

Факторы, ассоциированные с эффективностью иммунотерапии в монорежиме, у пациентов с метастатическим раком желудка

А.Б. Райс¹, М.Ю. Федянин^{1,2}, Д.В. Попов², И.А. Покатаев³, М.А. Лядова³, Л.Г. Жукова⁴,
Д.Л. Строяковский⁵, М.В. Волконский⁵, Р.Ш. Абдулаева¹, И.А. Карасев¹, А.А. Трякин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³филиал «Онкологический центр №1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Анастасия Биккаровна Райс anastasia.rice13@gmail.com

Введение. Основными предикторами ответа на иммунотерапию у пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) являются микросателлитная нестабильность, экспрессия PD-L1 CPS, высокая мутационная опухолевая нагрузка и наличие вируса Эпштейна–Барр в аденокарциномах желудка. Однако отсутствие оптимального порогового значения уровня экспрессии PD-L1 CPS в аденокарциномах желудка с микросателлитно-стабильным фенотипом и четкого выигрыша от назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на поздних линиях, а также труднодоступность определения вируса Эпштейна–Барр и мутационной опухолевой нагрузки в условиях реальной клинической практики вызывают трудности в отборе пациентов на иммунотерапию при мРЖ.

Цель исследования – поиск клинических и лабораторных прогностических факторов у пациентов с мРЖ, получающих иммунотерапию в монорежиме.

Материалы и методы. В исследование включены данные пациентов с диагнозом мРЖ из 5 онкологических учреждений г. Москвы, получивших монотерапию анти-PD1-антителами в период с 2018 по 2023 г. Для проведения многофакторного анализа были отобраны переменные со значением $p < 0,05$, полученные в однофакторном анализе. Пациенты были стратифицированы на группу благоприятного и неблагоприятного прогноза в зависимости от количества факторов. Оптимальное пороговое значение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) в качестве предиктора эффективности иммунотерапии было определено с помощью ROC-анализа. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от прогноза и уровня НЛО анализировали и сравнивали с помощью метода Каплана–Майера и *log-rank*-теста. Статистическую обработку данных выполняли, используя системы IBM SPSS v.22 и PRISM 10.

Результаты. В период с 1 января 2018 г. по 28 февраля 2023 г. в исследование были включены 122 пациента с мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монорежиме в рамках реальной клинической практики в России. Анализ НЛО был доступен у 71 (58 %) пациента из 122. Медиана НЛО составила 2,36 (0,41–10,00). Оптимальное пороговое значение НЛО для прогнозирования смерти составило 1,8 (AUC 0,81, $p < 0,001$). Медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов в группе высокого НЛО составили 2 и 4 мес; медианы ОВ и ВБП в группе низкого НЛО не достигнуты ($p < 0,001$). При однофакторном анализе характеристик пациентов с фенотипом MSS прогностически значимыми являлись 8 факторов: ECOG статус (0–1 и 2–3), наличие перстневидно-клеточного компонента, наличие первичной опухоли, количество органов с метастазами (1–2, 3 и более), наличие асцита, наличие болевого синдрома, линия иммунотерапии (1–2-я и 3–4-я) и значение НЛО. В результате многофакторного анализа наличие асцита ($p = 0,001$), назначение иммунотерапии на 3–4-й линиях ($p = 0,02$) и НЛО $\geq 1,8$ ($p = 0,004$) служили независимыми факторами прогноза, ассоциированными со снижением ОВ. Каждому из факторов был присвоен балл от 1 до 2 в зависимости от степени их влияния на ОВ: наличие асцита – 2 балла, высокое НЛО – 2 балла, 3–4-я линия иммунотерапии – 1 балл. Пациенты были стратифицированы на 2 прогностические группы в зависимости от риска прогрессирования: группа благоприятного прогноза (0–2 балла, $n = 20$) и неблагоприятного прогноза (3–5 баллов, $n = 22$). Медианы ОВ пациентов в группе благоприятного и неблагоприятного прогноза составили 6 и 3 мес соответственно ($p = 0,048$).

Заключение. Низкая эффективность иммунотерапии наблюдается у пациентов с асцитом, уровнем НЛО $\geq 1,8$ и на поздних линиях лечения МРЖ с фенотипом MSS. Для окончательного подтверждения прогностической значимости разработанной нами модели необходима внешняя валидация на большей выборке пациентов, а также на пациентах, не получавших иммунотерапию.

Ключевые слова: рак желудка, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, фактор прогноза

Для цитирования: Райс А.Б., Федянин М.Ю., Попов Д.В. и др. Факторы, ассоциированные с эффективностью иммунотерапии в монорежиме, у пациентов с метастатическим раком желудка. Хирургия и онкология 2024;14(4):73–85. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-73-85>

Prognostic and predictive factors in patients with metastatic gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors

A.B. Rays¹, M.Yu. Fedyanin^{1,2}, D.V. Popov², I.A. Pokataev³, M.A. Lyadova³, L.G. Zhukova⁴, D.L. Stroyakovskiy⁵, M.V. Volkonsky⁵, R.Sh. Abdulaeva¹, I.A. Karasev¹, A.A. Tryakin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

³Branch “Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow Healthcare Department”; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Anastasia Bikkarovna Rays anastasia.rice13@gmail.com

Introduction. Microsatellite instability, PD-L1 CPS expression, high tumor mutational burden (TMB), and the presence of Epstein-Barr virus are the main tumor predictors of the response to immunotherapy in patients with metastatic gastric cancer (mGC). However, selecting patients for immunotherapy in mGC seems challenging due the lack of an optimal cut-off for PD-L1 CPS expression in microsatellite-stable gastric adenocarcinomas, significant benefit from anti-PD-L1 inhibitors in late-line treatment, and inaccessibility of Epstein-Barr virus and TMB determination in real clinical practice.

Aim. The aim of our study is to determine prognostic and predictive biomarkers of patients, who received ICIs for mGC.

Materials and methods. Our study included patients with mGC treated with anti-PD1 antibodies between 2018 and 2023 in five oncology centers in Moscow. Variables with $p < 0.05$ obtained from a univariate analysis, were selected to perform multivariate analysis. According to the number of prognostic factors, patients were stratified into two groups with favorable and unfavorable prognosis. The optimal cut-off of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) to predict of the efficacy of immunotherapy was determined using ROC analysis. The Kaplan–Meier method was performed to analyze survival curves of patients according to prognostic groups and NLR levels and the *log-rank*-test was used to compare the differences. Statistics was performed using the IBM SPSS v. 22 and PRISM 10.

Results. Between January 1, 2018 and February 28, 2023, 122 patients with mGC who received ICIs were included. NLR was analyzed in 71 (58 %) patients out of 122. The median NLR was 2.36 (0.41–10.00). The cut-off of NLR for predicting mortality was 1.8 (AUC 0.81, $p < 0.001$). The median of PFS and OS in patients with high NLR ($\text{NLR} \geq 1.8$) were 2 and 4 months, respectively; mOS and mPFS in the low NLR group were not achieved ($p < 0.001$). Eight factors were statistically significant in univariate analysis of patients with MSS: ECOG status (0–1 and 2–3), signet-ring cell histology, primary tumor, the number of organs with metastases (1–2 and 3 or more), ascites, pain, the line of immunotherapy (I–II and III–IV) and NLR level. Multivariate analyses revealed the presence of ascites ($p = 0.001$), immunotherapy administration in III–IV lines ($p = 0.02$), and $\text{NLR} \geq 1.8$ ($p = 0.004$) were independent prognostic factors for OS. Each factor was assigned with a score from 1 to 2, depending on its significance: presence of ascites – 2 points, high NLR – 2 points, III–IV line of immunotherapy – 1 point. Patients were stratified into two prognostic groups according to the number of prognostic factors – the group with favorable prognosis (0–2 points, $n = 20$) and unfavorable prognosis (3–5 points, $n = 22$). The mOS of patients with favorable and unfavorable prognosis was 6 months and 3 months, respectively ($p = 0.048$).

Conclusion. Ascites, NLR level of ≥ 1.8 and administration of ICIs in late setting are associated with low efficacy of immunotherapy in patients with MSS mGC. Further research should be planned including more patients and those who did not receive ICIs to determine the prognostic significance of our model.

Keywords: gastric cancer, immune checkpoint inhibitor, prognostic factor

For citation: Rays A.B., Fedyanin M.Yu., Popov D.V. et al. Prognostic and predictive factors in patients with metastatic gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Khirurgiya i onkologiya* = *Surgery and Oncology* 2024;14(4): 73–85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-73-85>

Введение

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) прочно закрепилось в клинических рекомендациях Российской Федерации как в 1-й, так и в поздних линиях лечения [1]. Наибольшее преимущество иммунотерапии наблюдается среди пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI), у которых медиана общей выживаемости (ОВ) составляет более 2 лет на фоне терапии анти-PD1-ингибиторами [2]. Транскриптомный анализ аденокарцином желудка, проведенный группой TCGA (The Cancer Genome Atlas Group), показал наличие гиперактивации иммунного сигнального каскада в опухолевых клетках не только с MSI, но и с наличием вируса Эпштейна–Барр (EBV), что ведет к повышенной чувствительности данного подтипа аденокарцином к иммунотерапии [3, 4]. Так, в китайском ретроспективном анализе с включением пациентов с мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с EBV+/MSS составила 8,2 мес против 2,0 мес в группе пациентов с EBV–/MSS ($p < 0,001$), причем медиана ОВ в группе EBV+ не была достигнута ($p = 0,002$) [5]. Еще одним маркером-предиктором ответа на анти-PD-L1 является мутационная нагрузка опухоли (ТМВ) [6]. В корейском исследовании у пациентов, получавших иммунотерапию в монорежиме по поводу мРЖ в группе высокого уровня ТМВ (пограничный уровень ТМВ составил 14,33 мутаций на мегабазу), медиана ОВ составила 22,4 мес против 3,6 мес в группе низкого уровня ТМВ ($p < 0,033$) [7]. Помимо опухолевых биомаркеров, активно изучаются клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с ответом на иммунотерапию [8, 9]. В концепцию ключевых признаков рака (Hallmarks of Cancer) входят геномная нестабильность опухоли и ассоциированный с ней феномен хронического воспаления [10]. Наиболее хорошо изученными провоспалительными маркерами, показавшими в работах как прогностическое, так и предиктивное значение, являются нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО), тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО) и лимфоцитарно-моноцитарное отношение [11]. Больше всего исследований по изучению прогностического значения НЛО и ТЛО были посвящены применению ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с раком легкого и меланомой [12–15]. В течение последних 2 лет были опубликованы метаанализы, показавшие взаимосвязь низкого уровня НЛО и ТЛО с более благоприятным прогнозом и длительным ответом на иммунотерапию у пациентов, получивших иммунотерапию по поводу мРЖ [16, 17]. Были предприняты попытки создания прогностических шкал для пациентов с мРЖ, в том числе на российской популяции [18], однако сведений,

касающихся иммунотерапии, на данный момент нет [11, 19].

В настоящее время на территории России секвенирование опухоли с целью определения ТМВ является дорогостоящим методом и в рутинной клинической практике пока не применяется, как и определение EBV в опухоли. Отсутствие оптимального порогового значения уровня экспрессии PD-L1 CPS в аденокарциномах желудка с микросателлитно-стабильным фенотипом и четкого выигрыша от назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на поздних линиях в условиях реальной клинической практики также вызывает трудности в отборе пациентов на иммунотерапию при мРЖ [20, 21].

В связи с вышесказанным **целью** нашего **исследования** являются поиск клинических и лабораторных прогностических факторов у пациентов с мРЖ на фоне иммунотерапии, а также стратификация пациентов на группы прогноза с целью оптимизации назначения иммунотерапии у данной категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены данные пациентов с диагнозом мРЖ из 5 онкологических учреждений г. Москвы, получивших монотерапию анти-PD1-антителами в период с 2018 по 2023 г. Условиями отбора в исследование являлись следующие критерии: возраст 18 лет и старше, гистологически верифицированная аденокарцинома желудка, метастатический процесс на момент начала иммунотерапии.

Пациенты получали ингибиторы иммунных контрольных точек в качестве 2-й и последующих линий лечения по поводу мРЖ, а также вне клинических рекомендаций Минздрава России в качестве первой линии по решению онкологического консилиума или врачебной комиссии. Основным критерием оценки эффективности иммунотерапии являлся показатель 6-месячной ВБП, который определялся как время от начала иммунотерапии до прогрессирования заболевания по данным рентгенологических методов исследования или летального исхода пациента по любым причинам. ОВ определялась временем от начала иммунотерапии до наступления летального исхода по любым причинам. Степень выраженности ответа на противоопухолевое лечение оценивали критериями оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей (iRECIST).

В однофакторный анализ признаков, влияющих на ОВ, включались следующие переменные: пол, возраст, статус ECOG, наличие либо отсутствие амплификации гена *HER2*, гистологический подтип опухоли, наличие либо отсутствие первичной опухоли, количество органов с метастазами, локализация метастазов (наличие либо отсутствие асцита, канцероматоза брюшины, метастазов в кости), наличие

либо отсутствие болевого синдрома и режим иммунотерапии. Для проведения многофакторного анализа были отобраны переменные со значением $p < 0,05$. Многофакторный анализ признаков, влияющих на выживаемость пациентов, выполняли в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Каждому статистически значимому фактору, полученному в результате многофакторного анализа, присваивалось значение от 1 до 2 в зависимости от уровня значимости. Далее каждому пациенту присваивали балл в зависимости от количества значимых прогностических факторов, в результате чего пациенты были стратифицированы на 2 прогностические группы в зависимости от риска прогрессирования: группа благоприятного прогноза (от 0 до 2 баллов) и неблагоприятного прогноза (3–5 баллов). Кривые выживаемости пациентов в зависимости от прогноза анализировали и сравнивали с помощью метода Каплана–Мейера и *log-rank*-теста.

НЛО до начала иммунотерапии определялось как частное абсолютного числа нейтрофилов и абсолютного числа лимфоцитов. Оптимальное пороговое значение НЛО в качестве предиктора эффективности иммунотерапии было определено с помощью ROC-анализа. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня НЛО: группа низкого НЛО ($<$ порогового значения НЛО) и группа высокого НЛО (\geq порогового значения НЛО). Сопоставимость групп по уровню НЛО в зависимости от ответа на лечение была оценена с помощью χ^2 -теста. Статистическую обработку данных выполняли с помощью систем IBM SPSS v.22 и PRISM 10.

Результаты

В период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 г. в исследование включено 122 пациента с мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монорежиме в рамках реальной клинической практики в России. Средний возраст пациентов составил 64 (26–84) года, среди которых 62 % – мужчины. Почти в половине случаев функциональный статус по шкале ECOG на момент начала иммунотерапии составлял 1 (56,2 %), у 43 (35 %) пациентов – 2 и у 2 (1,7 %) пациентов – 3. В 27 (22 %) случаях выявлена MSI. Среди пациентов, у которых отмечался уровень PD-L1 в опухоли ($n = 79$), в 90 % случаев определялась экспрессия PD-L1 CPS ≥ 1 . Полные характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1S Приложения. Медиана ОВ у всей когорты пациентов составила 7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 2–20), мВБП – 3 мес (95 % ДИ 1,5–9,5). Более подробные данные о показателях выживаемости в зависимости от статуса MSI, PD-L CPS и глубине ответа на иммунотерапию у данных категорий пациентов представлены нами ранее [22].

Прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и анализ влияния на эффективность терапии анти-PD-L1-ингибиторами у всей когорты пациентов

Анализ НЛО был доступен у 71 (58 %) пациента из 122. Медиана НЛО составила 2,36 (0,41–10,00). Оптимальное пороговое значение НЛО для прогнозирования смерти составило 1,8 (AUC 0,81, $p < 0,001$) (рис. 1).

Медианы ВБП и ОВ у пациентов в группе высокого НЛО составили 2 и 4 мес; медианы ОВ и ВБП в группе низкого НЛО не достигнуты ($p < 0,001$) (рис. 2). Были отмечены различия в характеристиках пациентов с низким или высоким значениями НЛО: в группе с низким уровнем НЛО значимо чаще фигурировали пациенты со статусом по шкале ECOG 0–1 и с минимальной распространенностью (1–2 метастаза у 92 %), в группу с высоким НЛО попало большинство пациентов с сохранной первичной опухолью (табл. 1).

При оценке влияния ТЛО и лимфоцитарно-моноцитарного соотношений на ОВ статистически значимых различий не выявлено.

Данные об оценке противоопухолевого эффекта иммунотерапии были доступны у 49 (70 %) пациентов с известным значением НЛО. Объективный ответ на иммунотерапию был зарегистрирован у 6 (35,3 %) пациентов в группе с низким НЛО (полный ответ у 1 пациента, частичный эффект у 5 пациентов) и ни у одного пациента в группе высокого НЛО ($p = 0,002$). Частота контроля болезни составила 70,5 и 37,5 % соответственно ($p = 0,027$) (табл. 2).

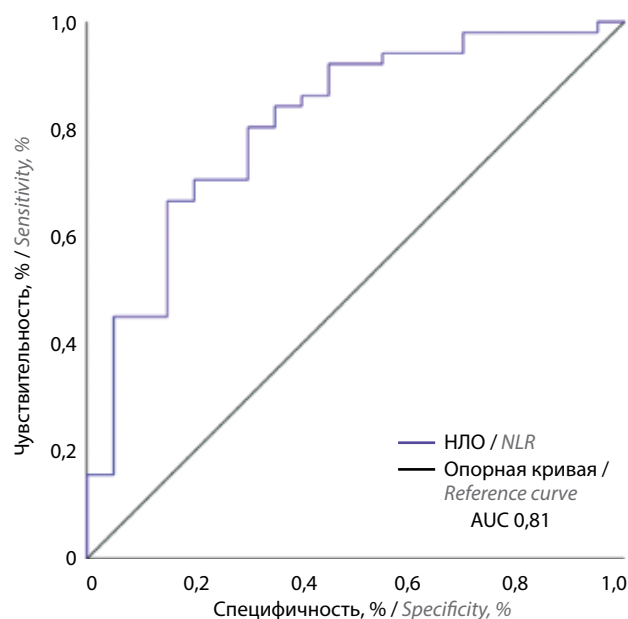


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования смерти по нейтрофильно-лимфоцитарному отношению (НЛО) всей когорты пациентов

Fig. 1. ROC curve for predicting death based on the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) of the entire cohort of patients

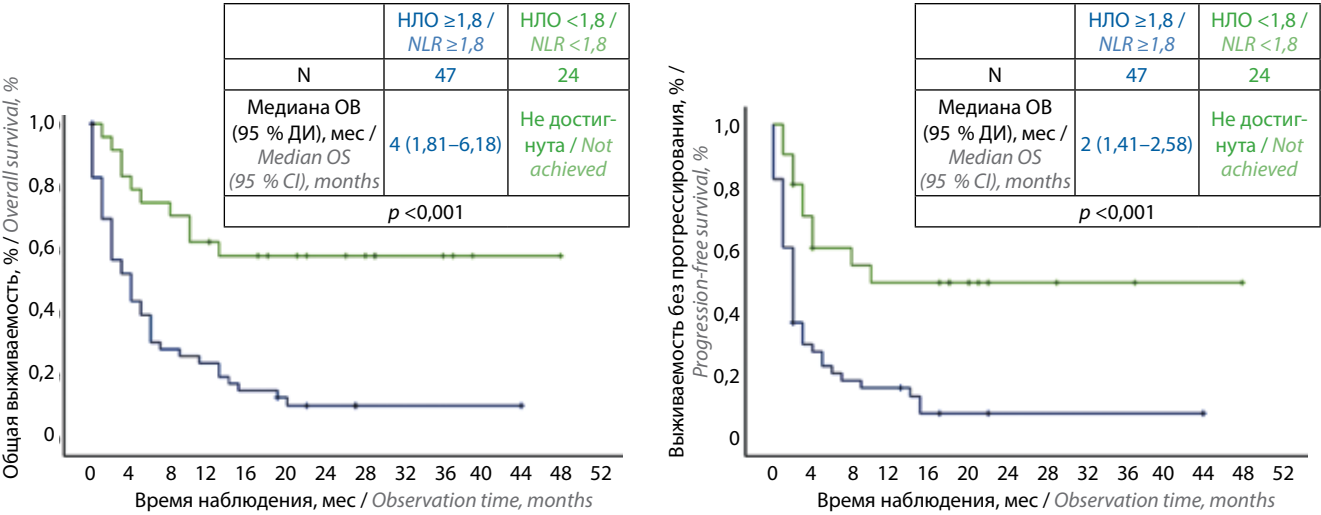


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) пациентов в зависимости от нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО). ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients depending on the neutrophil-lymphocyte ratio. CI – confidence interval

Таблица 1. Характеристики пациентов в зависимости от нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО)
Table 1. Characteristics of patients depending on the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)

Факторы риска и категория Risk factors and category	НЛО <1,8 NLR <1,8 n (%)	НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n (%)	p
Всего Total	24	47	
Возраст, лет: Age, years: <65 ≥65	8 (33) 16 (67)	26 (55) 21 (45)	0,079
Пол: Sex: мужской male женский female	17 (71) 7 (29)	28 (60) 19 (40)	0,352
Статус ECOG: Status ECOG: 0–1 2–3	18 (75) 6 (25)	23 (49) 24 (51)	0,035
Дифференцировка: Differentiation: G1–G2 G3 Нет данных No data	7 (29) 16 (67) 1 (4)	17 (36) 26 (55) 1 (2)	0,464
Статус MSI: Status MSI: MSI MSS Нет данных No data	6 (25) 13 (54) 5 (21)	8 (17) 29 (62) 10 (21)	0,716

Перстневидно-клеточный компонент: Pistillate cell component: да yes нет no Нет данных No data	3 (13) 6 (25) 15 (62)	13 (28) 9 (19) 25 (53)	0,193
Амплификация/гиперэкспрессия HER2: Amplification/overexpression HER2: есть yes нет no Нет данных No data	3 (13) 18 (75) 3 (13)	7 (15) 34 (72) 6 (13)	0,969
Первичная опухоль удалена: Primary tumor removed: да yes нет no	14 (58) 10 (42)	13 (28) 34 (72)	0,012
Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases: 1—2 ≥3	22 (92) 2 (8)	27 (57) 20 (43)	0,003
Асцит: Ascites: да yes нет no	9 (37) 15 (63)	28 (60) 19 (40)	0,078

Окончание табл. 1
End of table 1

Факторы риска и категория Risk factors and category	НЛО <1,8 NLR <1,8 n (%)	НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n (%)	p
Всего <i>Total</i>	24	47	
Канцероматоз брюшины: Peritoneal carcinomatosis:			
да yes	11 (46)	30 (64)	0,146
нет no	13 (54)	17 (36)	
Метастазы в кости: Bone metastases:			
да yes	1 (4)	7 (15)	0,176
нет no	23 (96)	40 (85)	
Болевой синдром: Pain syndrome:			
да yes	8 (33)	24 (51)	0,156
нет no	16 (67)	23 (49)	
Линия иммунотерапии: Immunotherapy line:			
I–II	13 (54)	19 (40)	0,271
III–IV	11 (46)	28 (60)	

Однофакторный и многофакторный анализ влияния характеристик пациентов с MSS на общую выживаемость

Учитывая различную эффективность иммунотерапии у пациентов в зависимости от статуса MSI, нами был отдельно проведен анализ влияния факторов на ОВ среди пациентов с микросателлитно-стабильным фенотипом опухоли.

При однофакторном анализе характеристик пациентов с MSS прогностически значимыми являлись 8 факторов: статус ECOG (0–1 и 2–3), наличие перстневидно-клеточного компонента, наличие первичной опухоли, количество органов с метастазами (1–2 или 3 и более), наличие асцита, наличие болевого синдрома, линия иммунотерапии (1–2-я и 3–4-я) и значение НЛО (рис. 3).

В результате многофакторного анализа наличие асцита ($p = 0,001$), назначение иммунотерапии на 3–4-й линиях ($p = 0,02$) и НЛО $\geq 1,8$ ($p = 0,004$) являлись независимыми факторами прогноза, ассоциированными со снижением ОВ.

Каждому из факторов был присвоен балл от 1 до 2 в зависимости от степени их влияния на ОВ: наличие асцита – 2 балла, высокому НЛО – 2 балла, 3–4-я линия иммунотерапии – 1 балл. Анализ выживаемости пациентов позволил прийти к заключению о возмож-

Таблица 2. Оценка эффекта на иммунотерапию у пациентов с низким нейтрофильно-лимфоцитарным отношением (НЛО) и высоким НЛО

Table 2. Assessing the effect on immunotherapy in patients with low neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and high NLR

Ответ на лечение Response to treatment	НЛО <1,8 NLR <1,8 n (%)	НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n (%)	p
Число пациентов <i>Number of patients</i>	17	32	
Полный ответ Full answer	1 (6)	0 (0)	0,159
Частичный ответ Partial answer	5 (29)	1 (3)	0,008
Стабилизация Stabilization	6 (35)	11 (34)	0,949
Прогрессирование Progression	5 (29)	20 (62)	0,07
Объективный ответ*: Objective answer*:			
есть yes	6 (35)	1 (3)	0,002
нет no	11 (65)	31 (97)	
Контроль болезни: Disease control:			
есть yes	12 (71)	12 (38)	0,027
нет no	5 (29)	20 (62)	

*Объективный ответ = полный ответ + частичный ответ, контроль болезни = полный ответ + частичный ответ + стабилизация

*Objective response = complete response + partial response, disease control = complete response + partial response + stabilization

ности объединения пациентов в группы благоприятного прогноза – с 0–2 баллами ($n = 20$) и неблагоприятного прогноза ($n = 22$) – с 3–5 баллами (табл. 3, рис. 4). Медианы ОВ пациентов в группе благоприятного и неблагоприятного прогнозов составили 6 и 3 мес соответственно ($p = 0,048$) (рис. 5).

Однофакторный анализ влияния характеристик пациентов с MSI-опухолями на общую выживаемость

При проведении однофакторного анализа (табл. 4) статус по шкале ECOG и наличие болевого синдрома являлись прогностическими значимыми факторами для пациентов с MSI, однако независимых прогностических переменных выявлено не было. Отмечалась тенденция к увеличению ОВ у пациентов в группе низкого НЛО (отношение рисков (ОР) 4,08, 95 % ДИ 0,80–20,76; $p < 0,09$).

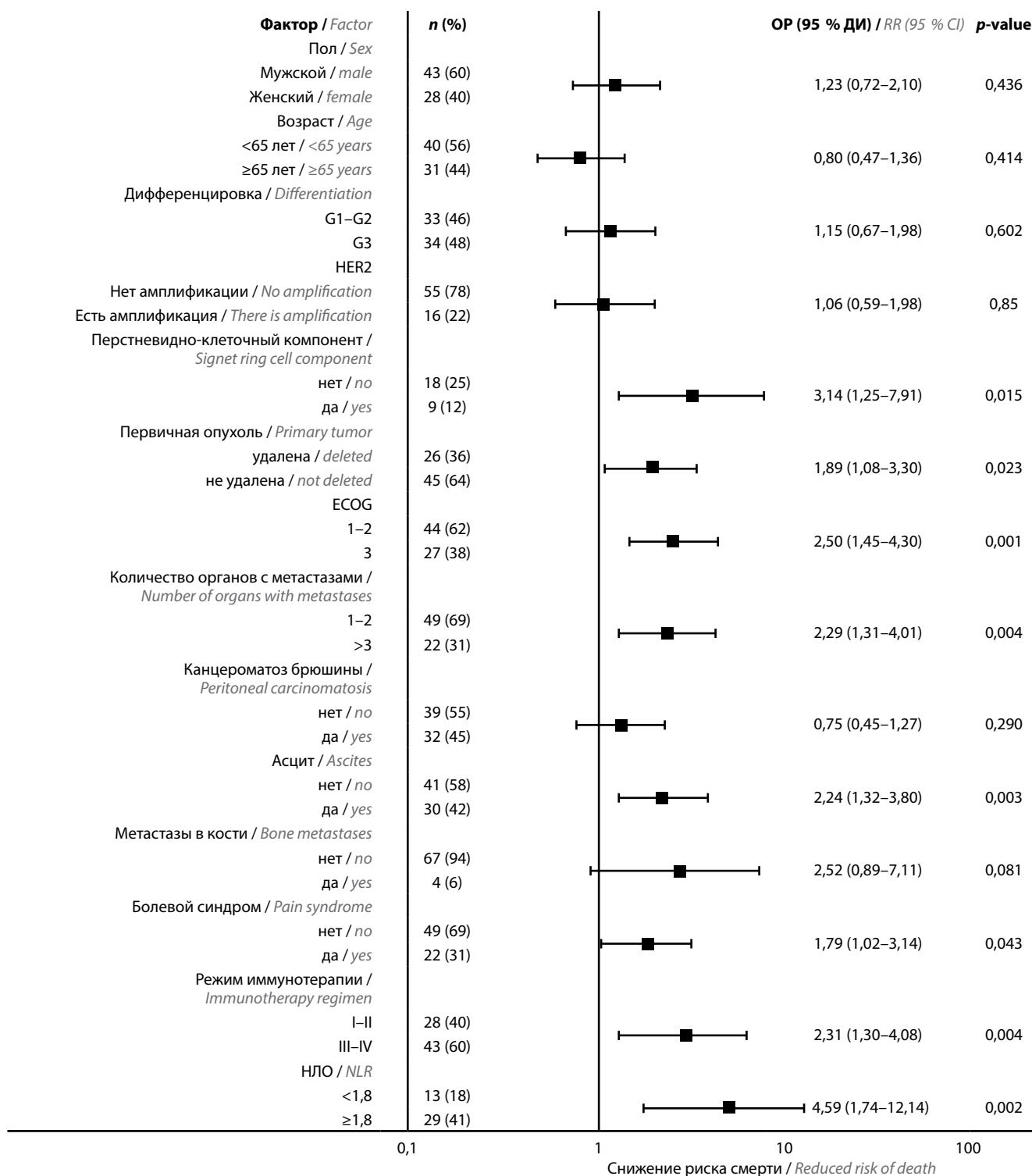


Рис. 3. Однофакторный регрессионный анализ характеристик пациентов с MSS-опухолями, влияющих на общую выживаемость. ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

Fig. 3. Univariate regression analysis of characteristics of patients with MSS tumors affecting overall survival. RR — risk ratio, CI — confidence interval, NLR — neutrophil-lymphocyte ratio

Обсуждение

Проанализировав данные 71 пациента с MSS мРЖ, мы выявили, что наличие асцита, назначение иммунотерапии в III и последующих линиях и НЛО $\geq 1,8$

являются независимыми неблагоприятными факторами прогноза у данной категории.

Канцероматоз брюшины у пациентов с мРЖ является в 15–25 % случаев, в половине из которых

Таблица 3. Выживаемость пациентов с MSS-опухолями в зависимости от группы прогноза

Table 3. Survival rates of patients with MSS according to the number of prognostic factors

Группа прогноза Group forecast	Прогностический индекс, балл Prognostic index, score	n (%)	12 мес ОБ, % 12 months OS, %	6 мес ВБП, % 6 months PFS, %
Благоприятный Favorable	0–2	20 (48)	47	37
Неблагоприятный Adverse	3–5	22 (52)	27	12

Примечание. ОБ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

Note. OS – overall survival, PFS – progression-free survival.

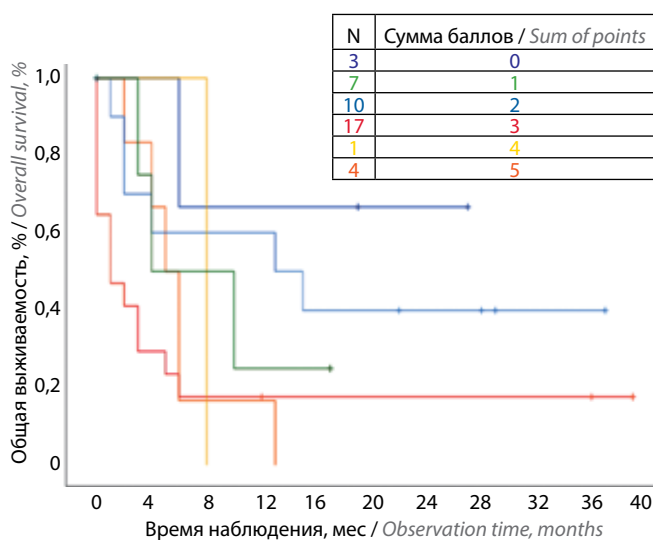


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с MSS-опухолями в зависимости от суммы баллов

Fig. 4. Overall survival curves of patients with MSS according to the number of prognostic factors

наблюдается асцит [23]. Опухолевые клетки в асцитической жидкости обладают крайне иммуносупрессивным микроокружением [24, 25], вследствие чего показатели выживаемости и эффективность иммунотерапии у подобных пациентов могут быть ниже [25]. Такие данные есть в ретроспективном анализе данных 59 пациентов с MSI мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: медиана ОБ у пациентов с асцитом составила 6 мес против 29 мес в группе пациентов с канцероматозом брюшины ($p < 0,006$) [25]. Мы не увидели различий в ОБ у пациентов с MSI в зависимости от наличия асцита ($p = 0,592$), что, вероятно, связано с малым числом пациентов ($n = 27$).

Различия в выживаемости пациентов с мРЖ в зависимости от НЛО впервые были продемонстрированы в 2019 г.: медиана ОБ в группе низкого НЛО ($< 2,83$) составила 17,1 мес по сравнению с 9 мес в группе высокого НЛО ($p < 0,001$). Единого стандартизованного порогового значения НЛО пока нет: в мировой литературе значения варьируют от 2,5 до 4 [26–28]. Выбранное нами пороговое значение НЛО (1,8) сформиро-

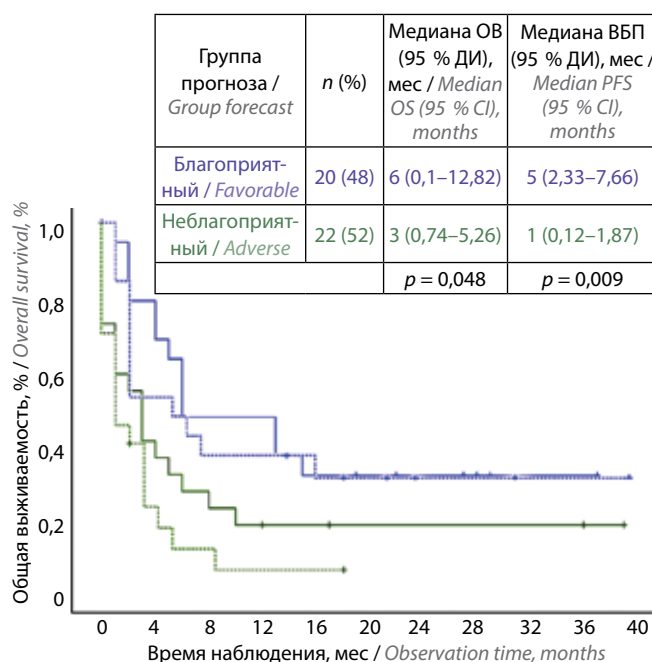


Рис. 5. Выживаемость пациентов с MSS-опухолями в зависимости от группы прогноза. ОБ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДИ – доверительный интервал

Fig. 5. Survival curves of patients with MSS according to the number of prognostic factors. OS – overall survival PFS – progression-free survival, CI – confidence interval

вано на основании ROC-анализа прогнозирования смерти, поскольку в этом случае была получена наибольшая площадь под ROC-кривой (AUC для предсказания 6-месячной ВБП 0,68, для одногодичной ОБ 0,71). Медианы ОБ и ВБП в группе низкого НЛО не были достигнуты в сравнении с 4 и 2 мес в группе высокого НЛО ($p < 0,001$). Однако пациенты в группе низкого НЛО были неравномерно распределены по статусу ECOG (ECOG 0–1 у 75 %) и количеству органов с метастазами (1–2 у 92 %). Данные факторы являлись прогностически благоприятными в отношении ОБ в проведенном однофакторном регрессионном анализе у пациентов с MSS, вследствие чего мы видим такие высокие показатели выживаемости в группе низкого НЛО. Однако частота объективного ответа и частота контроля болезни в нашем исследовании

Таблица 4. Однофакторный регрессионный анализ характеристик пациентов с MSI-опухолями, влияющих на общую выживаемость

Table 4. Univariate regression analysis of characteristics of patients with MSI tumors affecting overall survival

Факторы риска и категория Risk factors and category	n	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
Всего Total	27		
Возраст, лет: Age, years: <65 ≥65	15 12	0,78 (0,27–2,21)	0,649
Пол: Sex: мужской male женский female	13 14	0,93 (0,33–2,59)	0,900
Статус ECOG: Status ECOG: 0–1 2–3	20 7	4,34 (1,50–13,49)	0,007
Дифференцировка: Differentiation: G1–G2 G3 Нет данных No data	8 18 1	2,00 (0,62–6,45)	0,243
Перстневидно-клеточный компонент: Signet ring cell component: да yes нет no Нет данных No data	11 6 10	1,65 (0,41–6,65)	0,475
Первичная опухоль удалена: Primary tumor removed: да yes нет no	16 11	0,94 (0,33–2,66)	0,910
Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases: 1–2 ≥3	22 5	1,99 (0,70–5,63)	0,195
Асцит: Ascites: да yes нет no	10 17	1,32 (0,47–3,74)	0,592

Канцероматоз брюшины: Peritoneal carcinomatosis: да yes нет no	10 17	0,84 (0,28–2,49)	0,765
Метастазы в кости: Bone metastases: да yes нет no	3 24	1,30 (0,29–5,79)	0,727
Болевой синдром: Pain syndrome: да yes нет no	20 7	3,93 (1,34–11,49)	0,012
Линия иммунотерапии: Immunotherapy line: I–II III–IV	13 11	2,16 (0,67–6,99)	0,196
НЛО: NLR: <1,8 ≥1,8	6 8	4,08 (0,80–20,76)	0,090

были статистически значимо выше у пациентов в группе низкого НЛО ($p < 0,002$ и $p < 0,027$ соответственно) и перекликаются с зарубежными данными [16, 29]. Лишь в 1 исследовании авторы не проследили подобной ассоциации, однако нумерически частота объективного ответа была выше в группе низкого НЛО [28]. У пациентов с мРЖ, получивших иммунотерапию, низкое ТЛО также ассоциируется с улучшением как показателей выживаемости, так и с частотой, и глубиной ответа [16, 17]. Пороговое значение ТЛО и его прогностическое значение нам выявить не удалось, как это показали авторы цитируемых выше метаанализов, вероятно, из-за недостаточного количества данных ($n = 42$).

С учетом большого количества как клинических, так и лабораторных прогностических данных возникает необходимость в их оптимизации для принятия решения о назначении лекарственного лечения пациентам с мРЖ, особенно предлеченной категории. На российской популяции пациентов была создана прогностическая модель пациентов с 3 группами прогноза на основании 3 переменных: статус ECOG 0–1/≥2, уровень гемоглобина <10/≥10 и интервал до прогрессирования после окончания 1 линии химиотерапии <5/≥5 мес [30]. Медиана ОВ составила 13,5, 6 и 2,9 мес в зависимости от группы прогноза ($p < 0,001$). В модифицированной шкале JCOG, валидированной на азиатской популяции, неблагоприятными факторами прогноза в отношении ОВ у 608 пациентов с мРЖ, получивших 1 линию химиотерапии, являлись статус

ECOG ≥ 1 , наличие первичной опухоли, уровень щелочной фосфатазы выше нормы, гистологический диффузный тип по Lauren и уровень НЛО ≥ 4 [19]. В данный анализ включались не предлеченные пациенты (все получали 1 линию платиносодержащей химиотерапии) с ограниченной распространенностью (0–1 орган с метастазом у 72 %) и удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0–1 у 97 %). Медиана ОВ у пациентов в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной группах риска составила 20,5; 13,5 и 10,2 мес соответственно ($p < 0,001$) [19]. В нашем исследовании при составлении прогностической модели пациентов было получено значение p , близкое к 0,05, поскольку медиана ОВ пациентов с 1 и 5 баллами составила 4 и 5 мес соответственно. Возможно, при валидации данной шкалы на большем числе пациентов результаты будут более статистически значимыми.

К недостаткам проведенного исследования можно отнести гетерогенную и небольшую выборку (были

включены пациенты, получившие иммунотерапию в I линии), ограничение правильности оценки объективного ответа в реальной практике, недостаточное количество данных по лабораторным показателям, а также ретроспективный дизайн нашего исследования, вследствие чего разделить прогностические и предиктивные факторы было трудно. Однако выделение неблагоприятной группы прогноза с ожидаемой медианой ВБП 1 мес позволит оптимизировать применение иммунотерапии у данной группы пациентов.

Заключение

Таким образом, эффективность иммунотерапии у пациентов с асцитом, уровнем НЛО $\geq 1,8$ и на поздних линиях лечения мРЖ низкая. Для окончательного подтверждения прогностической значимости разработанной нами модели необходима внешняя валидация на большей выборке пациентов, а также на пациентах, не получавших иммунотерапию.

Приложение

Таблица 1S. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1S. Characteristics of patients included in the study

Характеристика пациентов Patient characteristics	Число n (%) Number n (%)	Статус MSI: Status MSI: MSI MSS Нет данных No data	27 (22,1) 70 (57,4) 25 (20,5)
Возраст, лет: Age, years: <65 ≥65	66 (54,1) 56 (45,9)	Экспрессия PD-L1 (CPS): Expression PD-L1 (CPS): CPS 1–9 CPS ≥10 CPS <1 Нет данных No data	57 (46,7) 14 (11,5) 8 (6,6) 43 (35,2)
Пол: Sex: мужской male женский female	75 (61,5) 47 (38,5)	Амплификация/гиперэкспрессия HER2: Amplification/overexpression HER2: есть yes нет no Нет данных No data	19 (15,6) 88 (72,1) 15 (12,3)
Статус ECOG: Status ECOG: 0–1 2–3	77 (63,1) 45 (36,9)	Первичная опухоль удалена: Primary tumor removed: да yes нет no	52 (42,6) 70 (57,4)
Тип по Lauren: Type by Lauren: кишечный intestinal диффузный diffuse смешанный mixed Нет данных No data	29 (23,8) 53 (43,4) 15 (12,3) 25 (20,5)	Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases: 1–2 ≥ 3	77 (63,1) 45 (36,9)

Окончание табл. 1S
End of table 1S

Характеристика пациентов Patient characteristics	Число n (%) Number n (%)
Очаги метастазирования: Foci of metastasis:	
печень liver	46 (38)
легкие lungs	16 (12,4)
брюшина peritoneum	54 (44,6)
лимфатические узлы lymph nodes	64 (52,1)
кости bones	12 (9,9)
другие other	15 (12,4)
Режим иммунотерапии: Immunotherapy regimen:	
I линия I line	6 (4,9)
II линия II line	58 (47,3)
III линия III line	40 (33,1)
IV и последующие IV and subsequent	18 (14,8)
Число примененных линий терапии после иммунотерапии: Number of lines of therapy applied after immunotherapy:	
0	78 (64,5)
1	22 (18,2)
2	16 (13,2)
≥3	5 (4,1)

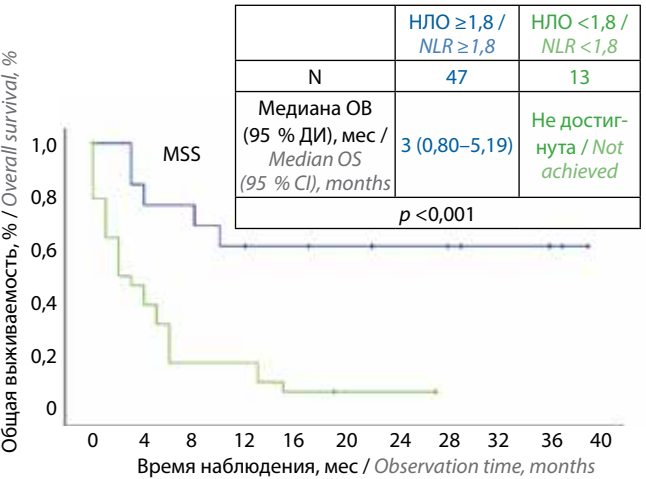


Рис. 1S. Кривые общей выживаемости (ОВ) пациентов с различным уровнем нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) в зависимости от статуса MSI. ДИ — доверительный интервал

Fig. 1S. Overall survival (OS) curves of patients with different levels of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) depending on MSI status. CI — confidence interval

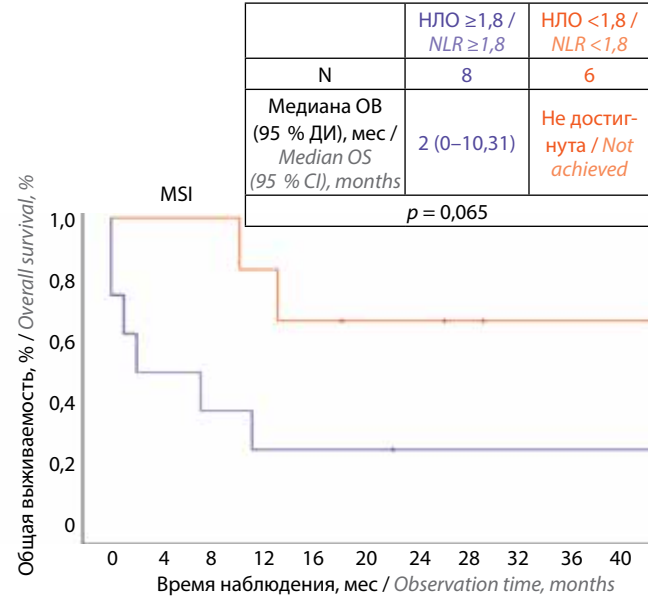
Таблица 2S. Оценка эффекта на иммунотерапию у пациентов с низким нейтрофильно-лимфоцитарным отношением (НЛО) и высоким НЛО (n = 49) в зависимости от статуса MSI

Table 2S. Evaluation of the effect on immunotherapy in patients with low neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and high NLR (n = 49) depending on MSI status

Ответ на лечение Response to treatment	НЛО <1,8 NLR <1,8 n		НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n	
	MSI n = 5	MSS n = 12	MSI n = 5	MSS n = 27
Объективный ответ* Objective answer*	3	3	0	1
Полный ответ Full answer	1	0	0	0
Частичный ответ Partial answer	2	3	0	1
Стабилизация Stabilization	1	5	0	11
Прогрессирование Progression	1	4	5	15
Контроль болезни Disease control	4	8	0	12

*Объективный ответ = полный ответ + частичный ответ, контроль болезни = полный ответ + частичный ответ + стабилизация.

*Objective response = complete response + partial response, disease control = complete response + partial response + stabilization.



Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Клинические рекомендации «Рак желудка». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf
Clinical guidelines “Gastric cancer”. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf. (In Russ.).
2. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K. et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability – High gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902.
DOI: 10.1001/JAMAONCOL.2021.0275
3. Ignatova E.O., Seryak D.A., Fedyanin M.Y. et al. Molecular portrait of stomach cancer associated with the Epstein–Barr virus. *Uspehi molekularnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2020;7(3):27–36. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-3-27-36
4. Liu Y., Sethi N.S., Hinoue T. et al. Comparative molecular analysis of gastrointestinal adenocarcinomas. *Cancer Cell* 2018;33(4):721–35.e8. DOI: 10.1016/J.CCELL.2018.03.010
5. Bai Y., Xie T., Wang Z. et al. Original research: Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein–Barr virus-associated gastric cancer. *J Immunother Cancer* 2022;10(3):4080. DOI: 10.1136/JITC-2021-004080
6. Strickler J.H., Hanks B.A., Khasraw M. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response: Is more always better? *Clin Cancer Res* 2021;27(5):1236–41.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3054
7. Jang J.Y., Jeong S.Y., Kim S.T. Tumor mutational burden as a potential predictive marker for the efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(4_suppl):324. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_SUPPL.324
8. Kim Y.Y., Lee J., Jeong W.K. et al. Prognostic significance of sarcopenia in microsatellite-stable gastric cancer patients treated with programmed death-1 inhibitors. *Gastric Cancer* 2021;24(2):457–66. DOI: 10.1007/S10120-020-01124-X/TABLES/4
9. Sano A., Sohda M., Nakazawa N. et al. Clinical features as potential prognostic factors in patients treated with nivolumab for highly pretreated metastatic gastric cancer: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer* 2022;22(1):1–12.
DOI: 10.1186/S12885-021-09118-3/TABLES/7
10. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
DOI: 10.1016/J.CELL.2011.02.013/ATTACHMENT/68024D79-3A9C-46C4-930B-640934F11E2E/MMC1.PDF
11. Ozveren A., Erdogan A.P., Ekinçi F. The inflammatory prognostic index as a potential predictor of prognosis in metastatic gastric cancer. *Sci Rep* 2023;13(1):1–7. DOI: 10.1038/s41598-023-34778-5
12. Zhan H., Ma J.Y., Jian Q.C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;484:136–40.
DOI: 10.1016/J.CCA.2018.05.055
13. Vitorino M., Tomas T., Almeida S., Silva M. 176P Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thor Oncol* 2021;16(4):S793–4.
DOI: 10.1016/s1556-0864(21)02018-9
14. Bayraktaroglu M., Yildiz B.P. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer. *Medicine* 2023;102(26):E34180.
DOI: 10.1097/MD.00000000000034180
15. Diem S., Schmid S., Krapf M. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer* 2017;111:176–81.
DOI: 10.1016/J.LUNGCAN.2017.07.024
16. Rugambwa T.K., Abdihamid O., Zhang X. et al. Neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as potential predictive markers of treatment response in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023;13:1181248.
DOI: 10.3389/FONC.2023.1181248/FULL
17. Matsas S., Aguiar Junior P.N., Del Giglio A. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in advanced gastric cancer treated with immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2024;42(3 suppl):397.
DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_SUPPL.397
18. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y. et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Annals of Oncol* 2010;21(9):1779–85.
DOI: 10.1093/annonc/mdq032
19. Shimozaki K., Nakayama I., Takahari D. et al. A novel clinical prognostic index for patients with advanced gastric cancer: possible contribution to the continuum of care. *ESMO Open* 2021;6(5):100234. DOI: 10.1016/J.ESMOOP.2021.100234
20. Schlintl V., Huemer F., Rinnerthaler G. et al. Checkpoint inhibitors in metastatic gastric and GEJ cancer: a multi-institutional retrospective analysis of real-world data in a Western cohort. *BMC Cancer* 2022;22(1):1–10.
DOI: 10.1186/S12885-021-09115-6/FIGURES/3
21. Takahashi Y., Sunakawa Y., Inoue E. et al. Real-world effectiveness of nivolumab in advanced gastric cancer: the DELIVER trial (JACCRO GC-08). *Gastric Cancer* 2022;25(1):235–44.
DOI: 10.1007/S10120-021-01237-X/TABLES/5
22. Rays A.B., Fedyanin M.Yu., Popov D.V. et al. Efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer: preliminary results of a multicenter observational study. *Malignant tumours* 2024;14(2). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-006
23. Karalis J.D., Ju M.R., Feig R. et al. Intensifying supportive care is associated with improved survival in gastric cancer patients with malignant ascites. *J Surg Oncol* 2024;129(4):718–27.
DOI: 10.1002/JSO.27556
24. Donnenberg A.D., Luketich J.D., Dhupar R., Donnenberg V.S. Treatment of malignant pleural effusions: the case for localized immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):110.
DOI: 10.1186/S40425-019-0590-4
25. Fuc G., Cohen R., Lonardi S. et al. Ascites and resistance to immune checkpoint inhibition in dMMR/MSI-H metastatic colorectal and gastric cancers. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e004001. DOI: 10.1136/JITC-2021-004001
26. Miyamoto R., Inagawa S., Sano N. et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(5):607–12. DOI: 10.1016/J.EJSO.2018.02.003
27. Magdy M., Hussein T., Ezzat A., Gaballah A. Pre-treatment peripheral neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2019;50(4):763–8.
DOI: 10.1007/S12029-018-0144-X
28. Gou M., Qu T., Wang Z. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) predicts PD-1 inhibitor survival in patients with metastatic gastric cancer. *J Immunol Res* 2021;2021:2549295.
DOI: 10.1155/2021/2549295
29. Cho I.R., Park J.C., Park C.H. et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17(4):703–10.
DOI: 10.1007/S10120-013-0330-2
30. Kanagavel D., Fedyanin M., Tryakin A., Tjulandin S. Second-line treatment of metastatic gastric cancer: Current options and future directions. *World J Gastroenterol* 2015;21(41):11621.
DOI: 10.3748/WJG.V21.I41.11621

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-онкологу, заведующему отделением общей онкологии № 1 ЦАОП ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ В.И. Евдокимову, врачу-онкологу ГКОБ № 1 Д.С. Федоринову, врачу-онкологу НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина А.С. Царевой за помощь в сборе данных.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to V.I. Evdokimov, oncologist, head of the general oncology department No. 1 of the Department of General Oncology at Kommunarka, D.S. Fedorinov, oncologist at City Clinical Oncology Hospital No. 1, and A.S. Tsareva, oncologist at the N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology.

Вклад авторов

А.Б. Райс: сбор и обработка данных, написание статьи;

М.Ю. Федянин: помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи;

Д.В. Попов, Л.Г. Жукова, Д.Л. Строяковский, М.В. Волконский, Р.Ш. Абдулаева, И.А. Карасев: помощь в сборе данных;

И.А. Покатаев, М.А. Лядова: помощь в сборе данных, редактирование статьи;

А.А. Трякин: научное руководство, помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи.

Author's contributions

A.B. Rays: data collection and processing, article writing;

M.Yu. Fedyanin: assistance in data collection, writing and editing the article;

D.V. Popov, L.G. Zhukova, D.L. Stroyakovsky, M.V. Volkonsky, R.Sh. Abdulaeva, I.A. Karasev: assistance in data collection;

I.A. Pokataev, M.A. Lyadova: assistance in data collection, article editing;

A.A. Tryakin: scientific supervision, assistance in data collection, writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Райс / A.B. Rays: <https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Д.В. Попов / D.V. Popov: <https://orcid.org/0009-0003-0157-9405>

И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

М.А. Лядова / M.A. Lyadova: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Д.Л. Строяковский / D.L. Stroyakovsky: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

М.В. Волконский / M.V. Volkonsky: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

Р.Ш. Абдулаева / R.Sh. Abdulaeva: <https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>

И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-8727-2513>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

Funding. The studies were performed without external funding.

Статья поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 01.10.2024. Опубликовано онлайн: 28.11.2024.

Article submitted: 13.06.2024. Accepted for publication: 01.10.2024. Published online: 28.11.2024.