

# Анализ факторов прогноза у пациентов с метастатическим HER2-положительным раком желудка/кардиоэзофагеального перехода, получавших лечение в онкологических клиниках г. Москвы

Р.Ш. Абдулаева<sup>1</sup>, Е.С. Обаревич<sup>1</sup>, Д.А. Гаврилова<sup>1</sup>, Н.С. Бесова<sup>1</sup>, Г.Г. Макиев<sup>1</sup>, Л.Г. Жукова<sup>2</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, И.А. Карасев<sup>1</sup>, В.И. Евдокимов<sup>3</sup>, А.С. Данилова<sup>4</sup>, И.А. Покатаев<sup>5</sup>, И.А. Шангина<sup>5</sup>, М.Ю. Федянин<sup>1,3</sup>, Л.А. Локян<sup>1</sup>, К.С. Лезина<sup>1</sup>, Э.А. Мустафазаде<sup>1</sup>, Л.Р. Шулумба<sup>1</sup>, Д.П. Гужавин<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

<sup>5</sup>филиал «Онкологический центр №1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Рукият Шамильевна Абдулаева [ruutlevi@gmail.com](mailto:ruutlevi@gmail.com)

**Введение.** Рак желудка и кардиоэзофагеального перехода является одной из ключевых причин смертности от злокачественных новообразований в мире. Несмотря на успехи таргетной терапии в лечении HER2-положительной аденокарциномы рака желудка, прогноз для большинства пациентов остается неблагоприятным. Высокая степень гетерогенности заболевания, частота рецидивов и ограниченная эффективность лечения подчеркивают необходимость изучения факторов, влияющих на исходы терапии и возможности их учета для персонализации лечения.

**Цель исследования** – оценить факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов с метастатическим HER2-положительным раком желудка и/или кардиоэзофагеального перехода.

**Материалы и методы.** В исследование были включены данные пациентов с метастатическим HER2-положительным раком желудка из 5 больниц онкологического профиля, получивших трастузумаб в 1-й линии терапии в период с 2019 по 2024 г. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного и многофакторного анализа для оценки влияния различных клинических характеристик на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость.

**Результаты.** В исследование были включены 117 пациентов с метастатическим раком желудка, получивших трастузумаб в 1-й линии терапии. При однофакторном анализе характеристик пациентов прогностически значимыми в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости явились наличие метастазов в костях, возраст старше 65 лет, наличие асцита, статус ECOG 1–2, степень дифференцировки G3, женский пол. В результате многофакторного анализа возраст 65 лет и старше ( $p = 0,016$ ), женский пол ( $p = 0,003$ ), наличие низкодифференцированных опухолей ( $p = 0,021$ ), наличие метастазов в надключичных лимфатических узлах ( $p = 0,043$ ) являлись факторами прогноза, ассоциированными со снижением общей выживаемости. А наличие вторичных очагов в костях явилось независимым фактором прогноза, ассоциированным со снижением выживаемости без прогрессирования по результатам многофакторного анализа ( $p = 0,043$ ).

**Заключение.** Несмотря на эффективность таргетной терапии, такие факторы, как возраст, пол, функциональный статус и локализация метастазов, оказывают решающее влияние на прогноз заболевания. Для окончательного подтверждения полученных данных необходим анализ на более крупной выборке пациентов.

**Ключевые слова:** метастатический HER2-положительный рак желудка, кардиоэзофагеальный переход, фактор прогноза, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Для цитирования: Абдулаева Р.Ш., Обаревич Е.С., Гаврилова Д.А. и др. Анализ факторов прогноза у пациентов с метастатическим HER2-положительным раком желудка/кардиоэзофагеального перехода, получавших лечение в онкологических клиниках г. Москвы. Хирургия и онкология 2025;15(2):41–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-41-51>

## Analysis of prognosis factors in patients with metastatic HER2-positive gastric/cardio-esophageal transition cancer treated in oncological clinics of Moscow

R.Sh. Abdulaeva<sup>1</sup>, E.S. Obarevich<sup>1</sup>, D.A. Gavrilova<sup>1</sup>, N.S. Besova<sup>1</sup>, G.G. Makiev<sup>1</sup>, L.G. Zhukova<sup>2</sup>, A.A. Tryakin<sup>1</sup>, I.A. Karasev<sup>1</sup>, V.I. Evdokimov<sup>3</sup>, A.S. Danilova<sup>4</sup>, I.A. Pokataev<sup>5</sup>, I.A. Shangina<sup>5</sup>, M. Yu. Fedyanin<sup>1,3</sup>, L.A. Lokyan<sup>1</sup>, K.S. Lezina<sup>1</sup>, E.A. Mustafazade<sup>1</sup>, L.R. Shulumba<sup>1</sup>, D.P. Guzhavin<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

<sup>4</sup>Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

<sup>5</sup>Branch “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;

<sup>6</sup>N.N. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

**Contacts:** Rukiyat Shamil'evna Abdulaeva [ruutlevi@gmail.com](mailto:ruutlevi@gmail.com)

**Introduction.** Cancer of the stomach and cardio-esophageal transition is one of the key causes of mortality from malignant neoplasms in the world. Despite advances in targeted therapy in the treatment of HER2-positive gastric adenocarcinoma, the prognosis for most patients remains poor. The high degree of heterogeneity of the disease, relapse rates and limited treatment efficacy highlight the need to examine factors influencing therapy outcomes and possibility of their accounting in order to perform a personalized treatment.

**Aim.** To evaluate the factors influencing progression-free survival and overall survival in patients with metastatic HER2-positive gastric cancer and/or cardio-esophageal transition.

**Materials and methods.** The study included data from patients with metastatic HER2-positive gastric cancer from 5 oncology hospitals who received 1st-line trastuzumab between 2019 and 2024. Statistical analysis was performed using univariate and multivariate analyses to assess the impact of different clinical characteristics on progression-free survival and overall survival.

**Results.** The study included 117 patients with metastatic gastric cancer who received trastuzumab in the 1<sup>st</sup> line of therapy. In univariate analysis of patient characteristics, the presence of bone metastases, age over 65 years, presence of ascites, ECOG status 1–2, degree of G3 differentiation, female sex were prognostically significant for progression-free survival and overall survival. As a result of multivariate analysis, age 65 years and older ( $p = 0.016$ ), female sex ( $p = 0.003$ ), presence of poorly differentiated tumors ( $p = 0.021$ ), the presence of metastases in supraclavicular lymph nodes ( $p = 0.043$ ) were prognosis factors associated with decreased overall survival. And the presence of secondary foci in bones was an independent prognosis factor associated with decrease in PFS according to results of multifactorial analysis ( $p = 0.043$ ).

**Conclusion.** Despite the effectiveness of targeted therapies, factors such as age, sex, functional status and metastasis localization have a decisive impact on the disease prognosis. Analysis of larger sample of patients is needed to definitively confirm the findings.

**Keywords:** metastatic HER2-positive gastric cancer, cardio-esophageal transition, prognosis factor, progression-free survival, overall survival

**For citation:** Abdulaeva R.Sh., Obarevich E.S., Gavrilova D.A. et al. Analysis of prognosis factors in patients with metastatic HER2-positive gastric/cardio-esophageal transition cancer treated in oncological clinics of Moscow. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(2):41–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-41-51>

### Введение

Рак желудка (РЖ) и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и занимает 4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. было

зарегистрировано около 1 млн новых случаев заболевания и 659,853 смертельных исхода от РЖ/КЭП, что составило 6,8 % всех случаев смерти от злокачественных новообразований, 5-летняя выживаемость была ниже 20 % [1]. Во всем мире при РЖ заболеваемость и смертность повышаются с увеличением возраста,

случаи заболевания РЖ относительно редки у лиц обоих полов моложе 45 лет. РЖ является гетерогенным заболеванием и имеет различный прогноз, что требует персонализированного подхода к лечению пациентов. Определение прогностических факторов основано на стадии заболевания и патоморфологических характеристиках опухоли. Стадирование проводят в соответствии с классификацией TNM, при этом точность стадирования регионарных лимфатических узлов остается не до конца решенной проблемой даже с использованием современных диагностических технологий [2, 3]. Молекулярные методы являются одним из основных инструментов определения необходимости применения препаратов таргетной терапии с целью назначения наиболее эффективного лечения. В настоящее время существует колоссальная потребность в повышении эффективности терапии метастатического РЖ/КЭП. Существующие стандартные методы лечения позволяют добиться медианы общей выживаемости (ОВ) пациентов около 1 года [4]. Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) представляет собой протоонкоген, который кодирует рецептор эпидермального фактора роста с тирозинкиназной активностью, локализованный на хромосоме 17 в q21, и отвечает за передачу сигнала к росту и делению от поверхности клетки в ее ядро [5]. Частота экспрессии HER2 у пациентов с метастатическим и местно-распространенным РЖ, по данным разных авторов, варьирует от 4 до 53 % [6]. Гиперэкспрессия HER2/neu встречается чаще при локализации первичной опухоли в зоне КЭП (32,2 %), чем в других отделах (21,4 %), при кишечном морфологическом подтипе по классификации Лаурена (31,8 %), чем при диффузном (6,1 %) [7]. В исследовании ToGA впервые было продемонстрировано увеличение медианы ОВ больных HER2-положительной метастатической аденокарциномой желудка и/или КЭП при добавлении трастузумаба к химиотерапии 1-й линии цисплатином с 5-фторурацилом или капецитабином. Медиана ОВ составила 13,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 12–16) у пациентов, получавших трастузумаб в сочетании с химиотерапией, по сравнению с 11,1 (ДИ 10–13) мес у пациентов, получавших только химиотерапию (отношение рисков (ОР) 0,74; 95 % ДИ 0,60–0,91;  $p = 0,0046$ ) [8]. Однако, несмотря на прогресс в лечении данной группы пациентов, у многих опухоль остается резистентной к терапии, что требует поиска новых стратегий лечения и более глубокого понимания прогностических факторов.

**Цель исследования** — определить факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ у пациентов с HER2-положительным метастатическим РЖ и/или КЭП.

### Материалы и методы

В исследование были включены данные пациентов с метастатическим HER2-положительным РЖ из рет-

роспективной базы данных 5 клиник онкологического профиля: Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», филиал «Онкологический центр №1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина», Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Московская городская онкологическая больница №62. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18 лет и старше, гистологически верифицированная аденокарцинома желудка и/или КЭП с подтвержденным с помощью иммуногистохимического исследования (HER23+) или с помощью флуоресцентной гибридизации HER2-положительным статусом, пациенты, получившие трастузумаб в 1-й линии терапии совместно с платинофорпиримидиновыми режимами химиотерапии в период с 2019 по 2024 г. Большинство пациентов получили трастузумаб от 1 до 9 курсов терапии, некоторым пациентам трастузумаб был добавлен к последующим курсам по готовности результатов иммуногистохимического исследования. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного и многофакторного анализа для оценки влияния различных клинических характеристик на ВБП и ОВ. Основным признаком эффективности лекарственной терапии был показатель ВБП, определявшийся как интервал от начала лечения до зафиксированного по данным рентгенологического обследования прогрессирования заболевания по шкале RECIST1.1 или смерти пациента от любой из причин, если таковая наступит раньше. ОВ была определена временем от начала терапии до смерти пациента по любой из причин. В однофакторный и многофакторный анализ признаков, влияющих на ОВ и ВБП, включались пол, возраст, статус ECOG, гистологический подтип опухоли по классификации Lauren и степень дифференцировки, локализация первичного очага, наличие радикального оперативного лечения, локализация метастазов, наличие либо отсутствие асцита, метастазов в кости, режим химиотерапии, количество курсов с трастузумабом.

Статистический анализ: медиана выживаемости рассчитывалась методом Каплана–Майера. Уровень значимости  $p < 0,05$  считался статистически значимым. Статистическая обработка данных была выполнена с помощью IBM SPSS v.22.

### Результаты

В исследование включены данные 117 пациентов с HER2-положительным РЖ/КЭП, среди которых 65,8 % мужчин, 34,2 % женщин. Средний возраст пациентов составлял 65 лет (диапазон 20–86 лет). У большинства больных функциональный статус по шкале ECOG составлял 1 (83,7 %), 12 % имели статус ECOG 0, 4,3 % — ECOG 2. Высоко- и умеренно-дифференцированная опухоль была выявлена у 86,3 % пациентов,

у 12 % – опухоль низкой степени дифференцировки, перстневидно-клеточный рак, недифференцированный тип и другие гистологические типы опухоли. 35 исследуемых получили трехкомпонентные режимы химиотерапии (FLOT/FOLFIRINOX), 78 – двухкомпонентные режимы химиотерапии (FOLFOX/XELOX). Трастузумаб с 1-го курса химиотерапии был назначен 51 пациенту, 53 – с последующих курсов терапии (20 – со 2-го, 10 – с 3-го, 10 – с 4-го, 5 – с 5-го, 4 – с 6-го, 1 – с 7-го, 1 – с 8-го, 2 – на 9-м последнем курсе). После чего все пациенты получили поддерживающую терапию трастузумабом до прогрессирования.

Подробные характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

Медиана ВБП для всей когорты пациентов составила 7 мес (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,57–1,47 ( $p = 0,715$ )) (рис. 1, а). При однофакторном анализе характеристик пациентов прогностически значимыми явились 3 фактора. У пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 0 медиана ВБП составила 25,70 мес, в то время как у пациентов со статусом ECOG 1–2 – 11,40 мес. Различие между группами было статистически значимым (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,22–0,97 ( $p = 0,036$ )). Что касается локализации метастатических очагов, пациенты с наличием метастазов в костях в сравнении с пациентами без таковых имели худшую медиану ВБП – 8,40 мес (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,16–1,03 ( $p = 0,048$ )). Кроме того, наличие асцита также оказалось значимым прогностическим фактором: у пациентов с наличием асцита ВБП была хуже по сравнению с пациентами без асцита (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,13–0,99 ( $p = 0,039$ )). Подробные результаты представлены в табл. 2.

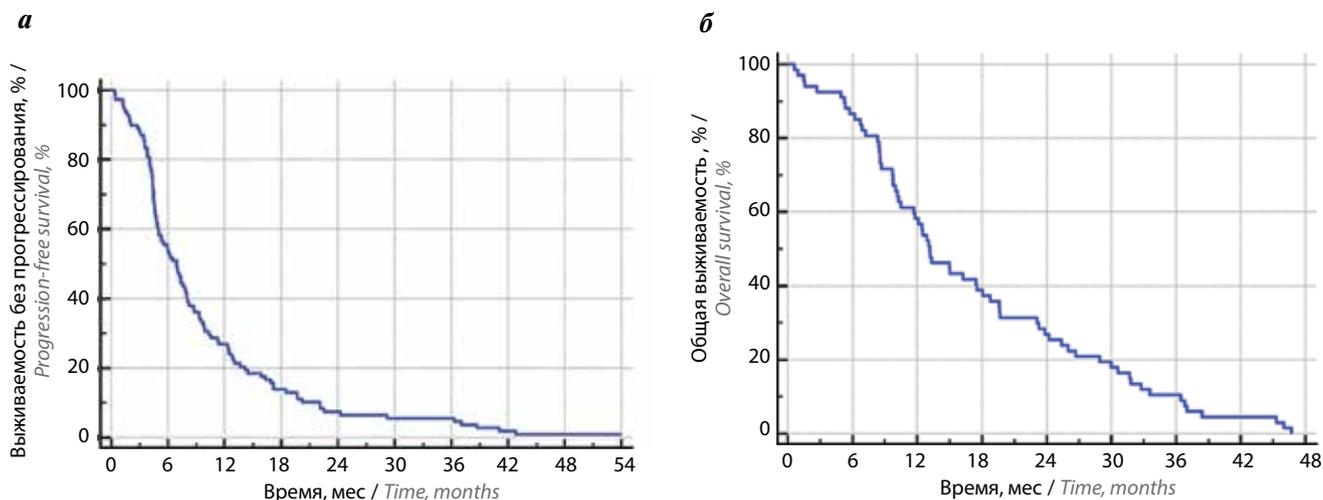
По результатам многофакторного анализа наличие вторичных очагов в костях явилось независимым фактором прогноза, ассоциированным со снижением ВБП (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,14–0,97 ( $p = 0,043$ )).

Медиана ОВ для всей группы пациентов составила 13,2 (95 % ДИ 24,55–30,65) мес (рис. 1, б). В результате однофакторного анализа были выявлены следующие

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

| Характеристика<br>Characteristic | Число пациен-<br>тов<br>Number of patients<br>n (%) |
|----------------------------------|---|
| Возраст, лет:<br>Age, years:     |   |
| <65                              | 56 (47,9)   |
| >65                              | 61 (52,1)   |
| Пол:<br>Gender:                  |   |
| женский<br>female                | 40 (34,2)   |
| мужской<br>male                  | 77 (65,8)   |

|  |            |
|--|------------|
| Статус по шкале ECOG:<br>ECOG status:  |            |
| ECOG 0   | 14 (12)    |
| ECOG 1   | 98 (83,7)  |
| ECOG 2   | 5 (4,3)    |
| Гистологический подтип и уровень дифференцировки:<br>Histological subtype and level of differentiation:  | 101 (86,3) |
| G1–G2  |            |
| G3/перстневидно-клеточный рак/другие гистологические подтипы помимо аденокарциномы<br>G3/ring-shaped cell carcinoma/other histological subtypes besides adenocarcinoma | 16 (13,7)  |
| Тип классификации по Lauren:<br>Classification type by Lauren:   |            |
| кишечный<br>intestinal   | 33 (28,2)  |
| диффузный<br>diffuse   | 13 (11,1)  |
| смешанный<br>mixed   | 5 (4,3)    |
| Нет данных<br>No data  | 66 (56,4)  |
| Первичная опухоль удалена:<br>Primary tumor removed:   |            |
| да<br>yes  | 12 (10,3)  |
| нет<br>yes   | 105 (89,7) |
| Зоны метастазирования:<br>Areas of metastasis:   |            |
| легкие<br>lungs  | 20 (17,1)  |
| печень<br>liver  | 63 (53,8)  |
| брюшина<br>peritoneum  | 40 (34,2)  |
| яичники<br>ovaries   | 6 (5,1)    |
| кости<br>bones   | 6 (5,1)    |
| головной мозг<br>brain   | 2 (1,7)    |
| надключичные лимфатические узлы<br>supraclavicular lymph   | 11 (9,4)   |
| внутригрудные лимфатические узлы<br>intrathoracic lymph nodes  | 9 (7,7)    |
| забрюшинные лимфатические узлы<br>retroperitoneal lymph nodes  | 29 (24,7)  |
| Асцит:<br>Ascites:   |            |
| есть<br>there is   | 11 (9,4)   |
| нет<br>no  | 106 (90,6) |
| Проведение 2-й линии терапии:<br>2 <sup>nd</sup> line therapy:   |            |
| да<br>yes  | 62 (53)    |
| нет<br>no  | 55 (47)    |



**Рис. 1.** Графики выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б)

**Fig. 1.** Progression-free survival (a) and overall survival (b) charts

**Таблица 2.** Результаты однофакторного анализа характеристик, влияющих на выживаемость без прогрессирования

**Table 2.** Results of a one-factor analysis of characteristics affecting progression-free survival

| Фактор риска<br>Risk factor   | Число пациен-<br>тов<br>Number<br>of patients<br>n (%) | Медиана выживаемости<br>без прогрессирования (95 %<br>доверительный интервал), мес<br>Median progression-free survival<br>(95 % confidence interval), months | Отношение рисков<br>(95 % доверительный<br>интервал)<br>Risk ratio (95 %<br>confidence interval) | p     |
|---|--|--|--|-------|
| Возраст, лет:<br>Age, years:<br><65<br>>65  | 56 (47,9)<br>61 (52,1)                                 | 12,00 (9,39–14,61)<br>12,03 (9,41–14,65)   | 0,92 (0,57–1,47)   | 0,018 |
| Пол:<br>Gender:<br>женский<br>female<br>мужской<br>male   | 40 (34,2)<br>77 (65,8)                                 | 11,50 (8,51–14,49)<br>12,03 (8,57–15,49)   | 0,76 (0,46–1,24)   | 0,010 |
| Статус по шкале ECOG:<br>ECOG status:<br>ECOG 0<br>ECOG 1–2   | 14 (12)<br>103 (88)                                    | 25,70 (6,49–44,92)<br>11,40 (9,66–13,14)   | 0,46 (0,22–0,97)   | 0,014 |
| Локализация первичного очага:<br>Localization of the primary focus:<br>кардиоэзофагеальный переход<br>cardioesophageal transition<br>другие отделы<br>other departments   | 14 (12)<br>103 (88)                                    | 9,77 (1,46–18,08)<br>12,03 (10,40–13,66)   | 0,68 (0,32–1,42)   | 0,619 |
| Гистологический подтип и уровень дифферен-<br>цировки:<br>Histological subtype and level of differentiation:<br>G1/G2<br>G3/перстневидно-клеточный рак/<br>другие гистологические подтипы помимо<br>аденокарциномы<br>G3/ring-shaped cell carcinoma/<br>other histological subtypes besides<br>adenocarcinoma | 101 (86,3)<br>16 (13,7)                                | 12,27 (10,49–14,05)<br>9,77 (6,53–13,01)   | 0,87 (0,44–1,72)   | 0,016 |

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

| Фактор риска<br>Risk factor                                       | Число пациен-<br>тов<br>Number<br>of patients<br>n (%) | Медиана выживаемости<br>без прогрессирования (95 %<br>доверительный интервал), мес<br>Median progression-free survival<br>(95 % confidence interval), months | Отношение рисков<br>(95 % доверительный<br>интервал)<br>Risk ratio (95 %<br>confidence interval) | p     |
|---|--|--|--|-------|
| Первичная опухоль удалена:<br>The primary tumor has been removed: |  |  |  |       |
| да<br>yes   | 12 (10,3)  | 8,27 (5,51–11,03)  | 0,63 (0,28–1,39)   | 0,249 |
| нет<br>no   | 105 (89,7)   | 12,27 (10,60–13,94)  |  |       |
| <b>Вторичные очаги</b><br>Secondary foci                          |  |  |  |       |
| Легкие:<br>Lungs:   |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 20 (17,1)  | 10,33 (9,46–11,20)   | 0,77 (0,43–1,41)   | 0,399 |
| нет<br>no   | 97 (82,9)  | 12,03 (9,55–14,51)   |  |       |
| Печень:<br>Liver:   |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 63 (53,9)  | 12,03 (9,47–14,60)   | 0,82 (0,49–1,37)   | 0,438 |
| нет<br>no   | 54 (46,1)  | 11,40 (7,63–15,18)   |  |       |
| Канцероматоз:<br>Carcinomatosis:                                  |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 40 (34,2)  | 15,73 (1,58–29,88)   | 0,62 (0,37–1,07)   | 0,082 |
| нет<br>no   | 77 (65,8)  | 11,40 (8,90–13,91)   |  |       |
| Яичники:<br>Ovaries:  |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 6 (5,1)  | 9,30 (7,09–11,51)  | 0,83 (0,28–2,50)   | 0,738 |
| нет<br>no   | 34 (29,1)  | 12,03 (8,88–15,18)   |  |       |
| Кости:<br>Bones:  |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 6 (5,1)  | 8,40 (5,61–11,19)  | 0,40 (0,16–1,03)   | 0,048 |
| нет<br>no   | 111 (94,9)   | 12,77 (10,22–15,32)  |  |       |
| Головной мозг:<br>Brain:  |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 2 (1,7)  | –  | 0,73 (0,18–3,02)   | 0,665 |
| нет<br>no   | 115 (98,3)   | 12,00 (9,67–14,33)   |  |       |
| Надключичные лимфатические узлы:<br>Supraclavicular lymph         |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 11 (9,4)   | 27,93 (4,58–51,28)   | 0,44 (0,17–1,12)   | 0,078 |
| нет<br>no   | 106 (90,6)   | 11,40 (9,24–13,56)   |  |       |
| Внутригрудные лимфатические узлы:<br>Intrathoracic lymph nodes:   |  |  |  |       |
| есть<br>there is  | 9 (9,4)  | 10,07 (5,90–14,24)   | 0,94 (0,41–2,20)   | 0,892 |
| нет<br>no   | 108 (90,6)   | 12,00 (9,77–14,23)   |  |       |

Окончание табл. 2  
End of table 2

| Фактор риска<br>Risk factor  | Число пациен-<br>тов<br>Number<br>of patients<br><i>n</i> (%) | Медиана выживаемости<br>без прогрессирования (95 %<br>доверительный интервал), мес<br>Median progression-free survival<br>(95 % confidence interval), months | Отношение рисков<br>(95 % доверительный<br>интервал)<br>Risk ratio (95 %<br>confidence interval) | <i>p</i> |
|--|---|--|--|----------|
| Забрюшинные лимфатические узлы:<br>Retroperitoneal lymph nodes:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no                         | 29 (24,8)   | 20,40 (5,59–35,21)   | 0,59 (0,33–1,06)   | 0,074    |
|  | 88 (75,2)   | 10,07 (7,62–12,52)   |  |          |
| Асцит:<br>Ascites:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no  | 11 (9,4)  | –  | 0,36 (0,13–0,99)   | 0,039    |
|  | 106 (90,6)  | 11,4 (9,26–13,55)  |  |          |
| Режим химиотерапии:<br>Chemotherapy regimen:<br>дуплет<br>doublet<br>триплет<br>triplet                                  | 78 (66,7)   | 11,4 (9,23–13,57)  | 0,91 (0,54–1,51)   | 0,705    |
|  | 35 (29,9)   | 12,83 (10,80–14,87)  |  |          |
| Трастузумаб добавлен:<br>Trastuzumab added:<br>с 1-го курса<br>from the 1 <sup>st</sup> year<br>с последующих<br>onwards | 51 (43,6)   | 12,77 (6,66–18,89)   | 0,89 (0,53–1,48)   | 0,642    |
|  | 53 (45,3)   | 12,83 (10,71–14,95)  |  |          |

значимые факторы прогноза ОВ: возраст, пол, уровень дифференцировки и гистологический подтип. Пациенты в возрасте младше 65 лет имели медиану ОВ 36,17 мес, равные или старше 65 лет – 18,13 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,27–0,89 ( $p = 0,018$ )). У мужчин медиана ОВ превышала таковую у женщин: 33,90 и 21,60 мес соответственно (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,27–0,85 ( $p = 0,010$ )). Пациенты с опухолями G1–G2 имели медиану ОВ 27,73 мес (95 % ДИ 19,49–35,97). У пациентов с G3 и другими типами медиана ОВ составила 12,80 мес (95 % ДИ 11,02–14,58). Различие между группами было статистически значимым (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,11–0,83 ( $p = 0,016$ )). Анализ факторов, влияющих на ОВ, представлен в табл. 3.

По результатам многофакторного анализа, возрастная группа 65 лет и старше (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,19–0,84 ( $p = 0,016$ )), женский пол (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,17–0,69 ( $p = 0,003$ )), низкодифференцированные опухоли (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,11–0,83 ( $p = 0,021$ )), наличие метастазов в надключичных лимфатических узлах (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,03–0,94 ( $p = 0,043$ )) являлись факторами прогноза, ассоциированными со снижением ОВ.

### Обсуждение

В рамках данного исследования был проведен анализ характеристик пациентов, влияющих на ВБП и ОВ при метастатическом HER2-положительном РЖ. Полученные результаты выявили ряд значимых тенденций и закономерностей, требующих глубокого анализа и сопоставления с существующими данными мировой научной литературы.

Одним из ключевых наблюдений стало отсутствие статистически значимого влияния возраста на ВБП. Пациенты моложе и 65 лет и старше имели схожие показатели медианы ВБП по данным однофакторного анализа (12,00 и 12,03 мес соответственно;  $p = 0,715$ ). Аналогичные результаты были представлены и при многофакторном анализе. Однако медиана ОВ при проведении однофакторного анализа существенно различалась: у пациентов младше 65 лет она составила 36,17 мес, тогда как у пациентов старшего возраста – 18,13 мес, ОР 0,49; 95 % ДИ 0,27–0,89 ( $p = 0,018$ ). По результатам многофакторного анализа, возраст пациентов 65 лет и старше также явился негативным фактором в отношении ОВ (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,19–0,84 ( $p = 0,016$ )).

**Таблица 3. Результаты однофакторного анализа характеристик, влияющих на общую выживаемость**  
Table 3. Results of a one-factor analysis of characteristics affecting overall survival

| Фактор риска<br>Risk factor  | Число пациентов<br>Number of patients<br>n (%) | Медиана общей выживаемости (95 % доверительный интервал), мес<br>Median overall survival (95 % confidence interval), months | Отношение рисков (95 % доверительный интервал)<br>Risk ratio (95 % confidence interval) | p     |
|--|--|---|---|-------|
| Возраст, лет:<br>Age, years:<br><65<br>>65   | 56 (47,9)<br>61 (52,1)                         | 36,17 (25,75–46,59)<br>18,13 (8,86–27,40)   | 0,49 (0,27–0,89)  | 0,018 |
| Пол:<br>Gender:<br>женский<br>female<br>мужской<br>male  | 40 (34,2)<br>77 (65,8)                         | 33,90 (25,47–42,33)<br>21,60 (14,17–29,03)  | 0,48 (0,27–0,85)  | 0,010 |
| Статус по шкале ECOG:<br>ECOG status:<br>ECOG 0<br>ECOG 1–2  | 14 (12)<br>103 (88)                            | –<br>–  | –   | 0,014 |
| Локализация первичного очага:<br>Localization of the primary focus:<br>кардиоэзофагеальный переход<br>cardioesophageal transition<br>другие отделы<br>other departments  | 14 (12)<br>103 (88)                            | 15,00 (9,93–20,07)<br>27,60 (24,33–30,88)   | 0,81 (0,34–1,90)  | 0,619 |
| Гистологический подтип и уровень дифференцировки:<br>Histological subtype and level of differentiation:<br>G1/G2<br>G3/перстневидно-клеточный рак/другие гистологические подтипы помимо аденокарциномы<br>G3/ring-shaped cell carcinoma/other histological subtypes besides adenocarcinoma | 101 (86,3)<br>16 (13,7)                        | 27,73 (19,49–35,97)<br>12,80 (11,02–14,58)  | 0,41 (0,19–0,87)  | 0,016 |
| Первичная опухоль удалена:<br>The primary tumor has been removed:<br>да<br>yes<br>нет<br>no  | 12 (10,3)<br>105 (89,7)                        | –<br>27,60 (24,38–30,82)  | 0,84 (0,30–2,35)  | 0,744 |
| <b>Зоны метастазирования</b><br>Areas of metastasis  |  |   |   |       |
| Легкие:<br>Lungs:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no   | 20 (17,1)<br>97 (82,9)                         | 27,60 (5,93–49,27)<br>27,73 (23,98–31,48)   | 0,80 (0,36–1,75)  | 0,570 |
| Печень:<br>Liver:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no   | 63 (53,9)<br>54 (46,1)                         | 24,83 (20,23–29,43)<br>33,90 (24,82–42,98)  | 0,63 (0,34–1,17)  | 0,141 |
| Канцероматоз:<br>Sarcinomatosis:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no  | 40 (34,2)<br>77 (65,8)                         | 34,23 (19,97–48,49)<br>25,93 (21,81–30,05)  | 0,75 (0,40–1,40)  | 0,368 |

Окончание табл. 3  
End of table 3

| Фактор риска<br>Risk factor                                     | Число пациентов<br>Number of patients<br>n (%)  | Медиана общей выживаемости (95 % доверительный интервал), мес<br>Median overall survival (95 % confidence interval), months | Отношение рисков (95 % доверительный интервал)<br>Risk ratio (95 % confidence interval) | p     |
|---|---|---|---|-------|
| Яичники:<br>Ovaries:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no           | 6 (5,1)<br>34 (29,1)  | Недоступно<br>Unavailable<br>21,6 (6,31–36,89)  | 0,211 (0,02–1,61)   | 0,098 |
| Кости:<br>Bones:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no               | 6 (5,1)<br>111 (94,9)   | –<br>–  | Недоступно<br>Unavailable   | 0,080 |
| Головной мозг:<br>Brain:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no       | 2 (1,7)<br>115 (98,3)   | –<br>27,73 (24,78–30,68)  | 0,27 (0,06–1,16)  | 0,058 |
| Надключичные лимфатические узлы:<br>Supraclavicular lymph:      | есть<br>there is<br>нет<br>no<br>11 (9,4)<br>106 (90,6)   | –<br>25,93 (20,46–31,40)  | 0,31 (0,07–1,28)  | 0,085 |
| Внутригрудные лимфатические узлы:<br>Intrathoracic lymph nodes  | есть<br>there is<br>нет<br>no<br>9 (9,4)<br>108 (90,6)  | 27,73 (21,50–33,96)<br>27,60 (23,66–31,54)  | 0,61 (0,19–1,98)  | 0,403 |
| Забрюшинные лимфатические узлы:<br>Retroperitoneal lymph nodes: | есть<br>there is<br>нет<br>no<br>29 (24,8)<br>88 (75,2)   | 27,73 (19,55–35,91)<br>24,83 (20,59–29,07)  | 0,55 (0,26–1,16)  | 0,112 |
| Асцит:<br>Ascites:<br>есть<br>there is<br>нет<br>no             | 11 (9,4)<br>106 (90,6)  | –<br>25,93 (23,22–28,64)  | 0,49 (0,12–2,07)  | 0,327 |
| Режим химиотерапии:<br>Chemotherapy regimen:                    | дуплет<br>doublet<br>триплет<br>triplet<br>78 (66,7)<br>35 (29,9)                                   | 25,93 (22,41–29,45)<br>27,60 (14,79–40,41)  | 0,72 (0,38–1,37)  | 0,316 |
| Трастузумаб добавлен:<br>Trastuzumab added:                     | с 1-го курса<br>from the 1 <sup>st</sup> year<br>с последующих<br>onwards<br>51 (43,6)<br>53 (45,3) | 28,47 (15,75–41,19)<br>25,93 (20,02–31,84)  | 0,80 (0,43–1,49)  | 0,491 |

Пол пациента также показал значительное влияние на ОВ при проведении однофакторного и многофакторного анализа: мужчины имели более благоприятные показатели ОВ: 33,90 мес против 21,60 мес у женщин (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,19–0,84 ( $p = 0,016$ )). Это согласуется с данными ранее проведенных исследований и указывает на необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов этих различий [9].

Функциональный статус пациентов также оказался неблагоприятным прогностическим фактором. У пациентов с показателем ECOG 0 по результатам однофакторного анализа медиана ВБП составила 25,70 мес, что значительно превышает аналогичный показатель для пациентов с ECOG 1–2 – 11,40 мес (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,22–0,97 ( $p = 0,036$ )). Этот результат согласуется с данными других исследований, демонстрирующих, что удовлетворительный функциональный статус по шкале ECOG ассоциируется с более продолжительной ВБП и ОВ у пациентов, получающих комбинированную терапию [8, 10–14].

Локализация метастазов также повлияла на прогноз заболевания. По данным некоторых исследований, одним из факторов неблагоприятного прогноза в отношении ВБП или ОВ являлись метастазы в печени [10, 15]. Однако в нашем исследовании с неблагоприятным прогнозом были связаны метастазы в костях, сокращающим медиану ВБП до 8,40 мес по сравнению с 12,77 мес при их отсутствии по данным однофакторного анализа, ОР 0,37; 95 % ДИ 0,14–0,97 ( $p = 0,048$ ). Однако небольшое число пациентов с костными метастазами затрудняет однозначное утверждение их роли как неблагоприятного прогностического фактора, что ставит под сомнение правомерность таких выводов при ограниченном количестве наблюдений. В то же время, по данным исследования Arias-Martinez и соавт., наличие костных метастазов было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: ОР 0,48; 95 % ДИ 0,2297–1,01 ( $p = 0,004$ ) [16]. Кроме того, S.S. Lee

и соавт. выделили наличие костных метастазов как фактор неблагоприятного прогноза в отношении ОВ (ОР 1,460; 95 % ДИ 1,616–1,836 ( $p = 0,001$ )) [13]. Что касается показателя ОВ, наиболее значимым неблагоприятным фактором в нашем исследовании явилось наличие вторичных очагов в надключичных лимфатических узлах (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,03–0,94 ( $p = 0,043$ )). Однако у 54,55 % пациентов с метастазами в надключичных лимфатических узлах также были выявлены метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, а у 45,45 % – в печени.

Наличие асцита также статистически значимо снизило медиану ВБП ( $p = 0,039$ ), хотя на показатель ОВ существенного влияния не выявлено. Однако, по данным других исследований, наличие злокачественного асцита было связано со значительным снижением ОВ [13, 17].

Гистологическая дифференцировка опухоли также продемонстрировала влияние на ОВ пациентов по результатам однофакторного анализа. Пациенты с высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями (G1–G2) имели медиану ОВ 27,73 мес. В то же время пациенты с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями, а также с перстневидноклеточным раком и другими морфологическими типами имели медиану ОВ 12,80 мес (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,19–0,87 ( $p = 0,016$ )).

### Заключение

Полученные результаты дополняют существующие данные, подчеркивая важность клинико-патологических характеристик для прогнозирования исходов при HER2-положительном РЖ. Несмотря на эффективность таргетной терапии, такие факторы, как возраст, пол, функциональный статус и локализация метастазов, оказывают решающее влияние на прогноз заболевания. Для окончательного подтверждения полученных данных необходим анализ на более крупной выборке пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Белкин Е.В., Тулин П.Е., Абу-Хайдар О.Б. и др. ЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI и  $^{18}\text{F}$ -FDG в оценке метастатического поражения регионарных лимфоузлов при раке желудка. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2025;8(1):29–35. DOI: 10.37174/2587-7593-2025-8-1-29-35  
Belkin E.V., Tulin P.E., Abu-Khaydar O.B. et al. PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI and  $^{18}\text{F}$ -FDG in the Detection of Metastases in Regional Lymph Nodes in Gastric Cancer. *Journal of Oncology: diagnostic radiology and radiotherapy* 2025;8(1):29–35. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2025-8-1-29-35
3. Абу-Хайдар О.Б., Гладиллина И.А., Кононец П.В., Трякин А.А. Стадирование рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода по классификации TNM (UICC, 8-е изд.). *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2024;7(2):76–85. DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-76-85  
Abu-Haidar O.B., Gladilina I.A., Kononets P.V., Tryakin A.A. 8<sup>th</sup> edition AJCC/UICC Staging of Cancers of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Journal of Oncology: diagnostic radiology and radiotherapy* 2024;7(2):76–85. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-76-85
4. Fitzmaurice C., Dicker D., Pain A. et al. The Global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1(4):505–27. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735
5. Van der Geer P., Hunter T., Lindberg R.A., Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Ann Rev Cell Biol* 1994;10:251–337. DOI: 10.1146/annurev.cb.10.110194.001343

6. Skórczewska M., Genç K., Polkowski W.P. A clinical viewpoint on the use of targeted therapy in advanced gastric cancer. *Cancers* (Basel) 2023;15(22):5490. DOI: 10.3390/cancers1522549
7. Lei Y.-Y., Huang J.-Y., Zhao Q.-R. et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):68. DOI: 10.1186/s12957-017-1132-5
8. Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X
9. Kim H.W., Kim J.-H., Lim B.J. et al. Sex Disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4344–51. DOI: 10.1245/s10434-016-5448-0
10. Li Q., Li H., Jiang H. et al. Predictive factors of trastuzumab-based chemotherapy in HER2 positive advanced gastric cancer: a single-center prospective observational study. *Clin Transl Oncol* 2018;20(6):695–702. DOI: 10.1007/s12094-017-1772-5
11. Sun D.S., Jeon E.K., Won H.S. et al., Outcomes in elderly patients treated with a single-agent or combination regimen as first-line chemotherapy for recurrent or metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18(3):644–52. DOI: 10.1007/s10120-014-0405-8
12. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
13. Lee S.S., Lee J.-L., Ryu M.-H. et al. Combination chemotherapy with capecitabine (X) and Cisplatin (P) as first line treatment in advanced gastric cancer: experience of 223 patients with prognostic factor analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(1):30–7. DOI: 10.1093/jjco/hyl134
14. Kim T.-H., Cho H.D., Choi Y.W. et al. Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. *BMC Cancer* 2021;21(1):325. DOI: 10.1186/s12885-021-08058-2
15. Choi J.-H., Choi Y.W., Kang S.Y. et al., Combination versus single-agent as palliative chemotherapy for gastric cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1):167. DOI: 10.1186/s12885-020-6666-1
16. Arias-Martinez A., Martinez de Castro E., Gallego J. et al. Is there a preferred platinum and fluoropyrimidine regimen for advanced HER2-negative esophagogastric adenocarcinoma? Insights from 1293 patients in AGAMENON-SEOM registry. *Clin Transl Oncol* 2024;26(7):1674–86. DOI: 10.1007/s12094-024-03388-6
17. Soularue É., Cohen R., Tournigand C. et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer* 2015;102(4):324–31. DOI: 10.1016/j.bulcan.2014.08.001

#### Вклад авторов

Р.Ш. Абдулаева: сбор и обработка данных, написание статьи;  
Д.А. Гаврилова, Г.Г. Макиев, Л.Г. Жукова, И.А. Карасев, В.И. Евдокимов, А.С. Данилова, И.А. Покатаев, И.А. Шангина, М.Ю. Федянин, Л.А. Ломян, К.С. Лезина, Э.А. Мустафазаде, Л.Р. Шулумба, Д.П. Гужавин: помощь в сборе данных;  
Е.С. Обаревич, А.А. Трякин: помощь в сборе данных, редактирование статьи;  
Н.С. Бесова: помощь в сборе данных, научное руководство, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

R.Sh. Abdulaeva: data collection and processing, article writing;  
D.A. Gavrilova, G.G. Makiev, L.G. Zhukova, I.A. Karasev, V.I. Evdokimov, A.S. Danilova, I.A. Pokataev, I.A. Shangina, M.Yu. Fedyanin, L.A. Lokyan, K.S. Lezina, E.A. Mustafazade, L.R. Shulumba, D.P. Guzhavin: assistance in data collection; article editing;  
E.S. Obarevich, A.A. Tryakin: assistance in data collection;  
N.S. Besova: assistance in data collection; scientific guidance, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Ш. Абдулаева / R.Sh. Abdulaeva: <https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>  
Е.С. Обаревич / E.S. Obarevich: <https://orcid.org/0000-0001-9885-3922>  
Д.А. Гаврилова / D.A. Gavrilova: <https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>  
Н.С. Бесова / N.S. Besova: <https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>  
Г.Г. Макиев / G.G. Makiev: <https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>  
Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>  
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <http://orcid.org/0000-0003-2245-214X>  
И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-8727-2513>  
В.И. Евдокимов / V.I. Evdokimov: <https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>  
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>  
И.А. Шангина / I.A. Shangina: <https://orcid.org/0009-0008-5360-2191>  
М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>  
Л.А. Ломян / L.A. Lokyan: <http://orcid.org/0009-0007-2295-6045>  
Э.А. Мустафазаде / E.A. Mustafazade: <http://orcid.org/0009-0002-2250-8772>  
Л.Р. Шулумба / L.R. Shulumba: <http://orcid.org/0009-0001-6360-8932>  
Д.П. Гужавин / D.P. Guzhavin: <https://orcid.org/0009-0004-9209-5285>

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights.** All patients gave written informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 14.01.2025. **Принята к публикации:** 02.04.2025. **Опубликована онлайн:** 15.06.2025.  
**Article submitted:** 14.01.2025. **Accepted for publication:** 02.04.2025. **Published online:** 15.06.2025.