


МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ HER2+ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА

К. В. Коломиец , И. В. Исаев, В. В. Ковалев, Н. В. Грищенко, Д. И. Коковихина, А. А. Морозова, А. Р. Торосян, В. В. Шашкова, П. В. Снегирева


Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

У 85% больных во всем мире сразу или в течение трех лет рак желудка (РЖ) переходит в метастатическую форму. Печень является органом метастазирования РЖ с частотой 30–50%, включая как синхронные, так и метахронные метастазы. При наличии мультифокальных метастазов печени прогноз для пациентов весьма неблагоприятен: медиана выживаемости составляет около 10–15 месяцев, а трехлетняя выживаемость — менее 10%, и паллиативным вариантом лечения в таких случаях является системная химиотерапия. Внедрение относительно молодого локального метода воздействия на метастатические очаги — трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в комбинации с иммунотерапией открыло новые возможности лечения метастазов в печень. Представлен клинический случай использования методики ТАХЭ в комбинации с иммунотерапией, а также химиотерапией у пациента при нерезектабельном метастатическом поражении печени HER2+ аденокарциномой желудка с продолжительностью жизни 42 месяца с момента установления диагноза.

Ключевые слова: рак желудка, метастазы рака желудка в печень, трансартериальная химиоэмболизация, иммунотерапия, химиотерапия

Вклад авторов: К. В. Коломиец — написание статьи, редактирование; И. В. Исаев, П. В. Снегирева — написание статьи, обзор литературы, анализ данных; В. В. Ковалев, Н. В. Грищенко — написание статьи, обзор литературы, сбор данных; Д. И. Коковихина, А. А. Морозова — написание статьи, обзор литературы, концепция и дизайн; А. Р. Торосян, В. В. Шашкова — написание статьи, обзор литературы, переработка статьи.

Соблюдение этических стандартов: пациент подписал добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

 **Для корреспонденции:** Карина Викторовна Коломиец
ул. Красноармейская, д. 198, г. Новочеркасск, 346400, Россия; karina_kolomiets_99@mail.ru

Статья получена: 27.06.2023 **Статья принята к печати:** 12.08.2023 **Опубликована онлайн:** 29.08.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.031

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO TREATMENT OF A PATIENT WITH UNRESECTABLE METASTATIC LIVER LESION SPAWNED BY HER2+ GASTRIC ADENOCARCINOMA GIVING

Kolomiets KV , Isaev IV, Kovalev VV, Grishchenko NV, Kokovihina DI, Morozova AA, Torosyan AR, Shashkova VV, Snegireva PV


Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

In 85% of patients worldwide, gastric cancer (GC) metastasizes from the very beginning or within three years. In 30–50% of cases, metastases, both synchronous and metachronous, grow into liver. Multifocal liver metastases translate into an unfavorable prognosis: the median survival period is 10–15 months, with less than 10% of the patients surviving past three years. In such cases, the palliative treatment option is systemic chemotherapy. Combined with immunotherapy, transarterial chemoembolization (TACE), a relatively new method of local treatment of metastatic foci, offer new options of combating liver metastases. This work presents a clinical case of application of this combination coupled with chemotherapy to treat a patient with unresectable liver metastases spawned by HER2+ gastric adenocarcinoma. From the day of diagnosis, the patient's life expectancy was 42 months.

Keywords: gastric cancer, liver metastases of gastric cancer, transarterial chemoembolization, immunotherapy, chemotherapy

Author contribution: Kolomiets KV — article authoring, editing; Isaev IV, Snegireva PV — article authoring, literature review, data analysis; Kovalev VV, Grishchenko NV — article authoring, literature review, data collection; Kokovihina DI, Morozova AA — article authoring, literature review, study concept and design; Torosyan AR, Shashkova VV — article authoring, literature review, article revision.

Compliance with ethical standards: the patient has signed a voluntary informed consent to publication of anonymized medical information.

 **Correspondence should be addressed:** Karina V. Kolomiets
Krasnoarmeyeskaya, 198, Novocherkassk, 346400, Russia; karina_kolomiets_99@mail.ru

Received: 27.06.2023 **Accepted:** 12.08.2023 **Published online:** 29.08.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.031

Согласно статистическим данным, рак желудка (РЖ) среди злокачественных новообразований входит в пятерку мировых лидеров, занимая 5-е место по заболеваемости, и 3-е — по смертности [1]. Смертность от РЖ в мире составляет свыше 700 тыс. в год, так как в большинстве случаев заболевание диагностируют на поздних стадиях, уже с наличием отдаленных метастазов [2, 3]. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость РЖ несколько ниже, находится на 7-м месте в структуре онкологической заболеваемости за 2019 г. и составляет 5,7%, однако по показателю смертности РЖ несколько опережает мировой показатель, занимая 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований. В РФ обращает на себя внимание высокий показатель запущенности: согласно

статистическим данным, в 2019 г. РЖ занял 3-е место по среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.), при этом 45,8% больных с впервые выявленным заболеванием умерло в течение первого года с момента установления диагноза [2, 4]. Примерно у такого же процента больных дальнейшее прогрессирование опухоли наблюдается после лечения. В результате, у 85% больных сразу или в течение трех лет болезнь переходит в метастатическую форму, что определяет неблагоприятный прогноз заболевания [5].

Наиболее часто РЖ метастазирует в печень: с частотой 30–50% случаев, включая как синхронные, так и метахронные метастазы. На момент постановки диагноза 35% пациентов с признаками отдаленных метастазов, и 4–14% имеют метастатическое поражение печени,

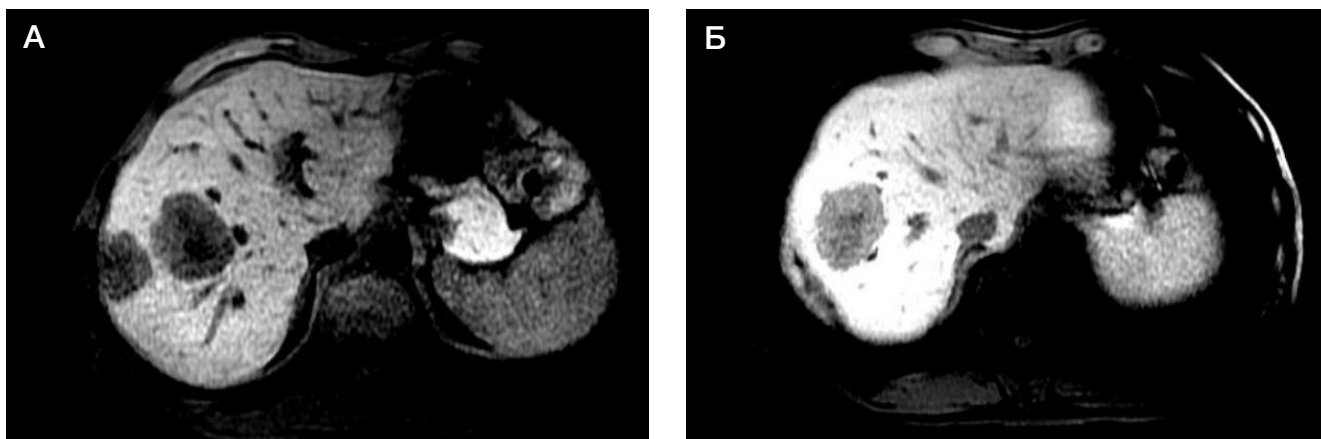


Рис. 1. А, Б. Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 07.12.2019

в то время как метакронные метастазы после лечебной гастрэктомии обнаруживаются у 25–30% пациентов, 80% из этих метастазов появляются в течение первых двух лет после операции. У пациентов с метакронным РЖ с метастазами в печень медиана выживаемости составляет 11 месяцев и пятилетняя выживаемость — менее 20%. Иссечение первичных опухолей и метастазов печени может увеличить пятилетнюю выживаемость до 23,8% [6].

При наличии мультифокальных метастазов печени прогноз для пациентов весьма неблагоприятен: медиана выживаемости составляет около 10–15 месяцев, а трехлетняя выживаемость — менее 10% [1, 7, 8], и паллиативным вариантом лечения в таких случаях является системная химиотерапия.

Внедрение таких локальных методов воздействия на метастатические очаги, как трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), открыло новые возможности лечения метастазов в печень. Применение данного метода лечения позволяет решить сразу несколько задач: достигнуть оптимальной концентрации и длительности воздействия противоопухолевого ЛС непосредственно в опухолевом узле, вызвать индукцию ишемического некроза ткани опухоли вследствие нарушения васкуляризации, уменьшить системную токсичность цитостатиков в связи с их низкой концентрацией в системном кровотоке [5, 9–11]. Немногие существующие исследования показали благоприятные результаты ТАХЭ у пациентов с метастатическим поражением печени РЖ. В одном из ретроспективных исследований средняя выживаемость (СВ) пациентов после первой ТАХЭ только митомицином составила 6 месяцев и 25,5 месяцев соответственно, СВ пациентов после первой ТАХЭ митомицином и гемцитабином — 8,1 и 11,4 месяцев соответственно, СВ после ТАХЭ митомицином в сочетании с гемцитабином и цисплатином — 15,3 и 30,5 месяцев соответственно [2, 12–14].

Около 10–15% случаев РЖ ассоциировано с активацией HER2 (от англ. human epidermal growth factor receptor 2 — рецептора эпидермального фактора роста типа 2). Именно гиперэкспрессия HER2 коррелирует с агрессивным течением заболевания и является фактором неблагоприятного прогноза: по данным разных исследований, амплификация гена HER2 (HER2⁺-статус) у больных РЖ коррелирует с низкими показателями общей выживаемости. В связи с этим существует необходимость внедрения в клиническую практику более эффективных противоопухолевых ЛС. В последнее время наиболее перспективным нововведением в терапии

злокачественных новообразований стала терапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунитета, которая показала высокую эффективность в лечении многих типов опухолей, в том числе РЖ [15].

В данном клиническом наблюдении сделана оценка эффективности мультидисциплинарного подхода: применения ТАХЭ в комбинации с фторурацилом и иммунотерапией, а также препаратами группы платины в лечении пациента с нерезектабельным метастатическим поражением печени HER2⁺-РЖ.

Описание клинического случая

Пациент К., 1967 г. рождения, обратился в клинику РостГМУ в июле 2019 г., с жалобами на немотивированную потерю веса, тяжесть в правом подреберье. Считает себя больным с июля 2018 г., когда при обследовании по месту жительства был выявлен РЖ, после чего 16.07.2018 в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере была выполнена гастрэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом.

При КТ ОБП 01.07.2019 выявлено два метастатических очага в правой доле печени. Заключение гистологического анализа при трепан-биопсии метастатических очагов в печени от 20.07.2019 — железистая карцинома. Был поставлен диагноз: С78.7 вторичное метастатическое поражение печени; рак желудка, рТ3N1M0, st. IIIВ, состояние после гастрэктомии 16.07.2018, кл. гр. 2.

24.07.2019 выполнена установка центрального венозного порта. Далее проведено семь курсов ХТ по схеме «FOLFIRI + рамудирумаб»: иринотекан 180 мг/м² + кальция фолинат 400 мг + фторурацил 400 мг/м² болюсно + фторурацил 2400 мг/м² внутривенно 48 ч инфузия + рамудирумаб 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней.

При контрольном обследовании (от 22.10.2019) выявлено: онкомаркеры РЭА — 21,50 нг/мл (референсные значения: 0–5,0), СА 19-9 — 44,56 Ед/мл (референсные значения 0–37,0). Свое состояние во время проведения курсов системной химиотерапии оценивал как средней степени тяжести, наблюдалась рвота, диарея, головокружение, быстрая утомляемость.

Результаты МРТ ОБП от 07.12.2019: в правой доле печени в S7–S8 выявлен очаг до 45 × 48 мм, в S7 по латеральной поверхности — очаг 31 × 37 мм, в заднемедиальной поверхности S8 — очаг 8 × 10 мм, нечетко определяемый очаг в капсуле нижней поверхности S6 7 мм, данных в пользу рецидива или канцероматоза брюшины нет (рис. 1А, Б). Свое состояние пациент

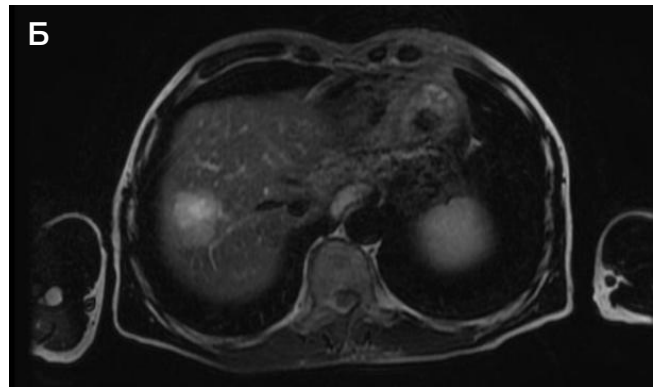
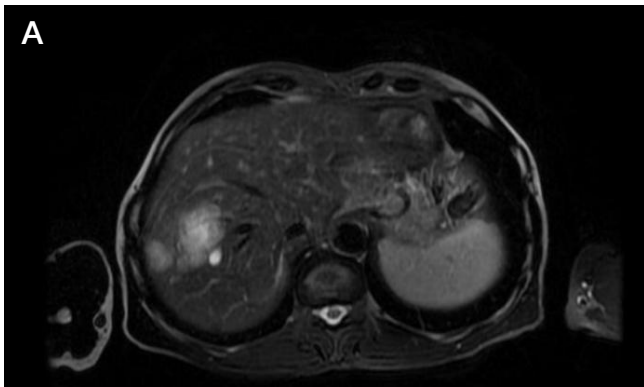


Рис. 2. А, Б. Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 18.02.2020

расценивал как удовлетворительное. С учетом объема поражения печени, распространенности и отрицательной динамики 19.12.2019 выполнена ТАХЭ с оксалиплатином 100 мг, фторурацилом 1000 мг.

Была назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия:

- для анальгезии: диклофенак 75 мг 2 раза в день в/м в течение 5 дней;
- дротаверина гидрохлорид 40 мг 2 раза в день в/м в течение 5 дней;
- октреотид 300 мкг 2 раза в день подкожно в течение 7 дней;
- в целях профилактики тромбоэмболических осложнений: эноксапарин натрия 0,4 мг подкожно 1 раз в день в течение 7 дней;
- инфузионная терапия: глюкоза 5% 500 мл + инсулин 6 Ед 1 раз в день в/в в течение 3 дней, NaCl 0,9% 500 мл + 40 мг омепразола 2 раза в день в/в 3 дня;
- дополнительно, в соответствии с консультацией сосудистого хирурга: тиоктовая кислота 600 мг + NaCl 0,9% — 100 мл в/в 1 раз в день в течение 5 дней, депротеинизированный гемодериват крови телят 10 мл + NaCl 0,9% — 100 мл в/в 1 раз в день в течение 5 дней, мельдоний 10 мл + NaCl 0,9% — 100 мл в/в 1 раз в день в течение 5 дней, сулодексид 2 мл в/м 1 раз в день в течение 5 дней.

На момент выписки свое состояние пациент оценивал как удовлетворительное, несмотря на объем метастатических очагов; было отмечено незначительное повышение температуры в течение первых 2 дней после проведения ТАХЭ.

Протокол ИГХ исследования (от 19.01.2020): в трепанбиоптате печени метастаз аденокарциномы с обширными очагами некроза, с очаговой лимфоидной инфильтрацией.

С учетом клинических данных более вероятно метастаз аденокарциномы желудка в ткань печени. Заключение: метастаз в ткань печени аденокарциномы желудка с HER2⁺-статусом.

Далее пациент проходил курсы ХТ по месту жительства, и при контрольном обследовании выявлена положительная динамика: МРТ ОБП от 18.02.2020: печень увеличена, билобарный размер — 188 × 16 мм, паренхима неравномерно диффузно изменена по сигналу, МРТ-картина метастатического поражения, в правой доле очаг до 34 × 54 мм (ранее 45 × 48 мм), в S7–S8: в S7 по латеральной поверхности очаг 28 × 29 мм (ранее 31 × 37 мм), в заднемедиальной поверхности S8 очаг до 5 × 10 мм (ранее 8 × 10 мм), очаг в капсуле нижней поверхности S6 не определяется (ранее 7 мм) (рис. 2А, Б).

В плановом порядке 19.02.2020 была проведена консультация химиотерапевта. Заключение: как в поддерживающем режиме возможно проведение курсов ХТ: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день; цикл 21 день. Пациенту проведено 3 курса соответствующей ХТ.

Результаты МРТ ОБП от 30.04.2020: МРТ-картина увеличения единичных (2) метастазов в правой доле печени, появления тенденции к слиянию образований (отрицательная динамика), печень имеет ровные контуры; вертикальный размер правой доли 18,2 см, левой доли 5,1 см, кисты S7, S6 печени размером до 9 × 12 мм. В S8, S7 выявлены опухолевые узлы размером 39 × 60 и 27 × 44 мм (ранее 35 × 54 и 28 × 29 мм), сливающиеся в конгломерат.

С учетом объема поражения печени, распространенности и отрицательной динамики процесса, предъявления жалоб на тяжесть в правом подреберье на фоне удовлетворительного состояния было принято решение

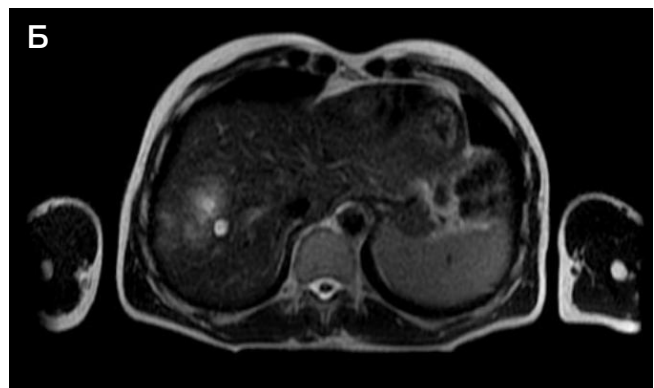
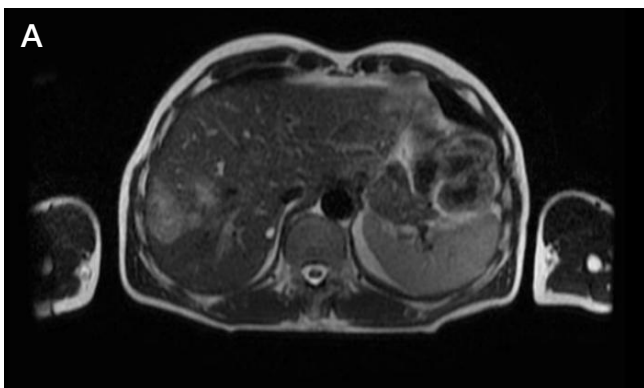


Рис. 3. А, Б. Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 15.07.2020

о целесообразности продолжения использования ТАХЭ печени в комплексе лечения.

Пациенту была назначена предоперационная кардио- и гепатотропная подготовка в течение 5 суток: тиоктовая кислота 600 мг + NaCl 0,9% 100 мл в/в 1 раз в день в течение 5 дней, мельдоний 5 мл + глюкоза 250 мл в/в 1 раз в день, адеметионин 400 мг + глюкоза 250 мл в/в 1 раз в день.

05.05.2020 была выполнена ТАХЭ: липиодол 10 мл + фторурацил 1000 мг + оксалиплатин 100 мг. Артериальная эмболизация выполнена сферами HydroPearl 800 нм. Назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия.

С мая по июль 2020 г. пациент получил 2 курса иммунотерапии по месту жительства: ниволумаб 210 мг в виде внутривенной инфузии 1 раз в 2 недели. Результаты МРТ ОБП от 15.07.2020: в S8, S7 опухолевые узлы, размером 49 × 57 мм и 41 × 61 мм (ранее — 39 × 60 мм и 27 × 44 мм), сливающиеся в единый конгломерат (рис. 3А, Б), что свидетельствует о прогрессировании.

С учетом объема поражения печени, распространенности и отрицательной динамики процесса 07.08.2020 была выполнена ТАХЭ печени с липиодолом 10 мл + цисплатином 100 мг. Была назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия.

Далее проведена ХТ (паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день; цикл 21 день) + иммунотерапия (ниволумаб 210 мг в виде в/в инфузии 1 раз в 2 недели по месту жительства), во время проведения курсов ХТ и ИТ пациентом были отмечены следующие побочные явления: зуд в области коленей, покраснения кожи, со стороны желудочно-кишечного тракта — периодически возникающая диарея и тошнота.

Результаты МРТ ОБП 13.11.2020: в S7 печени очаг размерами 54 × 78 × 52 мм, что свидетельствовало о прогрессировании процесса.

16.11.2020 была выполнена паренхиматозная химиоэмболизация артерий, кровоснабжающих очаги: липиодол 10 мл + фторурацил 1000 мг, а также артериальная химиоэмболизация сферами HydroPearl 800 нм (2 мл — 1 шприц) + 100 мг цисплатина. Назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия.

В последующем пациенту проводили ИТ: ниволумаб 210 мг в виде в/в инфузии 1 раз в 2 недели. При контрольном исследовании выявлена стабилизация метастатического очага 18.12.2020. Результаты МРТ ОБП от 18.12.2020: в S8, S7 опухолевые узлы, размером 49 × 57 и 41 × 52 мм, сливающиеся в единый конгломерат.

12.01.2021 была выполнена ТАХЭ микросферами EmboSphere 500–700 нм + фторурацил 1000 мг + цисплатин 100 мг). Была назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия.

Результаты МРТ ОБП от 04.03.2021: в S7 печени солидные образования размерами 98 × 61 × 70 мм (ранее 49 × 57 мм) и 28 × 32 × 17 мм (ранее не визуализировалось); в структуре образования кистозный компонент размерами 16 × 11 × 14 см, по передней диафрагмальной поверхности печени выявлено солидное образование 22 × 13 мм (ранее не визуализировалось). Результаты рентгенографии ОГК от 14.03.2021: легкие без патологических изменений.

16.03.2021 выполнена ТАХЭ микросферами HydroPearl 500–700 нм химиопрепаратами фторурацил 1000 мг + цисплатин 100 мг. Назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия.

08.07.2021 пациент вновь был госпитализирован для повторного проведения ТАХЭ. Было проведено 4 курса ИТ. Результаты МРТ ОБП от 05.07.2021: в S7 печени солидные образования размерами 89 × 54 × 72 мм (98 × 61 × 70 мм) и 24 × 29 × 14 мм (ранее 28 × 32 × 17 мм), в структуре образования кистозный компонент размерами 11 × 9 × 12 см, по передней диафрагмальной поверхности печени солидное образование 17 × 11 мм (ранее 22 × 13 мм).

С учетом объема поражения печени, распространенности и динамики процесса 09.07.2021 выполнена ТАХЭ: липиодол 20 мл + фторурацил 1000 мг + оксалиплатин 100 мг. Артериальная эмболизация выполнена суспензией гемостатической губки. Была назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия.

На сегодняшний день, пациент находится в удовлетворительном состоянии, ведет активный образ жизни и проходит курсы системной ХТ по схеме FOLFIRI, несмотря на незначительное уменьшение метастатических очагов в печени.

Обсуждение клинического случая

В ходе оперативного вмешательства по поводу метастатического поражения печени HER2⁺-аденокарциномой желудка посредством ТАХЭ с использованием микросфер, с одной стороны, была обеспечена блокада артериального притока в опухоль, а с другой стороны — постепенное высвобождение химиопрепарата в области метастаза и селективное цитостатическое воздействие химиотерапевтического ЛС с минимизацией развития системных побочных явлений.

В свою очередь, ингибиторы ИКТ являются важным достижением последних лет в противоопухолевой терапии. Терапия некоторых злокачественных новообразований ингибиторами ИКТ показывает обнадеживающие результаты и значительно улучшает прогноз пациентов. Ингибирование ИКТ в качестве терапии РЖ поздних стадий целесообразно, поскольку зачастую РЖ резистентен к химиотерапии. В числе применяемых ингибиторов ИКТ значится пембролизумаб, который одобрен FDA в 2017 г. по результатам исследования KEYNOTE-059 в качестве 3-й линии терапии метастатического РЖ/КЭР с экспрессией PD-L1 [8]. Также с участием пациентов, больных РЖ, проводится большое количество клинических исследований других схем терапии, включающих ингибиторы ИКТ. Среди наиболее перспективных выделяют их комбинации с таргетными препаратами и химиотерапией [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые комбинированные методы лечения, сочетающие ТАХЭ с молекулярно-таргетной терапией (в описанном нами случае — применение трастузумаба) и ингибиторами ИКТ, основаны на индивидуальных характеристиках опухоли, в частности HER2⁺-статусе. Учитывая, что РЖ по своим биологическим свойствам обладает выраженной внутриопухолевой активностью, а также гетерогенностью между первичной опухолью и метастазами, внутриопухолевая гетерогенность по экспрессии HER2⁺ может свидетельствовать о более низких показателях эффективности лечения. Исследования по определению биомаркеров или генных сигнатур, которые могут быть переведены в клинически значимые прогностические показатели «ответа» на ТАХЭ, безусловно, являются важными направлениями для дальнейшего изучения.

Мультидисциплинарный подход использования методики ТAxЭ в комбинации с иммуно- и химиотерапией у пациента при нерезектабельном метастатическом поражении печени HER2⁺-аденокарциномой желудка позволил контролировать течение заболевания на

протяжении 42 месяцев, что превышает медиану выживаемости пациентов подобного профиля практически в 4 раза и служит «твердой» точкой в оценке эффективности проведенной комбинированной терапии у данного пациента.

Литература

- Panda SK, Sahoo PK, Agarwala SK, Houghton TT, Chandrapattan PP, Sankar KV, Nag R. Evolution of treatment in gastric cancer- a systematic review. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2022; 34 (1); DOI: 10.1186/s43046-022-00114-7.
- Малихова О. А., Рябова В. Е., Лозовая В. В. и др. Ранний рак желудка: клиническое наблюдение. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (6): 334–40; DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-334-340.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
- Рыков О. В., Паршин Д. В., Цховребов А. Т., Мирзоян О. С., Фёдоров Д. Н., Тарасова И. А., и др. Результаты лечения рака желудка и метастатических метастазов в печени и легких. *Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова.* 2017; (6): 69–71.
- Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, Breidert M, Blum HE, Harder J, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24 (4): 437–43; DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283502241.
- Kawahara K, Makino H, Kametaka H, Hoshino I, Fukada T, Seike K, et al. Outcomes of surgical resection for gastric cancer liver metastases: a retrospective analysis. *World J Surg Oncol.* 2020; 18 (1), 41; DOI: 10.1186/s12957-020-01816-9.
- Patetta MA, Isaacson AJ, Stewart JK. Initial experience with HydroPearl microspheres for uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *CVIR Endovasc.* 2021; 4 (1): 32; DOI: 10.1186/s42155-021-00223-9.
- Sakaue M, Sugimura K, Masuzawa T, et al. Long-term survival of HER2 positive gastric cancer patient with multiple liver metastases who obtained pathological complete response after systemic chemotherapy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 94: 107097; DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107097.
- Абрамов М. Е., Мащелуева А. Ю., Чичиков Е. И. Эффективная фармакот. 2010; 3 (22): 46–49.
- Сафроненко А. В., Ганцгорн Е. В., Коломиец К. В. Эффективность трансартериальной химиоэмболизации с бевацизумабом при нерезектабельном метастатическом колоректальном раке печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2021; 84 (10): 25–28; DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-10-25-28.
- Хоченков Д. А., Волкова М. И., Тимофеев И. В., Ольшанская А. С., Хоченкова Ю. А., Соломко Э. Ш., и др. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов первого и второго типов в клетках первичной опухоли у больных раком почки. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20 (4): 64–72. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-64-72.
- Ciaffaglione V, Modica MN, Pittalà V, et al. Mutual prodrugs of 5-Fluorouracil: from a classic chemotherapeutic agent to novel potential anticancer drugs. *Chem Med Chem.* 2021; 16 (23): 3496–512; DOI: 10.1002/cmdc.202100473.
- Mizusawa J, Morizane C, Okusaka T, Katayama H, Ishii H, Fukuda H, et al. Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized Phase III study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT). *Jpn J Clin Oncol.* 2016; 46 (4): 385–88; DOI: 10.1093/jco/hyv213.
- Mosconi C, Calandri M, Javle M, Odisio BC. Interventional radiology approaches for intra-hepatic cholangiocarcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2020; 9 (1); DOI: 10.21037/cco.2019.12.15.
- Rahnemai-Azar AA, Weisbrod AB, Dillhoff M, Schmidt C, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current management and emerging therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11 (5): 439–49; DOI: 10.1080/17474124.2017.1309290.

References

- Panda SK, Sahoo PK, Agarwala SK, Houghton TT, Chandrapattan PP, Sankar KV, Nag R. Evolution of treatment in gastric cancer- a systematic review. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2022; 34 (1); DOI: 10.1186/s43046-022-00114-7.
- Maliyova OA, Ryabova VE, Lozovaya VV, i dr. Rannij rak zheludka: klinicheskoe nablyudenie. *RMZh. Medicinskoe obozrenie.* 2022; 6 (6): 334–40; DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-334-340. Russian.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
- Rykov OV, Parshin DV, Cxovrebov AT, Mirzoyan OS, Fyodorov DN, Tarasova IA, i dr. Rezul'taty lecheniya raka zheludka i metaxromnyh metastazov v pecheni i legkih. *Hirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova.* 2017; (6): 69–71. Russian.
- Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, Breidert M, Blum HE, Harder J, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24 (4): 437–43; DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283502241.
- Kawahara K, Makino H, Kametaka H, Hoshino I, Fukada T, Seike K, et al. Outcomes of surgical resection for gastric cancer liver metastases: a retrospective analysis. *World J Surg Oncol.* 2020; 18 (1), 41; DOI: 10.1186/s12957-020-01816-9.
- Patetta MA, Isaacson AJ, Stewart JK. Initial experience with HydroPearl microspheres for uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *CVIR Endovasc.* 2021; 4 (1): 32; DOI: 10.1186/s42155-021-00223-9.
- Sakaue M, Sugimura K, Masuzawa T, et al. Long-term survival of HER2 positive gastric cancer patient with multiple liver metastases who obtained pathological complete response after systemic chemotherapy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 94: 107097; DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107097.
- Abramov ME, Mashhelueva AYU, Chichikov EI. Ehhfektivnaya farmakot. 2010; 3 (22): 46–49. Russian.
- Safronenko AV, Gancgorn EV, Kolomiec KV. Ehhfektivnost' transarterial'noj himioehmbolizacii s bevacizumabom pri nerezektabel'nom metastaticheskomo kolorektal'nom rake pecheni. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2021; 84 (10): 25–28; DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-10-25-28. Russian.
- Hochekov DA, Volkova MI, Timofeev IV, Olshanskaya AS, Hochekova YuA, Solomko Eh. Sh., i dr. Ehhspressiya faktora rosta ehndoteliya sosudov i ego receptorov pervogo i vtorogo

- tipov v kletkah pervichnoĭ opuholi u bol'nyh rakom pochki. Sibirskĭĭ onkologicheskĭĭ zhurnal. 2021; 20 (4): 64–72. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-64-72. Russian.
12. Ciaffaglione V, Modica MN, Pittalà V, et al. Mutual prodrugs of 5-Fluorouracil: from a classic chemotherapeutic agent to novel potential anticancer drugs. *Chem Med Chem*. 2021; 16 (23): 3496–512; DOI: 10.1002/cmdc.202100473.
 13. Mizusawa J, Morizane C, Okusaka T, Katayama H, Ishii H, Fukuda H, et al. Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized Phase III study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT). *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46 (4): 385–88; DOI: 10.1093/jjco/hyv213.
 14. Mosconi C, Calandri M, Javle M, Odisio BC. Interventional radiology approaches for intra-hepatic cholangiocarcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2020; 9 (1); DOI: 10.21037/cco.2019.12.15.
 15. Rahnama-Azar AA, Weisbrod AB, Dillhoff M, Schmidt C, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current management and emerging therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11 (5): 439–49; DOI: 10.1080/17474124.2017.1309290.