

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113>

Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России

А.А. Румянцев¹, А.Э. Протасова²⁻⁵, М.Ю. Шеремет⁵, А.Ю. Горяинова^{6, 7}, М.В. Волконский⁸, А.Г. Кедрова^{9, 10}, С.В. Кузьмичева¹¹, О.Н. Аймамедова¹², Х.С. Мусаева¹³, С.М. Сорока¹⁴, О.В. Романчук¹⁵, В.Н. Орлова¹⁶, Н.Г. Графт¹⁷, М.Р. Ибрагимова¹⁶, Ю.И. Мерзликина¹⁷, Л.В. Степура¹⁸, Л.Б. Татулова¹⁹, А.А. Абасова¹⁵, А.А. Акопян⁸, Е.В. Арсеньева¹⁶, Ю.В. Васильева⁸, А.В. Белоногов²⁰, Л.В. Криволапова²¹, А.А. Бобрышев¹⁵, Д.Ю. Вовк²², И.А. Луев²³, Н.Р. Абидова⁸, Р.С. Жихорев⁸, Т.А. Железкова⁸, Т.Т. Григорян²⁴, Т.А. Макаркина⁸, В.А. Екимов²⁵, А.В. Жижина¹⁵, Е.В. Карабина²⁶, О.А. Кучевская¹⁶, В.М. Филиппова⁸, Т.А. Линченко²⁷, А.А. Лисаева¹⁶, А.Н. Федорова¹⁶, К.С. Майстренко¹⁶, Е.В. Маркизова¹⁵, Е.В. Когай¹, Е.П. Красноруцкая⁸, М.Е. Попова¹⁷, Ю.Ю. Пчелин¹⁶, Р.А. Рянжина²⁸, Д.Б. Сидоров¹¹, Е.Б. Шахнович²⁵, С.М. Алексеев¹⁴, М.В. Зинькевич¹⁴, И.О. Белогорцев¹⁴, В.А. Чубенко²⁸, В.М. Моисеенко²⁸, Н.Х. Абдулоева²⁸, А.А. Лебединец¹⁴, Л.В. Страх⁵, Л.К. Семенов¹⁴, М.Б. Болиева²⁹, Ф.З. Айдаева¹³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁵ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

⁸ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

⁹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

¹⁰Академия последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

¹¹КДЦ ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹²ГБУЗ МО «Люберецкий онкологический диспансер»; Россия, 140006 Люберцы, Октябрьский проспект, 338;

¹³ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Чеченской Республики; Россия, 364029 Грозный, ул. Леонова, 81;

¹⁴ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191104 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39;

¹⁵Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

¹⁷ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

¹⁸ГБУ РО «Онкодиспансер» в г. Шахты; Россия, 346500 Шахты, ул. Шевченко, 153;

¹⁹ГБУЗ МО «Можайская центральная районная больница»; Россия, 143200 Можайск, ул. Амбулаторная, 1;

²⁰ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

²¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119435 Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, 2;

- ²²ГБУЗ МО «Домодедовская больница»; Россия, 142005 Домодедово, ул. Пирогова, 9;
²³Клиника доктора Ласкова; Россия, 121467 Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1;
²⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 28;
²⁵МБУЗ «Городская больница № 1»; Россия, 141070 Королев, ул. Циолковского, 24;
²⁶ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1Б;
²⁷ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90;
²⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;
²⁹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия — Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2

Контакты: Алексей Александрович Румянцев alexeymma@gmail.com

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии лenvатинибом и пембролизумабом для лечения рака эндометрия (РЭ) с профицитом системы репарации (proficient mismatch repair, pMMR) в рутинной практике в России.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее данные лечения рецидивирующего и метастатического РЭ пациенток из 37 онкологических центров в России с мая 2020 г. по апрель 2023 г. Включались пациентки с гистологически верифицированным РЭ без признаков микросателлитной нестабильности, получившие ≥ 1 курса терапии пембролизумабом/ленватинибом. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, дополнительно проанализированы клинические характеристики пациенток, оценены частота объективного ответа и профиль токсичности терапии.

Результаты. В исследование было включено 100 пациенток. Медиана возраста составила 65 (30–83) лет. Наиболее частым гистологическим подтипом опухоли была эндометриоидная аденокарцинома (68 %); серьезная аденокарцинома отмечена в 22 % случаев, другие типы опухоли – в 10 %. Все пациентки имели профицит системы репарации/микросателлитно-стабильную опухоль. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,75 мес (95 % доверительный интервал 0,7–33,8), частичный ответ на терапию отмечен у 24 % пациенток. Во время лечения частота редукции дозы по причине нежелательных явлений составила 44 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость у 26 (26 %) пациенток, артериальная гипертензия у 20 (20 %) пациенток и гипотиреоз у 14 (14 %) пациенток.

Выводы. В проведенном исследовании реальной клинической практики в России у больных рецидивирующим и метастатическим РЭ без дефицита системы репарации (pMMR-опухоли), прошедших терапию лenvатинибом и пембролизумабом, получено подтверждение клинической эффективности и управляемости лечением.

Ключевые слова: иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, лenvатиниб, рак эндометрия, реальная клиническая практика

Для цитирования: Румянцев А.А., Протасова А.Э., Шеремет М.Ю. и др. Эффективность и безопасность лenvатиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):104–113. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113>

Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia

A.A. Rumyantsev¹, A.E. Protasova^{2–5}, M. Yu. Sheremet⁵, A. Yu. Goryainova^{6, 7}, M. V. Volkonskiy⁸, A.G. Kedrova^{9, 10}, S. V. Kuzmicheva¹¹, O. N. Aymamedova¹², Kh. S. Musaeva¹³, S. M. Soroka¹⁴, O. V. Romanchuk¹⁵, V. N. Orlova¹⁶, N. G. Graft¹⁷, M. R. Ibragimova¹⁶, Yu. I. Merzlikina¹⁷, L. V. Stepura¹⁸, L. B. Tatulova¹⁹, A. A. Abasova¹⁵, A. A. Akopyan⁸, E. V. Arsenyeva¹⁶, Yu. V. Vasilyeva⁸, A. V. Belonogov²⁰, L. V. Krivolapova²¹, A. A. Bobryshev¹⁵, D. Yu. Vovk²², I. A. Luev²³, N. R. Abidova⁸, R. S. Zhikhorev⁸, T. A. Zhelezkova⁸, T. T. Grigoryan²⁴, T. A. Makarkina⁸, V. A. Ekimov²⁵, A. V. Zhizhina¹⁵, E. V. Karabina²⁶, O. A. Kuchevskaya¹⁶, V. M. Filippova⁸, T. A. Linchenko²⁷, A. A. Lisaeva¹⁶, A. N. Fedorova¹⁶, K. S. Maystrenko¹⁶, E. V. Markizova¹⁵, E. V. Kogay¹, E. P. Krasnorutskaya⁸, M. E. Popova¹⁷, Yu. Yu. Pchelin¹⁶, R. A. Ryzhikova²⁸, D. B. Sidorov¹¹, E. B. Shakhnovich²⁵, S. M. Alekseev¹⁴, M. V. Zinkevich¹⁴, I. O. Belogortsev¹⁴, V. A. Chubenko²⁸, V. M. Moiseenko²⁸, N. Kh. Abduloeva²⁸, A. A. Lebedinets¹⁴, L. V. Strakh⁵, L. K. Semenov¹⁴, M. B. Bolieva²⁹, F. Z. Aydaeva¹³

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

- ⁴V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;
- ⁵AVA-PETER LLC; Bld. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;
- ⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
- ⁷Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;
- ⁸Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;
- ⁹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;
- ¹⁰Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;
- ¹¹Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;
- ¹²Lyubertsy Oncology Dispensary; 338 Oktyabrskiy Prospekt, Lyubertsy 140006, Russia;
- ¹³Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of Chechen Republic; 81 Leonova St., Grozny 364029, Russia;
- ¹⁴Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary; 37–39 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191104, Russia;
- ¹⁵Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan, Kommunarka, Moscow 108814, Russia;
- ¹⁶City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
- ¹⁷A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthuziastov, Moscow 111123, Russia;
- ¹⁸Oncology Dispensary of Shakhty; 153 Shevchenko St., Shakhty 346500, Russia;
- ¹⁹Mozhaisk Central District Hospital; 1 Ambulatornaya St., Mozhaisk 143200, Russia;
- ²⁰National Medical Research Center, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
- ²¹B.V. Petrovskiy Russian Research Center of Surgery; 2 Abrikosovskiy Pereulok, GSP-1, Moscow 119435, Russia;
- ²²Domodedovo Hospital; 9 Pirogova St., Domodedovo 142005, Russia;
- ²³Dr. Laskov's Clinic; Bld. 1, 2 Molodogvardeyskaya St., Moscow 121467, Russia;
- ²⁴S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Bld. 28, 52-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
- ²⁵City Hospital No. 1; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia;
- ²⁶Tula Regional Oncology Dispensary; 1B Yablochkova St., Tula 300053, Russia;
- ²⁷Regional Clinical Oncology Dispensary; 90 12-go Sentyabrya St., Ulyanovsk 432017, Russia;
- ²⁸N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;
- ²⁹Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia

Contacts: Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev alexeymma@gmail.com

Aim. To assess the efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab for the treatment of mismatch repair-proficient endometrial cancer (EC) in routine clinical practice in Russia.

Materials and methods. This multicenter, retrospective, cohort study included patients with recurrent and metastatic EC from 37 cancer centers in Russia treated between May 2020 and April 2023. Patients with histologically verified EC without microsatellite instability who received ≥ 1 course of pembrolizumab/lenvatinib therapy were included in the study. The primary endpoint was progression-free survival; the clinical characteristics of the patients were additionally analyzed, the objective response rate and the toxicity profile of therapy were assessed.

Results. The study included 100 patients. Median age was 65 (30–83) years. The most common histologic tumor subtype was endometrioid adenocarcinoma (68 %); serous adenocarcinoma was diagnosed in 22 % of cases, other types of tumor – 10 % of cases. All patients had pMMR/microsatellite-stable tumors. The median progression-free survival was 7.75 months (95 % confidence interval 0.7–33.8), and a partial response to therapy was observed in 24 % of patients. Almost half of the patients (44 %) required dose reduction due to adverse events. The most common adverse events included fatigue ($n = 26$; 26 %), hypertension ($n = 20$; 20 %), and hypothyroidism ($n = 14$; 14 %).

Conclusion. This study confirms the clinical efficacy of lenvatinib and pembrolizumab in patients with recurrent and metastatic EC without mismatch repair system deficiency (pMMR-tumors) in routine clinical practice.

Keywords: targeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, routine clinical practice

For citation: Rumyantsev A.A., Protasova A.E., Sheremet M.Yu. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):104–113. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) — наиболее распространенное онкогинекологическое заболевание в России [1]. Забо-

леваемость и смертность, связанные с РЭ, возрастают, рубеж в 24 тыс. выявленных новых случаев РЭ и более 6700 зарегистрированных смертей преодолен в 2021 г. [1].

Показатели долговременной выживаемости при распространенных формах РЭ остаются неудовлетворительными: при ранних стадиях (I–II) опухолевого процесса 5-летняя выживаемость составляет около 95 %, снижаясь до 18 % при наличии отдаленных метастазов.

Стандартный подход к терапии распространенного РЭ – хирургическое лечение, с последующей химиотерапией и лучевой терапией по клиническим показаниям [2]. Гормонотерапия может быть опцией выбора для пациенток с высокодифференцированной карциномой при отсутствии быстрого прогрессирования заболевания на фоне 1-й линии терапии [2]. Наиболее часто используемая 1-я линия терапии – комбинация паклитаксела и карбоплатина, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне данного варианта лечения составляет около 13 мес, частота объективного ответа (ЧОО) достигает 50 % [3]. В то же время для лечения рецидивирующего РЭ после платиносодержащей химиотерапии единственной доступной опцией в течение длительного периода времени была монокомпонентная химиотерапия, однако при использовании этих опций объективный ответ не превышал 10–15 %. Последние несколько лет ознаменовались значительными позитивными изменениями в лечении рецидивов РЭ. Исследования в области иммунотерапии опухолей позволили выявить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high), высокочувствительных к терапии пембролизумабом. В этой категории больных, на долю которых приходится до 25 % пациенток с метастатическим РЭ, ЧОО на монотерапию пембролизумабом достигает 57 %. Комбинация пембролизумаба и ленватиниба, перорального антиангиогенного ингибитора фактора роста эндотелиоцитов и фибробластов, была зарегистрирована в России в 2020 г., потенциально открыв возможности иммунотерапии для остальных 70–80 % пациенток с микросателлитно-стабильными (MSS) опухолями/опухолями с профицитом системы репарации (pMMR). При этом реальный охват лекарственной терапией онкологических больных остается недостаточным, что rebует рационализации выбора терапии [4]. В этих условиях уточнение безопасности проводимой терапии, получение данных эффективности терапии вне «идеальных условий» клинического исследования приобретают характер клинической необходимости [5].

Проведенные исследования реальной практики лечения РЭ комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в России позволили получить первые данные по ее эффективности и безопасности [6] и выявить первые клинко-морфологические особенности пациенток с прогрессирующим РЭ в зависимости от длительности ВБП [7]. Тем не менее небольшая выборка, неполнота данных и разница в популяциях оставляют

вопрос оценки эффективности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом для лечения РЭ открытым.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности комбинации пембролизумаба и ленватиниба в реальной клинической практике с целью получения данных по возможности экстраполяции результатов регистрационных исследований 111/KEYNOTE-146 и 309/KEYNOTE-775 на реальную практику лечения пациенток в Российской Федерации.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включались пациентки с распространенным и рецидивирующим РЭ, получившие ≥ 1 линии системной химиотерапии с включением препаратов платины, не подлежащие хирургическому и лучевому лечению, прошедшие не менее 2 курсов терапии ленватинибом и пембролизумабом, имеющие данные не менее 2 визуализирующих методов исследования и описание нежелательных явлений (НЯ) во время терапии ленватинибом и пембролизумабом, оцененных по шкале СТCAE 5.0. В исследование включались пациентки из 37 исследовательских центров. Включение пациенток в исследование проводилось в период с июля 2020 г. по февраль 2022 г. Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, известный морфологический подтип опухоли, определявшийся по результатам гистологического исследования, и статус опухоли (MSS или pMMR), подтвержденный методами полимеразной цепной реакции или иммуногистохимии соответственно.

Начальные рекомендованные дозы: 200 мг пембролизумаба внутривенно 1 раз в 3 нед и 20 мг ленватиниба внутрь 1 раз в день. Лечение ленватинибом и пембролизумабом продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности либо невозможности введения пембролизумаба или получения ленватиниба по любой другой причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствие препаратов.

Оценка объективного ответа опухоли на лечение проводилась по общепринятым критериям RECIST 1.1 в соответствии с оценкой лечащего врача, допускалось использование компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, которая определялась как временной интервал между началом терапии ленватинибом и пембролизумабом до зарегистрированного прогрессирования заболевания или смерти пациентки по любой причине. ЧОО определялась как доля пациенток с зарегистрированным полным и частичным ответом, частота клинической эффективности – как доля пациентов с полным ответом, частичным ответом и стабилизацией заболевания.

Клинические характеристики анализировались методами описательной статистики. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана–Мейера. Оценка профиля безопасности терапии осуществлялась в соответствии с критериями СТСАЕ 5.0. Так как исследование носило ретроспективный характер, предварительного расчета статистической гипотезы не проводилось.

Результаты

Характеристика больных. В данный анализ реальной клинической практики было включено 100 пациенток с рецидивирующим или распространенным РЭ в удовлетворительном состоянии, медиана возраста больных составила 65 (30–83) лет. Основные клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Медиана количества предшествующих линий химиотерапии составила 3 (1–5). Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака отражено на рис. 1.

Неoadъювантную терапию получили 5 % пациенток, адъювантную системную терапию – 33 %. Распределение пациенток по стадиям заболевания приведено в табл. 1.

Режимы терапии, полученные пациентками в 1-й линии, приведены в табл. 2. Всего описано 16 режимов терапии. Наиболее часто используемым режимом была комбинация карбоплатина и паклитаксела (70 %), в то время как режимы гормональной терапии использовались в 6 % случаев, что косвенно сопоставляется с преобладающими агрессивными гистологическими типами рака. Применение ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии терапии описывалось у пациенток с ранним прогрессированием после системной терапии карбоплатином и паклитакселом.

Эффективность терапии ленватинибом и пембролизумабом. При лечении РЭ медиана ВБП (рис. 2) составила 7,75 (0,7–33,8) мес, медиана длительности наблюдения – 9,7 (1,4–33,8) мес.

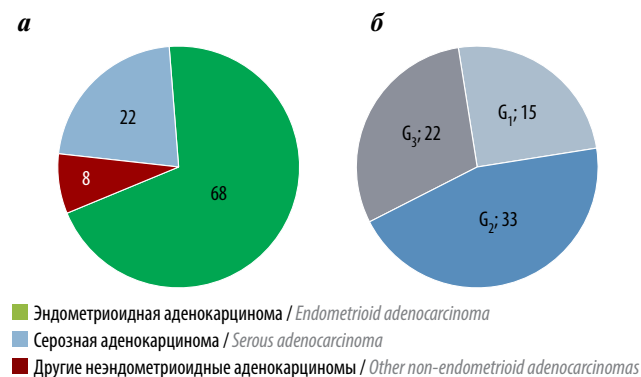


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака (а) и степени злокачественности опухоли (б)

Fig. 1. Distribution of patients by histological type of cancer (a) and tumor's grade of malignancy (b)

Таблица 1. Характеристика пациенток, вошедших в анализ (n = 100)

Table 1. Characteristics of patients included in the analysis (n = 100)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст (медиана), лет Age (median), years	65 (30–83)
pMMR-статус pMMR status	MSS 99 %
Статус ECOG (n = 32), n (%): ECOG performance status (n = 32), n (%):	
0–1	86 (86,0)
>2	14 (14,0)
Гистологический тип рака, n (%): Histology, n (%):	
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	68 (68,0)
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	22 (22,0)
другие неэндометриоидные аденокарциномы other non-endometrioid adenocarcinomas	10 (10,0)
Висцеральные метастазы, n (%) Visceral metastases, n (%)	52 (52,0)
Адъювантная лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия ± брахи- терапия), n (%): Adjuvant radiotherapy (external beam radiotherapy + brachytherapy), n (%):	
да yes	47 (47,0)
нет/неизвестно no/unknown	53 (54,0)
Предшествующая системная терапия, n (%): Previous systemic therapy, n (%):	
препараты платины и таксаны platinum-based drugs and taxanes	94 (94,0)
другие комбинации цитостатиков other combinations of cytostatic drugs	6 (6,0)
Число предшествующих линий химиотерапии (медиана) Number of previous chemotherapy lines (median)	3 (1–5)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
IA	14 (14,0)
IB	13 (13,0)
II	10 (10,0)
IIA	4 (4,0)
IIB	2 (2,0)
IIIA	4 (4,0)
IIIB	4 (4,0)
IIIC1	7 (7,0)
IIIC2	14 (14,0)
IVA	2 (2,0)
IVB	18 (18,0)
Нет данных No data	8 (8,0)

Примечание. MSS – микросателлитно-стабильная опухоль.
Note. MSS – microsatellite-stable tumor.

Таблица 2. Режимы терапии, полученные пациентками в 1-й линии (n = 100)
Table 2. First-line treatment regimens received by study participants (n = 100)

Режим терапии Treatment regimen	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Карбоплатин + паклитаксел Carboplatin + paclitaxel	70 (70,0)
Ленватиниб + пембролизумаб Lenvatinib + pembrolizumab	3 (3,0)
Карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab	8 (8,0)
Летрозол Letrozole	3 (3,0)
Медроксипрогестерон Medroxyprogesterone	3 (3,0)
Доксорубицин Doxorubicin	3 (3,0)
Паклитаксел + цисплатин Paclitaxel + cisplatin	1 (1,0)

Оксалиплатин Oxaliplatin	1 (1,0)
Гемцитабин Gemcitabine	1 (1,0)
Доксорубицин + ифосфамид + месна Doxorubicin + ifosfamide + mesna	1 (1,0)
Топотекан Topotecan	1 (1,0)
Пембролизумаб Pembrolizumab	1 (1,0)
Паклитаксел Paclitaxel	1 (1,0)
Паклитаксел + бевацизумаб Paclitaxel + bevacizumab	1 (1,0)
Доксорубицин + циклофосфа- мид Doxorubicin + cyclophosphamide	1 (1,0)
Карбоплатин Carboplatin	1 (1,0)

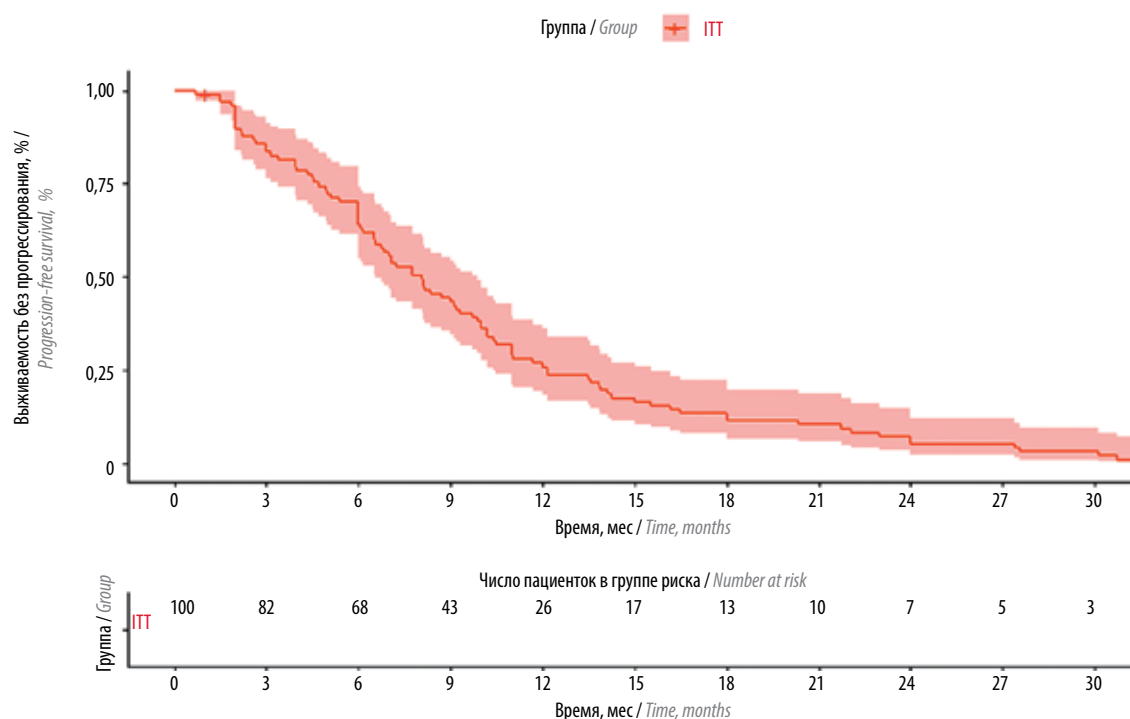


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в популяции

Fig. 2. Progression-free survival in the population

Объективные ответы на терапию ленватинибом и пембролизумабом представлены в табл. 3. Из 100 пациенток результаты объективной рентгенологической оценки 45 (45 %) пациенток к моменту окончания

сбора данных не были получены, поэтому из анализа объективных ответов они были исключены.

У 24 (24 %) пациенток зарегистрирован частичный ответ, у 24 (24 %) — стабилизация заболевания,

и только у 7 (7 %) пациенток отмечено прогрессирование заболевания как наилучший ответ на терапию. Полных ответов на терапию отмечено не было. Частота контроля заболевания составила 48 %. Медиана общей выживаемости не была рассчитана.

Приводим данные о длительности лечения левнатинобом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии (табл. 4).

Безопасность терапии левнатинобом и пембролизумабом. Медиана числа циклов терапии левнатинобом и пембролизумабом — 11,07 (1,0–48,3). При лечении все пациентки (100 %) получили стартовую дозу левнатиноба 20 мг. Доза левнатиноба была снижена после коррекции сопутствующей терапии при выявлении НЯ (отмечены у 44 (44 %) пациенток), при этом 1 шаг редукции дозы до 14 мг имел место у 31 (31 %) пациенток, 2 шага редукции дозы до 10 мг — у 9 (9 %) пациенток и 3 шага редукции дозы до 8 мг — у 5 (5 %) пациенток. Все эпизоды прерывания и редукции дозы левнатиноба были связаны

с необходимостью коррекции НЯ. Средняя доза левнатиноба составила 17,1 (8–20) мг. Детальная информация о НЯ, выявленных при терапии левнатинобом и пембролизумабом, представлена в табл. 5.

Наиболее частыми НЯ были слабость (отмечена у 26 (26 %) пациенток), артериальная гипертензия

Таблица 5. Нежелательные явления, выявленные при лечении левнатинобом и пембролизумабом (n = 100)

Table 5. Adverse events detected in patients receiving lenvatinib and pembrolizumab (n = 100)

Нежелательное явление Adverse event	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	20 (20,0)
Диарея Diarrhea	10 (10,0)
Слабость Fatigue	26 (26,0)
Снижение аппетита Decreased appetite	8 (8,0)
Гипотиреоз Hypothyroidism	14 (14,0)
Тошнота Nausea	4 (4,0)
Стоматит Stomatitis	1 (1,0)
Боль и артралгия Pain and arthralgia	2 (2,0)
Изменение голоса Change of voice	2 (2,0)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	7 (7,0)
Другие нежелательные явления Other adverse events	10 (10,0)

Таблица 3. Эффективность терапии левнатинобом и пембролизумабом (n = 100)

Table 3. Efficacy of lenvatinib and pembrolizumab therapy (n = 100)

Объективный ответ Objective response	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Полный ответ Complete response	0
Частичный ответ Partial response	24 (24,0)
Стабилизация Stable disease	24 (24,0)
Прогрессирование заболевания Disease progression	7 (7,0)
Нет оценки Not assessed	45 (45,0)

Таблица 4. Длительность лечения левнатинобом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии

Table 4. Duration of treatment with lenvatinib and pembrolizumab, depending on the line of therapy

Линия терапии Treatment line	Медиана длительности терапии, мес Median treatment duration, months	Минимальная длительность терапии, мес Minimum treatment duration, months	Максимальная длительность терапии, мес Maximum treatment duration, months	Число пациенток, n Number of patients, n
1	6,5	1,5	27,5	3
2	9,7	1,0	33,8	61
3	7,9	1,0	24,0	15
4	7,3	1,5	30,7	10
5	6	0,7	27,4	11

(у 20 (20 %) пациенток) и гипотиреоз (у 14 (14 %) пациенток). К другим НЯ относятся дисфония, тромбоцитопения, полинейропатия, остеонекроз нижней челюсти, нефропатия, снижение остроты зрения, артралгии, миалгии, боль в животе, гипергликемия, одышка, гипербилирубинемия; эти НЯ были отмечены в единичных случаях.

Обсуждение

В нашем многоцентровом исследовании мы представили анализ опыта лечения ленватинибом и пембролизумабом рецидивирующего и метастатического РЭ, не подлежащего лучевой терапии, у пациенток с pMMR/MSS-опухолями в рутинной практике в России. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала эффективность с приемлемым профилем токсичности. Хотя НЯ отмечались у 44 % пациенток, у них же и выполнялась редукция дозы. Тем не менее токсичность расценивается как управляемая. На декабрь 2023 г. исследование остается крупнейшим по оценке раннего опыта лечения РЭ ленватинибом и пембролизумабом. Несмотря на изменение регистрационных удостоверений ленватиниба и пембролизумаба в середине 2020 г., терапия ленватинибом и пембролизумабом после внесения их в национальные перечни стала широкодоступной спустя около 2 лет; с этим связаны большое число пациенток, у которых не зарегистрированы случаи смерти, и недостаток данных по общей выживаемости.

В исследовании II фазы 111/KEYNOTE-146, ставшем основным источником данных при регистрации показаний к применению ленватиниба и пембролизумаба при РЭ в России, ЧОО составила 36,2 % в MSS/pMMR-популяции на 24-й неделе терапии. К дате обновленного анализа ЧОО поддерживалась на уровне 37,2 %, а медиана ВБП составила 7,4 мес [8]. В исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 эффективность и безопасность терапии ленватинибом и пембролизумабом сравнивались с таковыми терапии по выбору врача (доксорубин и паклитаксел). ЧОО в MSS/pMMR-популяции составила 30,3 %, медиана ВБП – 6,6 мес. В другом исследовании в рутинной практике ЧОО составила также 30,3 %, а медиана ВБП – 4,6 мес [9]. ЧОО в проведенном нами исследовании оказалась ниже, чем в приведенных исследованиях, составив 24 % при большей медиане ВБП – 7,75 мес. Снижение ЧОО может иметь несколько причин. Во-первых, достаточно большое число пациенток начали терапию недавно, и опухолевые очаги у них находились в динамике уменьшения, пока не достигнув границы частичного ответа. Во-вторых, популяция в реальной практике могла быть более гетерогенной (например, в исследовании 309/KEYNOTE-775 доля пациенток из азиатских регионов составляла 4,6 %). В-третьих, рентгенологический контроль не носил однотипного характера для разных центров.

В нашем исследовании наблюдалась такая же тенденция к уменьшению длительности терапии с увеличением числа линий предшествующей химиотерапии и более поздним применением комбинации ленватиниба и пембролизумаба, как и в исследовании 309/KEYNOTE-775 [8], что может косвенно свидетельствовать о возможности рассмотрения числа линий предшествующей терапии как важного прогностического фактора.

Выявлявшиеся в процессе нашего исследования НЯ были управляемыми, однако паттерны управления НЯ отличались от таковых в исследовании 309/KEYNOTE-775. Частота НЯ в нашем исследовании была ниже, чем в исследовании 309/KEYNOTE-775 (44 % против 88,9 %) [10]. Это может быть связано, с одной стороны, с меньшей длительностью наблюдения, а с другой – с распространенными недостатками системы репортирования в реальной практике: недо-репортированием, отличием в принципах фиксации НЯ в рандомизированных исследованиях и реальной практике (выделение в отдельную группу иммуноопосредованных НЯ, репортирование об отдельном состоянии как о группе симптомов (например, репортирование о гепатите как о тошноте, рвоте и повышении уровня трансаминаз)) [11, 12]. Меньшая частота редукции дозы может отражать практику предпочтения прерывания лечения с назначением сопутствующей терапии немедленному снижению дозы. Согласно данным проведенного исследования, большинство НЯ были управляемыми с использованием поддерживающей терапии и редукции дозы.

Исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, ретроспективный дизайн, расхождения в группах при отборе. Во-вторых, сбор данных в 37 центрах и нецентрализованная система рентгенологической оценки, небольшая выборка, относительно короткий период наблюдения также требуют проведения проспективных исследований для подтверждения предварительных выводов. В-третьих, мы не собирали полностью детализированные данные о НЯ и изменении качества жизни пациенток. Тем не менее ценностью исследования остается факт наибольшего охвата самых населенных регионов России с целью оценки эффективности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом вне рамок этнических характеристик и особенностей клинической практики.

Выводы

В России комбинация ленватиниба и пембролизумаба остается предпочтительной опцией терапии больных распространенным и метастатическим РЭ, не подлежащих хирургическому и лучевому лечению, при наличии pMMR (отсутствии микросателлитной нестабильности) в опухоли. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с длительным периодом наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.А. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. — Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
2. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли 2021; 11(3s2–1):218–32. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of uterine cancer and uterine sarcoma. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2021;11(3s2–1):218–32. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
3. Miller K.D., Nogueira L., Devasia T. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022. DOI: 10.3322/caac.21731
4. Агафонова Ю.А., Федяев Д.В., Снеговой А.В., Омеляновский В.В. Совершенствование эффективности системы лекарственного обеспечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2022;15(2):209–20. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.137
Agafonova Yu.A., Fedyaev D.V., Snegovoy A.V., Omelyanovskiy V.V. Improving the effectiveness of drug supply for cancer patients. Pharmacoeconomics. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Current Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics 2022;15(2):209–20. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.137
5. Журавков А.А., Моисеенко Ф.В., Колбин А.С., Моисеенко В.М. Исследования реальной клинической практики в онкологии: тренд или необходимость? Практическая онкология 2023;24(1):59–69. DOI: 10.31917/2401059
Zhuravkov A.A., Moiseenko F.V., Kolbin A.S., Moiseenko V.M. Research of routine clinical practice in oncology: a trend or a necessity? Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2023;24(1):59–69. (In Russ.). DOI: 10.31917/2401059
6. Tyulyandina A., Kedrova A., Graft N. et al. Effectiveness and safety of lenvatinib and pembrolizumab (LenPem) therapy for endometrial cancer (EC): Results from a Russian multicenter database. Int J Gynecol Cancer 2021;31(Suppl):A123–A124. Available at: https://ijgc.bmj.com/content/31/Suppl_3/A123.3.
7. Коломиец Л.А., Стахеева М.Н., Чуруксаева О.Н. и др. Клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):109–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118
Kolomiets L.A., Stakheyeva M.N., Churuksaeva O.N. et al. Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118
8. Makker V., Aghajanian C., Cohn A.L. et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. J Clin Oncol. DOI: 10.1200/JCO.22.01021
9. How J.A., Patel S., Fellman B. et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2021. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.034
10. Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: Updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775. J Clin Oncol 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.02152
11. Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике. Вопросы онкологии 2022;68(2):188–99. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199
Degtyareva E.A., Protsenko S.A., Ievleva A.G., Imyaninov E.N. Incidence of immune-related adverse events among patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy in routine clinical practice. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2022;68(2):188–99. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199
12. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации. Под ред. М.В. Журавлевой. М., 2019. 42 с.
Standard operating procedure for monitoring the efficacy and safety of drugs in governmental healthcare institutions of Moscow for general practitioners and nursing staff. Methodological guideline. Ed. by M.V. Zhuravleva. Moscow, 2019. 42 p. (In Russ.)

Вклад авторов

А.А. Румянцев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет, А.Ю. Горьянова, М.В. Волконский, А.Г. Кедрова, С.В. Кузьмичева, О.Н. Аймамедова, Х.С. Мусаева, С.М. Сорока, О.В. Романчук, В.Н. Орлова, Н.Г. Графт, М.Р. Ибрагимова, Ю.И. Мерзликина, Л.В. Степура, Л.Б. Татулова, А.А. Абасова, А.А. Акопян, Е.В. Арсеньева, Ю.В. Васильева, А.В. Белоногов, Л.В. Криволапова, А.А. Бобрышев, Д.Ю. Вовк, И.А. Луев, Н.Р. Абидова, Р.С. Жихорев, Т.А. Железкова, Т.Т. Григорян, Т.А. Макаркина, В.А. Екимов, А.В. Жижилина, Е.В. Карабина, О.А. Кучевская, В.М. Филиппова, Т.А. Линченко, А.А. Лисаева, А.Н. Федорова, К.С. Майстренко, Е.В. Маркизова, Е.В. Когай, Е.П. Красноруцкая, М.Е. Попова, Ю.Ю. Пчелин, Р.А. Рянжина, Д.Б. Сидоров, Е.Б. Шахнович, С.М. Алексеев, М.В. Зинькевич, И.О. Белогорцев, В.А. Чубенко, В.М. Моисеенко, Н.Х. Абдулова, А.А. Лебединец, Л.В. Страх, Л.К. Семенов, М.Б. Болиева, Ф.З. Айдаева: набор клинического материала, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.A. Rumyantsev: developing the study design, collecting and analyzing the data, writing the article;
A.E. Protasova, M.Yu. Sheremet, A.Yu. Goryainova, M.V. Volkonskiy, A.G. Kedrova, S.V. Kuzmicheva, O.N. Aymamedova, Kh.S. Musaeva, S.M. Soroka, O.V. Romanchuk, V.N. Orlova, N.G. Graft, M.R. Ibragimova, Yu.I. Merzlikina, L.V. Stepura, L.B. Tatulova, A.A. Abasova, A.A. Akopyan, E.V. Arsenyeva, Yu.V. Vasilyeva, A.V. Belonogov, L.V. Krivolapova, A.A. Bobryshev, D.Yu. Vovk, I.A. Luev, N.R. Abidova, R.S. Zhikhorev, T.A. Zhelezkova, T.T. Grigoryan, T.A. Makarkina, V.A. Ekimov, A.V. Zhizhina, E.V. Karabina, O.A. Kuchevskaya, V.M. Filippova, T.A. Linchenko, A.A. Lisaeva, A.N. Fedorova, K.S. Maystrenko, E.V. Markizova, E.V. Kogay, E.P. Krasnorutskaya, M.E. Popova, Yu.Yu. Pchelin, R.A. Ryanzhina, D.B. Sidorov, E.B. Shakhnovich, S.M. Alekseev, M.V. Zinkevich, I.O. Belogortsev, V.A. Chubenko, V.M. Moiseenko, N.Kh. Abduloeva, A.A. Lebedinets, L.V. Strakh, L.K. Semenov, M.B. Bolieva, F.Z. Aydaeva: collecting clinical data for the analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://doi.org/0000-0003-4443-9974>
А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://doi.org/0000-0001-7930-8048>
М.Ю. Шеремет / M.Yu. Sheremet: <https://doi.org/0009-0008-4392-0700>
А.Ю. Горьянова / A.Yu. Goryainova: <https://doi.org/0000-0001-7127-7945>
М.В. Волконский / M.V. Volkonskiy: <https://doi.org/0000-0003-4060-5015>
А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://doi.org/0000-0003-1031-9376>
С.М. Сорока / S.M. Soroka: <https://doi.org/0009-0001-4758-0757>
Л.В. Степура / L.V. Stepura: <https://doi.org/0000-0002-1008-6085>
А.А. Акопян / A.A. Akopyan: <https://doi.org/0000-0002-0893-9034>
Ю.В. Васильева / Yu.V. Vasilyeva: <https://doi.org/0000-0001-6394-1578>
И.А. Луев / I.A. Luev: <https://doi.org/0000-0002-7694-0862>
Н.Р. Абидова / N.R. Abidova: <https://doi.org/0009-0006-8989-0004>
Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://doi.org/0000-0003-2281-7380>
Т.А. Железкова / T.A. Zhelezkova: <https://doi.org/0000-0001-5049-6559>
Т.А. Макаркина / T.A. Makarkina: <https://doi.org/0000-0002-1000-4262>
Е.В. Карабина / E.V. Karabina: <https://doi.org/0000-0001-6062-5318>
В.М. Филиппова / V.M. Filippova: <https://doi.org/0000-0003-1990-175X>
Е.В. Когай / E.V. Kogay: <https://doi.org/0009-0002-0391-8514>
Р.А. Рянжина / R.A. Ryanzhina: <https://doi.org/0009-0002-9370-3866>
М.В. Зинькевич / M.V. Zinkevich: <https://doi.org/0009-0005-9106-955X>
И.О. Белогорцев / I.O. Belogortsev: <https://doi.org/0009-0005-7328-8222>
В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://doi.org/0000-0001-6644-6687>
В.М. Моисеенко / V.M. Moiseenko: <https://doi.org/0000-0002-2246-0441>
Н.Х. Абдулова / N.Kh. Abduloeva: <https://doi.org/0000-0001-5236-0241>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://doi.org/0009-0002-0240-6656>
Л.В. Страх / L.V. Strakh: <https://doi.org/0000-0001-5943-1081>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.