

Злокачественные новообразования кожи у реципиентов ренальных трансплантатов: неизбежна ли отмена иммуносупрессии?

Д.В. Перлин¹, А.О. Шманев¹, А.Д. Перлина², А.В. Терентьев¹, П.А. Куликов¹

¹ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия, 404120 Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1

Контакты: Дмитрий Владиславович Перлин dvperlin@mail.ru

Введение. С постоянным увеличением числа реципиентов ренальных трансплантатов и продолжительности их жизни прогрессивно растет количество осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией. Среди них по мере увеличения ее продолжительности все большую долю занимают онкологические заболевания. Частота встречаемости последних примерно в 100 раз превышает заболеваемость в общей популяции. Существенную часть онкологических заболеваний после пересадки почки составляют новообразования кожи.

Материалы и методы. В клинике Волгоградского областного уронефрологического центра в период с 2010 по 2017 г. под наблюдением находились 4 пациента со злокачественными новообразованиями кожи. У 3 из них в период от 6 мес до 6 лет после трансплантации почки развилась саркома Капоши, у 1 больного диагностирован плоскоклеточный рак кожи через 10 лет после операции.

Результаты. После гистологической верификации в 2 случаях было выполнено иссечение новообразований с последующим снижением дозы иммуносупрессивных препаратов, в 1 случае – полная конверсия иммуносупрессивной терапии. На фоне терапии наблюдалась стабилизация состояния, однако в дальнейшем отмечалось ухудшение функции трансплантата, которое привело к потере функции почки и удалению трансплантатов. Пациенту с базально-клеточным раком кожи было проведено хирургическое лечение с курсом близкофокусной лучевой терапии, однако дальнейшее прогрессирование привело к смерти пациента.

Заключение. Пациенты после пересадки почки представляют собой группу высокого риска развития злокачественных образований кожи и смерти от онкологических заболеваний. Раннее выявление заболевания и полная отмена иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов кальциневрина, несмотря на высокую вероятность потери функции трансплантата, все еще зачастую остаются необходимыми условиями лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи.

Ключевые слова: трансплантация почки, саркома Капоши, плоскоклеточный рак кожи

Для цитирования: Перлин Д.В., Шманев А.О., Перлина А.Д. и др. Злокачественные новообразования кожи у реципиентов ренальных трансплантатов: неизбежна ли отмена иммуносупрессии? Онкоурология 2022;18(1):156–63. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-156-163.

Malignant neoplasms of the skin in recipients after kidney transplant: is the cancellation of immunosuppressive therapy inevitable?

D.V. Perlin¹, A.O. Shmanev¹, A.D. Perlina², A.V. Terentiev¹, P.A. Kulikov¹

¹Volgograd Regional Urology Center; 86 im. Generala Karbysheva St., Volzhskiy 404120, Russia;

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Dmitry Vladislavovich Perlin dvperlin@mail.ru

Background. With a constant increase in the number of renal transplant recipients and an increase in their life expectancy, the number of complications associated with immunosuppressive therapy is progressively increasing. The incidences of oncological diseases are approximately 100 times higher than the incidence in the general population. Skin neoplasms constitute a significant part of oncological diseases after kidney transplantation.

Materials and methods. In our clinic in the period from 2010 to 2017, four patients with malignant neoplasms of the skin were observed. Three of them developed Kaposi's sarcoma in the period from 6 months to 6 years after kidney transplantation, one was diagnosed with squamous cell skin cancer 10 years after the operation.

Results. After histological verification, excision of neoplasms was performed in two cases, followed by a decrease in the dosage of immunosuppressive drugs; in one case, a complete conversion of immunosuppressive therapy was performed. During therapy, stabilization of the condition was noted, however, further deterioration in the function of the graft was noted, which led to the loss of kidney function and removal of the grafts. A patient with basal cell skin cancer underwent surgical treatment with a course X-ray radiation, but further progression led to the death of the patient.

Conclusion. Kidney transplant patients are at high risk of developing skin malignancies and death from cancer. Early detection of the disease and complete withdrawal of immunosuppressive drugs – calcineurin inhibitors, despite the high probability of loss of graft function are still often remain necessary conditions for the treatment of patients with skin malignant neoplasms.

Key words: kidney transplantation, Kaposi's sarcoma, squamous cell carcinoma

For citation: Perlin D.V., Shmanev A.O., Perlina A.D. et al. Malignant neoplasms of the skin in recipients after kidney transplant: is the cancellation of immunosuppressive therapy inevitable? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):156–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-156-163.

Введение

С постоянным увеличением числа реципиентов ренальных трансплантатов и продолжительности их жизни прогрессивно растет количество осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией. Среди них по мере увеличения ее продолжительности все большую долю занимают онкологические заболевания. Частота встречаемости последних примерно в 100 раз превышает заболеваемость в общей популяции [1, 2].

Существенную часть онкологических заболеваний после пересадки почки составляют новообразования кожи [3, 4].

Мы приводим собственные наблюдения злокачественных заболеваний кожи у пациентов после пересадки почки.

Материалы и методы

В клинике Волгоградского областного уронефрологического центра в период с 2010 по 2017 г. под наблюдением находились 4 пациента со злокачественными

новообразованиями кожи. У 3 из них в период от 6 мес до 6 лет после трансплантации почки развилась саркома Капоши, у 1 больного был диагностирован плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) через 10 лет после операции. Общие данные пациентов приведены в таблице.

У всех 3 пациентов с саркомой Капоши опухоли были локализованы на нижних конечностях, у 1 больного новообразования были также на лице (рис. 1). ПКРК первоначально был обнаружен в левой височной области головы.

Всем 4 пациентам трансплантация почки была выполнена от трупного донора. Функция трансплантата у 3 из 4 реципиентов была немедленная, у 1 пациента (с развившейся впоследствии саркомой Капоши) — отсроченная с началом восстановления диуреза на 8-е сутки.

Из 3 пациентов с саркомой Капоши 2 больных с момента операции получали базовую иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус, микофенолаты и метилпреднизолон, 1 пациент — циклоспорин,

Характеристика пациентов

Characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 (рак кожи) Patient 4 (skin cancer)
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male
Возраст, лет Age, years	45	52	58	42
Донор Donor	Трупный Cadaver	Трупный Cadaver	Трупный Cadaver	Трупный Cadaver
Тип заместительной терапии Renal replacement therapy	Додиализная трансплантация Predialysis transplantation	Гемодиализ Hemodialysis	Перитонеальный диализ Peritoneal dialysis	Гемодиализ Hemodialysis

Характеристика Characteristic	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 (рак кожи) Patient 4 (skin cancer)
Продолжительность почечно-заместительной терапии до трансплантации почки, лет Duration of renal replacement therapy before kidney transplantation, years	—	2	1	6
Функция трансплантата Graft function	Отсроченная Delayed	Немедленная Immediate	Немедленная Immediate	Немедленная Immediate
Период от трансплантации почки до выявления новообразования Time between kidney transplantation and detection of the tumor	5 мес 5 months	6 лет 6 years	1 год 1 year	10 лет 10 years
Гистологический тип опухоли Histological tumor type	Саркома Капоши Kaposi's sarcoma	Саркома Капоши Kaposi's sarcoma	Саркома Капоши Kaposi's sarcoma	Плоскоклеточный рак кожи Squamous cell skin cancer
Исход Outcome	Трансплантат-эктомия Пациент жив Transplantectomy The patient is alive	Трансплантат-эктомия Пациент жив Transplantectomy The patient is alive	Трансплантат-эктомия Пациент жив Transplantectomy The patient is alive	Летальный исход от прогрессирования заболевания The patient died due to disease progression



Рис. 1. Саркома Капоши до конверсии терапии
Fig. 1. Kaposi's sarcoma before conversion of therapy

микофенолаты и метилпреднизолон. В ближайшем послеоперационном периоде 1 пациенту дополнительно проведен 7-дневный курс терапии препаратом антифолатных антител (ATG) в связи с отсроченной функцией трансплантата. Пациент с ПКРК получал терапию такролимусом, мофетила микофенолатом и метилпреднизолоном.

Результаты

Период с момента трансплантации почки до появления новообразований у пациентов с саркомой Капоши составил от 5 мес до 6 лет. Во всех 3 случаях

первым этапом выполняли биопсию новообразований. После гистологической верификации в 2 случаях было проведено иссечение новообразований с последующим снижением дозы иммуносупрессивных препаратов, в 1 случае — полная конверсия с такролимуса на эверолимус в стартовой дозе 3,5 мг/сут с достижением целевой концентрации препарата 4–8 нг/мл. После проведенной конверсии наблюдалась стабилизация состояния с последующим регрессом образований в течение последующих 17 мес (рис. 2). На фоне снижения концентрации иммуносупрессивного препарата



Рис. 2. Частичный регресс кожных элементов через 1 мес после конверсии терапии
Fig. 2. Partial regression of skin elements 1 month after conversion of therapy



Рис. 3. Полный регресс кожных элементов
Fig. 3. Complete response

отмечены протеинурия до 2,4 г/сут и рост уровня креатинина крови до 260 мкмоль/л, потребовавшие увеличить дозу метилпреднизолона до 10 мг/сут. В течение последующих 3 мес вновь были зафиксированы прогрессивный рост новообразований и появление новых очагов, что явилось причиной прекращения иммуносупрессивной терапии, приведшей к потере функции почки и удалению трансплантата. Через 2 мес отмечен полный регресс образований (рис. 3). У остальных 2 пациентов с саркомой Капоши, несмотря на снижение дозы такролимуса до 1 мг/сут (пациент 2) и циклоспорина до 50 мг/сут (пациент 3), кожные изменения быстро прогрессировали. В обоих случаях также вынужденно была отменена иммуносупрессивная терапия, что привело к быстрой потере функции трансплантата и его удалению (рис. 4).

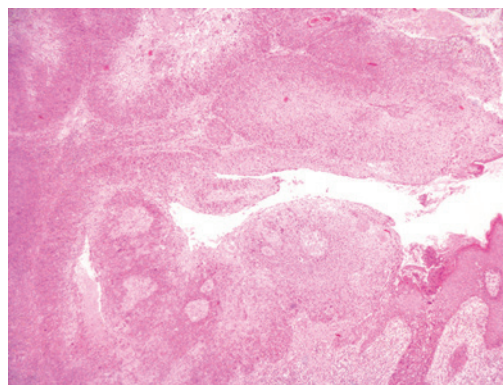


Рис. 5. Плоскоклеточный рак с участками низкой дифференцировки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)
Fig. 5. Squamous cell carcinoma with areas of low differentiation (hematoxylin and eosin stain, $\times 100$)

У пациента 4 новообразование кожи в височной области было обнаружено через 10 лет после трансплантации. Опухоль была иссечена, гистологически верифицирован базально-клеточный рак кожи, однако стекла и блоки не сохранились. Через 2 года был отмечен локальный рецидив образования, кроме того, выявлены новые очаги на коже лобной области и передней части грудной клетки. Все образования были широко иссечены с основанием, при гистологическом исследовании верифицирован ПКРК (рис. 5), дополнительно проведен курс близкофокусной лучевой терапии в дозе 80 Гр. Функция трансплантата на протяжении всего периода наблюдения оставалась стабильной. В связи с категорическим отказом пациента от прекращения иммуносупрессии схема терапии была конвертирована в двухкомпонентную (такролимус + метилпреднизолон).

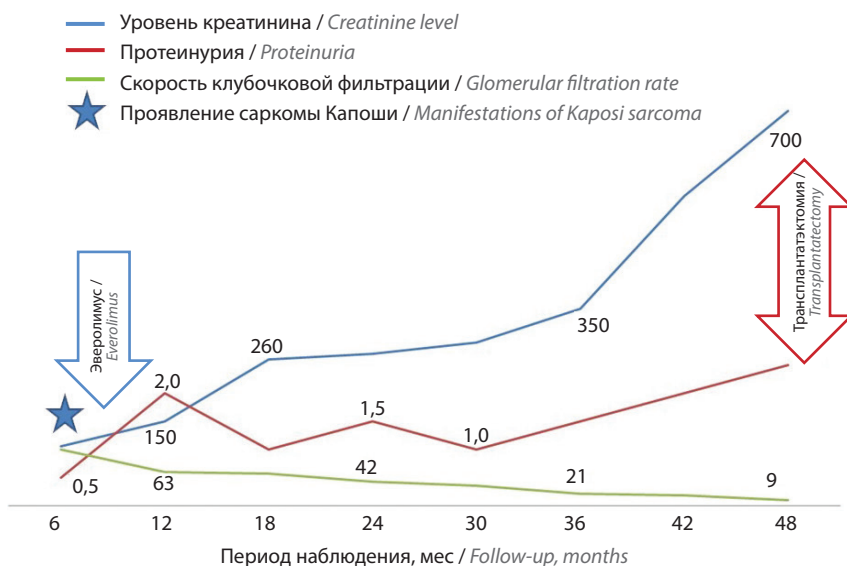


Рис. 4. Схема коррекции иммуносупрессивной терапии
Fig. 4. Immunosuppressive therapy correction scheme

Тем не менее еще через 6 мес вновь было зарегистрировано прогрессирование заболевания в мягкие ткани теменной области с поражением костей черепа (рис. 6). Несмотря на проводимую терапию, дальнейшее прогрессирование привело к смерти пациента через 3 года после диагностирования онкологического заболевания.

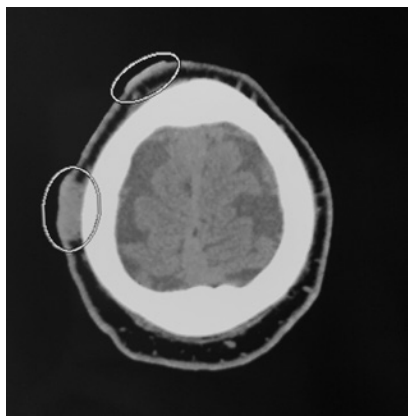


Рис. 6. Компьютерная томограмма костей черепа. Прогрессирование процесса в мягкие ткани теменной области с деструкцией костей черепа

Fig. 6. CT bones of skull. Progression of the process into the soft tissues of the parietal region with destruction skull bones

Обсуждение

Саркома Капоши — заболевание, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8-го типа и характеризующееся множественными кожными и внекожными новообразованиями эндотелиальной природы. Частота распространения классической формы саркомы Капоши значительно варьирует в различных географических областях от 0,14 на 1 млн населения (мужчин и женщин) до 10,5 на 1 млн мужчин и 2,7 на 1 млн женщин. Большую роль в развитии саркомы Капоши после пересадки почки, возможно, играет активация репликации вируса герпеса человека 8-го типа в крови, сопровождающаяся диссеминацией и поражением лимфатических эндотелиальных клеток. Последние превращаются в веретенообразные клетки, которые считаются предшественниками заболевания [5]. Некоторые веретенообразные клетки, вступая в фазу пролиферации, экспрессируют онкопротеины, которые стимулируют секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), одновременно повышая экспрессию рецепторов VEGF на эндотелиальных клетках. Таким образом, возникает порочный круг, играющий ключевую роль в развитии конечной пролиферативной фазы опухоли. Ингибиторы кальциневрина способствуют нарушению регуляции экспрессии рецепторов VEGF, тем самым стимулируя ангиогенез и повышая инвазивность опухолевых клеток за счет механизмов,

зависимых от факторов опухолевого роста (трансформирующего фактора роста β) [6]. Это определенным образом подтверждается полной регрессией саркомы Капоши у некоторых пациентов после отмены всей иммуносупрессивной терапии. Однако такая тактика почти неизбежно приводит к развитию острого отторжения и потере трансплантата.

В отличие от ингибиторов кальциневрина, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) блокируют индуцируемую факторами роста пролиферацию гемопоэтических и негемопоэтических клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов и бронхов. Их антипролиферативный эффект не ограничен иммунной системой [7, 8]. Связывая mTOR, ингибиторы mTOR подавляют активацию киназы p70S6, что приводит к остановке клеточного цикла между фазами G и S. В частности, антиангиогенная активность эверолимуса связана в большей степени со снижением продукции VEGF. Таким образом, эверолимус угнетает рост некоторых васкуляризированных опухолей.

Назначение mTOR-ингибиторов в сочетании с редукцией базовой иммуносупрессивной терапии уже применялось с большим или меньшим успехом при лечении саркомы Капоши у пациентов после трансплантации почки [5, 6]. Однако их эффективность в подобных случаях пока не является доказанной [9].

Начало деградации кожных элементов саркомы некоторые исследователи отмечали в среднем через 3–4 мес [6, 7]. В нашем наблюдении прекращение появления новых кожных элементов и деградация старых отмечены через 1 мес после конверсии на эверолимус. В отличие от G. Stallone с соавт. [6], нам не удалось добиться полного исчезновения всех кожных проявлений саркомы Капоши, однако мы получили стойкую ремиссию заболевания в течение более 17 мес последующего наблюдения при продолжающейся постепенной регрессии новообразований. Ранее в ряде случаев мы наблюдали полную регрессию всех элементов саркомы после отмены иммуносупрессии, которая сопровождалась в конечном итоге потерей трансплантата [10]. Поэтому в данном случае сложно определить, является ли достигнутая стойкая ремиссия результатом прямого воздействия эверолимуса или же следствием отмены такролимуса, а возможно, сочетанием этих факторов.

Результатами некоторых исследований было показано достоверное увеличение протеинурии после перевода пациентов на терапию mTOR-ингибиторами как с циклоспорином, так и с азатиоприном. Потому это явление не может быть объяснено только гемодинамическим эффектом отмены ингибиторов кальциневрина [11]. Значительное увеличение протеинурии до 2,4 г/сут у описанного нами пациента отмечено через 3 нед после отмены такролимуса и назначения эверолимуса. По некоторым данным, это явление носит обратимый характер после возвращения применения

препаратов кальциневрина [11]. Мы не сочли возможным вновь перейти на такролимус в связи большим риском прогрессии саркомы. Тем не менее уровень протеинурии удалось стабилизировать и даже снизить до 0,4–0,5 г/сут увеличением пероральной дозы метилпреднизолона до 10 мг/сут.

Главный риск уменьшения иммуносупрессии заключается в опасности развития острого и хронического отторжения. Несмотря на довольно быстрое увеличение протеинурии, у нашего пациента уровень креатинина плазмы не повышался в течение всего периода наблюдения после полной отмены такролимуса.

Базально-клеточный рак и ПКРК объединены в группу немеланомных опухолей кожи и происходят из эпителиальных клеток. Источником развития базально-клеточного рака кожи являются клетки базального слоя эпителия, источником ПКРК — кератиноциты кожи. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм немеланомных опухолей кожи следует считать воздействие ультрафиолетового излучения. Во многих случаях немеланомные опухоли кожи развиваются на фоне предсуществующих предопухолевых новообразований (например, актинического кератоза или кератоакантомы).

В 2014 г. в России под наблюдением находились 393536 больных с немеланомными опухолями кожи (269,3 случая на 100 тыс. населения). Прирост заболеваемости составил 2,6 % у мужчин (9-е место по величине прироста) и 10,6 % у женщин (7-е место по величине прироста). Средний возраст заболевших составил 68,7 года. Доля больных с I и II стадиями на момент выявления заболевания достигла 96,6 % [12].

Около половины всех злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации — злокачественные образования кожи [3, 4]. Наиболее важными факторами риска развития злокачественных новообразований кожи у пациентов после трансплантации органов являются количество солнечного света и возраст на момент трансплантации. В значительной мере заболеваемость зависит от продолжительности пребывания на солнце. В регионах с ограниченным воздействием солнца, таких как Нидерланды, риск опухоли кожи составляет 10 % через 10 лет после трансплантации и 40 % через 20 лет [13]. В регионах с высокой степенью воздействия солнца, таких как Австралия, заболеваемость составляет 45 % через 11 лет после трансплантации и 70 % через 20 лет [14].

Базально-клеточная карцинома встречается намного чаще, чем ПКРК. Тем не менее частота ПКРК у реципиентов трансплантата в 40–250 раз выше, чем в общей популяции, тогда как частота базально-клеточной карциномы в 10 раз выше у пациентов после трансплантации [15, 16]. Это приводит к изменению

соотношения базально-клеточной карциномы/ПКРК. Нормальная популяция имеет соотношение 5:1, тогда как у пациентов с трансплантатами среднее соотношение составляет от 1:1,8 до 1:2,3 (диапазон от 1:1,2 до 1:15) [1, 2, 16].

Степень солнечного повреждения в возрасте до 20 лет влияет на частоту ПКРК [17]. По сравнению с населением в целом у пациентов с трансплантатами, подвергающихся высокому воздействию солнечного света, наблюдается 21-кратное увеличение риска рака кожи по сравнению с 4–7-кратным увеличением у пациентов с ограниченным солнечным воздействием [1, 16]. Солнечное повреждение в возрасте до 30 лет является основным фактором риска ПКРК после трансплантации [15], также риск выше у тех, у кого трансплантация была после 35 лет [18]. Другие независимые факторы риска — количество кератотических поражений кожи, таких как вирусные бородавки и актинические кератозы [15], сахарный диабет [19], мужской пол и работа на открытом воздухе [20–22].

У пациентов с трансплантатами ПКРК гораздо более агрессивен, часто рецидивирует и приводит к летальному исходу [23, 24]. Развитие метастазов в лимфатических узлах при злокачественных новообразованиях кожи встречается у 5,8 % пациентов, при этом у 75 % больных причиной метастазирования являлся ПКРК [16].

Среди 5,1 % пациентов после трансплантации, которые умирали от рака кожи, у 60 % был ПКРК и у 33 % меланома [16], что представляет собой 10-кратное увеличение смертности от ПКРК [25]. Это резко контрастирует с уровнем смертности от рака кожи среди населения в целом, где меланома является наиболее частой причиной смерти.

Исследователи выявили, что количество случаев рака увеличивалось в зависимости от продолжительности иммуносупрессии и составляло 20,7 % через 5 лет, 37,35 % через 10 лет и 53,08 % через 15 лет после трансплантации [26].

Исход заболевания напрямую зависит от своевременности его выявления. Поэтому осмотр дерматолога должен быть включен в перечень обязательных обследований всех пациентов после пересадки почки. При этом частота осмотров, по-видимому, не должна уменьшаться с увеличением срока после трансплантации.

Заключение

Пациенты после пересадки почки представляют собой группу высокого риска развития злокачественных образований кожи и смерти от онкологических заболеваний. Раннее выявление заболевания и полная отмена иммуносупрессивных препаратов — ингибиторов кальциневрина, несмотря на высокую вероятность потери функции трансплантата, все еще зачастую остаются необходимыми условиями лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1994;99–109.
- Gupta A.K., Cardella C.J., Haberman H.F. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986;122(11):1288–93. DOI: 10.1001/archderm.1986.01660230080015.
- Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996;28(2):876–78.
- London N.J., Farmery S.M., Will E.J. et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995;346(8972):403–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92780-8.
- Montaner S., Sodhi A., Molinolo A. et al. Endothelial infection with KSHV genes *in vivo* reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell* 2003;3(1):23–36. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00237-4.
- Stallone G., Schena A., Infante B. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352(13):1317–23. DOI: 10.1056/NEJMoa042831.
- Campistol J.M., Gutierrez-Dalmau A., Torregrosa J.V. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004;77(5):760–2. DOI: 10.1097/01.tp.0000115344.18025.0b.
- Peters T., Traboulsi D., Tibbles L.A., Mydlarski P.R. Sirolimus: a therapeutic advance for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett* 2014;19(4):1–4.
- Descoudres B., Giannini O., Graf T. et al. No effect of sirolimus for Kaposi sarcoma in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2006;81(10):1472–4. DOI: 10.1097/01.tp.0000203322.99037.d2.
- Александров И.В., Молочков В.А., Перлина А.Д. и др. Применение эверолимуса при лечении саркомы Капоши после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2015;17(2):60–3. [Alexandrov I., Molochkov V., Perlina A. et al. Everolimus for Kaposi's sarcoma treatment after kidney transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs 2015;17(2):60–3. (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-60-63.
- Van den Akker J.M., Wetzels J.F., Hoitsma A.J. Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2006;70(7):1355–7. DOI: 10.1038/sj.ki.5001792.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
- Hartevelt M.M., Bavinck J.N., Kootte A.M. et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in Netherlands. *Transplantation* 1990;49(3):506–9. DOI: 10.1097/00007890-199003000-00006.
- Sheil A.G., Disney A.P., Mathew T.G. et al. Malignancy following renal transplantation. *Transplant Proc* 1992;24(5):1946–7.
- Bavinck J.N., De Boer A., Vermeer B.J. et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993;129(3):242–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11841.x.
- Penn I. Skin disorders in organ transplant recipients. External anogenital lesions. *Arch Dermatol* 1997;133(2):221–3.
- Marks R., Jolley D., Lectsas S., Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust* 1990;152(2):62–6. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb124456.x.
- Dyall-Smith D., Ross J.B. Cutaneous malignancies in renal transplant recipients from Nova Scotia, Canada. *Australas J Dermatol* 1995;36(2):79–82. DOI: 10.1111/j.1440-0960.1995.tb00937.x.
- Gruber S.A., Gillingham K., Sothorn R.B. et al. *De novo* cancer in cyclosporine-treated and non-cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1994;8(4):388–95.
- Liddington M., Richardson A.J., Higgins R.M. et al. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1989;76(10):1002–5. DOI: 10.1002/bjs.1800761005.
- Euvrard S., Kanitakis J., Pouteil-Noble C. et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(2 Pt 1):222–9. DOI: 10.1016/0190-9622(95)90239-2.
- Naldi L., Fortina A.B., Lovati S. et al. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;70(10):1479–84. DOI: 10.1097/00007890-200011270-00015.
- Ramsay H.M., Fryer A.A., Reece S. et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):167–76. DOI: 10.1053/ajkd.2000.8290.
- Barrett W.L., First M.R., Aron B.S., Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72(7):2186–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2186::aid-cncr2820720720>3.0.co;2-2.
- Euvrard S., Chardonnet Y., Pouteil-Noble C. et al. Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72(7):2198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2198::aid-cncr2820720722>3.0.co;2-q.
- Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P. et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154(3):498–504. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.07021.x.

Вклад авторов

Д.В. Перлин: разработка дизайна статьи;

А.О. Шманев, А.Д. Перлина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Терентьев, П.А. Куликов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа.

Authors' contributions

D.V. Perlin: research design of article;

A.O. Shmanev, A.D. Perlina: obtaining data for analysis, analysis of the data, article writing;

A.V. Terentiev, P.A. Kulikov: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Перлин / D.V. Perlin: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

А.О. Шманев / A.O. Shmanev: <https://orcid.org/0000-0002-8807-8819>

А.Д. Перлина / A.D. Perlina: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>

А.В. Терентьев / A.V. Terentiev: <https://orcid.org/0000-0003-4711-9837>

П.А. Куликов / P.A. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» 15.07.2021.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the biomedical ethics committee of Volgograd Regional Uronephrology Center on 15.07.2021.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 07.08.2021. **Принята к публикации:** 13.10.2021.

Article submitted: 07.08.2021. **Accepted for publication:** 13.10.2021.