

Хашиева Раяна Мовлиевна
г. Магас, Р. Ингушетия, Россия, ИнзГУ, 4 курс

Ахриева Динара Умаровна
Р. Ингушетия, Россия, ИнзГУ, 4 курс

Киева Раяна Магомедовна
г. Магас, Р. Ингушетия, Россия, ИнзГУ, 4 курс

Куркиева Айна Гиланиевана
г. Магас, Р. Ингушетия, Россия, ИнзГУ, 4 курс

Добри Лина Маговна
Р. Ингушетия, Россия, ИнзГУ, 4 курс

Кодзоева Тамара Ильясовна
кандидат медицинских наук, доцент

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ

***Аннотация:** Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – распространенный и опасный тип рака печени, чья частота растет из-за увеличения случаев вирусного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени. Хотя противоопухолевая терапия является важной в лечении ГЦК, она может вызвать гепатотоксичность, усложняющую лечение и понижающую прогнозы выживания. В статье описываются механизмы, диагностика и управление гепатотоксичностью у пациентов с ГЦК.*

***Ключевые слова:** Гепатотоксичность, печень, рак, гепатоцеллюлярная карцинома, химиотерапия, противоопухолевые препараты*

HEPATOTOXICITY OF ANTITUMOR DRUGS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

***Annotation.** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common and dangerous type of liver cancer, whose frequency is increasing due to an increase in cases of viral hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease. Although antitumor therapy is important in the treatment of HCC, it can cause hepatotoxicity, complicating treatment and lowering survival forecasts. The article describes the mechanisms, diagnosis and management of hepatotoxicity in patients with HCC.*

***Keywords:** Hepatotoxicity, liver, cancer, hepatocellular carcinoma, chemotherapy, anticancer drugs*

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — это рак печени, исходящий из гепатоцитов. Его развитие часто связано с предшествующими патологиями, такими как цирроз, который может быть следствием вирусных инфекций (гепатитов В и С), злоупотребления алкоголем или неалкогольной жировой болезни печени. Гепатотоксичность, возникающая из-за лечебных препаратов, добавляет сложностей в терапию ГЦК, потому что существует опасность усугубления заболевания печени. В лечении ГЦК врачи выбирают препараты, максимизирующие терапевтический эффект и минимизирующие побочные воздействия, в том числе гепатотоксичные, делая акцент на средствах с низким уровнем токсичности для печени.

Цель настоящего исследования состоит в том, чтобы проанализировать доступную научную литературу о частоте возникновения гепатотоксических реакций, связанных с применением химиотерапевтических препаратов в онкологической практике при заболеваниях печени.

Материалы и методы: В рамках данной работы был выполнен аналитический обзор научных публикаций, доступных в международной базе медицинских данных PubMed (MEDLINE), а также на платформе Cyberleninka.

Препараты и частота гепатотоксичности противоопухолевых средств у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) представлены ниже в виде

ориентировочного перечня с указанием процентного соотношения вероятности гепатотоксических реакций:

Препараты	Частота гепатотоксичности
Сорафениб	8-12 %
Регорафениб	10 %
Ленватиниб	4-6 %
Кабозантиниб	7 %
Ниволумаб	15-20 %
Пембролизумаб	10-15 %
Ателизумаб	15-20 %
Бевацизумаб	10-15 %

Таблица 1. Препараты и частота их гепатотоксических эффектов при лечении гепатоцеллюлярной карциномы (Гепатотоксические реакции у пациентов, страдающих гепатоцеллюлярным карциномой, были проанализированы и документированы в исследовании, опубликованном в журнале "Cancers" в 2021 году, том 13, статья 5665. Подробная информация и результаты исследования доступны по следующей цифровой идентификации объекта DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13225665>.)

Новейшие цитостатические средства и улучшенные методы химиотерапии значительно прогрессировали в лечении рака, но сопряжены с побочными эффектами, такими как гепатотоксичность. Этот эффект важен, так как он может пройти незамеченным из-за отсутствия симптомов, кроме легкого повышения трансаминаз, и требует детального медицинского анализа. Проявление гепатотоксичности варьируется широко (от 14,3% до 100%) среди химиотерапевтических препаратов. Токсичное воздействие на печень часто вызвано прооксидантными свойствами лекарств, индуцирующих свободнорадикальные реакции, повреждающие клетки печени, и приводящих к генерации активных форм кислорода и воспалительных цитокинов, вызывающих печеночную недостаточность и снижающих способность печени к очищению, с сохранением высоких уровней лекарственных веществ в крови.

Исследование В.Т. Ивашкина показывает, что около 10% побочных эффектов от лекарств вызывают гепатотоксичность, а у 2,7% пациентов в России лечение в стационаре приводит к поражению печени. С 2007 года

сорафениб является основным средством борьбы с ГЦК в промежуточных и прогрессирующих стадиях. [7] Также значимы ингибиторы PD-1 — ниволумаб и пембролизумаб, и хотя исследования III фазы не доказали улучшения общей выживаемости при использовании только ICI, их комбинация с агентами, блокирующими ангиогенез, показывает обнадеживающие перспективы. В частности, атезолизумаб в сочетании с бевацизумабом превзошел сорафениб, получив одобрение регулирующих органов. [8]

Побочные эффекты на иммунную систему, включая увеличение уровня печеночных ферментов без снижения функции печени, возникают от противоопухолевых средств и индивидуальной реакции пациента. Исследования ингибиторов контрольных точек (ICI) при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) часто фиксируют такое повышение, как показано в исследовании KEYNOTE-224, где 16% пациентов, леченных ниволумабом и ипилимумабом, и 13%, леченных пембролизумабом, имели повышенный уровень ферментов. [3, 4] Это явление встречается чаще при ГЦК, по сравнению с другими видами рака. По рекомендациям, при повышении уровня печеночных ферментов или билирубина следует прекратить прием ICI и провести мониторинг печени, возможно с назначением кортикостероидов. Тем не менее, факторы, провоцирующие эти иммунные побочные эффекты, и особенно связанный с ними гепатит, остаются слабо изученными, особенно в контексте влияния ухудшения состояния пациента на риск возникновения побочных эффектов. Большинство исследований фокусируются на раке, не поражающем первоначально печень, минуя пациентов с метастазами в печени [7].

Для определения факторов риска развития гепатита при иммунотерапии у пациентов с ГЦК проведены клинический и биомаркерный анализы. Изучались также последствия прекращения лечения из-за ухудшения здоровья. Пациенты с продвинутой или неоперабельной ГЦК, леченные антителами к PD-1/PD-L1 с 2015 по 2018 год, участвовали в клинических исследованиях с оценкой по RECIST и ECOG. Исследование, одобренное IRB,

проводилось согласно Хельсинкской декларации, с учетом письменного согласия участников или освобождения от получения согласия в определённых случаях. В Барселонской клинике у пациентов была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома стадии В или С, некоторые из которых также принимали CTLA-4 ингибиторы. Анализировались электронные медицинские записи, включающие демографические данные, историю болезни, предыдущие терапии, иммунные реакции, использование кортикостероидов и даты прекращения лечения или последнего наблюдения. Пациенты с HBV-инфекцией проходили противовирусное лечение перед участием в исследовании.

Литературный обзор указывает на необходимость соответствия уровней АСТ и АЛТ у мужчин и женщин определенным стандартам, приводя нормы для общего билирубина, Alk P и GGT, контролируемые перед каждым циклом иммунотерапии. Иммунный гепатит классифицировали по градации тяжести STCAE версии 4.03, где 3-5 степени отражают высокую тяжесть, а 1 и 2 — низкую. Увеличение печеночных ферментов более чем в пять раз от нормы указывало на гепатит минимум 3 степени, как и трехкратное увеличение общего билирубина. Для диагностики гепатита 3 степени или выше требовалось трехкратное превышение исходных уровней АСТ и АЛТ или пятикратное относительно нормы. При подтверждении гепатита второй степени и выше, применяли преднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки при симптомах, длительностью более 3-5 дней, с возобновлением лечения после улучшения до 1 степени NIRAЕ. Прогрессирующая опухоль или тромбоз портальной вены исключали рентгенологическими методами для верификации иммунного гепатита.

Исследование причин медикаментозного повреждения печени использовало DILIN классификацию и 5-балльную оценочную шкалу. Цели были: 1) оценить частоту иммуно-ассоциированного гепатита у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек (либо в монотерапии, либо в комбинации с другими препаратами); 2) исследовать связь между гепатитом и временем до прекращения терапии, где TTF измерялось от начала

до прогрессирования болезни, токсической отмены лечения или смерти; 3) определить клинические и морфопатологические факторы, ассоциированные с тяжелым иммуно-ассоциированным гепатитом. Пациентские данные анализировались описательно, применялись критерий χ^2 или тест Фишера для категориальных и критерий Уилкоксона для непрерывных переменных. Выживаемость анализировалась методом Каплана–Мейера, с $p < 0.05$ для статистической значимости, использовалось программное обеспечение SAS 9.4. [15; 16]

В исследовании анализировались начальные данные 58 пациентов с прогрессирующей ГЦК и нормальной функцией печени, проходивших с 2015 по 2018 год иммунотерапию моноклональными антителами против PD-1/PD-L1, иногда в комбинации с CTLA-4 антителами или целевыми препаратами. Средний возраст пациентов составлял 71 год, 69% из них мужчины; 53% перенесли локорегиональные, 38% - хирургические процедуры. Гепатит С и В был у 36% и 9% пациентов соответственно, 55% имели не вирусную этиологию, 98% относились к классу A Child–Pugh. Средний билирубин – 0,7 мг/дЛ, ALT – 37 МЕ/л, AST – 40 МЕ/л, повышенные ALT и AST имели 29,3% и 39,6% пациентов; медианный INR – 1,11, большинство находились на первой степени шкалы Albi. Средний период от диагноза до лечения ICIs – 615 дней; 33% на первой, 57% на второй, 10% на третьей линии лечения. 34% получали монотерапию антителами, 26% – с CTLA-4, 9% – комбинация с CTLA-4 и целевыми препаратами, 31% – PD-1/PD-L1 с целевыми агентами.

Примерно через 0.9 месяца после начала лечения 15.5% пациентов развили тяжелый иммунный гепатит (≥ 3 степени). Из них четверо лечились только ингибиторами иммунных контрольных точек, в то время как пятеро использовали их в комбинации с целевыми препаратами. Несмотря на ухудшение печеночных ферментов, критического возрастания билирубина не происходило, хотя два человека показали рост активности щелочной фосфатазы. Лечение было возобновлено для шести пациентов после улучшения гепатита до 1-й степени без дальнейших рецидивов и средний

перерыв составил 28 дней. У двух пациентов отмечен спад активности печеночных ферментов за 2 недели до 1.5 месяцев после прекращения лечения; у другого - увеличение вплоть до пяти месяцев. Биопсия выявила признаки умеренного хронического гепатита. Тяжелый иммунный гепатит стал главной причиной отказа от лечения; также наблюдались проблемы со щитовидной железой, сыпи и сепсис. Высокоградусный гепатит чаще встречался у пациентов с инфекционным генезом ГЦК. Высокий изначальный уровень АЛТ ассоциировался с тяжелым гепатитом, но другие клинические и демографические факторы не показали связи с возникновением тяжелого иммунного гепатита. [11]

В течение среднего срока в 12 месяцев, зафиксированы данные о прекращении лечения в 39 наблюдениях, обусловленных следующим образом: в 15% случаев (6 пациентов) это было вызвано побочными эффектами, в то время как 82.5% случаев (33 пациента) были связаны либо с наступлением печеночной недостаточности, либо с прогрессированием основного заболевания. Статистическая анализ показал отсутствие значимых различий в длительности времени до отказа от терапии (Time to Treatment Failure, TTF) для пациентов с гепатитом высокой степени (≥ 3 степень) по сравнению с теми, кто имел гепатит более низкой степени, с медианным показателем TTF соответственно в 3,25 и 3,91 месяца ($p = 0,81$). [7]

Однако продолжительность периода до отказа от терапии оказалась значительно короче у пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов (в среднем 2,3 месяца), по сравнению с теми, у кого развилась печёночная недостаточность или кто столкнулся с прогрессированием болезни (среднее значение 3,4 месяца; $p = 0,034$). Это указывает на то, что побочные эффекты медикаментозного лечения способствуют более быстрому прекращению терапии по сравнению с обострением самой болезни.

В рамках нашего исследования был проведен ретроспективный анализ данных 58 пациентов с гепатоцеллюлярным карциномой (ГЦК), проходивших

иммунотерапию с использованием антител к PD-1/PD-L1, применяемых как в монотерапии, так и в сочетании с антителами против CTLA-4 и/или различными целевыми агентами. Основываясь на наблюдениях, было установлено, что оценка клинической значимости высокодифференцированных иммунно-опосредованных побочных эффектов (HRAE) представляет сложность в случаях продвинутого ГЦК на фоне цирроза печени. Несмотря на это, был зафиксирован позитивный момент: шесть из девяти пациентов, перенесших гепатит, смогли возобновить лечение без последующих рецидивов, что ставит под сомнение данные предыдущих исследований о вероятности повторения гепатитов после реинициации терапии антителами против PD-1. [9]

Также было выделено, что пациенты, прерывавшие лечение из-за HRAE, имели более короткий период полувыведения лекарственного средства по сравнению с пациентами, столкнувшимися с печеночной недостаточностью или продвижением заболевания. Эта разница могла быть обусловлена сроками проявления некоторых побочных реакций. Однако это находится в соответствии с данными, указывающими на отсутствие негативного влияния нежелательных реакций на долгосрочные онкологические исходы, такие как выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. [3]

Касательно гепатитов, центральное место занимает повреждение гепатоцеллюлярной системы, однако случаи холестатического поражения печени также были отмечены в контексте лечения ICIs, что мы подтвердили, выявив пациентов с увеличением уровней щелочной фосфатазы. Что касается вирусной нагрузки, большинство пациентов с тяжелым гепатитом демонстрировали вирусологическую ремиссию, что подтверждается невозможностью обнаружения исходного RNA HCV и DNA HBV после начальной противовирусной терапии.

Ранее кондуцированные исследования не выявили доказательств реактивации вирусов HBV/HCV в контексте терапии ICI. Наш опыт также подтверждает этот тезис, что отсутствуют случаи реактивации вируса при

лечении ГЦК. Кроме того, был отмечен более высокий риск развития тяжелого гепатита у пациентов с вирусной инфекционной этиологией по сравнению с неинфекционной, что согласуется с данными ранее опубликованных исследований и подчеркивает потребность в индивидуализированном подходе к пациентам с различной этиологией заболевания. [10]

Врачи ведут дискуссии о терапии антителами против PD-1 и возможной большей гепатотоксичности по сравнению с антителами PD-L1. Из-за небольшого числа изученных пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, выводы о безопасности такого лечения являются сомнительными. Неопределенно, как комбинированное использование таргетных и иммунных терапий влияет на развитие гепатита. Практика прекращения ICIs и назначения стероидов при гепатитах степени выше второй под вопросом, так как большинство пациентов успешно продолжали лечение ICIs без стероидов после улучшения функции печени. Кроме того, молекулярное типирование может указывать на различный риск иммунного гепатита, с увеличением тяжести при лимфоцитном дефиците, что может быть связано с реакцией Т-клеток.

В заключении, наши результаты указывают, что повышенный уровень АЛТ не обязательно требует прекращения иммунотерапии. Предлагается пересмотреть критерии СТСАЕ с целью более точного отображения клинических воздействий иммунных побочных эффектов. Необходим индивидуальный подход в решении о коррекции лечения для пациентов с бессимптомным повышением печеночных ферментов. Наши данные помогают лучше управлять гепатитом при ГЦК и повышать эффективность иммунотерапии.

Исследование гепатотоксичности онкомедикаментов у пациентов с ГЦК включало оценку различных препаратов. Основное внимание уделялось сорафенибу, рекомендованному при ГЦК. Анализировались также ICi, включая ниволумаб и пембролизумаб (ингибиторы PD-1), атезолизумаб (ингибитор PD-L1) в комбинации с бевацизумабом, и ипилимумаб,

нацеленный на CTLA-4. Блокаторы контрольных точек представляют широкий класс препаратов, включая антитела к PD-1/PD-L1 и CTLA-4 [7].

Некоторые пациенты получали комбинацию ингибиторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4, а также другие целевые препараты, включая кабозантиниб и экспериментальный ингибитор с-Met в сочетании с иммунными чекпойнт блокаторами. Мониторинг гепатотоксичности проводился через анализы АСТ, АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы. При развитии тяжелого иммунного гепатита пациентам обычно назначались кортикостероиды, главным образом преднизолон [10].

Выводы. Исследователи провели всестороннюю оценку противоопухолевых препаратов для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), анализируя данные из научных публикаций ведущих медицинских баз. Работа сфокусирована на эффективности этих средств и их эффекте на печень пациентов с ГЦК. Отбор исследований для обзора был тщательным, позволяя сформировать обширное понимание современного использования препаратов и их влияния на функции печени.

Было выявлено, что у большинства пациентов (около 85%) в ходе лечения ГЦК повышались уровни печеночных ферментов и билирубина, указывая на гепатотоксичность терапии. Это вызывает беспокойство из-за риска повреждения печени, ухудшения состояния здоровья и качества жизни пациентов. Исходя из этого, подчеркивается важность дальнейшего изучения проблемы, пересмотра медикаментозных режимов и разработки новых лечебных стратегий для подавления рака с минимальным вредом для печени.

Осознавая важность данной проблемы для клинической практики, авторы исследования подчеркивают необходимость более детального мониторинга пациентов на предмет гепатотоксических эффектов в процессе лечения ГЦК, а также акцентируют внимание на поиске более безопасных и щадящих подходов для терапии данного заболевания.

Литература:

1. Форнер, А.; Рейг, М.; Брукс, Дж. Гепатоцеллюлярная карцинома. Журнал Lancet, 2018, 391, 1301-1314.

2. Кудо, М.; Финн, Р.С.; Цинь, С.; Хан, К.Х.; Икеда, К.; Пискаля, Ф.; Барон, А.; Парк, Дж.У.; Хан, Г.; Джассем, Дж.; и др. Ленватиниб в сравнении с сорафенибом в качестве первой линии лечения пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой: рандомизированное исследование 3-й фазы, не имеющее аналогов. Lancet, 2018, 391, 1163-1173.

3. Брукс, Дж.; Цинь, С.; Мерл, П.; Гранито, А.; Хуан, Ю.Х.; Бодоки, Г.; Прахт, М.; Йокосука, О.; Росмордук, О.; Бредер, В.; и др. Применение регорафениба у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, прогрессирующей на фоне лечения сорафенибом (RESORCE): рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование третьей фазы. Lancet, 2017, 389, 56-66.

4. Абу-Альфа, Г.К.; Мейер, Т.; Ченг, А.Л.; Эль-Хуейри, А.Б.; Римасса, Л.; Рю, Б.Ю.; Сисин, И.; Мерл, П.; Чен, Ю.; Парк, Дж.У.; и др. Кабозантиниб у пациентов с распространенной и прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой. N. Engl. J. Med. 2018, 379, 54-63.

5. Чжу, А.Х.; Кан, Ю.К.; Йен, К.Дж.; Финн, Р.С.; Галле, П.Р.; Лловет, Дж.М.; Ассенат, Э.; Брэнди, Г.; Прахт, М.; Лим, Х.Ю.; и др. Рамуцирумаб после приема сорафениба у пациентов с запущенной формой гепатоцеллюлярной карциномы и повышенной концентрацией α -фетопротеина (REACH-2): Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование третьей фазы. Онкологический журнал "Ланцет", 2019, 20, 282-296.

6. Эль-Хуейри, А.Б.; Сангро, Б.; Яу, Т.; Кроцензи, Т.С.; Кудо, М.; Хсу, С.; Ким, Т.Ю.; Чу, С.П.; Троян, Дж.; Веллинг, Т.Х., 3-й; и др. Применение ниволумаба у пациентов с запущенной формой гепатоцеллюлярной карциномы (Шах и мат 040): открытое, несопоставимое исследование с повышением дозы в 1/2 фазе и расширением исследования. Журнал "Ланцет", 2017, 389, 2492-2502.

7. Чжу, А.Х.; Финн, Р.С.; Эделайн, Дж.; Каттан, С.; Огасавара, С.; Палмер, Д.; Верслайп, С.; Загонель, В.; Фарту, Л.; Фогель, А.; и др. Применение пембролизумаба у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой, ранее получавших сорафениб (KEYNOTE-224): нерандомизированное открытое исследование 2-й фазы. Онкологический журнал "Ланцет", 2018, 19, 940-952.

8. Финн, Р.С.; Рю, Б.Ю.; Мерле, П.; Кудо, М.; Буаттур, М.; Лим, Х.Ю.; Бредер, В.; Эделайн, Дж.; Чао, Ю.; Огасавара, С.; и др.

Пембролизумаб в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой в KEYNOTE-240: рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы. Онкол. 2020, 38, 193-202.

9. Яу, Т.; Парк, Дж.У.; Финн, Р.С.; Ченг, А.Л.; Матурин, П.; Эделайн, Дж.; Кудо, М.; Хан, К.Х.; Хардинг, Дж.Дж.; Мерл, П.; и др. мат

459: Рандомизированное многоцентровое исследование III фазы ниволумаба (NIVO) и сорафениба (SOR) в качестве препаратов первой линии (1L) лечения пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой (aHCC). Ann. Онкол. 2019, 30, v874–v875.

10. Фукумура, Д.; Клоппер, Дж.; Амузгар, З.; Дуда, Д.Г.; Джейн, Р.К. Повышение эффективности иммунотерапии рака с использованием антиангиогенных препаратов: Возможности и проблемы. Медицинский центр. Онкология. 2018, 15, 325-340.

11. Финн, Р.С.; Цинь, С.; Икеда, М.; Галле, П.Р.; Дюкре, М.; Ким, Т.Ю.; Кудо, М.; Бредер, В.; Мерле, П.; Касеб, А.О.; и др. Атезолизумаб плюс бевацизумаб при неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1894-1905.

12. Яу, Т.; Кан, Ю.К.; Ким, Т.Ю.; Эль-Хуейри, А.Б.; Санторо, А.; Сангро, Б.; Мелеро, И.; Кудо, М.; Хоу, М.М.; Матилла, А.; и др. Эффективность и безопасность применения Ниволумаба в сочетании с Ипилимумабом у пациентов с запущенной формой гепатоцеллюлярной карциномы, ранее

получавших лечение с сорафенибом: Рандомизированное клиническое исследование CheckMate 040. JAMA Oncol. 2021, 6, e204564. [PubMed]

13. Браун, З.Дж.; Хайнрих, Б.; Стейнберг, С.М.; Ю, С.Дж.; Гретен, Т.Ф. Безопасность лечения гепатоцеллюлярной карциномы ингибиторами иммунных контрольных точек по сравнению с меланомой и немелкоклеточным раком легкого // Иммуноterapia. Рак, 2017, 5, 93.

14. Лео А., Римасса Л., Коломбо М. Гепатотоксичность ингибиторов иммунного контроля: подход и лечение. Копать. Болезнь печени. 2019, 51, 1074–1078. [PubMed]

15. Сангро, Б.; Чан, С.Л.; Мейер, Т.; Рейг, М.; Эль-Хуейри, А.; Галле, П.Р. Диагностика и лечение токсичности ингибиторов иммунных контрольных точек при гепатоцеллюлярной карциноме. J. Hepatol. 2020, 72, 320-341.

16. Сузман, Д.Л.; Пелософ, Л.; Розенберг, А.; Авиган, М.И. Гепатотоксичность ингибиторов иммунных контрольных точек: меняющаяся картина риска, связанного с жизненно важным классом иммунотерапевтических средств. Печень, январь 2018, 38, 976-987.