

Клинический случай успешного применения пембролизумаба в лечении рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи

А.М. Мудунов¹, И.М. Гельфанд¹, О.Д. Рыжова¹, А.А. Ахундов¹, М.Н. Нариманов¹, А.В. Игнатова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Цель исследования — представить клинический случай успешного лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи с применением пембролизумаба (селективного ингибитора взаимодействия между рецептором программируемой смерти PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2).

Материалы и методы. Больной Д., 72 лет, в июле 2015 г. поступил в клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: первичные метachrонные злокачественные опухоли: 1) рак ротоглотки T2N3M0 (состояние после химиолучевой терапии, без рецидива и метастазов), 2) рак кожи левой ушной раковины (T2N0M0, II стадия, состояние после комбинированного лечения); рецидив. После многократных хирургических вмешательств по поводу повторных рецидивов, дистанционной лучевой терапии в марте 2017 г. обнаружены новые метастатические очаги в ретрофарингеальных лимфатических узлах и паравертебральных мягких тканях шеи слева. Процесс признан неоперабельным. Определен высокий уровень экспрессии PD-L1 (50 %) в опухоли. Консилиум специалистов принял решение начать лечение ингибиторами рецепторов PD-1. С марта по декабрь 2017 г. была проведена терапия пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед (7 курсов).

Результаты. В феврале 2018 г. при позитронной эмиссионной томографии в ранее пораженных ретрофарингеальных лимфатических узлах и мягких тканях и паравертебральных мягких тканях шеи слева патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено. С февраля 2018 г. по настоящее время наблюдается стойкая ремиссия без проведения какой-либо терапии.

Заключение. Представленный клинический случай не только демонстрирует высокую эффективность ингибиторов рецепторов PD-1 в терапии агрессивного рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи, но и открывает новые возможности в лечении ослабленных пациентов после предшествующего химиотерапевтического и лучевого воздействия.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, ингибиторы рецепторов PD-1, иммунотерапия, пембролизумаб

Для цитирования: Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Рыжова О.Д. и др. Клинический случай успешного применения пембролизумаба в лечении рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):93–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-93-98

Successful treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck using pembrolizumab

A.M. Mudunov¹, I.M. Gelfand¹, O.D. Ryzhova¹, A.A. Akhundov¹, M.N. Narimanov¹, A.V. Ignatova²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia

The study objective is to report a case of successful treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck using pembrolizumab (selective inhibitor, preventing the interaction between the programmed death receptor 1 (PD1) and its ligands PD-L1 and PD-L2).

Materials and methods. A 72-year-old male patient was admitted to the Clinic of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center with the following diagnosis: primary metachrонous malignant tumors: 1) oropharyngeal cancer T2N3M0 (after chemoradiotherapy, no relapse or metastases), 2) skin cancer of the left ear (T2N0M0, stage II, after combination treatment); relapse. After multiple surgeries for repeated relapses and external beam radiotherapy in March 2017, the patient was found to have new metastatic lesions

in the retropharyngeal lymph nodes and paravertebral soft tissues of the neck (left side). The tumor was considered unresectable. The patient had high level of PD-L1 expression in the tumor (50 %), therefore, it was decided to initiate treatment with PD-1 inhibitors. The patient received pembrolizumab (keytruda) 200 mg once every three weeks (7 courses).

Results. Positron emission tomography performed in February 2018 demonstrated no increased uptake of radiopharmaceutical in the retropharyngeal lymph nodes and paravertebral soft tissues of the neck, which were earlier affected. Since that time, the patient demonstrates sustained remission without any therapy.

Conclusion. This case not only shows high efficacy of PD-1 inhibitors for aggressive recurrent head and neck squamous cell carcinoma, but also opens new opportunities for the treatment of weakened patients after chemotherapy and radiation exposure.

Key words: head and neck tumors, squamous cell carcinoma, PD-1 inhibitors, immunotherapy, pembrolizumab

For citation: Mudunov A.M., Gelfand I.M., Ryzhova O.D. et al. Successful treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck using pembrolizumab. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):93–8.

Введение

Плоскоклеточный рак занимает большое место в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями головы и шеи и смертности от них. Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. случаев плоскоклеточного рака этой локализации [1]. У большинства пациентов на момент начала лечения имеется местнораспространенный рак. Более чем у 50 % происходит рецидив в первые 3 года [2, 3]. Медиана выживаемости пациентов, у которых рак прогрессирует в течение 6 мес с момента окончания лечения, не превышает 6 мес [4].

Для 1-й линии терапии используют, как правило, цетуксимаб, препараты платины и 5-фторурацил, в то время как для 2-й линии — чаще всего таксаны и метотрексат. Возможности такого лечения остаются ограниченными: оно позволяет добиться выраженного клинического эффекта (в виде полного или частичного регресса опухоли) не чаще чем в 15 % случаев, при этом применяющиеся противоопухолевые препараты обладают достаточно серьезным токсическим побочным действием [5, 6].

Рецидивирование и метастазирование плоскоклеточного рака головы и шеи часто связано с иммуносупрессией, сопровождающейся экспрессией лигандов программируемой клеточной смерти (programed cell death ligand 1 and 2, PD-L1 and PD-L2), которые ингибируют соответствующие рецепторы (programmed cell death protein 1, PD-1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов [7–10].

В последнее время большой клинический и научный интерес в терапии рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи вызывает препарат пембролизумаб на основе моноклональных антител, блокирующих рецепторы PD-1. Эффективность препарата доказана в клиническом исследовании I фазы KEYNOTE-012, в котором сравнивались 2 режима дозирования пембролизумаба: а) 10 мг/кг каждые 2 нед и б) 200 мг 1 раз в 3 нед [11]. В данном исследовании была продемонстрирована высокая эффективность препарата у пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточ-

ным раком головы и шеи с наличием экспрессии PD-L1 (≥ 1 %). При этом частота объективного ответа (полного или частичного регресса опухоли) составила 18 %, медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости — соответственно 2 мес (95 % ДИ 2–4 мес) и 13 мес (95 % ДИ 5 мес — не достигнуто), медиана продолжительности ответа на терапию — 53 нед. Эффективность препарата подтверждает и исследование KEYNOTE-055. В него были включены пациенты с рецидивным или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, рефрактерным к предшествовавшему лечению препаратами платины или цетуксимабом. Режим предполагал применение фиксированной дозы — 200 мг 1 раз в 3 нед — до прогрессирования заболевания (но не более 24 мес) либо до возникновения неконтролируемых токсических реакций. По результатам анализа у 1 (0,6 %) из 171 пациента наблюдался полный регресс опухоли, у 27 (16 %) — частичный ответ. Медиана общей выживаемости составила 8 (6–11) мес, 6-месячной общей выживаемости — 59 %. Медиана выживаемости без прогрессирования равнялась 2,1 (2,1–2,1) мес, а 6-месячной выживаемости без прогрессирования — 24 %.

Представляем клинический случай, демонстрирующий эффективность регуляторов иммунного ответа.

Клиническое наблюдение

Больной Д., 72 лет, в июле 2015 г. поступил в клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: первичные метакронные злокачественные опухоли: 1) рак ротоглотки T2N3M0 (состояние после химиолучевой терапии в 2013 г., без рецидива и метастазов), 2) рак кожи левой ушной раковины (T2N0M0, II стадия, состояние после комбинированного лечения в 2015 г.); рецидив опухоли. Состояние после повторного хирургического лечения в июне 2016 г. Продолжающийся рост опухоли. Состояние после многократных хирургических вмешательств по поводу повторных рецидивов. Прогрессирование в виде рецидива метастазов на шее слева, метастазы в ретрофарингеальных лимфатических узлах.

Сопутствующие заболевания. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз аорты и коронарных артерий, головного мозга. Недостаточность кровообращения II функционального класса по NYHA (New York Heart Association). Острое нарушение мозгового кровообращения в 2007 г. Дисциркуляторная энцефалопатия. Гипертоническая болезнь II степени, III стадии. Расслаивающаяся аневризма аорты. Электрокардиостимулятор с 2013 г.

Жалобы на наличие язвы на коже левой ушной раковины.

Анамнез. В 2011–2012 гг. по поводу рака ротоглотки с метастазами в лимфатических узлах шеи слева (T3N3M0) проведен курс химиолучевой терапии (суммарная очаговая доза 68 Гр, разовая очаговая доза 2 Гр) области ротоглотки и шеи с 2 сторон. Лучевая терапия сочеталась с конкурентной химиотерапией карбоплатином и введением цетуксимаба. При контрольном обследовании после окончания лечения наблюдался полный регресс опухоли.

В июле 2015 г. пациент отметил появление мацерации и покраснения кожи в области левой ушной раковины. В этом же месяце он обратился в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где верифицировали плоскоклеточный рак кожи левой ушной раковины. Выполнено удаление опухоли с резекцией левой ушной раковины.

В сентябре 2015 г. в левой околоушной области отмечено появление болевого синдрома, язвы диаметром до 0,5 см, отек тканей. По данным компьютерной томографии (КТ) от 08.10.2015 у основания наружного уха слева выявлено васкуляризованное образование размерами 1,5 × 1,0 × 4,5 см, распространяющееся на нижний полюс околоушной слюнной железы (его размеры 1,2 × 1,0 × 3,0 см); увеличения лимфатических узлов на шее слева не обнаружено (рис. 1).

Выполнена пункция образования. Цитологическое заключение: плоскоклеточный рак.

При ультразвуковом исследовании (12.10.2015) по задней поверхности левой околоушной слюнной железы визуализировано образование в виде тяжа размерами 4,4 × 1,0 см, с кровотоком по периферии.

Учитывая резектабельность опухоли, принято решение выполнить хирургическое вмешательство. 21.10.2015 проведена повторная резекция левой ушной раковины, паротидэктомия слева с сохранением ветвей лицевого нерва.

Гистологическое заключение: в ткани ушной раковины имеется участок изъязвления диаметром 0,7 см, узел размерами 1,5 × 1,5 см мягкой консистенции; опухоль врастает в прилежащие мягкие ткани и околоушную слюнную железу. Опухоль имеет строение высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака, края резекции без элементов опухолевого роста.

С учетом того, что ранее область хирургического вмешательства не подвергалась облучению, решено назначить курс дистанционной лучевой терапии.

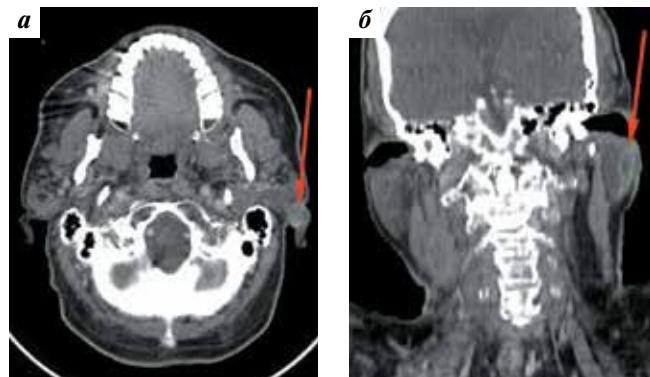


Рис. 1. Пациент Д. Третий рецидив плоскоклеточного рака кожи левой ушной раковины. Компьютерная томография головы и шеи с внутривенным контрастированием: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез. Визуализировано образование с периферическим накоплением контрастного вещества в области основания левой ушной раковины, распространяющееся вдоль заднего края левой околоушной железы до нижнего полюса

Fig. 1. Patient D. Third relapse of squamous cell carcinoma of the left ear skin. Contrast-enhanced computed tomography images: a – axial image; б – frontal image. A tumor with peripheral accumulation of contrast agent is visualized at the base of the left ear. The tumor spreads along the posterior edge of the left parotid gland to the lower pole

С 12.11.2015 по 23.12.2015 проведено облучение области ушной раковины и околоушной области слева (суммарная очаговая доза 60 Гр). При контрольном осмотре в феврале 2016 г. отмечено появление инфильтрата в проекции послеоперационного рубца на шее слева, ниже зоны хирургического вмешательства, диаметром около 2 см. При пункции подтвержден рецидив опухоли (рис. 2). 15.02.2016

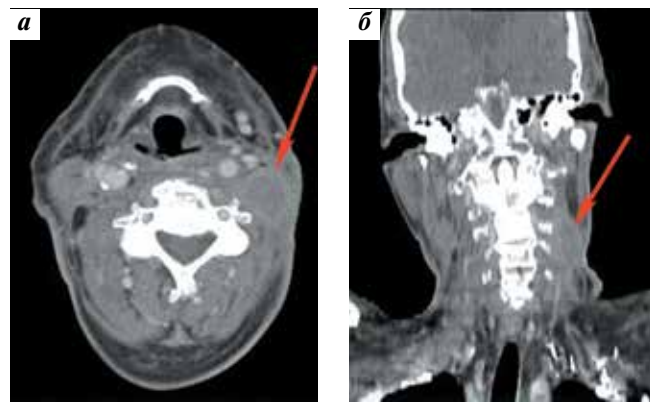


Рис. 2. Пациент Д. Пятый рецидив плоскоклеточного рака кожи левой ушной раковины в мягкие ткани шеи. Компьютерная томография головы и шеи с внутривенным контрастированием: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез. Визуализировано неоднородное образование с периферическим накоплением контрастного вещества в мягких тканях шеи слева на уровне нижнего края позвонка С₂, распространяющееся кзади от сосудистого пучка до нижней трети шеи

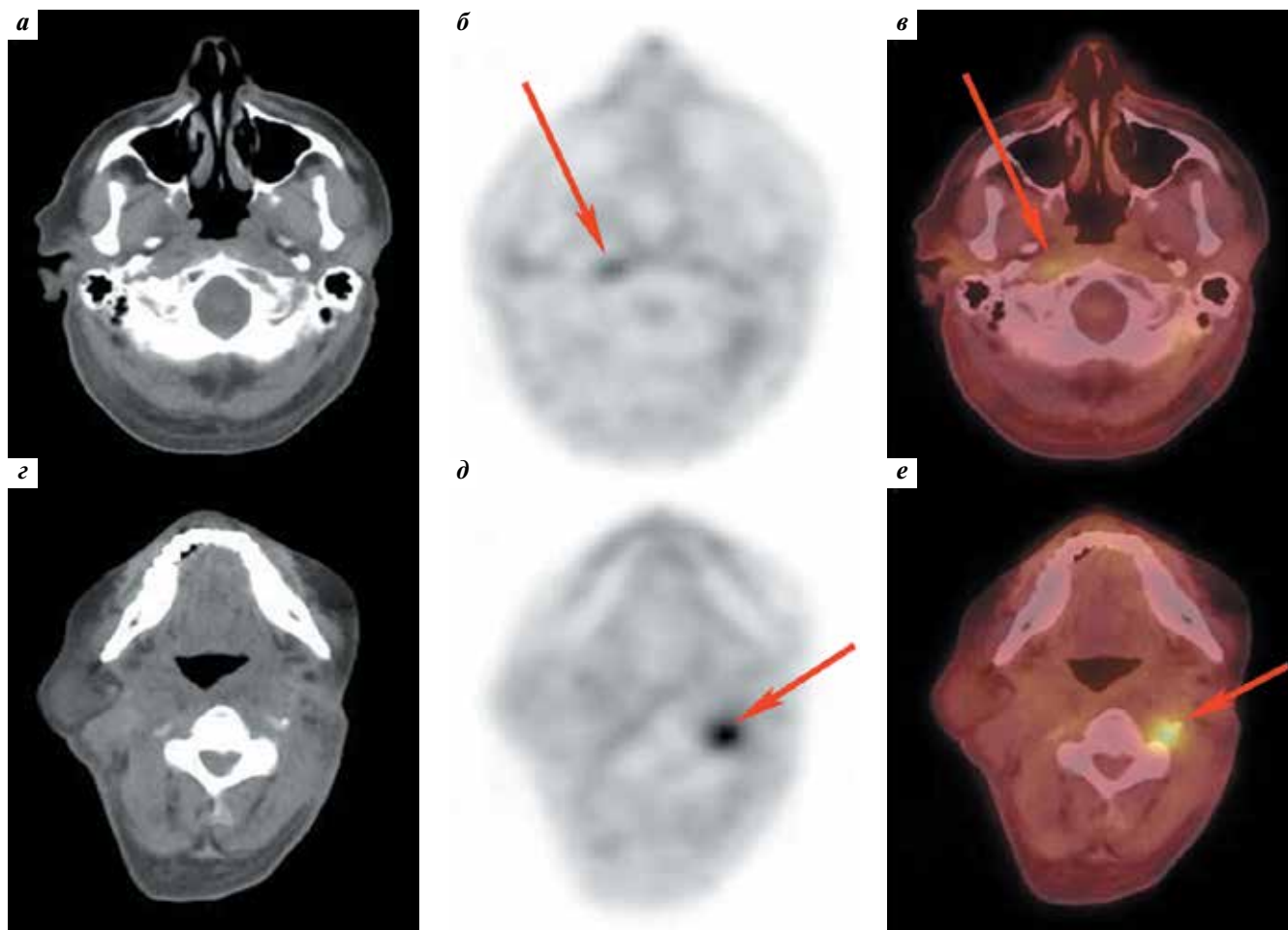


Рис. 3. Пациент Д. Шестой рецидив плоскоклеточного рака кожи левой ушной раковины в мягкие ткани шеи. Аксиальные срезы на уровне носоглотки (а, б, в) и на уровне ротоглотки (г, д, е). Компьютерная томография (а, г), позитронная эмиссионная томография с $[^{18}\text{F}]$ -фтордезоксиглюкозой (б, д), совмещенные изображения (в, е). Очаговое накопление радиофармпрепарата в ретрофарингеальном лимфатическом узле справа (б, в) и в узловом образовании в паравертебральных мягких тканях шеи слева (д, е)

Fig. 3. Patient D. Sixth relapse of squamous cell carcinoma of the left ear (involving skin and soft tissues of the neck). Axial images at the level of nasopharynx (а, б, в) and oropharynx (г, д, е). Computed tomography (CT) scans (а, г), $[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) scans (б, д), fused PET/CT scans (в, е). Focal $[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglucose uptake is visualized in the retropharyngeal lymph node (right side) (б, в) and a nodal tumor in the paravertebral soft tissues of the neck (left side) (д, е)

в клинике опухолей головы и шеи выполнено удаление рецидивной опухоли кожи шеи слева, пластика дефекта местными тканями. Гистологическое заключение: узел размерами 2,5 × 1,5 см имеет строение плоскоклеточного ороговевающего рака.

При контрольном осмотре в мае 2016 г. выявлен повторный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца на шее слева. 30.05.2016 выполнено очередное иссечение рецидивной опухоли. Гистологическое заключение: узел диаметром 2,5 см имеет строение плоскоклеточного ороговевающего рака, прорастает на глубину 1 см, края резекции без элементов опухолевого роста.

В ноябре и декабре 2016 г. проведено повторное иссечение рецидивов опухоли в области шеи слева.

По данным контрольной позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской КТ, в марте 2017 г. выявлено прогрессирование опухолевого процесса

в виде появления новых метастатических очагов в ретрофарингеальных лимфатических узлах и паравертебральных мягких тканях шеи слева (рис. 3). Процесс признан неоперабельным. С учетом ранее проведенной лучевой и химиолучевой терапии, распространенности опухолевого процесса, низкого соматического статуса (ECOG 3) было решено обсудить возможность проведения таргетной иммунотерапии. При дополнительном исследовании обнаружена высокая экспрессия рецептора PD-1 (50 %) в опухоли. Консилиум специалистов принял решение начать лечение ингибиторами рецепторов PD-1.

С марта по декабрь 2017 г. вводили препарат пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед. Всего провели 7 курсов терапии препаратом. В феврале 2018 г. по данным контрольной КТ с контрастным усилением, позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской КТ, наблюдался полный

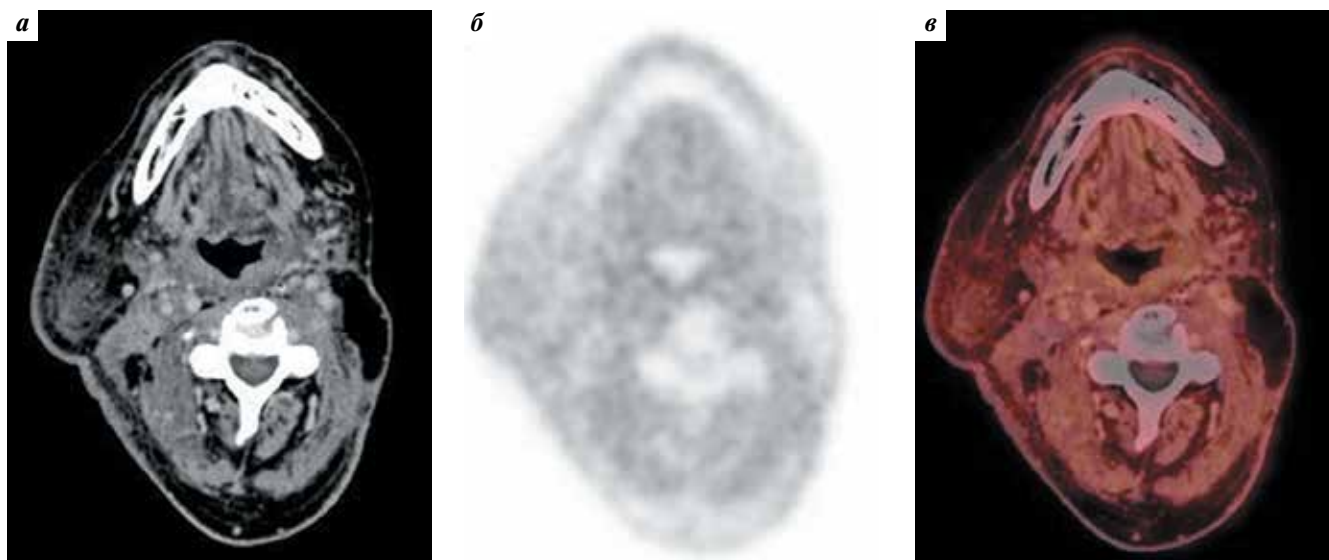


Рис. 4. Пациент Д. Состояние после терапии пембролизумабом. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием (а), позитронная эмиссионная томография с [¹⁸F]-фторэтилтирозином (б), совмещенные изображения (в). Аксиальные срезы на уровне ротоглотки. Патологической ткани с повышенным накоплением радиофармпрепарата не выявлено. Визуализированы послеоперационные изменения мягких тканей шеи слева (рис. 4). Patient D after treatment with pembrolizumab. Contrast-enhanced computed tomography (CT) scan (a), [¹⁸F]-fluoroethyltyrosine positron emission tomography (PET) scan (b), fused PET/CT scan (c). Axial images at the level of oropharynx. No pathological tissue with increased uptake of radiotracer. Left-sided postoperative changes in the soft tissues of the neck

клинический эффект: в ранее пораженных ретрофарингеальных лимфатических узлах и мягких тканях и паравертебральных мягких тканях шеи слева патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено (рис. 4).

С февраля 2018 г. по настоящее время состояние пациента характеризуется как стойкая ремиссия при отсутствии какой-либо терапии.

Плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется высокой частотой местных и регионарных рецидивов — от 25 до 48 % [11, 12]. Локорегионарный контроль у пациентов после хирургического удаления рецидивной опухоли составляет всего 25 % [13]. Таким пациентам в качестве альтернативы может быть предложена паллиативная химиотерапия, но более половины из них умирает в течение 1 года [14]. Пациенты с рецидивным плоскоклеточным раком, как правило уже перенесшие хирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию, имеют низкий соматический статус, и у них возможности лекарственной терапии ограничены. Большинство публикаций, посвященных изучению

эффективности таргетной терапии ингибиторами EGFR и тирозинкиназ, применяемых в режиме монотерапии, описывают лишь незначительное улучшение выживаемости у пациентов с местно-распространенными формами заболевания. В связи с этим продолжается поиск эффективных и менее токсичных препаратов [13]. Новый класс регуляторов иммунного ответа — ингибиторы рецепторов PD-1 — зарекомендовали себя как высокоэффективное средство лечения рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи, что иллюстрирует приведенный клинический пример.

Заключение

Описанный клинический случай не только демонстрирует высокую эффективность ингибиторов рецепторов PD-1 в терапии агрессивного рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи, но и открывает новые их возможности в лечении ослабленных пациентов после предшествующего химиотерапевтического и лучевого воздействия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
2. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646. PMID: 15128893.
3. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z. PMID: 24714973.
4. Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А. Новые возможности имму-

- нотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2017;7(2):99–105. [Mudunov A.M., Narimanov M.N., Safarov D.A. New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017;7(2):99–105. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-99-105.
5. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3293–304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509. PMID: 26351330.
 6. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4):450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001. PMID: 25858804.
 7. Li J., Jie H.B., Lei Y. et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2015;75(3):508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215. PMID: 25480946.
 8. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73(1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606. PMID: 23135914.
 9. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cellintrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001. PMID: 26676749.
 10. Baum J., Siewert T., Pfister D.G. et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: pembrolizumab after cisplatin and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl):6011.
 11. Schwartz G.J., Mehta R.H., Wenig B.L. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2000;22(1):34–41. PMID: 10585603.
 12. Koo B.S., Lim Y.C., Lee J.S., Choi E.C. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2006;42(8):789–94. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.016. PMID: 16455287.
 13. Dean N.R., Sweeny L.J. Magnuson S. Outcomes of recurrent head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Skin Cancer* 2011;2011:972497. DOI: 10.1155/2011/972497. PMID: 21773040.
 14. Ahmed S.M., Cohen E.E. Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck in the metastatic and refractory settings: advances in chemotherapy and the emergence of small molecule epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(7): 666–73. PMID: 18045071.

Вклад авторов

А. М. Мудунов: написание текста статьи;
И. М. Гельфанд: написание текста статьи;
О. Д. Рыжова: интерпретация данных компьютерной и позитронной эмиссионной томографии;
А. А. Ахундов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
М. Н. Нариманов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
А. В. Игнатова: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: article writing;
I.M. Gelfand: article writing;
O.D. Ryzhova: interpretation of computed and positron emission tomography images;
A.A. Akhundov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
M.N. Narimanov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
A.V. Ignatova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А. М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
И. М. Гельфанд/I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
О. Д. Рыжова/O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
А. А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
М. Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>
А. В. Игнатова/A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья выпущена при финансовой поддержке компании MSD
Financing. The article was prepared with the financial support of MSD.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.