

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-65-69



Материалы заседания экспертного совета «Нерешенные вопросы в лечении неоперабельного рака эндометрия в России»

Proceedings of the Expert Council "Treatment of inoperable endometrial cancer in Russia: issues that have not yet been addressed"

Для цитирования: Материалы заседания экспертного совета «Нерешенные вопросы в лечении неоперабельного рака эндометрия в России». Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):65–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-65-69.

For citation: Proceedings of the Expert Council "Treatment of inoperable endometrial cancer in Russia: issues that have not yet been addressed". Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-65-69.

Модераторы: Тюляндина Александра Сергеевна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии № 4, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), e-mail: atjulandina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>
Нечушкина Валентина Михайловна, д.м.н., заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии, заведующая онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1855-9692>

Участники: Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/000-0002-4121-7228>
Коломиец Лариса Александровна, д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, руководитель НИЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
Урманчеева Адели Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>
Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
Волкова Мария Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», заведующий отделением ГБУЗ НО «Новосибирский областной онкологический диспансер», Новосибирск
Савец Валерия Владимировна, к.м.н., заведующая отделением ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (Челябинск), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

Москва, 15 июля 2020 г.

15 июля 2020 г. состоялось совещание экспертов, посвященное теме «Нерешенные вопросы в лечении неоперабельного рака эндометрия в России». Целью совещания было обсуждение нерешенных медицинских задач и современных мировых стандартов лечения распространенного и метастатического рака эндометрия (РЭ), рассмотрение результатов клинических исследований о применении комбинации ленватиниба и пембролизумаба в лечении распространенного и метастатического РЭ, получение экспертного мнения относительно перспектив применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в лечении распространенного и метастатического РЭ. В заседании Совета экспертов приняли участие 12 ведущих специалистов в области лечения РЭ.

На момент проведения экспертного совета в России было получено разрешение на внесение следующих изменений в инструкцию по применению Ленвими® — ленватиниба (регистрационное удостоверение ЛП-003398 от 29.12.2015 с изменениями от 10.06.2020) [1]: препарат Ленвима® показан в комбинации с пембролизумабом для терапии пациенток с распространенным РЭ (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицита системы репарации ДНК (mismatch repair deficient, dMMR), комплекса белков, осуществляющих восстановление ДНК при появлении ошибок в результате копирования во время деления клеток [2]) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

Нерешенные проблемы в лечении неоперабельного РЭ. Несмотря на то, что 67 % случаев РЭ диагностируются на ранних стадиях и 5-летняя выживаемость при локализованных формах может достигать 95 %, пациентки с распространенным и метастатическим РЭ имеют неблагоприятный прогноз и низкий объективный ответ на стандартную химиотерапию.

Эффективность каждой опции лечения распространенного РЭ во многом зависит от индивидуальных особенностей опухоли (гистологического подтипа, экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, наличия микросателлитной нестабильности/dMMR). Таким образом, для планирования тактики терапии с целью получения максимальной клинической пользы необходим персонифицированный подход, где ключевым является знание предикторов ответа.

Используемая система оценки риска рецидива РЭ предполагает определение (включая глубину инвазии в миометрий и поражение лимфатических узлов), гистологического подтипа и степени дифференцировки опухоли [3, 4]. Определение генетических факторов пока не стало стандартом для использования в оценке прогноза [3, 4].

Наиболее значимым исследованием молекулярной основы РЭ, согласно Атласу ракового генома (The Cancer Genome Atlas), стало выделение 4 подгрупп по наличию следующих изменений [5]:

- POLE-мутация (7 %);
- MSI-H (30 %);

- низкий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-L) и микросателлитная стабильность (microsatellite stable, MSS) (65 %);
- увеличение количества копий генов (26 %).

Микросателлитная нестабильность ДНК — ключевая характеристика опухолей с dMMR. Опухоли с MSI-H характеризуются накоплением плотных иммунных инфильтратов [6], которые являются терапевтической мишенью для воздействия пембролизумаба, моноклонального антитела к PD-1 рецептору, восстанавливающего доступность опухолевых клеток для воздействия иммунной системы [7].

Используемая в клинической практике лекарственная терапия распространенного и рецидивирующего РЭ имеет ограниченную эффективность, гормоно- и химиотерапия демонстрируют эффект только у 30 % больных, причем медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни составляют от 6 до 12 мес соответственно [8]. Наибольшее применение в рутинной клинической практике получила комбинация паклитаксела и карбоплатина, обладающая наибольшей эффективностью из всех ранее изученных режимов лечения [9].

Большинство существующих химиотерапевтических опций, используемых при лечении РЭ, ассоциированы со значимой токсичностью и ограниченной эффективностью, что делает важными дальнейшие усилия по изучению биологии и молекулярных основ РЭ, направленному на поиск специфических таргетных и иммунотерапевтических подходов [10].

Основные положения исследования применения ленватиниба в комбинации с пембролизумабом у пациенток с распространенным РЭ. Ленватиниб — ингибитор нескольких тирозинкиназ, блокирующий активацию сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR1–3, фактора роста фибробластов FGFR1–4, тромбоцитарного фактора роста альфа PDGFRα, рецептора фактора стволовых клеток KIT и рецептора протоонкогена RET [11]. Эти рецепторы являются определяющими для опухолевого ангиогенеза, и ленватиниб воздействует на ангиогенез, ингибируя их активацию. Кроме того, FGFR-, RET-, PDGFRα- и KIT-рецепторы вовлечены в пролиферацию опухолевых клеток, что объясняет блокаду ленватинибом роста опухоли [11].

Существующие данные дают основание полагать, что ленватиниб может влиять на микроокружение опухоли и модулировать противоопухолевый ответ [12].

Блокада VEGFR1-сигнального пути приводит к множественным эффектам, включая индукцию гипоксии и привлечение опухоль-ассоциированных макрофагов [13]. Эти механизмы связаны с увеличением экспрессии PD-L1, формированием TAM-M1-фенотипа макрофагов, осуществляющих привлечение и активацию Т-лимфоцитов в опухоли, что в конечном итоге приводит к увеличению эффективности иммунотерапии, в частности пембролизумаба [13].

Совместная блокада VEGF- и PD-1-сигнальных путей комбинацией ингибитора контрольных точек пембролизумаба и мультикиназного ингибитора ленватиниба может рассматриваться как эффективная противоопухолевая стратегия [14].

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба стала первой зарегистрированной комбинацией иммунотерапевтического и таргетного препаратов при распространенном РЭ [14]. Одобрение было получено по результатам 111/KEYNOTE-146, мультикогортного мультицентрового открытого исследования II фазы, включившего 108 пациенток с распространенным и метастатическим РЭ с прогрессированием после системной терапии.

Наиболее частыми гистологическими подтипами были эндометриоидная аденокарцинома (50,9 %) и серозный рак (32,4 %), 49,1 % опухолей были PD-L1-положительными. Все пациентки получали пероральную терапию ленватинибом в дозе 20 мг 1 раз в сутки и пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 нед (максимально до 35 введений). Средняя продолжительность терапии составила 8,5 мес.

В когорте из 94 пациенток без MSI-H (non-MSI-high) и dMMR комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала объективный ответ у 38,8 % (95 % доверительный интервал 29–49): полный ответ у 10,6 % пациенток ($n = 10$) и частичный ответ у 27,7 % пациенток ($n = 26$). У пациенток с зарегистрированным ответом медиана длительности ответа не была достигнута (интервал от 1,2 до 33,1 мес), при этом у 69 % пациенток продолжительность ответа составила более 6 мес. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями, отмечавшимися более чем у 20 % больных, были слабость, мышечная боль, гипертензия, диарея, снижение аппетита, гипотиреоз, тошнота, стоматит, рвота, уменьшение массы тела, головная боль, запоры, инфекции мочевых путей, дисфония, кровотечения, гипомagneмия, ладонно-подошвенный синдром, диспноэ, кашель и сыпь [10].

В настоящее время проходят 2 исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности терапии комбинацией пембролизумаба и ленватиниба при распространенном РЭ: одно — по сравнению с комби-

нацией карбоплатина и паклитаксела в 1-й линии, другое — по сравнению с терапией по выбору врача у пациенток, получивших не менее 1 линии лечения метастатического или распространенного РЭ.

Особенности лечения пациентов комбинацией тирозинкиназного ингибитора и ингибитора контрольных точек. Комбинация таргетного препарата ленватиниба и ингибитора иммунных точек пембролизумаба в исследовании распространенного РЭ продемонстрировала аналогичный профиль токсичности каждого из препаратов, применявшихся в монотерапии [10].

Стоит отметить, что при комбинированной терапии наблюдаются нежелательные явления, которые характерны как для ингибиторов тирозинкиназ, так и для ингибиторов контрольных точек (иммуноопосредованные) [15].

Необходимо отметить следующие ключевые компоненты ведения пациенток, получающих комбинацию ленватиниба и пембролизумаба: определение факторов риска развития нежелательных явлений, заблаговременное информирование пациенток, мониторинг для раннего обнаружения нежелательных явлений, оценка степени тяжести нежелательных явлений, дифференциальная диагностика иммуноопосредованных нежелательных явлений и нежелательных явлений, связанных с тирозинкиназными ингибиторами, выбор тактики коррекции режима противоопухолевой терапии, выбор адекватной тактики лечения нежелательного явления в зависимости от зоны поражения и степени тяжести.

Выводы. Обсудив существующие потребности и новые возможности терапии распространенного РЭ, эксперты пришли к следующим выводам:

1. РЭ является наиболее частой опухолью женских половых органов. Прогноз пациенток во многом определяется стадией заболевания: 5-летняя общая выживаемость при I стадии достигает 96 %, в то время как при метастатической болезни снижается до 18 %, что значительно повышает потребность в эффективной терапии распространенной и метастатической болезни. РЭ представляет собой социально значимое заболевание, являясь наиболее частой онкогинекологической патологией, что требует дальнейших исследований и поиска эффективных терапевтических опций.

2. *Достаточно ли существующих опций лечения распространенного РЭ?* Большинство имеющихся опций лечения распространенного РЭ обладают ограниченной эффективностью, что требует разработки молекулярной и биологической направленной терапии. Существующих опций терапии недостаточно ввиду ограниченности эффективности режимов гормоно- и химиотерапии.

3. *Существует ли потребность в сокращении применения химиотерапевтических режимов с низкой эффективностью?* Да, при наличии более эффективных схем лечения, не включающих цитостатические агенты.

Менее эффективные режимы могут использоваться в клинической практике при исчерпании возможностей более эффективных режимов терапии или при наличии противопоказаний к более эффективным режимам.

4. *Как может повлиять появление комбинации ленватиниба и пембролизумаба на клиническую практику?* Эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба подтверждена в исследовании 111/KEYNOTE-146 по оценке терапии распространенного РЭ без микросателлитной нестабильности/dMMR, где комбинация продемонстрировала частоту объективных ответов 38 % и частоту полных ответов 10 %. Мы ожидаем появления возможности использования комбинации ленватиниба и пембролизумаба в рутинной клинической практике.

5. *Каков профиль пациенток, которые получают наибольшую клиническую пользу при терапии распространенного РЭ комбинацией ленватиниба и пембролизумаба?* Исследование 111/KEYNOTE-146 продемонстрировало эффективность комбинации у пациенток с рецидивирующим РЭ после 1-й линии терапии и у пациенток при быстром прогрессировании в течение 6 мес после окончания адъювантной химиотерапии, включающей препараты платины и паклитаксел.

6. *Достаточен ли уровень осведомленности специалистов-онкологов и химиотерапевтов в проблематике микросателлитной нестабильности/dMMR?* РЭ — генетически гетерогенное злокачественное новообразование, состоящее из различных фенотипов. Отсутствие MSI-H является основанием для использования комбинации тирозинкиназных ингибиторов и ингибиторов контрольных точек при этой злокачественной опухоли. Осведомленность первичных онкологов недостаточна, требуются методические рекомендации для практических специалистов, где необходимо осветить роль микросателлитной нестабильности и методы ее выявления. Полезным может быть проведение экспертных советов по обсуждению значения микросателлитной нестабильности в терапии РЭ.

7. *Какой охват тестированием опухолей эндометрия на микросателлитную нестабильность/dMMR необходим в клинической практике?* Для использования эффективных режимов терапии необходимо охватить тестированием на микросателлитную нестабильность всех больных с рецидивирующим РЭ.

8. *Знакомы ли специалисты-онкологи и химиотерапевты с диагностикой и управлением нежелательными явлениями, возникающими на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ и ингибиторами контрольных точек?* Существует необходимость мониторинга и терапии нежелательных явлений при лечении комбинацией ленватиниба и пембролизумаба. Такой подход может улучшить возможность получения полных доз препаратов и тем самым получить больший контроль над опухолью. Существует потребность в повышении уровня

знаний по диагностике нежелательных явлений и управлению ими. Требуются методические руководства для специалистов по управлению нежелательными явлениями при терапии комбинацией ингибиторов тирозинкиназ и ингибиторов контрольных точек. Полезными могут быть рекомендации для пациентов по диагностике и коррекции нежелательных явлений.

9. *Требуется ли привлечение мультидисциплинарной команды для лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба пациенток с распространенным РЭ?* Для констатации невозможности проведения хирургического и лучевого лечения обязательно требуется привлечение мультидисциплинарной команды. Для лучшего контроля нежелательных явлений необходимы мультидисциплинарный подход и программы обучения специалистов.

10. *Является ли обоснованным включение комбинации ленватиниба и пембролизумаба в российские рекомендации по лечению РЭ (RUSSCO, AOP)?* На основании обсужденных данных ленватиниб в комбинации с пембролизумабом является эффективной опцией для пациенток с распространенным РЭ без микросателлитной нестабильности/dMMR. Для назначения комбинации ленватиниба и пембролизумаба пациенткам с распространенным РЭ после неэффективной системной терапии и при невозможности проведения лучевого и хирургического лечения требуется включение данной комбинации в российские рекомендации по лечению РЭ (RUSSCO, AOP).

11. *Требуется ли проведение дальнейших исследований для определения эффективности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом? Каких?* Необходимы дальнейшие исследования с учетом персонализированного подхода с выявлением групп пациенток, которые могут получить наибольший терапевтический эффект. Необходимо получение данных исследований III фазы по анализу эффективности и безопасности терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения и после 1 линии лечения распространенного РЭ.

Идеальный портрет пациентки с распространенным РЭ при отсутствии MSI-H или dMMR для назначения комбинации ленватиниба и пембролизумаба:

- пациентка с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, если хирургическое лечение или лучевая терапия не показаны;
- с прогрессированием в интервале до 6 мес после окончания адъювантной терапии.

Таким образом, Совет экспертов считает возможным рекомендовать следующее:

1. Для планирования стратегии лечения необходимо формирование программы обучения специалистов по тестированию на наличие микросателлитной нестабильности в рутинной клинической практике всем пациентам.

2. Для улучшения лечения пациенток с распространенным РЭ следует включить тестирование на наличие микросателлитной нестабильности в систему финансирования за счет ОМС.

3. Для повышения осведомленности онкологов о переносимости комбинации ленватиниба и пембролизумаба и об особенностях мониторинга за нежелательными явлениями целесообразно создание брошюры для врачей по коррекции нежелательных явлений.

Для увеличения числа пациентов с осознанным подходом к лечению и улучшения переносимости терапии целесообразно создание брошюры для пациентов, получающих терапию комбинацией ленватиниба и пембролизумаба.

Для обсуждения и консолидации опыта применения целесообразно в рамках проведения научно-медицинских мероприятий «Эйсай» уделять внимание разбору клинических случаев и анализу реальной клинической практики лечения ленватинибом и пембролизумабом.

Необходимо включение ленватиниба в комбинации с пембролизумабом в клинические рекомендации по лечению РЭ как эффективной опции для пациенток с распространенным РЭ без микросателлитной нестабильности/dMMR.

С целью формирования более глубокого понимания роли комбинации ленватиниба и пембролизумаба в стратегии лечения больных РЭ необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ленвима® (Lenvima®). Регистрационное удостоверение ЛП-003398 с изменениями от 10.06.2020. [Medication package insert for Lenvima®. Registration number LP-003398 with amendments dated 10.06.2020. (In Russ.)].
2. Stelloo E., Bosse T., Nout R.A. et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28:836–44. DOI: 10.1038/modpathol.2015.43.
3. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2019 (том 9). С. 218–232. [Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of uterine cancer and uterine sarcoma. Malignant tumors: practical guideline by RUSSCO № 3s2, 2019 (vol. 9). Pp. 218–232. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации АОР 2020. Рак тела матки и саркомы матки. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf. [Clinical guideline by the Russian Association of Oncologists 2020. Uterine cancer and uterine sarcoma. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf. (In Russ.)].
5. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [published correction appears in *Nature* 2013;500(7461):242]. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113.
6. Pakish J.B., Zhang Q., Chen Z. et al. Immune microenvironment in microsatellite-unstable endometrial cancers: hereditary or sporadic origin matters. *Clin Cancer Res* 2017;23: 4473–81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2655.
7. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64. DOI: 10.1038/nrc3239.
8. Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А. Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки. Сибирский онкологический журнал 2018;17(1):55–63. [Bazaeva I.Ya., Khokhlova S.V., Fedenko A.A. Pharmacotherapy of recurrent and disseminated uterine cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2018;17(1):55–63. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63.
9. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Эволюция лечения рака тела матки. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 1):92–8. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Kuznetsov V.V. Evolution of treatment for uterine cancer. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumors* 2016;4(special issue 1):92–8. (In Russ.)].
10. Makker V., Green A.K., Wenham R.M. et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:19. DOI: 10.1186/s40661-017-0056-7.
11. Suyama K., Iwase H. Lenvatinib: A promising molecular targeted agent for multiple cancers. *Cancer Control* 2018;25(1):1073274818789361. DOI: 10.1177/1073274818789361.
12. Capozzi M., De Divitiis C., Ottaiano A. et al. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment. *Cancer Manag Res* 2019;11:3847–60. DOI: 10.2147/CMAR.S188316.
13. Incio J., Tam J., Rahbari N.N. et al. PIGF/VEGFR-1 signaling promotes macrophage polarization and accelerated tumor progression in obesity. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2993–3004. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1839.
14. Ott P.A., Hodi F.S., Buchbinder E.I. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol* 2015;5:202.
15. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Статья поступила: 09.03.2021. **Принята к публикации:** 31.03.2021.

Article submitted: 09.03.2021. **Accepted for publication:** 31.03.2021.