

Развитие онкологических заболеваний после трансплантации органов

А.В. Бабкина^{✉1,2}, М.Ш. Хубутя^{1,2}

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Анна Васильевна Бабкина, доц., канд. мед. наук, врач отделения острых гинекологических заболеваний НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов МГМСУ им. А.И. Евдокимова, BabkinaAV@sklif.mos.ru

Аннотация

С увеличением популяции пациентов с трансплантированными органами пропорционально высоким стал риск развития онкологических заболеваний, которые становятся причиной не только низкого качества жизни, но и причиной высокой смертности пациентов с пересаженными органами. В обзоре рассмотрены факторы риска, частота и влияние на выживаемость злокачественных новообразований у пациентов с пересаженными органами. Быстрое развитие клинической трансплантологии, использование новых препаратов и схем иммуносупрессии ставят новые задачи перед онкологами и трансплантологами. Анализ частоты онкологической патологии у пациентов с пересаженными органами позволяет сделать вывод о ее влиянии на отдаленный жизненный прогноз и необходимости включения превентивных мер в трансплантационную практику.

Ключевые слова: онкологические заболевания, трансплантология, факторы риска, посттрансплантационный период

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Бабкина А.В., Хубутя М.Ш. Развитие онкологических заболеваний после трансплантации органов. *Трансплантология*. 2022;14(4):476–487. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-476-487>

Development of oncological diseases after organ transplantation

A.V. Babkina^{✉1,2}, M.Sh. Khubutiya^{1,2}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² Department of Transplantology and Artificial Organs,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia

✉Corresponding author: Anna V. Babkina, Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Gynecologist of the Urgent Gynecology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, BabkinaAV@sklif.mos.ru

Abstract

With the increase in the population of patients with transplanted organs, the risk of developing oncological diseases has become proportionally high, which may be the cause of poor quality of life, and also of a high mortality among the patients with transplanted organs. The review examines the risk factors, incidence, and the impact of malignant neoplasms on the survival in patients with transplanted organs. The rapid development of clinical transplantology, the use of new drugs and immunosuppression regimens poses new challenges for oncologists and transplantologists. The analysis of oncopathology incidence in patients with transplanted organs allows us to conclude about its impact on the long-term life prognosis and the need to include preventive measures in transplantation practice.

Keywords: oncological diseases, transplantology, incidence, risk factors, post-transplant period

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Babkina AV, Khubutiya MSh. Development of oncological diseases after organ transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):476–487. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-476-487>

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ – интерлейкин
НХЛ – неходжкинская лимфома

ПХТ – полихимиотерапия
СОЗ – стандартизованное отношение заболеваемости
HPV – вирус папилломы человека
SIR – стандартизованное соотношение случаев

Введение

Трансплантация жизненно важных органов является современным методом лечения, позволяющим продлить жизнь и улучшить ее качество для многих пациентов с хроническими заболеваниями [1–4]. По данным С.N. Graham et al. [5] средняя продолжительность жизни реципиентов с пересаженной почкой в США составляет 22,79 года, а в Великобритании – 26,58 года, в отношении реципиентов с пересаженной печенью эти цифры составляют 20,90 года и 20,38 года соответственно, для реципиентов с пересаженным сердцем – 14,82 года и 15,85 года соответственно, а при трансплантации легкого – 9,28 года и 9,21 года соответственно. В России 1-летняя выживаемость реципиентов после аллотрансплантации трупной почки достигла 93,4%, а при

пересадке от живого донора – 97,2%, при этом общая выживаемость реципиентов в течение 5 лет составила 82% [2]. В связи с увеличением продолжительности жизни реципиентов солидных органов на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии и развивающихся на фоне ее онкогенных оппортунистических инфекций пропорционально стал возрастать и риск развития онкологических заболеваний.

Риск развития онкологических заболеваний у пациентов с пересаженными органами

Многочисленные исследования свидетельствуют о более частом выявлении злокачественных новообразований различной локализации у реципиентов с пересаженными органами по сравнению с общей популяцией населения. Совокупная онкологическая заболеваемость de novo после

трансплантации составляет 9–10% в первые 10 лет после пересадки и 10–27% в пределах 20 лет [3, 6–8]. На основании анализа 6 обзорных публикаций S.L. Rashti et al. [9] установили, что частота выявления онкологических заболеваний после трансплантации солидных органов составляет от 4 до 5% при значительном варьировании разных типов рака. По данным A. Guillemin et al. [10] риск развития онкологической патологии *de novo* у реципиентов с пересаженными органами в 2,6 раза превышает этот риск в общей популяции населения. Z. Huo et al. [11] провели метаанализ риска развития онкологических заболеваний у реципиентов пересаженных органов по данным 72 публикаций, включающих в общей сложности 2 105 122 пациентов. В сравнении с общей популяцией населения общий риск развития онкопатологии у пациентов после трансплантации (стандартизованное соотношение случаев – SIR) был выше в 2,68 раза, у пациентов с пересаженной почкой – в 2,56 раза, при пересадке печени – в 2,45 раза, при трансплантации сердца/легкого – в 3,72 раза.

Повышенный риск злокачественных новообразований после трансплантации не распространяется равномерно на все виды опухолевых заболеваний [12]. Для некоторых злокачественных новообразований, таких как рак легких, печени и почек, меланома и немеланомный рак кожи, лимфопрролиферативные заболевания и рак щитовидной железы, риск существенно выше, чем у всей популяции населения. Кроме того, особенно высок риск злокачественных новообразований, вызванных вирусными инфекциями, включая рак шейки матки и рак анального канала (вирус папилломы человека – HPV 16, 18, 31, 33, 39, 45, 50), неходжкинскую лимфому (НХЛ) и лимфому Ходжкина (вирус Эпштейна–Барр), саркому Капоши (вирус герпеса человека 8 – HHV8) и рак печени (вирусы гепатита С и В) [13–17]. В то же время в отношении рака предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы и мочевыделительных путей частота выявления по данным ряда авторов лишь незначительно превышает риск для всего населения соответствующей возрастной группы и пола [18–21]. При этом следует отметить, что у разных авторов, оценивающих риск развития онкологических заболеваний в разных популяциях населения, частота выявления отдельных видов рака значительно варьирует, достигая по отдельным видам опухолей 10 раз, что продемонстрировано в обзорной публикации S.N. Sherston et al. [18] (табл. 1).

Таблица 1. Относительный индекс риска (стандартизованное соотношение случаев) развития разных видов онкологических заболеваний в различных популяциях населения*

Table 1. Relative risk index (standardized incidence ratio) for the development of different types of cancer in different populations*

| Вид опухоли | США | Австралия | Великобритания |
|---|-------|-----------|----------------|
| Саркома Капоши | 61,46 | 200 | 17,1 |
| Рак губы | 16,78 | 47,1 | 65,6 |
| Неходжкинская лимфома | 7,54 | 9,9 | 12,5 |
| Немеланомный рак кожи | 13,85 | — | 16,6 |
| Рак мочевыделительных путей | 1,52 | 4,2 | 2,4 |
| Рак печени | 11,56 | 3,0 | 2,4 |
| Рак анального канала | 5,84 | 2,8 | 10,0 |
| Миелома | — | 2,7 | 3,3 |
| Меланома | 2,38 | 2,5 | 2,6 |
| Рак шейки матки | 1,03 | 2,5 | 2,3 |
| Рак легких, трахеи, бронхов | — | 2,4 | 1,4 |
| Поджелудочная железа, желчевыводящие пути | 1,46 | 2,0 | 1,5 |
| Колоректальный рак | 1,24 | 1,7 | 1,8 |
| Рак почки | 4,65 | 7,3 | 7,9 |
| Рак простаты | 0,92 | 1,0 | 1,1 |
| Рак молочной железы | 0,85 | 1,0 | 1,0 |

Примечание: *стандартизованное соотношение случаев (standardized incidence ratio – SIR), стандартизованное отношение заболеваемости, COЗ: отношение наблюдаемого числа новых случаев заболевания к предполагаемому. Используется как стандартный показатель для сравнения частоты развития заболевания в изучаемой когорте и предполагаемой частоты его развития в популяции

Такие же существенные различия выявляются при сопоставлении публикаций других авторов (табл. 2).

У пациентов с пересаженными органами значительно возрастает риск развития онкологических заболеваний. При этом вид пересаженного органа существенно не влияет на степень риска. Данные о преобладающем виде рака у разных авторов сильно различаются. Очевидно, актуальным вопросом является влияние развития онкопатологии на выживаемость пациентов с пересаженными органами.

Таблица 2. Риск развития онкологических заболеваний у реципиентов с пересаженными органами по данным разных авторов

Table 2. Cancer risk in recipients with transplanted organs, according to data from different authors

| Автор | Вид рака и риск его развития |
|---|--|
| H. Schrem et al. [19] | – рак почки (SIR 22.46) – рак щитовидной железы (SIR 10.13) – лимфопролиферативные заболевания (SIR 8.36) – рак мочевого пузыря (SIR 3.24) – меланома (SIR 3.08) – рак предстательной железы (SIR 2.22) |
| G.H. Park et al. [22] | – саркома Капоши (SIR 565.2) – плоскоклеточная карцинома (SIR 61.9) – базальноклеточная карцинома (SIR 11.9) |
| M. Ekstrom et al.* [23] | – неходжкинская лимфома (SIR 20.8–66.7) – рак кожи (SIR 20.3–35.2) – рака легкого (SIR 11.7–31.2) – рак печени (SIR 3.6–51.6) – колоректальный рак (SIR 6.1–19.5). |
| W.P. Kluijfhout et al.* [19] | – рак щитовидной железы (SIR 2.5–3.5) |
| E. Lengwiler et al. (в порядке убывания SIR) [20] | – рак печени, – рак почки, – рак щитовидной железы, – рак желудка, – рак мочевого пузыря, – рак ротовой полости, глотки – рак легкого |

Примечание: * оценивали трансплантации разных органов

Влияние развития злокачественных заболеваний на выживаемость пациентов с пересаженными органами

Фактор развития злокачественных опухолей непосредственно влияет на выживаемость пациентов с пересаженными органами [24, 25]. Смертность от онкологической патологии после трансплантации органов является второй долгосрочной причиной смертельного исхода этих пациентов после хронического отторжения. Фактически онкологическая патология, развивающаяся после трансплантации солидных органов, является единственной причиной смерти, которая в настоящее время увеличивается у этих пациентов [26, 27].

На более высокие показатели смертности влияют два фактора – во-первых, при установлении онкологического диагноза у пациентов с пересаженными органами иммуносупрессивное лечение, как правило, сводится к минимуму, что увеличивает риск отторжения трансплантата, во-вторых, проведение химиотерапевтического этапа лечения зачастую неоптимальное из-за

сопутствующей патологии, кроме того следует учитывать возможное взаимодействие иммуносупрессивных и противоопухолевых препаратов с негативными последствиями [10].

Имеются данные, что выживаемость реципиентов в течение 10 лет после трансплантации почки при развитии у них злокачественных опухолей различной локализации составила 79,1%, что оказалось ниже, чем у реципиентов почки без злокачественных новообразований, а также статистически значимо ниже, чем пациентов из общей популяции населения, у которых выявили рак [28, 29], в том числе при стратификации пациентов по возрасту и полу [30]. Для реципиентов почечного трансплантата относительный риск смерти при развитии онкопатологии по данным разных авторов в 2–6 раз выше [15, 31] и в 2–4 раза выше для реципиентов трансплантата печени [15, 32, 33]. При этом показано, что течение злокачественных заболеваний у реципиентов солидных органов является более агрессивным [16, 32]. Частота рецидива рака у пациентов с пересаженными органами в 1,6 раза выше, чем в общей популяции, особенно у реципиентов почечного трансплантата [34], что ведет к более низкой медиане выживаемости пациентов после постановки диагноза злокачественного заболевания (2,7 года по сравнению со средней выживаемостью реципиентов без рака в 8,3 года [35]. На обширном клиническом материале из 221 962 реципиентов солидных органов по данным А.М. Noone et al. [36] у 15 012 развилась злокачественная опухоль, из них 13,2% умерли от ее прогрессирования. При этом смертность пациентов зависела от вида развившегося опухолевого процесса. Наибольшая смертность была у реципиентов с развившимся раком легких (3,1%), НХЛ (1,7%), колоректальным раком (0,9%) и раком почки (0,5%). Смертность возрастала у пациентов старше 65 лет, а также спустя 10 и более лет после трансплантации (15,7%) [37, 38].

На основании анализа данных 11 Американских онкологических регистров за период 1987–2014 гг. (11 416 случаев развития рака после трансплантации солидных органов) при раздельном анализе по 16 видам рака по большинству из них выявили более высокую смертность пациентов с пересаженными органами от злокачественных заболеваний как по сравнению со всей популяцией трансплантированных пациентов, так и по сравнению с общей популяцией онкологических пациентов, особенно выраженную в отношении меланомы (риск развития выше в 2,59 раза), рака

молочной железы (1,88 раза), мочевого пузыря (1,85 раза) и колоректального рака (1,77 раза) и в меньшей степени (1,21–1,47 раза) в отношении рака ротовой полости, глотки, желудка, поджелудочной железы, почки, легких и В-клеточной лимфомы. Такая же зависимость сохранялась в подгруппе пациентов с местнораспространенными начальными стадиями рака [39, 40].

Таким образом, развитие злокачественных заболеваний у пациентов с пересаженными органами существенно ухудшает прогноз отдаленных результатов после трансплантации, а вид развившегося онкологического заболевания значительно влияет на риск неблагоприятного (смертельного) исхода.

Факторы, влияющие на повышенный риск развития злокачественных заболеваний у пациентов с пересаженными органами

По мнению большинства авторов, основным фактором, увеличивающим риск развития онкологических заболеваний у пациентов с пересаженными органами, является необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии. Влияние длительной иммуносупрессии подтверждается сравнением частоты развития злокачественных заболеваний у пациентов с пересаженными органами и пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), которое показало сходные значения [41]. В проведенном этими авторами метаанализе (7 публикаций, включающих 444 172 пациента, инфицированных ВИЧ и 5 публикаций, включающих 31 977 реципиентов солидных органов, получающих иммунодепрессивную терапию) было показано, что в отношении 20 из 28 исследованных видов рака выявилась более высокая частота развития рака по сравнению с общей популяцией населения в обеих группах.

Механизм такого влияния иммуносупрессии может быть связан с двумя вариантами процессов: 1 – длительная иммуносупрессия увеличивает риск развития вирус-ассоциированных онкологических заболеваний; 2 – вследствие неспецифического действия большинства иммуносупрессивных препаратов происходит нарушение иммунного контроля опухолевых клеток [42].

В отношении ряда онкогенных вирусов, таких как цитомегаловирус, вирусы гепатита В и С, вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека (HPV 16, 18, 31, 33, 39, 45, 50), установлено, что их наличие является существенным фактором риска развития злокачественных заболеваний

[43, 44]. Исследования показали, что у пациентов с пересаженными органами чаще развиваются вирус-ассоциированные злокачественные заболевания, такие как НХЛ, лимфома Ходжкина, саркома Капоши, рак вульвы, рак шейки матки и рак печени [32, 33, 41, 45, 46].

Негативное влияние онкогенных вирусов, в частности, HPV 16-го, 18-го типа, сказывается на развитии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (рак шейки матки, влагалища, вульвы, рак анального канала). Пациентки с пересаженными органами имеют в 3–4 раза более высокий риск развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы по сравнению с общей популяцией [47], и это очевидно ассоциировано с наличием HPV 16-го, 18-го типа и жизненной необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии [47, 48]. Частота выявления HPV у женщин с пересаженными органами существенно выше, чем в общей популяции населения, составляя 65% по сравнению с 38% в общей популяции женщин [49]. Почти все виды рака шейки матки, более 50% случаев рака вульвы, 70% случаев рака влагалища и 90% случаев рака анального канала связаны с HPV высокого онкогенного риска [50–52]. Установлено, что женщины-реципиенты почечного трансплантата при выявлении у них HPV имеют 14-кратный повышенный риск развития рака шейки матки, до 50-кратного риска развития рака вульвы и до 100-кратного повышенного риска рака анального канала [53, 54].

Неблагоприятное влияние иммуносупрессии не ограничивается только повышением риска инфицированности онкогенными вирусами. Иммуносупрессия может способствовать канцерогенезу за счет подавления механизмов, участвующих в иммунологическом контроле онкогена или за счет прямого повреждения ДНК [26].

Имеется ряд исследований, посвященных взаимосвязи развития онкологических заболеваний с различными иммуносупрессивными агентами, режимов дозирования и продолжительности иммуносупрессивной терапии [6, 55, 56]. Влияние каждого препарата на риск развития онкологического заболевания остается спорным, и повышенный риск развития рака может быть опосредован общим бременем иммуносупрессии в большей степени, чем самим агентом [6]. По мнению X. Wang et al. [57] онкогенный риск возрастает пропорционально кумулятивной дозе иммуносупрессивных препаратов. Тем не менее имеются данные, что некоторые иммуно-

супрессивные препараты могут обладать проонкогенным действием. В частности, циклоспорин А может подавлять механизмы восстановления поврежденной ДНК, также как и азатиоприн и преднизолон (хотя у них в меньшей степени). К тому же некоторые иммуносупрессанты могут активировать неоангиогенез и способность клеток к инвазии, что также повышает риск онкологических заболеваний [42].

Многие схемы иммуносупрессии предусматривают проведение индукционной терапии с использованием антител против Т-лимфоцитов. Некоторые исследования показали связь такой индукционной иммуносупрессии с повышенным риском развития злокачественных заболеваний [17, 58]. Использование тимоглобулина при индукции иммуносупрессии повышает риск развития лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации почки по сравнению с агентами, воздействующими на альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2) или при отсутствии индукционной терапии [12, 17]. Также имеются данные, что общее увеличение частоты развития эпителиальных злокачественных опухолей, которые в настоящее время лечат специфическими антителами, в частности, меланомы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак ротовой полости и глотки, рак почки и легкого, – связано с проводимой иммуносупрессией, приводящей к иммунному выживанию опухолевых клеток [59]. В то же время по мнению R.C. Graham et al. [60] современная индукционная иммуносупрессия не увеличивает риск развития злокачественных заболеваний у пациентов после трансплантации печени.

Если у ряда иммуносупрессантов прослеживается проонкогенное действие, то другие современные иммуносупрессивные средства могут оказывать антионкогенный эффект. К таким препаратам относятся ингибиторы рецептора сигнального пути mTOR (сиролимус, эверолимус), для которых в ряде исследований показано снижение частоты развития злокачественных новообразований *de novo* после трансплантации органов по сравнению с другими иммуносупрессантами, в частности циклоспорином и микофенолатами, а также смертности реципиентов от всех причин [61–63]. Антионкогенный эффект ингибиторов mTOR связан с тем, что сигнальный путь не только участвует в подавлении аллоиммунной реакции посредством блокирования сигналов Т-лимфоцитов через ИЛ-2, но и является

критической частью цепи, которая активируется в опухолевых клетках [64].

Помимо того, что ингибиторы mTOR не только уменьшают риск развития рака после трансплантации органов, они оказывают положительное действие у реципиентов с уже развившимися злокачественными заболеваниями. Поэтому ряд авторов рекомендуют при выявлении рака у реципиентов с пересаженными органами менять схему иммуносупрессии с переключением на препараты – ингибиторы mTOR, однако рекомендации по модификации схем иммуносупрессивной терапии пока не разработаны [59, 65, 66]. При этом следует учитывать, что ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) оказывают эффект преимущественно при вирус-ассоциированных формах рака. При этом, поскольку они обладают цитостатическим, а не цитотоксическим действием, их эффект заключается в большей степени в стабилизации опухолевого процесса, чем в регрессии опухоли [67].

Все эти данные свидетельствуют о том, что, хотя имеются определенные результаты о влиянии вида иммуносупрессии на развитие рака после трансплантации органов, пока отсутствуют четкие доказательства того, что стратегия иммуносупрессивного лечения влияет на риск развития онкопатологии. Это влечет за собой трудное решение для трансплантологов при выборе оптимальной иммуносупрессивной схемы терапии, особенно у пациентов с высоким риском развития злокачественных заболеваний.

К другим факторам, влияющим на повышенный риск развития онкологических заболеваний у пациентов с пересаженными органами, относятся так называемые немодифицируемые факторы, в частности, возраст, пол, вид основного заболевания, инсоляция.

По данным E.A. Engels et al. [15, 22] возраст и мужской пол являются признанными факторами риска, связанными с развитием злокачественных новообразований после трансплантации органов, хотя по данным других авторов половые различия не влияют на степень онкологического риска [7, 68], а ряд авторов выявили большую подверженность онкологическим заболеваниям у женщин-реципиентов по сравнению с мужчинами [28, 33, 69]. При этом многие авторы отмечают, что на статистические данные выявления злокачественных заболеваний у женщин-реципиентов солидных органов существенное влияние оказывает развитие опухолевой патологии органов женской репродуктивной системы (рака

влагалища, вульвы, матки, шейки матки), в том числе обусловленное инфицированностью HPV [50, 55, 70, 71]. В то же время по данным других авторов женщины подвержены более высокому риску развития онкологической патологии различной локализации после трансплантации органов [25, 72].

Риск развития рака после пересадки легкого увеличивается при возрасте реципиентов старше 55 лет (общий коэффициент риска 2,89, у мужчин – 2,8 и у заядлых курильщиков (>20 лет) – 2,94) [17]. При трансплантации легкого помимо влияния пожилого возраста донора и реципиента риск развития злокачественных новообразований возрастает при двусторонней трансплантации легких [15], преимущественно за счет более частого развития НХЛ. У пациентов, которым трансплантацию легкого выполнили по поводу хронической обструктивной болезни легких, фактором риска в отношении развития рака легких, печени и толстой кишки является табакокурение [73, 74]. В то же время по данным M. Eksrom et al. [23] у этих пациентов при унивариантном статистическом анализе только возраст реципиента оказался значимым фактором, но при мультивариантном анализе ни один из таких факторов, как возраст донора и реципиента, пол, индекс массы тела, длительность табакокурения, вид трансплантации, степени гистосовместимости донора и реципиента, схема иммуносупрессии и длительность ожидания трансплантата, не являлся значимым прогностическим фактором.

При трансплантации почки популяционные исследования показывают, что более молодые реципиенты обоих полов подвергаются более высокому риску развития рака [69], что отчасти объясняется редкостью злокачественных заболеваний среди населения в целом в более молодом возрасте [25, 75]. Имеются данные о других факторах риска развития у этой категории реципиентов, в частности, вид основного заболевания (поликистозная болезнь почек [76], тип донора (посмертный донор и донор с расширенными критериями, включая непреднамеренную передачу опухолевых клеток от донора, являются факторами более высокого риска развития рака) [77], длительность терапии диализом, острое отторжение, расовая принадлежность [78].

Риск развития рака печени *de novo* у реципиентов печеночного трансплантата выше у пациентов с алкогольным циррозом печени, склерозирующим холангитом и вирусным гепатитом С. У реципиентов печеночного трансплантата воз-

растает риск развития лимфопролиферативных заболеваний, рака кожи, легких и толстой кишки, но не рака молочной железы.

Таким образом, данные о значимости немодифицируемых факторов повышения риска развития злокачественных новообразований после трансплантации органов, таких как демографические показатели, факторы образа жизни и причины развития хронического заболевания, весьма разноречивы и пока не позволяют делать определенные выводы.

Возможности скрининга реципиентов с пересаженными органами на предмет развития онкологических заболеваний

В связи с повышенным риском развития онкологических заболеваний у пациентов с пересаженными органами актуальным является задача активного наблюдения этих пациентов с целью раннего выявления онкологической патологии. Дальнейшее развитие подходов к профилактике и скринингу ранней диагностики злокачественных новообразований может сыграть важную роль в снижении бремени злокачественных новообразований у реципиентов с пересаженными органами. Профилактика заболеваемости и смертности, связанных со злокачественными новообразованиями после трансплантации, должна рассматриваться как основная конечная точка в программах трансплантации солидных органов [38, 72]. Клинические рекомендации отражают регулярный скрининг злокачественных заболеваний для всех пациентов с пересаженными органами, они основаны на принципах раннего выявления населения в целом [31]. Существует мало данных о реализации рутинного скрининга, управления факторами риска и интервенционной терапии для реципиентов с пересаженными органами.

Имеются определенные рекомендации по раннему выявлению злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, разработанных для пациентов после трансплантации, получающих иммуносупрессивную терапию, однако протокол скрининга основан на протоколе, разработанном для пациентов, инфицированных ВИЧ. Также имеются рекомендации по скринингу рака кожи у пациентов с пересаженной почкой [79]. В целом можно заключить, что вопрос о скрининге пациентов с пересаженными органами в отношении раннего выявления злокачественных заболеваний пока мало разработан. Определенные рекомендации есть для ран-

ней диагностики вирус-ассоциированного рака шейки матки, также для рака кожи, но в отношении других локализаций опухолевой патологии рекомендации не разработаны.

Заключение

Проведенный анализ литературы убедительно свидетельствует о важной роли проблемы развития злокачественных заболеваний у пациентов после трансплантации и ее влиянии на отдаленный жизненный прогноз. С увеличением продолжительности жизни данных пациентов возрастает риск развития онкологических заболеваний. Основным фактором, повышающим риск развития злокачественной патологии, является

необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии; ряд других факторов (возраст, пол, вид основного заболевания, онкогенные вирусы) также оказывают существенное влияние. Ключевое значение имеет раннее выявление риска злокачественных заболеваний, так как эффективность полихимиотерапии у пациентов с пересаженными органами ниже, чем в общей популяции населения. Для повышения эффективности лечения данных пациентов важно учитывать проонкогенное и антионкогенное действие различных иммуносупрессивных препаратов, проводить соответствующую корректировку схемы иммуносупрессивной терапии, однако общепринятых рекомендаций по этому вопросу пока не принято.

Список литературы/References

1. Абаева О.П., Романов С.В., Рябова Е.Н. Качество жизни пациентов, перенесших операцию по трансплантации почки и печени. *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):121–126. Abaeva OP, Romanov SV, Ryabova EN. Quality of life of patients who underwent kidney and liver transplant surgery. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(1):121–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20202301121>
2. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в российской федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(3):8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(3):8–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>
3. ANZDATA 39th Annual Report 2016 (Data to 2015). Australia; 2016. Available at: <https://www.anzdata.org.au/report/anzdata-39th-annual-report-2016/> [Accessed September 29, 2022].
4. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(3):268–273. PMID: 32332197 <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000753>
5. Graham CN, Watson C, Barlev A, Stevenson M, Dharnidharka V. Mean lifetime survival estimates following solid organ transplantation in the US and UK. *J Med Econ*. 2022;25(1):230–237. PMID: 35068310 <http://doi.org/10.1080/13696998.2022.2033050>
6. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):852–858. PMID: 20431040 <https://doi.org/10.1681/asn.2009101043>
7. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2013;13(1):214–221. PMID: 23057816 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04294.x>
8. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Death from cancer: a sobering truth for patients with kidney transplants. *Kidney Int*. 2014;85(6):1262–1264. PMID: 24875547 <https://doi.org/10.1038/ki.2013.494>
9. Rashti SL. Themes in literature related to incidence, risk, and prevention of

cancer in solid-organ transplantation recipients on immunosuppressive therapy. *Cancer Nurs*. 2019;42(1):E28–E35. PMID: 29334522 <http://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000558>

10. Guillemin A, Rousseau B, Neuzillet C, Joly C, BouSSION H, Grimbert P, et al. De novo cancer after solid organ transplantation: epidemiology, prognosis and management. *Bull Cancer*. 2017;104(3):245–257. PMID: 28237352 <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.12.008>

11. Huo Z, Li C, Xu X, Ge F, Wang R, Wen Y, et al. Cancer risks in solid organ transplant recipients: results from a comprehensive analysis of 72 cohort studies. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1848068. PMID: 33299661 <http://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1848068>

12. van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, et al. Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood*. 2009;114(3):630–637. PMID: 19443660 <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-202507>

13. Елфимова А.Ю. Клинический случай возникновения посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания с поражением центральной нервной системы после трансплантации почки. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(S1):91–92. Elfimova AYU. Klinicheskiy sluchay vozniknoveniya post-transplantatsionnogo limfoproliferativnogo zabolevaniya s porazheniem tsentral'noy nervnoy sistemy posle transplantatsii pochki. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(S1):91–92. (In Russ.)

14. Султанов П.К., Хаджибаев Ф.А., Эргашев Д.Н., Исмаатов А.А. Анализ осложнений после трансплантации почки. *Вестник экстренной медицины*. 2021;14(1):55–64. Sultanov PK, Khadjibaev FA, Ergashev DN, Ismatov AA. Analysis of complications after kidney transplantation. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2021;14(1):55–64. (In Russ.)

15. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891–1901. PMID: 22045767 <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1592>

16. Berastegui C, LaPorta R, López-Meseguer M, Romero L, Gómez-Ollés S,

Riera J, et al. Epidemiology and risk factors for cancer after lung transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(10):2285–2291. PMID: 29198662 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.09.043>

17. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):315–329. PMID: 29942495 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx122>

18. Sherston SN, Carroll RP, Harden PN, Wood Kathryn J. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation*. 2014;97(6):605–611. PMID: 24202142 <http://doi.org/10.1097/01.TP.0000436907.56425.5c>

19. Schrem H, Schneider V, Kurok M, Goldis A, Dreier M, Kaltenborn A, et al. Independent pre-transplant recipient cancer risk factors after kidney transplantation and the utility of g-chart analysis for clinical process control. *PLoS One*. 2016;11(7):0158732. PMID: 27398803 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158732>

20. Kluijfhout WP, Drake FT, Pasternak JD, Beninato T, Mitmaker EJ, Gosnell JE, et al. De novo thyroid cancer following solid organ transplantation—A 25-year experience at a high-volume institution with a review of the literature. *J Surg Oncol*. 2017;115(2):105–108. PMID: 28054345 <https://doi.org/10.1002/jso.24495>

21. Lengwiler E, Stampf S, Zippelius A, Salati E, Zaman K, Schäfer N, et al. The Swiss Transplant Cohort Study. Solid cancer development in solid organ transplant recipients within the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20078. PMID: 31104307 <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20078>

22. Park GH, Chang SE, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: an 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):465–472. PMID: 24342756 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.024>

23. Ekstrom M, Riise GC, Tanash HA. Risk of cancer after lung transplantation for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2841–2847. PMID: 29042765 <https://doi.org/10.2147/copd.s147065>

24. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson

A, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual data report: kidney. *Am J Transplant*. 2018;18(Suppl 1):18–113. PMID: 29292608 <https://doi.org/10.1111/ajt.14557>

25. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2018;18(Suppl 1):172–253. PMID: 29292603 <https://doi.org/10.1111/ajt.14559>

26. McCaughan JA, Courtney AE. The clinical course of kidney transplant recipients after 20 years of graft function. *Am J Transplant*. 2015;15(3):734–740. PMID: 25683898 <https://doi.org/10.1111/ajt.13041>

27. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1170–1184. PMID: 27772669 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>

28. Lim WH, Badve SV, Wong G. Long-term allograft and patient outcomes of kidney transplant recipients with and without incident cancer – a population cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(44):77771–77782. PMID: 29100424 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20781>

29. Sigel K, Veluswamy R, Krauskopf K, Mehrotra A, Mhango G, Sigel C, et al. Lung cancer prognosis in elderly solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99(10):2181–2189. PMID: 25839704 <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000715>

30. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*. 2014;85(6):1395–1403. PMID: 24257690 <https://doi.org/10.1038/ki.2013.458>

31. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. Kidney Disease: Improving Global O. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010;77(4):299–311. PMID: 19847156 <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>

32. Doycheva I, Amer S, Watt KD. De novo malignancies after transplantation: risk and surveillance strategies. *Med Clin North Am*. 2016;100(3):551–567. PMID: 27095645 [484](https://doi.org/10.1016/j.</p>
</div>
<div data-bbox=)

mcna.2016.01.006

- 33.** Krynitz B, Edgren G, Lindelof B, Baecklund E, Brattstrom C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1429–1438. PMID: 22886725 <https://doi.org/10.1002/ijc.27765>
- 34.** Acuna SA, Huang JW, Daly C, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Outcomes of solid organ transplant recipients with preexisting malignancies in remission: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2017;101(3):471–481. PMID: 27101077 <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001192>
- 35.** van de Wetering J, Roodnat JJ, Hemke AC, Hoitsma AJ, Weimar W. Patient survival after the diagnosis of cancer in renal transplant recipients: a nested case-control study. *Transplantation*. 2010;90(12):1542–1546. PMID: 21076383 <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181ff1458>
- 36.** Noone AM, Pfeiffer RM, Dorgan JF, Magder LS, Bromberg JS, Lynch CF, et al. Cancer-attributable mortality among solid organ transplant recipients in the United States: 1987 through 2014. *Cancer*. 2019;125(15):2647–2655. PMID: 31034602 <https://doi.org/10.1002/cncr.32136>
- 37.** Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):463–469. PMID:26746479 <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5137>
- 38.** Asch WS, Perazella MA. Cancer and mortality in solid-organ transplantation: preventable or inevitable? *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):839–842. PMID: 27405594 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.009>
- 39.** D'Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, Koch LA, Li J, Pawlish KS, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer*. 2019;125(6):933–942. PMID: 30624768 <https://doi.org/10.1002/cncr.31782>
- 40.** Wise J. Organ transplantation may link to deaths from cancer, study finds. *BMJ*. 2016;352:i83. PMID: 26755734 <https://doi.org/10.1136/bmj.i83>
- 41.** Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59–67. PMID: 17617273 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2)
- 42.** Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007;67(8):1167–1198. PMID: 17521218 <https://doi.org/10.2165/00003495-200767080-00006>
- 43.** Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(3):274–280. PMID: 21467936 <https://doi.org/10.1097/mot.0b013e3283465715>
- 44.** Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Post-transplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*. 2012;94(10):990–998. PMID: 23085553 <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318270bc7b>
- 45.** Tsai HI, Lee CW, Kuo CF, See LC, Liu FC, Chiou MJ, et al. De Novo malignancy in organ transplant recipients in Taiwan: a nationwide cohort population study. *Oncotarget*. 2017;8(22):36685–36695. PMID: 27821818 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13124>
- 46.** Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. Comparison of de novo cancer incidence in Australian liver, heart and lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(1):174–183. PMID: 23094788 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04302.x>
- 47.** Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):a015677. PMID: 23818517 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015677>
- 48.** Liao JB, Fisher CE, Madeleine MM. Gynecologic cancers and solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(5):1266–1277. PMID: 30725527 <https://doi.org/10.1111/ajt.15292>
- 49.** Wielgos AA, Pietrzak B. Human papilloma virus-related premalignant and malignant lesions of the cervix and anogenital tract in immunocompromised women. *Ginekol Pol*. 2020;91(1):32–37. PMID: 32039466 <https://doi.org/10.5603/gp.2020.0008>
- 50.** de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional world-wide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–1056. PMID: 20952254 [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70230-8)
- 51.** Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009;113(4):917–924. PMID: 19305339 <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31819bd6e0>
- 52.** De Vuyst H, Clifford GM, Nascimben MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(7):1626–1636. PMID: 19115209 <https://doi.org/10.1002/ijc.24116>
- 53.** Hinten F, Meeuwis KA, van Rossum MM, de Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(2):161–180. PMID: 22425015 <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.02.008>
- 54.** Adey DB. Women and kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(5):427–432. PMID: 23978549 <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.06.008>
- 55.** Hibberd AD, Trevillian PR, Wlodarczyk JH, Kemp DG, Stein AM, Gillies AH, et al. Effect of immunosuppression for primary renal disease on the risk of cancer in subsequent renal transplantation: a populationbased retrospective cohort study. *Transplantation*. 2013;95(5):122–127. PMID: 23238532 <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182782f59>
- 56.** Koyawala N, Silber JH, Rosenbaum PR, Wang W, Hill AS, Reiter JG, et al. Comparing outcomes between antibody induction therapies in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2188–2200. PMID: 28320767 <https://doi.org/10.1681/asn.2016070768>
- 57.** Wang X, Dong M. Malignancy after lung transplantation: how to manage immunosuppression? *Transplant Proc*. 2020;52(1):315–320. PMID: 31948800 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.09.012>
- 58.** Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015;99(5):1051–1057. PMID:

- 25340595 <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000449>
59. Koff JL, Waller EK. Improving cancer-specific outcomes in solid organ transplant recipients: where to begin? *Cancer*. 2019;125(6):838–842. PMID: 30624770 <https://doi.org/10.1002/cncr.31963>
60. Graham RC, Mella JS, Mangus RS. De novo head and neck cancer after liver transplant with antibody-based immunosuppression induction. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3661–3666. PMID: 30577252 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.06.033>
61. Alberu J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial Mdel C, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2011;92(3):303–310. PMID: 21792049 <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182247ae2>
62. Kao CC, Liu JS, Lin MH, Hsu CY, Chang FC, Lin YC, et al. Impact of mTOR inhibitors on cancer development in kidney transplantation recipients: a population-based study. *Transplant Proc*. 2016;48(3):900–904. PMID: 27234763 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.017>
63. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD006750. PMID: 28730648 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006750.pub2>
64. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2212–2218. PMID: 18785960 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02391.x>
65. Ватазин А.В., Щербакова Е.О., Прокопенко Е.И. Опыт применения эверолимуса у пациентов с ренальным трансплантатом. *Нефрология и диализ*. 2013;15(4):356. Vatazin AV, Shcherbakova EO, Prokopenko EI. Opyt primeneniya everolimusa u bol'nykh s renal'nyim transplantatom. *Nephrology and Dialysis*. 2013;15(4):356. (In Russ.).
66. Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К. Применение эверолимуса после трансплантации печени в реальной клинической практике по данным одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(2):34–40. Gerasimova OA, Granov DA, Zherebtsov FK. Everolimus in clinical practice after liver transplantation: a single-center experience. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(2):34–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-2-34-40>
67. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(1):45–55. PMID: 27547865 <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001447>
68. Hsiao FY, Hsu WW. Epidemiology of post-transplant malignancy in Asian renal transplant recipients: a population-based study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(4):833–838. PMID: 24009082 <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0544-6>
69. Buxeda A, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez María J, Crespo M, Pascual J. Sex differences in cancer risk and outcomes after kidney transplantation. *Transplant Rev. (Orlando)*. 2021;35(3):100625. PMID: 34020178 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100625>
70. Pietrzak B, Mazanowska N, Ekiel AM, Durlik M, Martirosian G, Wielgos M, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus cervical infection in female kidney graft recipients: an observational study. *Virology*. 2012;9:117. PMID: 22709394 <https://doi.org/10.1186/1743-422x-9-117>
71. Ribes J, Esteban L, Cleries R, Galceran J, Marcos-Gragera R, Gispert R, et al. Cancer incidence and mortality projections up to 2020 in Catalonia by means of Bayesian models. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(8):714–724. PMID: 24338506 <https://doi.org/10.1007/s12094-013-1140-z>
72. Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2185–2191. PMID: 18782291 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02385.x>
73. Tanash HA, Ekström M, Wagner P, Piitulainen E. Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in comparison with the general population in Sweden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1663–1669. PMID: 27555756 <https://doi.org/10.2147/copd.s109173>
74. Opelz G, Dohler B. Influence of current and previous smoking on cancer and mortality after kidney transplantation. *Transplantation*. 2016;100(1):227–232. PMID: 26102616 <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000804>
75. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(8):508–520. PMID: 29802400 <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0022-6>
76. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, Lynch CF, Wang CJ, Kasiske BL, et al. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2335–2341. PMID: 24854270 <https://doi.org/10.1681/asn.2013101122>
77. Ma MK, Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Craig JC, Wong G. The risk of cancer in recipients of living-donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation*. 2014;98(12):1286–1293. PMID: 25119131 <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000375>
78. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1):114–121. PMID: 23222892 <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31827743b4>
79. Acuna SA, Sutradhar R, Camacho X, Daly C, Del Giudice ME, Kim SJ, et al. Uptake of cancer screening tests among recipients of solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2434–2443. PMID: 28485086 <https://doi.org/10.1111/ajt.14272>

Информация об авторах

**Анна Васильевна
Бабкина**

доц., канд. мед. наук, врач отделения острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-5342-8268>, BabkinaAV@sklif.mos.ru
50% – анализ литературных источников, написание статьи, оценка полученных материалов

**Могели Шалвович
Хубутия**

акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, KhubutiyaMS@sklif.mos.ru
50% – анализ литературных источников, написание статьи, оценка полученных материалов

Information about the authors

Anna V. Babkina

Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Gynecologist of the Urgent Gynecology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <https://orcid.org/0000-0002-5342-8268>, BabkinaAV@sklif.mos.ru
50%, analysis of literature sources, writing an article, evaluation of the obtained material

Mogeli Sh. Khubutiya

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, KhubutiyaMS@sklif.mos.ru
50%, analysis of literature sources, writing an article, evaluation of the obtained material

Статья поступила в редакцию 28.06.2022;
одобрена после рецензирования 08.08.2022;
принята к публикации 28.09.2022

The article was received on June 28, 2022;
approved after reviewing August 8, 2022;
accepted for publication September 28, 2022