки и персистенцией ВПЧ-инфекции. Иммуносупрессия способствует реактивации онкогенных штаммов ВПЧ и нарушает элиминацию вируса, повышая риск неоплазии [97].

Скрининг и профилактика

Все пациенты после трансплантации печени должны получать информацию о необходимости отказа от курения и алкоголя. Для скрининга рака легкого рекомендовано следовать общепринятым протоколам, поскольку более частые обследования не доказали увеличения выживаемости у данной группы пациентов [98, 99]. Ежегодные осмотры полости рта рекомендованы всем реципиентам. Пациенты с высоким риском (курящие, с ВПЧ-инфекцией) должны ежегодно проходить расширенное ЛОР-обследование [49, 100].

Пациенты с ВЗК должны проходить ежегодную колоноскопию, а при ПСХ без ВЗК – раз в 3–5 лет [101, 102]. Пациентам с МАС или перенесенной ГЦК после 50 лет рекомендована колоноскопия раз в 5 лет [49, 91]. Европейская ассоциация урологии рекомендует ежегодное УЗИ почек пациентам с ранее выявленным ПКР, болезнью Гиппеля–Линдау или аутосомно-доминантным поликистозом почек [103]. Скрининг рака шейки и вульвы должен соответствовать протоколам для женщин с иммуносупрессией [104].

Лечение

Первым этапом лечения *de novo* солидных опухолей у реципиентов ТП является снижение дозы иммуносупрессии до минимально эффективной. Несмотря на отсутствие РКИ, ретроспективные исследования показали снижение смертности на 55–75% при переходе с ингибиторов кальциневрина (ИКН) на ингибиторы mTOR [105, 106].

Хирургическое лечение проводится по тем же принципам, что и в общей популяции, однако у пациентов после ТП выше риск инфекций и 90-дневной послеоперационной смертности [107]. При раннем выявлении рак легкого может быть радикально удален хирургически. При сопутствующих заболеваниях возможно выполнение сублобарной резекции в сочетании с лучевой терапией [108]. При распространенных формах лечение проводится по типу популяционного – резекция при немелкоклеточном раке и химио-/лучевая терапия при мелкоклеточном [109].

При раке пищевода и желудка показана эзофагэктомия или гастрэктомия, в зависимости от локализации. При ранних стадиях возможна эндоскопическая резекция [110, 111]. Также применяются хирурги-

ческое и эндоскопическое удаление, химиотерапия и лучевая терапия [112, 113].

При раке поджелудочной железы проводится хирургическое лечение, иногда с неоадьювантной терапией, однако прогноз хуже, чем при спорадических формах. Опухоли верхних дыхательных путей (полость рта, ротоглотка, гортань) требуют хирургического лечения, часто в комбинации с химио- и/или лучевой терапией. Раннее выявление существенно повышает выживаемость [114].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак кожи, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания и опухоли солидных органов являются наиболее частыми *de novo* злокачественными новообразованиями у пациентов после трансплантации печени и основными причинами заболеваемости и смертности в данной популяции. Ключевыми патогенетическими факторами выступают иммуносупрессия и персистирующие онкогенные вирусы. Дополнительными значимыми факторами риска являются пожилой возраст, мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем, наличие первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника.

В последние годы достигнут прогресс в разработке рекомендаций по скринингу, однако для дальнейшего улучшения прогноза необходимо внедрение схем с пониженной иммуносупрессией или альтернативных препаратов, а также строгое соблюдение протоколов обследования, основанных на стратификации риска. Скрининговые мероприятия должны быть индивидуализированы с учетом конкретных факторов риска каждого пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье С, Мойсюк Я, Попцов В, Корнилов М, Цирульникова О, Ярошенко Е и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (1): 6–14. Gautier S, Moysyuk Y, Poptsov V, Kornilov M, Tsi-rulnikova O, Yaroshenko E et al. One hundred deceased donor liver transplantations at a single center. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (1): 6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-1-6-14>.
2. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl*. 2001 Sep; 7 (9): 811–815. doi: 10.1053/jlts.2001.27084.

3. Chandok N, Watt KD. Burden of *de novo* malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl.* 2012 Nov; 18 (11): 1277–1289. doi: 10.1002/lt.23531.
4. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Oct; 56 (1): 155–167. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.015.
5. Aberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl.* 2008 Oct; 14 (10): 1428–1436. doi: 10.1002/lt.21475.
6. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003 Oct 6; 89 (7): 1221–1227. doi: 10.1038/sj.bjc.6601219.
7. 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 Nov 2; 306 (17): 1891–1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
8. Baccarani U, Piselli P, Serraino D, Adani GL, Lorenzin D, Gambato M et al. Comparison of *de novo* tumours after liver transplantation with incidence rates from Italian cancer registries. *Dig Liver Dis.* 2010 Jan; 42 (1): 55–60. doi: 10.1016/j.dld.2009.04.017.
9. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008 Nov; 8 (11): 2192–2198. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02386.x.
10. Ciążyńska M, Kamińska-Winciorek G, Lange D, Lewandowski B, Reich A, Sławińska M et al. The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. *Sci Rep.* 2021 Feb 22; 11 (1): 4337. doi: 10.1038/s41598-021-83502-8.
11. Modaresi Esfeh J, Hanouneh IA, Dalal D, Tabba A, Lopez R, Pagadala M et al. The incidence and risk factors of *de novo* skin cancer in the liver transplant recipients. *Int J Organ Transplant Med.* 2012 Nov 1; 3 (4): 157–163. PMID: 25013641.
12. Akdag D, Rasmussen A, Nielsen SD, Møller DL, Togsverd-Bo K, Wenande E et al. Early results of a screening program for skin cancer in liver transplant recipients: a cohort study. *Cancers (Basel).* 2024 Mar 20; 16 (6): 1224. doi: 10.3390/cancers16061224.
13. Desai R, Neuberger J. Donor transmitted and *de novo* cancer after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014 May 28; 20 (20): 6170–6179. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6170.
14. Saigal S, Norris S, Muiesan, Rela M, Heaton N, O’Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 May; 8 (5): 482–487. doi: 10.1053/jlts.2002.32977.
15. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F et al. *De novo* neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005 Jan; 11 (1): 89–97. doi: 10.1002/lt.20319.
16. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Oct; 8 (10): 939–944. doi: 10.1053/jlts.2002.35551.
17. Belloni-Fortina A, Piaserico S, Bordignon M, Gambato M, Senzolo M, Russo FP et al. Skin cancer and other cutaneous disorders in liver transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2012 Jul; 92 (4): 411–415. doi: 10.2340/00015555-1316.
18. Burra P, Rodriguez-Castro KI. Neoplastic disease after liver transplantation: focus on *de novo* neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7; 21 (29): 8753–8768. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8753.
19. Salimov U, Balachandran P, Semash K. Kaposi sarcoma of a liver graft in living donor liver transplantation: a rare case report. *Clin Transplant Res.* 2025 Mar 31; 39 (1): 77–83. doi: 10.4285/ctr.24.0030.
20. Mukthinuthalapati PK, Gotur R, Ghabril M. Incidence, risk factors and outcomes of *de novo* malignancies post liver transplantation. *World J Hepatol.* 2016 Apr 28; 8 (12): 533–544. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.533.
21. Penn I. Kaposi’s sarcoma in transplant recipients. *Transplantation.* 1997 Sep 15; 64 (5): 669–673. doi: 10.1097/00007890-199709150-00001.
22. García-Sesma A, Jiménez C, Loínaz C, Meneu JC, Colina F, Marqués E et al. Kaposi’s visceral sarcoma in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003 Aug; 35 (5): 1898–1899. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00638-9.
23. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004 Feb; 4 (2): 222–230. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x.
24. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma.* 2013 Nov; 54 (11): 2433–2440. doi: 10.3109/10428194.2013.780655.
25. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein–Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol.* 1998 Jun; 16 (6): 2052–2059. doi: 10.1200/JCO.1998.16.6.2052.
26. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Gamba A, Gotti E, Gridelli B et al. Epstein–Barr virus-negative lymphoproliferate disorders in long-term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation.* 2000 Mar 15; 69 (5): 827–833. doi: 10.1097/00007890-200003150-00027.
27. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, Frizzera G, Chen J, Rose EA, Michler RE. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood.* 1995 Jan 15; 85 (2): 552–565. <https://doi.org/10.1182/blood.V85.2.552.bloodjournal852552>.
28. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Mammana C, Gotti E, Riva S et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. *Transplantation.* 2002 Oct 27; 74 (8): 1095–1102. doi: 10.1097/00007890-200210270-00007.
29. Singh A, De A, Singh V. Post-transplant malignancies in alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 5; 5: 30. doi: 10.21037/tgh.2019.11.18.

30. *Carenco C, Faure S, Ursic-Bedoya J, Herrero A, Pageaux GP.* Solid, non-skin, post-liver transplant tumors: key role of lifestyle and immunosuppression management. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 7; 22 (1): 427–434. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.42.
31. *Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC.* Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Oct; 56 (1): 87–99. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.12.011.
32. *Fuochi E, Anastasio L, Lynch EN, Campani C, Dragoni G, Milani S et al.* Main factors influencing long-term outcomes of liver transplantation in 2022. *World J Hepatol.* 2023 Mar 27; 15 (3): 321–352. doi: 10.4254/wjh.v15.i3.321.
33. *Doycheva I, Amer S, Watt KD.* De novo malignancies after transplantation: risk and surveillance strategies. *Med Clin North Am.* 2016 May; 100 (3): 551–567. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.006.
34. *Manzia TM, Angelico R, Gazia C, Lenci I, Milana M, Ademoyero OT et al.* De novo malignancies after liver transplantation: the effect of immunosuppression – personal data and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 21; 25 (35): 5356–5375. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5356.
35. *Berg D, Otley CC.* Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jul; 47 (1): 1–17; quiz 18–20. doi: 10.1067/mjd.2002.125579.
36. *Jiménez-Romero C, Manrique Municio A, Marqués Medina E, Colina F, Ortega Domene P, Gómez Sanz R et al.* Incidence of de novo nonmelanoma skin tumors after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Transplant Proc.* 2006 Oct; 38 (8): 2505–2507. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.08.065.
37. *Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ.* Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2009 Dec; 137 (6): 2010–2017. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.070.
38. *Euvrard S, Ulrich C, Lefrançois N.* Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg.* 2004 Apr; 30 (4 Pt 2): 628–633. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x.
39. *O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA et al.* Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science.* 2005 Sep 16; 309 (5742): 1871–1874. doi: 10.1126/science.1114233.
40. *Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC.* Azathioprine and risk of skin cancer in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2016 Dec; 16 (12): 3490–3503. doi: 10.1111/ajt.13863.
41. *Burra P, Shalaby S, Zanetto A.* Long-term care of transplant recipients: de novo neoplasms after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018 Apr; 23 (2): 187–195. doi: 10.1097/MOT.0000000000000499.
42. *Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forini A et al.* Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol.* 2010 Mar; 146 (3): 294–299. doi: 10.1001/archdermatol.2009.377.
43. *Aseni P, Vertemati M, Minola E, Arcieri K, Bonacina E, Camozzi M et al.* Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients: morphological and clinical description. *Liver Transpl.* 2001 Sep; 7 (9): 816–823. doi: 10.1053/jlts.2001.26925.
44. *Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F, Calvo-Pulido J, García-Sesma Á, Abradelo-Usera M et al.* Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. *World J Hepatol.* 2015 May 8; 7 (7): 942–953. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.942.
45. *Piselli P, Busnach G, Citterio F, Frigerio M, Arbustini E, Burra P et al.* Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970–2006. *Transplant Proc.* 2009 May; 41 (4): 1227–1230. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.03.009.
46. *Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005 Mar 31; 352 (13): 1317–1323. doi: 10.1056/NEJMoa042831.
47. *Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, Soin AS.* Extrahepatic malignancies and liver transplantation: current status. *J Clin Exp Hepatol.* 2021 Jul-Aug; 11 (4): 494–500. doi: 10.1016/j.jceh.2020.10.008.
48. *Pillai AA.* Management of de novo malignancies after liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2015 Jan; 29 (1): 38–41. doi: 10.1016/j.tre.2014.11.002.
49. *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.
50. *Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013 Jan; 19 (1): 3–26. doi: 10.1002/lt.23566.
51. *Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W et al.* Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Oct; 9 (10): 2355–2361. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02766.x.
52. *Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, Stegmann K, Bradshaw D, Nelson M, Bower M.* The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med.* 2016 Jan; 17 (1): 56–61. doi: 10.1111/hiv.12273.
53. *Len O, Garzoni C, Lumberras C, Molina I, Meije Y, Pahissa A et al.* Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep; 20 Suppl 7: 10–18. doi: 10.1111/1469-0691.12557.

54. Chiereghin A, Barozzi P, Petrisli E, Piccirilli G, Gabrielli L, Riva G et al. Multicenter prospective study for laboratory diagnosis of HHV8 infection in solid organ donors and transplant recipients and evaluation of the clinical impact after transplantation. *Transplantation*. 2017 Aug; 101 (8): 1935–1944. doi: 10.1097/TP.0000000000001740.
55. Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol*. 2007 Oct; 8 (10): 921–932. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70315-7.
56. Shalaby S, Burra P. De novo and recurrent malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020 Jun-Aug; 46–47: 101680. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101680>.
57. Benhammane H, Mentha G, Tschanz E, El Mesbahi O, Dietrich PY. Visceral Kaposi's sarcoma related to human herpesvirus-8 in liver transplant recipient: case report and literature review. *Case Rep Oncol Med*. 2012; 2012: 137291. <https://doi.org/10.1155/2012/137291>.
58. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and treatment of Kaposi sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug; 18 (4): 529–539. doi: 10.1007/s40257-017-0270-4.
59. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004 Mar 15; 77 (5): 760–762. doi: 10.1097/01.tp.0000115344.18025.0b.
60. Lebbé C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant*. 2006 Sep; 6 (9): 2164–2168. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01412.x.
61. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, Schena FP, Gesualdo L. Kaposi's sarcoma and mTOR: a crossroad between viral infection neoangiogenesis and immunosuppression. *Transpl Int*. 2008 Sep; 21 (9): 825–832. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00697.x.
62. Nichols LA, Adang LA, Kedes DH. Rapamycin blocks production of KSHV/HHV8: insights into the anti-tumor activity of an immunosuppressant drug. *PLoS One*. 2011 Jan 14; 6 (1): e14535. doi: 10.1371/journal.pone.0014535.
63. Di Trolio R, Di Lorenzo G, Delfino M, De Placido S. Role of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Apr-Jun; 19 (2): 253–263. doi: 10.1177/039463200601900202.
64. Verucchi G, Calza L, Trevisani F, Zambruni A, Tadolini M, Giuliani R et al. Human herpesvirus-8-related Kaposi's sarcoma after liver transplantation successfully treated with cidofovir and liposomal daunorubicin. *Transpl Infect Dis*. 2005 Mar; 7 (1): 34–37. doi: 10.1111/j.1399-3062.2005.00081.x.
65. Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg*. 1996 Jan; 2 (1): 52–59. doi: 10.1002/lt.500020109.
66. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004 Jan; 4 (1): 87–93. doi: 10.1046/j.1600-6135.2003.00274.x.
67. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis*. 1995 May; 20 (5): 1346–1353. doi: 10.1093/clinids/20.5.1346.
68. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, Nalesnik MA, Luo JH, Bhattacharya SD, Swerdlow SH. Gene expression profiling of Epstein–Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol*. 2007 Sep; 16 (3): 158–168. doi: 10.1097/PDM.0b013e31804f54a9.
69. Rademacher S, Seehofer D, Eurich D, Schoening W, Neuhaus R, Oellinger R et al. The 28-year incidence of de novo malignancies after liver transplantation: a single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients. *Liver Transpl*. 2017 Nov; 23 (11): 1404–1414. doi: 10.1002/lt.24795.
70. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int*. 2010 Oct; 30 (9): 1247–1258. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02303.x.
71. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayón M et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant*. 2004 Apr; 4 (4): 596–604. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00380.x.
72. Altieri M, Séré O, Lobbedez T, Segol P, Abergel A, Blaizot 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.
73. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15; 140 (11): 1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
74. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10; 27 (20): 3354–3362. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0857.
75. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Comoli P et al. Current preventive strategies and management of Epstein–Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jun; 21 (6): 604.e1–604.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.002.
76. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oloff KM, Somer BG et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*. 2001 Apr 27; 71 (8): 1076–1088. doi: 10.1097/00007890-200104270-00012.
77. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM et al. Multicenter analysis of

- 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20; 28 (6): 1038–1046. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4961.
78. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLTD-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb; 13 (2): 196–206. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70300-X.
79. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10; 35 (5): 536–543. doi: 10.1200/JCO.2016.69.3564.
80. Ford M, Orlando E, Jin Z, Lipsky AH, Sawas A, Pro B, Amengual JE. Treatment modalities effect on outcome in post-transplant lymphoproliferative disorder. *Blood.* 2022; 140 (1): 3794–3795. doi: 10.1182/blood-2022-163813.
81. Chaganti S, Maycock S, Mcilroy G, Iqbal WA, Mason J, Kanfer E et al. Risk-Stratified Sequential Treatment with Ibrutinib and Rituximab (IR) and IR-CHOP for De-Novo Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder: Results of the TIDaL Trial. *Blood.* 2021 Nov 23; 138 (1): 2492. doi: 10.1182/blood-2021-146494.
82. Pearse WB, Petrich AM, Gordon LI, Karmali R, Winter JN, Ma S et al. A phase I/II trial of brentuximab vedotin plus rituximab as frontline therapy for patients with immunosuppression-associated CD30+ and/or EBV+ lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2021 Dec; 62 (14): 3493–3500. doi: 10.1080/10428194.2021.1957867.
83. Dharnidharka V, Thirumalai D, Jaeger U, Zhao W, Dierickx D, Xun P et al. Clinical Outcomes of Solid Organ Transplant Patients with Epstein–Barr Virus-Driven (EBV+) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder Who Fail Rituximab Plus Chemotherapy: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. *Blood.* 2021; 138 (1): 2528. doi: 10.1182/blood-2021-147307.
84. Mahadeo KM, Baiocchi RA, Beitinjaneh A, Chaganti S, Choquet S, Dierickx D et al. New and Updated Results from a Multicenter, Open-Label, Global Phase 3 Study of Tabelecleucel (Tab-cel) for Epstein–Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell or Solid Organ Transplant after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). *Blood.* 2022; 140 (1): 10374–10376. doi: 10.1182/blood-2022-157766.
85. Haverkos BM, Alpdogan O, Baiocchi R, Brammer JE, Feldman TA, Capra M et al. Nanatinostat (Nstat) and Valganciclovir (VGCV) in Relapsed/Refractory Epstein–Barr Virus-Positive Lymphomas: Final Results from the Phase 1b/2 VT3996-201 Study. *Blood.* 2021; 138 (1): 623. doi: 10.1182/blood-2021-152603.
86. Schmilovitz-Weiss H, Mor E, Sulkes J, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Melzer E et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2003 Mar; 35 (2): 665–666. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00089-7.
87. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J et al. Comparative incidence of de novo non-lymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation.* 1998 Nov 15; 66 (9): 1193–1200. doi: 10.1097/00007890-199811150-00014.
88. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl.* 2001 Nov; 7 (11 Suppl 1): S109–S118. doi: 10.1053/jlts.2001.28645.
89. Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Iñárraeraegui M et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl.* 2011 Apr; 17 (4): 402–408. doi: 10.1002/lt.22247.
90. Jiménez C, Manrique A, Marqués E, Ortega P, Loínaz C, Gómez R et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transpl Int.* 2007 Jan; 20 (1): 57–63. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00397.x.
91. 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.
92. Gong CS, Yoo MW, Kim BS, Hwang S, Kim KH, Yook JH et al. De novo Gastric Cancer After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2016 Jun 23; 21: 386–391. doi: 10.12659/aot.897595.
93. Orci LA, Berney T, Majno PE, Lacotte S, Oldani G, Morel P et al. Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Surg.* 2015 Sep; 102 (10): 1250–1257. doi: 10.1002/bjs.9868.
94. 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 Aug; 10 (8): 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
95. Miao Y, Everly JJ 2nd, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, Woodle ES. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation.* 2009 May 15; 87 (9): 1347–1359. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a238f6.
96. Liauw SL, Ham SA, Das LC, Rudra S, Packiam VT, Koshy M et al. Prostate Cancer Outcomes Following Solid-Organ Transplantation: A SEER-Medicare Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Aug 1; 112 (8): 847–854. doi: 10.1093/jnci/djz221.
97. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 1; 2: 16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86.
98. Herrero JI, Bastarrika G, D'Avola D, Montes U, Pueyo J, Iñárraeraegui M et al. Lung cancer screening with low-radiation dose computed tomography after

- liver transplantation. *Ann Transplant*. 2013 Oct 29; 18: 587–592. doi: 10.12659/AOT.884021.
99. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999 Jul 10; 354 (9173): 99–105. doi: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6.
100. Renaud L, Hilleret MN, Thimonier E, Guillaud O, Arbib F, Ferretti G et al. De novo Malignancies Screening After Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: A Comparative Opportunistic Study. *Liver Transpl*. 2018 Dec; 24 (12): 1690–1698. doi: 10.1002/lt.25336.
101. Séré O, Altieri M, Guillaume E, De Mil R, Lobbedez T, Robinson P et al. Long-term risk of solid organ de novo malignancies after liver transplantation: a French national study on 11,226 patients. *Liver Transpl*. 2018 Oct; 24 (10): 1425–1436. doi: 10.1002/lt.25310.
102. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2011 Nov; 54 (5): 1842–1852. doi: 10.1002/hep.24570.
103. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M. European Association of Urology. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol*. 2005 Feb; 47 (2): 156–166. doi: 10.1016/j.eururo.2004.02.009.
104. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J et al. Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without HIV infection. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Apr; 23 (2): 87–101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000468.
105. Thimonier E, Guillaud O, Walter T, Decullier E, Vallin M, Boillot O, Dumortier J. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant*. 2014 Dec; 28 (12): 1339–1348. doi: 10.1111/ctr.12430.
106. Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, Neuzillet C, Tlemsani C, Compagnon P et al. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer*. 2019 Feb 15; 144 (4): 886–896. doi: 10.1002/ijc.31769.
107. Drevet G, Duruisseaux M, Maury JM, Riche B, Grima R, Ginoux M et al. Lung cancer surgical treatment after solid organ transplantation: a single-center 30-year experience. *Lung Cancer*. 2020 Jan; 139: 55–59. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.10.023.
108. Anyanwu AC, Townsend ER, Banner NR, Burke M, Khaghani A, Yacoub MH. Primary lung carcinoma after heart or lung transplantation: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Dec; 124 (6): 1190–1197. doi: 10.1067/mtc.2002.124885.
109. Sigel K, Veluswamy R, Krauskopf K, Mehrotra A, Mhanggo G, Sigel C, Wisnivesky J. Lung cancer prognosis in elderly solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015 Oct; 99 (10): 2181–2189. doi: 10.1097/TP.0000000000000715.
110. Na S, Lee GH, Song JH, Ahn JY, Kim SO, Park SJ et al. Endoscopic resection of gastric neoplasm in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2014 Apr 15; 97 (7): 781–787. doi: 10.1097/01.TP.0000438638.29214.f4.
111. Dobrindt EM, Biebl M, Rademacher S et al. De-novo upper gastrointestinal tract cancer after liver transplantation: a demographic report. *Int J Organ Transplant Med*. 2020; 11 (2): 71–80. PMID: 32832042.
112. Merchea A, Shahjehan F, Croome KP, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM. Colorectal cancer characteristics and outcomes after solid organ transplantation. *J Oncol*. 2019 Feb 28; 2019: 5796108. doi: 10.1155/2019/5796108.
113. Rompianesi G, Ravikumar R, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F et al. Incidence and outcome of colorectal cancer in liver transplant recipients: a national, multicentre analysis on 8115 patients. *Liver Int*. 2019 Feb; 39 (2): 353–360. doi: 10.1111/liv.13947.
114. Cordes A, Albers AE, Lenarz M, Seehofer D, Puhl G, Pascher A et al. Incidence and long-term survival of patients with de novo head and neck carcinoma after liver transplantation. *Head Neck*. 2016 May; 38 (5): 707–714. doi: 10.1002/hed.23943.
115. Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepato gastroenterology*. 1997 Jul-Aug; 44 (16): 1172–1181. PMID: 9261620.
116. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, Smedby KE. 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 Mar 15; 132 (6): 1429–1438. doi: 10.1002/ijc.27765.
117. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompaker IJ et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol*. 2001 Jan; 34 (1): 84–91. doi: 10.1016/s0168-8278(00)00077-5.
118. Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ, Cheng KK, Neuberger JM. Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation*. 2005 Sep 27; 80 (6): 759–764. doi: 10.1097/01.tp.0000173775.16579.18.
119. Jiang Y, Villeneuve PJ, Fenton SS, Schaubel DE, Lilly L, Mao Y. Liver transplantation and subsequent risk of cancer: findings from a Canadian cohort study. *Liver Transpl*. 2008 Nov; 14 (11): 1588–1597. doi: 10.1002/lt.21554.
120. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl*. 2013 Nov; 19 (11): 1252–1261. doi: 10.1002/lt.23722.
121. Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero I, Mata M, Clemente G et al. Incidence and outcome of de novo malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999 Feb-Mar; 31 (1–2): 1275–1277. doi: 10.1016/s0041-1345(98)01994-0.
122. Mouchli MA, Singh S, Loftus EV Jr, Boardman L, Talwalkar J, Rosen CB et al. Risk factors and outcomes of de novo cancers (excluding nonmelanoma skin cancer) after liver transplantation for primary sclerosing cholan-

- gitis. *Transplantation*. 2017 Aug; 101 (8): 1859–1866. doi: 10.1097/TP.0000000000001725.
123. Sanchez EQ, Marubashi S, Jung G, Levy MF, Goldstein RM, Molmenti EP et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-institution experience. *Liver Transpl*. 2002 Mar; 8 (3): 285–291. doi: 10.1053/jlts.2002.29350.
 124. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, Pratschke S, Rentsch M, Khandoga A et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single-center experience with 609 patients. *Transpl Int*. 2013 Oct; 26 (10): 999–1006. doi: 10.1111/tri.12165.
 125. Taborelli M, Piselli P, Ettorre GM, Baccarani U, Burra P, Lauro A et al. Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Survival after diagnosis of de novo malignancy in liver transplant recipients. *Int J Cancer*. 2019 Jan 15; 144 (2): 232–239. doi: 10.1002/ijc.31782.
 126. Shalaby S, Taborelli M, Zanetto A, Ferrarese A, D'Arcangelo F, Gambato M et al. Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Hepatocellular carcinoma and the risk of de novo malignancies after liver transplantation – a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2021 Apr; 34 (4): 743–753. doi: 10.1111/tri.13831.
 127. Jiménez C, Rodríguez D, Marqués E, Loinaz C, Alonso O, Hernández-Vállejo G et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002 Feb; 34 (1): 297–298. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02770-1.
 128. Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl*. 2010 Jul; 16 (7): 837–846. doi: 10.1002/lt.22064.
 129. Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer*. 1997 Sep 15; 80 (6): 1141–1150. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970915)80:6<1141::aid-cnrc18>3.0.co;2-8.
 130. Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer*. 1998 Sep 15; 83 (6): 1237–1243. PMID: 9740091.
 131. Yao FY, Gautam M, Palese C, Rebres R, Terrault N, Roberts JP, Peters MG. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2006 Sep-Oct; 20 (5): 617–623. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00527.x.
 132. Ettorre GM, Piselli P, Galatioto L, Rendina M, Nudo F, Sforza D et al. De novo malignancies following liver transplantation: results from a multicentric study in central and southern Italy, 1990–2008. *Transplant Proc*. 2013 Sep; 45 (7): 2729–2732. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.050.
 133. Tajima T, Hata K, Tanaka K, Iyama N, Kusakabe J, Kageyama S et al. Chronological alterations in de novo malignancies after living-donor liver transplantation: a cohort study of 1781 recipients using annual comparisons of standardized incidence ratios. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2024 Jul; 31 (7): 455–467. doi: 10.1002/jhbp.12002.
 134. Sanaei AK, Aliakbarian M, Kazemi K, Nikeghbalian S, Shamsaeefar A, Mehdi SH et al. De novo malignancy after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015 Apr; 13 (2): 163–166. doi: 10.6002/ect.2013.0135.
 135. 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.
 136. Park HW, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY et al. De novo malignancies after liver transplantation: incidence comparison with the Korean cancer registry. *Transplant Proc*. 2012 Apr; 44 (3): 802–805. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.027.
 137. Egeli T, Unek T, Ozbilgin M, Agalar C, Derici S, Akarsu M et al. De novo malignancies after liver transplantation: a single institution experience. *Exp Clin Transplant*. 2019 Feb; 17 (1): 74–78. doi: 10.6002/ect.2017.0111.
 138. Kobayashi T, Miura K, Ishikawa H, Sakata J, Takizawa K, Hirose Y et al. Malignancy after living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2024 Apr; 56 (3): 660–666. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.02.015.
 139. Lucidi C, Biolato M, Lai Q, Lattanzi B, Lenci I, Milana M et al. Cumulative incidence of solid and hematological de novo malignancy after liver transplantation in a multicentre cohort. *Ann Hepatol*. 2021 Sep-Oct; 24: 100309. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100309.
 140. Mangus RS, Fridell JA, Kubal CA, Loeffler AL, Krause AA, Bell JA et al. Worse long-term patient survival and higher cancer rates in liver transplant recipients with a history of smoking. *Transplantation*. 2015 Sep; 99 (9): 1862–1868. doi: 10.1097/TP.0000000000000671.
 141. Yu S, Gao F, Yu J, Yan S, Wu J, Zhang M et al. De novo cancers following liver transplantation: a single center experience in China. *PLoS One*. 2014 Jan 24; 9 (1): e85651. doi: 10.1371/journal.pone.0085651.
 142. Antinucci F, Anders M, Orozco F, Mella J, Cobos M, McCormack L, Mastai R. [De novo malignant tumors following liver transplantation. A single-center experience in Argentina]. *Medicina (B Aires)*. 2015; 75 (1): 18–22. <https://doi.org/10.1590/S0025-76802015000100004>.
 143. Tiwari A, Saigal S, Choudhary NS, Saha S, Rastogi A, Bhangui P et al. De novo malignancy after living donor liver transplantation: a large volume experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2020 Sep-Oct; 10 (5): 448–452. doi: 10.1016/j.jceh.2020.02.001.

Статья поступила в редакцию 18.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 18.07.2025