

Иммунотерапия в неоадьювантном лечении трижды негативного рака молочной железы: промежуточный анализ применения режима с добавлением пембролизумаба в клинической практике г. Москвы

Л.Г. Жукова¹, К.С. Гречухина¹, Д.А. Филоненко¹, М.В. Сухова¹, Д.Л. Строяковский²,
А.С. Данилова², И.Е. Нигматуллина²

¹Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия;

²Московская городская онкологическая больница № 62, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Добавление пембролизумаба к неоадьювантной химиотерапии в исследовании KEYNOTE-522 увеличило частоту полного патоморфологического ответа (pCR), бессобытийную и общую выживаемость пациенток с ранним трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ). Данные о воспроизводимости этих результатов в российской клинической практике ограничены.

Цель исследования – оценить переносимость химиоиммунотерапии и частоту достижения pCR при добавлении пембролизумаба к неоадьювантной химиотерапии ТНРМЖ в условиях реальной клинической практики г. Москвы.

Методы. Проведен ретроспективный анализ данных 152 пациенток с ТНРМЖ, получавших неоадьювантную химиоиммунотерапию в центрах амбулаторной онкологической помощи г. Москвы. В промежуточный анализ (срез данных – март 2026 г.) включены 58 пациенток с завершенным неоадьювантным этапом. Первичная конечная точка – частота pCR у прооперированных пациенток; дополнительно оценивали распределение классов остаточной опухолевой нагрузки (residual cancer burden, RCB), влияние режима введения карбоплатина (1q1w против 1q3w), полноту лечения и переносимость.

Результаты. Медиана возраста составила 46 лет; поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 79,3 %, III стадия – у 55,2 %, мутации BRCA1/2 – у 29,3 % пациенток; еженедельный режим карбоплатина применяли у 75,9 %. Хирургическое лечение выполнено у 56 (96,6 %) пациенток. У 78,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 66,2–87,3) оперированных пациенток и у 75,9 % (95 % ДИ 63,5–85,0) в аналитической выборке достигнут pCR. Частота pCR при еженедельном и 3-недельном введении карбоплатина составила 81,0 и 71,4 % (отношение шансов (ОШ) 1,70; 95 % ДИ 0,42–6,84; $p = 0,470$); после стратификации по стадии различие практически исчезало (ОШ Мانتеля–Хензеля 1,20; $p = 0,913$). Ни один из изученных факторов не был статистически значимо ассоциирован с pCR. Полный объем пембролизумаба на неоадьювантном этапе получили 72,4 % пациенток. Нежелательные явления $\geq$ III степени зарегистрированы у 36,8 %.

Заключение. Неоадьювантная химиоиммунотерапия с пембролизумабом в реальной клинической практике г. Москвы сопровождается высокой частотой pCR, несмотря на более неблагоприятный исходный профиль пациенток по сравнению с популяцией исследования KEYNOTE-522. Результаты промежуточного анализа требуют подтверждения на полной когорте и оценки отдаленных исходов. Примененный вариант режима – 4 цикла доксорубицин + циклофосфамид с последующим введением паклитаксела с карбоплатином и пембролизумаба только на неоадьювантном этапе характеризовался высокой частотой достижения pCR и удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы; неоадьювантная терапия; пембролизумаб; иммунотерапия; реальная клиническая практика.

Как цитировать: Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Строяковский Д.Л., Данилова А.С., Нигматуллина И.Е. Иммунотерапия в неоадьювантном лечении трижды негативного рака молочной железы: про-

межуточный анализ применения режима с добавлением пембролизумаба в клинической практике г. Москвы // Академия Практической Онкологии 2026;1(3):00–00.
DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-3-00-00>

Immunotherapy in the neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: an interim analysis of a pembrolizumab-based regimen in clinical practice in Moscow

Liudmila G. Zhukova¹, Katerina S. Grechukhina¹, Daria A. Filonenko¹, Margarita V. Sukhova¹, Daniil L. Stroyakovskiy², Anastasia S. Danilova², Irina E. Nigmatullina²

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia

Abstract

BACKGROUND: In the KEYNOTE-522 trial, adding pembrolizumab to neoadjuvant chemotherapy improved the pathological complete response (pCR) rate, event-free survival and overall survival in patients with early triple-negative breast cancer (TNBC). Data on whether these results can be reproduced in Russian clinical practice are limited.

AIM: To assess the tolerability of chemoimmunotherapy and the pCR rate when pembrolizumab is added to neoadjuvant chemotherapy for TNBC in routine clinical practice in Moscow.

METHODS: We retrospectively analysed data on 152 patients with TNBC who received neoadjuvant chemoimmunotherapy in outpatient cancer care centres in Moscow. The interim analysis (data cut-off March 2026) included 58 patients who had completed the neoadjuvant phase. The primary endpoint was the pCR rate in operated patients; we also assessed the distribution of residual cancer burden (RCB) classes, the effect of the carboplatin schedule (1q1w vs 1q3w), treatment completeness and tolerability.

RESULTS: Median age was 46 years; regional lymph node involvement was present in 79.3 % of patients, stage III disease in 55.2 % and *BRCA1/2* mutations in 29.3 %; a weekly carboplatin schedule was used in 75.9 %. Surgery was performed in 56 (96.6 %) patients. pCR was achieved in 78.6 % (95 % confidence interval (CI) 66.2–87.3) of operated patients and in 75.9 % (95 % CI 63.5–85.0) of the analysis set. The pCR rate was 81.0 % with weekly carboplatin and 71.4 % with every-3-week carboplatin (odds ratio (OR) 1.70; 95 % CI 0.42–6.84; $p = 0.470$); after stratification by stage the difference almost disappeared (Mantel–Haenszel OR 1.20; $p = 0.913$). None of the factors studied was significantly associated with pCR. The full neoadjuvant course of pembrolizumab was completed by 72.4 % of patients; grade 3 or higher adverse events were reported in 36.8 %.

CONCLUSION: Neoadjuvant chemoimmunotherapy with pembrolizumab in routine clinical practice in Moscow is associated with a high pCR rate despite a less favourable baseline profile than in the KEYNOTE-522 population. These interim results need confirmation in the full cohort and assessment of long-term outcomes. The regimen used – four cycles of doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel with carboplatin, with pembrolizumab given only in the neoadjuvant phase – showed a high pCR rate and acceptable tolerability.

Keywords: triple-negative breast cancer; neoadjuvant therapy; pembrolizumab; immunotherapy; real-world clinical practice.

To cite this article: Zhukova L.G., Grechukhina K.S., Filonenko D.A., Sukhova M.V., Stroyakovskiy D.L., Danilova A.S., Nigmatullina I.E. Immunotherapy in the neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: an interim analysis of a pembrolizumab-based regimen in clinical practice in Moscow. Academy for Practical Oncology 2026;1(3):00–00.

DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-3-00-00>

Обоснование

На долю трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) приходится около 15–20 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ), и именно этот подтип отличают ранний дебют, агрессивное клиническое течение и наименее благоприятный прогноз [1, 2]. Несмотря на радикальное лечение, у значимой части пациенток развивается прогрессирование заболевания. В когортном исследовании R. Dent и соавт. проанализи-

зировали данные 1601 пациентки с РМЖ. При медиане наблюдения почти 8 лет показано, что при ТНРМЖ риск отдаленного рецидива выше в 2,6 раза (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,0–3,5; $p < 0,0001$), а риск смерти – в 3,2 раза (95 % ДИ 2,3–4,5; $p < 0,001$) по сравнению с остальными подтипами РМЖ, причем это различие в основном реализуется в первые 5 лет [3]. Кривая риска рецидива при ТНРМЖ имеет характерный вид: крутой подъем с момента установления диагноза, пик

на 1–3 году и быстрое снижение после 5 лет, тогда как при остальных подтипах риск остается приблизительно постоянным на протяжении всего наблюдения [3].

При прогрессировании заболевания, к сожалению, доступные возможности терапии оказываются крайне ограниченными. Медиана общей выживаемости (ОВ) при метастатическом ТНРМЖ исторически составляла немногим более 18 мес, и даже с появлением иммунотерапии в исследовании IMpassion130 она достигла 21,3 мес в общей популяции и 25,0 мес в подгруппе PD-L1-позитивных опухолей (PD-L1 – programmed death-ligand 1, лиганд программированной клеточной гибели 1) [1, 4].

Неoadъювантная терапия сегодня занимает одно из центральных мест в лечении рака молочной железы, позволяя не только уменьшить объем опухоли перед операцией, но и оценить чувствительность заболевания к системному лечению. Однако ее роль и весомость существенно различаются в зависимости от биологического подтипа опухоли: если при других подтипах неoadъювантная терапия нередко носит характер подготовки к операции, то при ТНРМЖ, характеризующимся агрессивностью, гетерогенностью и отсутствием таргетных мишеней, выбор ее режима – это самостоятельное стратегическое решение, определяющее онкологический прогноз.

Именно поэтому задача, которая стоит перед клиницистами при ТНРМЖ, формулируется предельно четко: не отсрочить рецидив, а вылечить пациентку.

Платиновые производные: первый шаг и его предел

Первым шагом в интенсификации неoadъювантной терапии стало добавление препаратов платины. В систематическом обзоре и метаанализе Z. Y. Li и соавт., объединившем 8 рандомизированных исследований ($n = 1345$), частота полного патоморфологического ответа (pCR) при платиносодержащих схемах составила 49,1 % против 35,9 % в контрольных группах, т. е. абсолютный прирост – около 13 %; отношение шансов (ОШ) достижения pCR – 1,87 (95 % ДИ 1,23–2,86; $p = 0,003$) [5]. Результаты метаанализа послужили обоснованием для рутинного применения препаратов платины в неoadъювантном режиме и во многом завершили дискуссию о целесообразности их назначения у пациенток без мутаций *BRCA1/2*. Однако у половины пациенток не удается достичь pCR, в связи с чем поиск способов дальнейшего повышения частоты полного ответа остается крайне актуальным.

Так ли важен pCR?

Зачастую pCR именуют суррогатной конечной точкой, ценность которой ограничена тем, насколько

точно она предсказывает то, что нас действительно интересует. Наиболее полный ответ дает метаанализ L. M. Spring и соавт., включивший 52 исследования и 27 895 пациенток: достижение pCR ассоциировалось со снижением риска смерти на 78 % (отношение рисков (ОР) 0,22; 95 % ДИ 0,15–0,30) [6]. Особенно обращает на себя внимание, что прогностическая ценность pCR максимальна именно при ТНРМЖ: расхождение кривых бессобытийной выживаемости и ОВ между достигшими и не достигшими полного ответа здесь наиболее выражено [6].

Как преодолеть предел?

Исторически РМЖ не относили к «горячим», высокоиммуногенным опухолям, однако именно при ТНРМЖ были предприняты первые попытки включить иммунотерапию в предоперационное лечение, поскольку для этого подтипа характерна более выраженная инфильтрация опухоли опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (TILs). В объединенном анализе S. Loi и соавт. (2148 пациенток с ранним ТНРМЖ) показано, что увеличение доли TILs на каждые 10 % транслировалось в снижение риска рецидива инвазивного РМЖ на 13 %, риска отдаленного метастазирования на 17 % и риска смерти на 16 %; у пациенток без поражения лимфатических узлов при TILs >30 % 3-летняя ОВ достигала 99 % [7]. Эти данные и послужили биологическим обоснованием для изучения ингибиторов контрольных точек иммунитета при раннем ТНРМЖ.

Пожалуй, самым значимым в эре неoadъювантной терапии при ТНРМЖ стало исследование III фазы KEYNOTE-522 (NCT03036488). В него были включены 1174 пациентки с впервые выявленным ТНРМЖ стадий T1cN1–2 или T2–4N0–2 (вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1), рандомизированные в соотношении 2:1 в группы неoadъювантной химиотерапии с добавлением пембролизумаба и без него. Режим химиотерапии предполагал введение карбоплатина (допускалось введение как AUC5 (AUC – area under the curve, площадь под кривой) 1q3w (1 раз в 3 нед), так и AUC1,5 1q1w (1 раз в неделю)) с 12 еженедельными введениями паклитаксела (1q1w) с последующим проведением химиотерапии в режиме доксорубицин + циклофосфамид (AC) (1q3w). После операции терапия пембролизумабом продолжалась адъювантно до 9 циклов. Факторами стратификации служили статус лимфатических узлов (N0 vs N+), размер опухоли (T1/T2 vs T3/T4) и режим введения карбоплатина (1q1w vs 1q3w) [8, 9]. Популяция исследования была прогностически относительно благоприятной: медиана возраста 49 лет, категория T1/T2 – у 74,0 %, поражение лимфатических узлов – у 51,7 %, PD-L1 CPS ≥ 1 (CPS – combined positive score, комбинированный показа-

тель позитивности) — у 83,7 % пациенток; еженедельный режим введения карбоплатина был выбран у 57,3 % [9]. Несмотря на то что режим введения карбоплатина был фактором стратификации, выбор между lq1w и lq3w оставался за исследователем, а прямое сравнение этих режимов протоколом не предусматривалось. В результате вопрос о том, влияет ли режим введения платины на вероятность достижения pCR, остается открытым, а опубликованные данные противоречивы [10, 11].

При промежуточном анализе добавление пембролизумаба увеличило частоту pCR на 13,6 % — с 51,2 % (95 % ДИ 44,1–58,3) до 64,8 % (95 % ДИ 59,9–69,5) ($p = 0,00055$) [8]. При финальном анализе (медиана наблюдения 93,8 мес), результаты которого были доложены на ASCO 2026 (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии), 7-летняя бессобытийная выживаемость составила 78,3 % против 69,8 % (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,54–0,86), а 7-летняя ОВ — 85,1 % против 77,2 % при снижении относительного риска смерти на 36 % (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,49–0,85) [12]. При этом частота pCR в группе пембролизумаба была сопоставимой при еженедельном и 3-недельном введении карбоплатина (67 и 64 % соответственно) [8, 10]. Важно отметить, что 7-летняя ОВ у достигших pCR составила 90,4 и 85,9 % (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,44–1,07) в группах пембролизумаба и плацебо соответственно, тогда как у не достигших — 57,6 и 49,7 % (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,59–1,03) [12]. Продemonстрированная разница не является статистически значимой, что заставляет задуматься о роли пембролизумаба в послеоперационном периоде при отсутствии «мишени».

Как уже было упомянуто, в исследование KEYNOTE-522 включались пациентки вне зависимости от уровня PD-L1. Важно отметить, что экспрессия PD-L1 в этом исследовании продемонстрировала себя как прогностический, а не предиктивный маркер: прирост частоты pCR при добавлении пембролизумаба был сопоставим при CPS ≥ 1 , ≥ 10 и ≥ 20 и составил 14,2; 17,5 и 18,5 % соответственно, тогда как абсолютные значения pCR закономерно росли с уровнем экспрессии [8].

Дополнительным подтверждением эффективности иммунотерапии служат результаты исследования реальной клинической практики PROMENADE. Подтипы РМЖ с низкой экспрессией рецепторов эстрогенов лечатся по тем же принципам, что и ТНРМЖ, в связи с чем представляется актуальной оценка эффективности терапии в представленной группе пациенток. В это французское когортное исследование включались пациентки с низкой экспрессией рецепторов эстрогенов (1–9 %) ($n = 114$), а по его результатам показано, что частота pCR достигает 75 % [13].

Профиль иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ) в KEYNOTE-522 был предсказуемым: нарушения функции щитовидной железы отмечены у 17,1 % пациенток против 7,8 % в группе плацебо, тяжелые кожные реакции — у 5,7 % против 1,0 %, надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз — у 4,5 % против 0,3 %, пневмонит — у 2,2 % против 1,5 %, колит — у 2,0 % против 0,8 %, гепатит — у 1,4 % против 0,5 % [8, 9]. В условиях реальной клинической практики частота НЯ закономерно оказывается выше. В когорте Gustave Roussy ($n = 100$) НЯ $\geq$ III степени тяжести были представлены прежде всего гематологической токсичностью (т. е. обусловленной применением цитостатиков): нейтропения — 52 %, анемия — 22 %, тромбоцитопения — 21 %, повышение активности печеночных ферментов — 11 %; нарушение функции щитовидной железы I–II степеней зарегистрировано у 29 % пациенток [14]. Это принципиально важно помнить, назначая терапию с радикальной целью пациенткам молодого возраста, у которых часть иммуноопосредованных событий может оказаться необратимой. Вместе с тем добавление пембролизумаба не ухудшает качество жизни. В рамках KEYNOTE-522 при анализе результатов, сообщаемых пациентками (опросники EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23), изменения показателей общего качества жизни, физического функционирования и выраженности симптомов от исходного уровня были сопоставимы между группами [15]. Иными словами, дополнительная токсичность иммунотерапии не приводит к ухудшению самочувствия пациентки в той степени, в какой она могла бы перевесить выигрыш в выживаемости.

Цель исследования — оценить переносимость химиоиммунотерапии и частоту достижения pCR при добавлении пембролизумаба к неoadъювантной терапии ТНРМЖ в условиях реальной клинической практики г. Москвы.

Методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациенток ($n = 152$) с морфологически верифицированным ТНРМЖ, получавших неoadъювантную химиоиммунотерапию по схеме, включавшей пембролизумаб, 4 цикла АС и последующее введение паклитаксела с карбоплатином, в центрах амбулаторной онкологической помощи г. Москвы. Промежуточный срез данных выполнен 20.03.2026. На момент подготовки настоящей публикации в исследование включены 136 пациенток в 2025 г. и 125 пациенток в 2026 г. (суммарно $n = 261$), однако все расчеты выполнены на срезе данных марта 2026 г. и относятся к 152 пациенткам этого среза. Критерием включения в настоящий анализ служил завершённый неoadъювантный этап с известным исходом: выполненная операция с оценкой патоморфологиче-

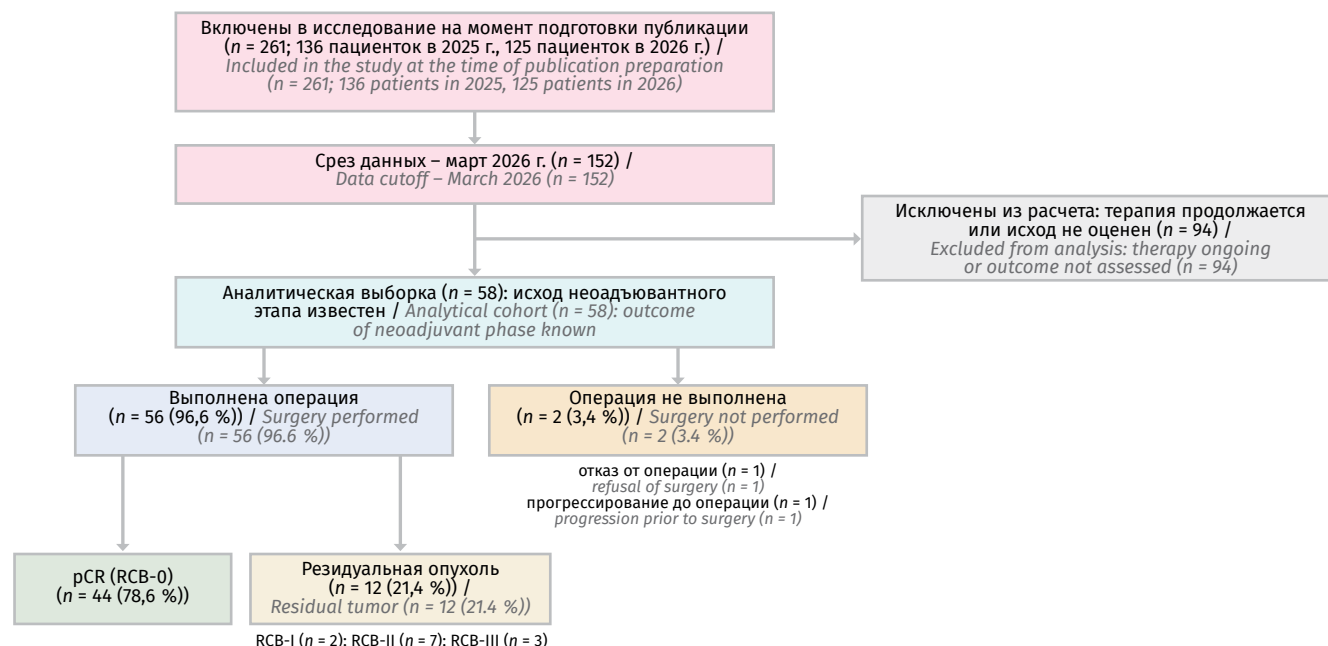


Рис. 1. Распределение пациенток. pCR – полный патоморфологический ответ; RCB – residual cancer burden (остаточная опухолевая нагрузка)

Fig. 1. Distribution of patients. pCR – pathological complete response; RCB – residual cancer burden

ского ответа либо ее непроведение по каким-либо причинам. Из исходной базы, насчитывавшей 152 пациентки, исключены 94, у которых на момент среза данных терапия продолжалась и операция не была выполнена. Таким образом, аналитическая выборка составила 58 пациенток. Распределение пациенток представлено на рис. 1.

Химиотерапевтический режим включал антрациклинсодержащий блок: 4 цикла AC (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1q3w или 1q2w на фоне первичной профилактики гранулоцитарным колониестимулирующим фактором), а также блок комбинации 12 введений паклитаксела 80 мг/м² 1q1w с введением карбоплатина (4 введения AUC6 1q3w или 12 введений AUC1,5–2 1q1w). Карбоплатин при еженедельном введении назначался в дозе AUC1,5–2 по выбору лечащего врача либо в рамках редукции дозы вследствие НЯ. При этом у подавляющего большинства пациенток (см. Результаты) пембролизумаб 200 мг вводился 1 раз в 3 нед только на неoadъювантном этапе; адъювантное продолжение применения пембролизумаба протоколом лечения в наших центрах рутинно не предусматривалось.

Первичной конечной точкой была частота достижения pCR. Основным знаменателем для расчета служили оперированные пациентки (n = 56); дополни-

тельно выполнен расчет на всю анализируемую выборку (n = 58). Также оценили распределение классов остаточной опухолевой нагрузки (residual cancer burden, RCB) и полноту проведенного лечения.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и долей, количественные – медианы с межквартильным размахом (Q1–Q3), поскольку проверка нормальности (критерий Шапиро–Уилка) выявила отклонение распределения возраста и Ki-67 от нормального (p < 0,05). Сравнение частот в подгруппах выполнено с помощью точного критерия Фишера. Критерий χ^2 не применялся: минимальная ожидаемая частота в таблице сопряженности составила 3,0; что ниже общепринятого порога в 5. Для разницы долей приведен ДИ, для ОШ и ОР – точечные оценки с 95 % ДИ. Влияние дисбаланса подгрупп по стадии заболевания оценено стратифицированным анализом Мантеля–Хензеля с проверкой однородности ОШ критерием Бреслоу–Дэя. Однофакторный анализ факторов, ассоциированных с pCR, носит эксплораторный характер, в связи с чем для 8 одновременных сравнений приведены значения p с поправкой Холма–Бонферрони. Расчеты выполнены в среде Python 3 (пакеты SciPy 1.17, statsmodels 0.15); уровень значимости принят равным 0,05 при двусторонней формулировке гипотез.

Результаты

Хирургический этап выполнен 56 (96,6 %) из 58 пациенток. В 2 случаях операция не проводилась: у 1 пациентки — вследствие отказа от хирургического лечения, у 1 — в связи с прогрессированием заболевания на фоне неoadъювантной терапии.

Медиана возраста в аналитической выборке составила 46 лет (Q1–Q3 — 39–51 год; размах — 31–73 года), при этом 72,4 % пациенток были не старше 50 лет. Преобладали опухоли высокой степени злокачественности (G_3 — 89,7 %) с высоким индексом Ki-67 (медиана 80 %). Поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 79,3 % пациенток, III стадия заболевания — у 55,2 %. Герминальные му-

тации в генах *BRCA1/2* выявлены у 29,3 % пациенток, у 5,2 % статус *BRCA* не исследован. Подавляющее большинство пациенток (91,4 %) получали химиотерапию в последовательности AC → паклитаксел/карбоплатин, при этом 21 (39,6 %) из них — в уплотненном режиме ddAC (с первичной профилактикой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) и 32 (60,4 %) — в стандартном режиме каждые 3 нед; еженедельное введение карбоплатина было выбрано у 75,9 % пациенток.

Полная характеристика включенных пациенток представлена в табл. 1.

У 44 из 56 оперированных пациенток достигнут pCR, что составило 78,6 % (95 % ДИ 66,2–87,3).

Таблица 1. Характеристика включенных пациенток

Table 1. Characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Аналитическая выборка (n = 58) Analytical sample (n = 58)	Оперированные (n = 56) Patients who underwent surgery (n = 56)	Достижение полного патоморфологического ответа (n = 44) Patients who achieved a complete pathomorphological response (n = 44)
Возраст, медиана (Q1–Q3; размах) лет Age, median (Q1–Q3; range), years	46 (39–51; 31–73)	46 (39–51; 31–69)	45 (38–50; 31–69)
≤65 лет ≤65 years	55 (94,8)	54 (96,4)	43 (97,7)
≤50 лет ≤50 years	42 (72,4)	41 (73,2)	33 (75,0)
Статус по ECOG: ECOG status:			
0	15 (25,9)	14 (25,0)	13 (29,5)
1	41 (70,7)	41 (73,2)	30 (68,2)
2	2 (3,4)	1 (1,8)	1 (2,3)
cT1–2	36 (62,1)	35 (62,5)	30 (68,2)
cT3–4	22 (37,9)	21 (37,5)	14 (31,8)
cN0	12 (20,7)	12 (21,4)	10 (22,7)
cN1	19 (32,8)	19 (33,9)	16 (36,4)
cN2	12 (20,7)	12 (21,4)	8 (18,2)
cN3	15 (25,9)	13 (23,2)	10 (22,7)
Стадия: Stage:			
I	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (2,3)
II	25 (43,1)	25 (44,6)	22 (50,0)
III	32 (55,2)	30 (53,6)	21 (47,7)
Степень злокачественности опухоли: Tumor grade:			
Grade 2	6 (10,3)	6 (10,7)	5 (11,4)
Grade 3	52 (89,7)	50 (89,3)	39 (88,6)
Ki-67, медиана (Q1–Q3), % Ki-67, median (Q1–Q3), %	80 (67–89); нет данных — 1 no data available — 1	80 (66–90); нет данных — 1 no data available — 1	78 (66–89); нет данных — 1 no data available — 1

Окончание табл. 1
The end of table 1

Характеристика Characteristic	Аналитическая выборка (n = 58) Analytical sample (n = 58)	Оперированные (n = 56) Patients who underwent surgery (n = 56)	Достижение полного патоморфологи- ческого ответа (n = 44) Patients who achieved a complete pathomorphological response (n = 44)
Мутация <i>BRCA1/2</i> <i>BRCA1/2</i> mutation	17 (29,3)	16 (28,6)	15 (34,1)
<i>BRCA</i> отрицательный <i>BRCA</i> -negative	38 (65,5)	37 (66,1)	27 (61,4)
<i>BRCA</i> не исследован <i>BRCA</i> status unknown	3 (5,2)	3 (5,4)	2 (4,5)
Карбоплатин: Carboplatin:			
1 раз в неделю once a week	44 (75,9)	42 (75,0)	34 (77,3)
1 раз в 3 нед once every 3 weeks	14 (24,1)	14 (25,0)	10 (22,7)
Доксорубин + циклофосфамид → паклитаксел + карбоплатин Doxorubicin + cyclophosphamide → paclitaxel + carboplatin	53 (91,4)	51 (91,1)	40 (90,9)
Паклитаксел + карбоплатин → доксорубин + циклофосфамид Paclitaxel + carboplatin → doxorubicin + cyclophosphamide	5 (8,6)	5 (8,9)	4 (9,1)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иное. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа).
Note. Data are presented as n (%) unless otherwise specified. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

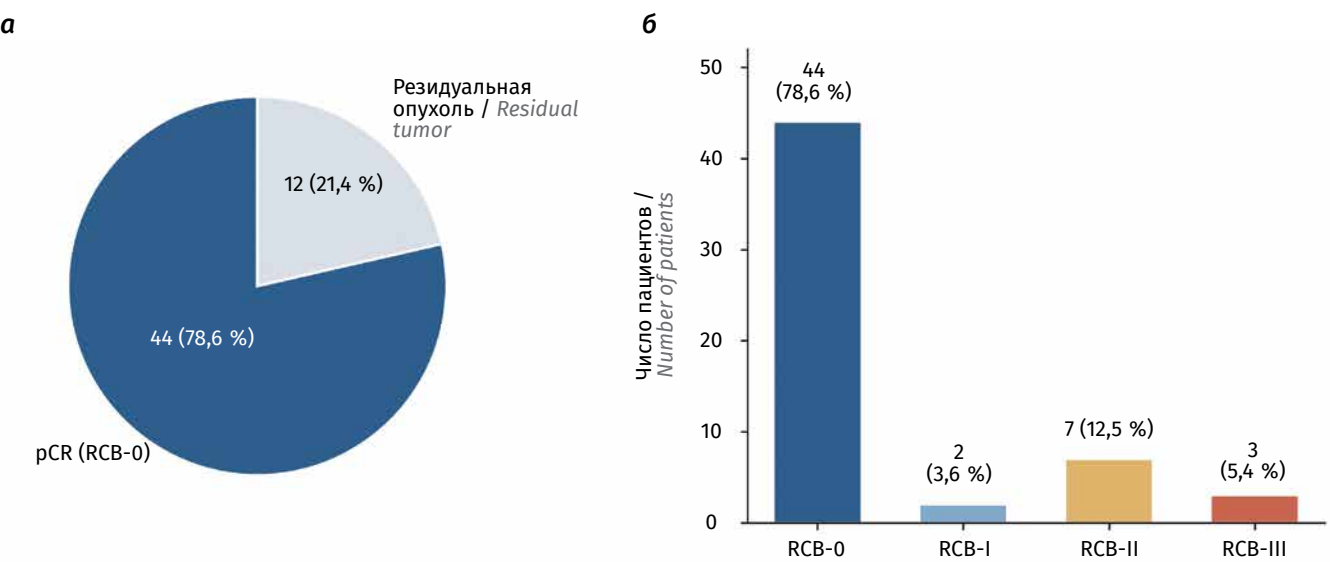


Рис. 2. Частота полного патоморфологического ответа (pCR) (а) и распределение классов остаточной опухолевой нагрузки (residual cancer burden, RCB) (б) у оперированных пациенток (n = 56)
Fig. 2. Rate of pathological complete response (pCR) (a) and distribution of residual cancer burden (RCB) classes (б) in operated patients (n = 56)

При расчете на всю аналитическую выборку с учетом 2 не прооперированных пациенток частота pCR составила 75,9 % (44/58) (95 % ДИ 63,5–85,0). Распределение классов RCB было следующим: RCB-0 – 44 (78,6 %), RCB-I – 2 (3,6 %), RCB-II – 7 (12,5 %), RCB-III – 3 (5,4 %) (рис. 2).

В подгруппе еженедельного введения карбоплатина (1q1w; $n = 42$) pCR достигнут у 34 (81,0 %) пациенток (95 % ДИ 66,7–90,0), в подгруппе введения карбоплатина 1 раз в 3 нед (1q3w; $n = 14$) – у 10 (71,4 %) (95 % ДИ 45,4–88,3). При этом показатель ОШ составил 1,70 (95 % ДИ 0,42–6,84), ОР – 1,13 (95 % ДИ 0,79–1,63). Различия не достигло статистической значимости (точный критерий Фишера, $p = 0,470$) (табл. 2, рис. 3). Стоит отметить, что предпочтение 3-недельному режиму отдавалось при более распространенном опухолевом процессе.

Поскольку выявленный дисбаланс по стадии сам по себе способен объяснить наблюдаемую разницу, выполнен стратифицированный анализ. При I–II стадиях частота pCR составила 91,3 % ($n = 21/23$) против 66,7 % ($n = 2/3$), при III стадии – 68,4 % ($n = 13/19$) против 72,7 % ($n = 8/11$). Объединенное ОШ Мантеля–Хензеля составило 1,20 (95 % ДИ 0,30–4,89) при χ^2 Кокрана–Мантеля–Хензеля 0,012 ($p = 0,913$); гипотеза об однородности ОШ по стратам не отвергается (критерий Бреслоу–Дэя, $p = 0,233$). Иными словами, после учета стадии заболевания численное преимущество еженедельного режима практически исчезает (рис. 4). Вместе с тем еженедельный режим потенциально может быть менее миелотоксичным: при сопоставимой суммарной дозовой нагрузке ключевое фармакокинетическое различие состоит в том, что режим 1q3w соз-

Таблица 2. Частота полного патоморфологического ответа (pCR), распределение классов остаточной опухолевой нагрузки (residual cancer burden, RCB) и исходные характеристики в зависимости от режима введения карбоплатина (оперированные, $n = 56$)

Table 2. Rate of pathological complete response (pCR), distribution of residual cancer burden (RCB) classes, and baseline characteristics according to carboplatin administration regimen (operated patients, $n = 56$)

Показатель Parameter	Карбоплатин 1 раз в неделю (еженедельно) ($n = 42$) Carboplatin once a week (weekly) ($n = 42$)	Карбоплатин 1 раз в 3 нед ($n = 14$) Carboplatin once every 3 weeks ($n = 14$)	Точный критерий Фишера, p Fisher's test, p
pCR (RCB-0), n (%)	34 (81,0)	10 (71,4)	0,470
95 % доверительный интервал для частоты pCR, % 95 % confidence interval for the pCR rate, %	66,7–90,0	45,4–88,3	–
RCB-0, n (%)	34 (81)	10 (71,4)	–
RCB-I, n (%)	2 (4,8)	0 (0)	–
RCB-II, n (%)	4 (9,5)	3 (21,4)	–
RCB-III, n (%)	2 (4,8)	1 (7,1)	–
Исходные характеристики Initial characteristics			
Возраст ≤ 50 лет, n (%) Age ≤ 50 years, n (%)	32 (76,2)	9 (64,3)	0,489
cT3–4, n (%)	15 (35,7)	6 (42,9)	0,752
cN+, n (%)	30 (71,4)	14 (100)	0,026
Стадия III, n (%) Stage III, n (%)	19 (45,2)	11 (78,6)	0,036
Grade 3, n (%)	37 (88,1)	13 (92,9)	1,000
Мутация BRCA1, n (%) BRCA1 mutation, n (%)	13 (31,0)	3 (21,4)	0,734
Доксорубин + циклофосфамид → паклитаксел + карбоплатин, n (%) Doxorubicin + cyclophosphamide → paclitaxel + carboplatin, n (%)	39 (92,9)	12 (85,7)	0,590

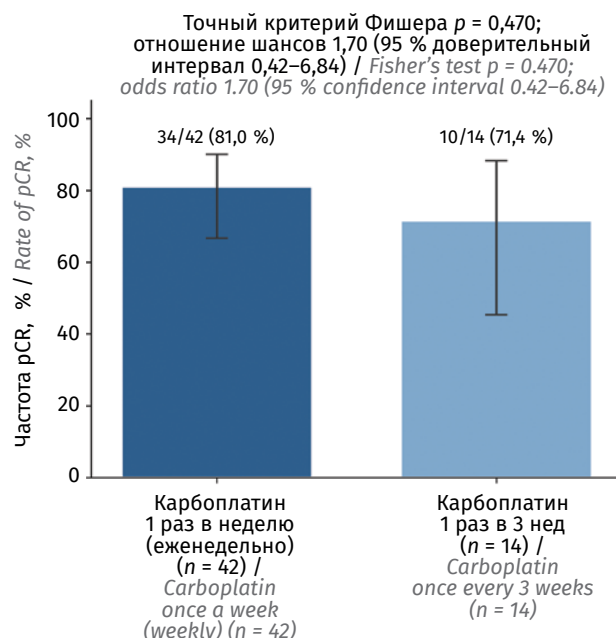


Рис. 3. Частота полного патоморфологического ответа (pCR) в зависимости от режима введения карбоплатина (оперированные, $n = 56$)

Fig. 3. Rate of pathological complete response (pCR) according to the carboplatin administration regimen (operated patients, $n = 56$)

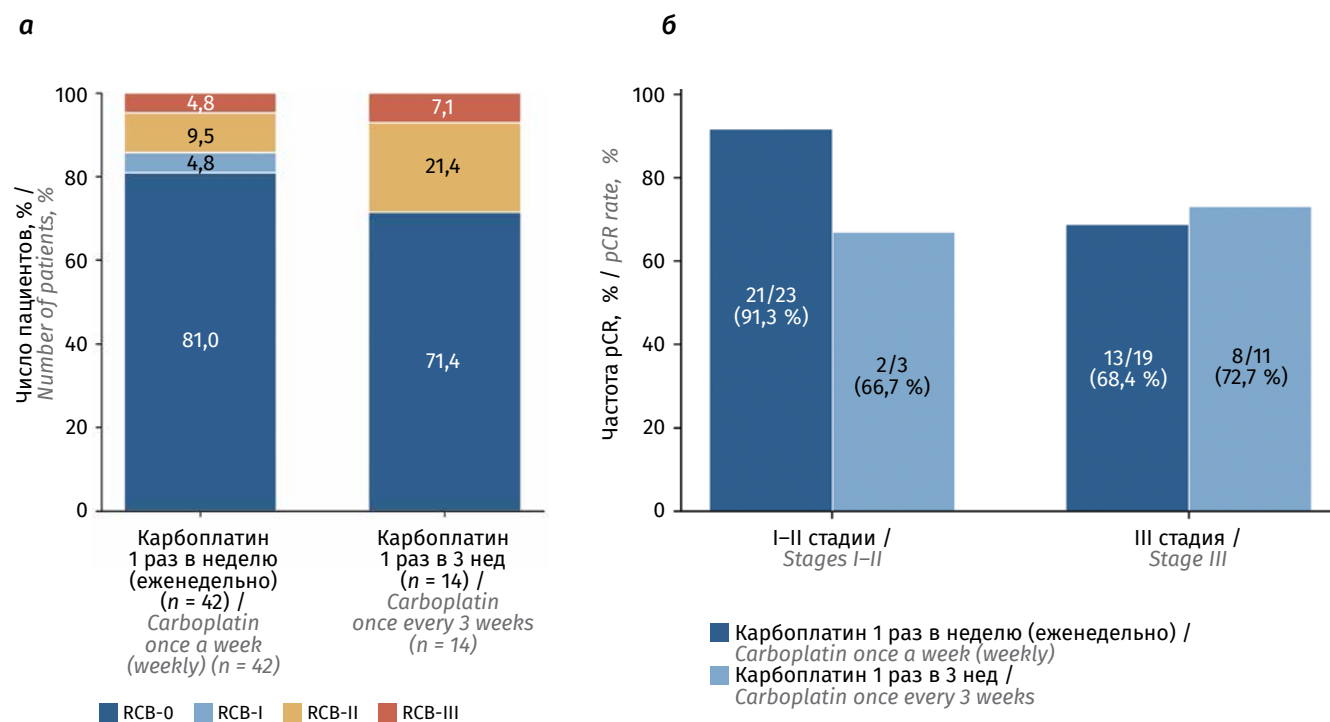


Рис. 4. Распределение классов остаточной опухолевой нагрузки (residual cancer burden, RCB) по режиму введения карбоплатина (а) и частота полного патоморфологического ответа (pCR) с учетом стадии заболевания (б)

Fig. 4. Distribution of residual cancer burden (RCB) classes by carboplatin administration regimen (a), rate of pathological complete response (pCR) according to disease stage (b)

Таблица 3. Эксплораторный однофакторный анализ факторов, ассоциированных с полным патоморфологическим ответом (pCR) (оперированные, n = 56)**Table 3.** Exploratory univariate analysis of factors associated with pathological complete response (pCR) (operated patients, n = 56)

Фактор Factor	Группа сравнения Comparison group	pCR при на- личии признака pCR with the feature present	pCR в группе сравнения pCR in the com- parison group	Отношение шансов (95 % довери- тельный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	Точный критерий Фишера, p Fisher's test, p	С поправкой Холма— Бонферрони на 8 сравнений, p With Holm— Bonferroni correction for 8 compari- sons, p
Карбоплатин 1 раз в неделю (еженедельно) Carboplatin once a week (weekly)	Карбоплатин 1 раз в 3 нед Carboplatin once every 3 weeks	34/42 (81,0 %)	10/14 (71,4 %)	1,70 (0,42–6,84)	0,470	1,000
Возраст ≤50 лет Age ≤50 years	Возраст >50 лет Age >50 years	33/41 (80,5 %)	11/15 (73,3 %)	1,50 (0,38–5,97)	0,715	1,000
cT1–2	cT3–4	30/35 (85,7 %)	14/21 (66,7 %)	3,00 (0,81–11,13)	0,108	0,862
cN0	cN+	10/12 (83,3 %)	34/44 (77,3 %)	1,47 (0,28–7,84)	1,000	1,000
I–II стадии Stages I–II	III стадия Stage III	23/26 (88,5 %)	21/30 (70,0 %)	3,29 (0,78–13,79)	0,114	0,862
Grade 3	Grade 2	39/50 (78,0 %)	5/6 (83,3 %)	0,71 (0,07–6,72)	1,000	1,000
Мутация <i>BRCA1</i> <i>BRCA1</i> mutation	Нет мутации/ не исследован No mutation/status unknown	15/16 (93,8 %)	29/40 (72,5 %)	5,69 (0,67–48,35)	0,147	0,883
Ki-67 ≥80 %	Ki-67 <80 %	21/28 (75,0 %)	23/28 (82,1 %)	0,65 (0,18–2,37)	0,746	1,000

дает более высокую разовую экспозицию и более высокий Стах, тогда как Iq1w дробит эту экспозицию на несколько меньших пиков. При сопоставимой скорости инфузии пик концентрации при AUC5 будет примерно в 3,3 раза выше, чем при AUC1,5 (при AUC6 в 3 раза выше, чем при AUC2).

В эксплораторном однофакторном анализе ни один из исследованных факторов не был статистически значимо связан с достижением pCR: после поправки на множественность сравнений все скорректированные значения *p* превышали 0,86 (табл. 3). Численно более высокая частота ответа отмечена при *BRCA1*-ассоциированном характере РМЖ (93,8 % против 72,5 %; ОШ 5,69; 95 % ДИ 0,67–48,4; *p* = 0,147), I–II стадиях (88,5 % против 70,0 %; *p* = 0,114) и категории cT1–2 (85,7 % против 66,7 %; *p* = 0,108). Однако ограничения исследования не позволяют ни подтвердить, ни исключить клинически значимые

различия, и приведенные результаты следует расценивать исключительно как гипотетические.

Полнота лечения и переносимость

Весь запланированный объем химиотерапии завершили 56 (96,6 %) из 58 пациенток. Весь объем пембролизумаба на неоадьювантном этапе получили 42 (72,4 %) из 58 пациенток, при этом у 12 из 16 пациенток, не завершивших терапию, причиной послужила токсичность. Адьювантное продолжение применения пембролизумаба протоколом лечения рутинно не предусматривалось; тем не менее у 4 (7,1 %) из 56 пациенток терапия была продолжена после операции. Дополнительная адьювантная терапия будет оценена при последующем анализе. На момент среза данных зарегистрировано 4 события прогрессирования: у 2 пациенток с RCB-III, у 1 пациентки, отказавшейся от операции, и у 1 пациентки на фоне неоадьювантной терапии.

Период наблюдения пока недостаточен для оценки бессобытийной выживаемости.

Следует подчеркнуть, что регистрация НЯ на момент последнего среза данных была неполной, что является существенным ограничением; более подробные данные будут представлены в последующих публикациях. У 21 (36,8 %) из 57 пациенток зарегистрированы НЯ $\geq$ III степени тяжести, в их структуре преобладали гематологические (нейтропения — 8, анемия — 5, тромбоцитопения — 2) и иммуноопосредованные НЯ (надпочечниковая недостаточность — 3, гипертиреоз — 2, а также гепатит, колит, артрит, дерматологическая токсичность и гипотиреоз — по 1).

Обсуждение

Полученная нами частота достижения pCR составила 78,6 % (95 % ДИ 66,2–87,3), что заметно превышает таковую в регистрационном исследовании KEYNOTE-522, где в группе пембролизумаба она составила 64,8 % [3]. Прямое сопоставление этих величин, однако, методологически некорректно, так как знаменателем в нашем расчете служит не ИТТ-популяция, а пациентки с завершенным неоадьювантным этапом, т. е. выборка с преобладанием тех, кто раньше начал лечение и завершил его без прерываний. Расчет на всю аналитическую выборку (75,9 %) это искажение не устраняет; оно может быть преодолено при последующем анализе по мере увеличения числа пациенток, достигших хирургического этапа.

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании когорты пациенток имела существенно более распространенное заболевание: поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 79,3 % против примерно 52 % в исследовании KEYNOTE-522, III стадия — у 55,2 % против примерно 25 %, а категория cT1–2 — у 62,1 % против примерно 74 %. Доля пациенток, получавших карбоплатин еженедельно, в анализируемой популяции также оказалась выше — 75,9 % против примерно 57 % [8, 9]. Более неблагоприятный исходный профиль пациенток и характеристик опухоли делает высокую наблюдаемую частоту pCR тем более примечательной, однако объяснить это различие в рамках настоящего анализа невозможно: вклад селекции, особенностей морфологической оценки и малого объема выборки нельзя исключить.

Отдельного внимания заслуживает вариант химиотерапевтического режима, который рутинно применяется в онкологической практике якорных центров г. Москвы. В отличие от протокола KEYNOTE-522, где лечение начиналось с паклитаксела и карбоплатина с последующим переходом на АС, подавляющее большинство в анализируемой когорте пациенток (91,4 %) получали противоположную последовательность (классическую): 4 цикла АС (в том числе ddAC) с последу-

ющим введением паклитаксела с карбоплатином, причем карбоплатин преимущественно вводился еженедельно в дозе AUC1,5–2. Кроме того, пембролизумаб применялся исключительно на неоадьювантном этапе, что составило 8 введений, т. е. в полном объеме неоадьювантного этапа, без адьювантного продолжения. Несмотря на эти отличия от регистрационного протокола, частота достижения pCR в нашей когорте оказалась высокой, а лечение переносимым. Разумеется, с учетом описанных выше ограничений эти наблюдения не позволяют утверждать эквивалентность примененного варианта и требуют подтверждения на полной когорте.

Отдельного комментария заслуживает адьювантный этап: пембролизумаб был продолжен после операции лишь у 7,1 % пациенток. Дизайн исследования KEYNOTE-522 предполагал продолжение пембролизумаба после операции вне зависимости от достижения pCR, однако в подгруппах достигших и не достигших pCR различия 7-летней ОВ между группами пембролизумаба и плацебо не были статистически значимыми, в связи с чем вклад пембролизумаба на послеоперационном этапе остается неясным [12]. В представленной когорте пациенток выбор постнеоадьювантной терапии (капецитабин или олапариб) основывался на клинических рекомендациях Минздрава России и RUSSCO (Российское общество клинической онкологии).

Ограничения

К ограничениям настоящей работы следует отнести прежде всего то, что это первичный (промежуточный) анализ накапливаемой базы данных. Исследование является ретроспективным и наблюдательным, в связи с чем любые сопоставления подгрупп подвержены систематической ошибке. Объем выборки мал ($n = 58$, из них 56 оперированных), чем обусловлены широкие ДИ и крайне низкая мощность подгрупповых сравнений; все подгрупповые и однофакторные результаты носят гипотетический характер и не могут служить доказательством ни наличия, ни отсутствия эффекта. Кроме того, регистрация НЯ на момент среза была неполной. Наблюдение за пациентками продолжается; анализ отдаленных исходов, а также окончательный анализ частоты pCR на полной когорте будут представлены отдельно.

Заключение

Добавление иммунотерапии пембролизумабом к неоадьювантным режимам ТНРМЖ в условиях реальной клинической практики г. Москвы сопровождалось высокой частотой pCR (78,6 %) у оперированных пациенток, несмотря на более неблагоприятный исходный профиль когорты в сравнении с популяцией регистрационного исследования KEYNOTE-522. Представленные данные являются первичным анализом и тре-

буют дальнейшего наблюдения, а также существенно большего объема выборки. Следует подчеркнуть, что примененный в наших центрах вариант прямого последовательного режима — 4 цикла AC (1q3w/1q2w) с дальнейшим

введением паклитаксела с карбоплатином (преимущественно 1q1w AUC1,5–2) и пембролизумабом только на неoadъювантном этапе — характеризовался удовлетворительной переносимостью при высокой частоте pCR.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Funding source. The authors declare that there was no external funding for the preparation of this publication.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Л.Г. Жукова, Д.Л. Строяковский – разработка дизайна исследования; К.С. Гречухина – анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Д.А. Филоненко, М.В. Сухова, А.С. Данилова, И.Е. Нигматуллина – получение данных для анализа.

Authors' contribution. All authors confirm that they meet the international ICMJE criteria for authorship (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, and have read and approved the final version before publication). L.G. Zhukova, D.L. Stroyakovskiy – development of the study design; K.S. Grechukhina – analysis of the obtained data (including statistical analysis), review of publications on the article's topic, article writing; D.A. Filonenko, M.V. Sukhova, A.S. Danilova, I.E. Nigmatullina – obtaining data for analysis.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова и Московской городской онкологической больницы № 62.

Ethics approval. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center and Moscow City Oncological Hospital No. 62.

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Consent for publication. All patients signed informed consent to participate in the study.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Generative artificial intelligence statement. No generative artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Список литературы / References

- Гречухина К.С., Жукова Л.Г. Иммуноterapia в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом — первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции. Современная онкология 2019;21(3):33–7. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655
- Гречухина К.С., Жукова Л.Г. Immunotherapy in combination with chemotherapy for triple-negative breast cancer — the first “targeted” therapy, but only for the “targeted” population. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2019;21(3):33–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655
- Жукова Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности. Вопросы онкологии 2015;61(2):189–94. Zhukova L.G. Breast cancer with triple-negative phenotype in the Russian population of patients. Clinical and morphological features. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2015;61(2):189–94. (In Russ.).
- Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007;13(15):4429–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018;379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615
- Li Z.-Y., Zhang Z., Cao X.-Z. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res 2020;48(10):300060520964340. DOI: 10.1177/0300060520964340
- Spring L.M., Fell G., Arfe A. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. Clin Cancer Res 2020;26(12):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
- Loi S., Drubay D., Adams S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. J Clin Oncol 2019;37(7):559–69. DOI: 10.1200/JCO.18.01010
- Schmid P., Cortes J., Puztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2020;382(9):810–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549
- Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2024;391(21):1981–91. DOI: 10.1056/NEJMoa2409932
- Landry K.K., Lyon J.L., Victoria K.E. et al. Weekly vs every-3-week carboplatin with weekly paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective analysis. Breast Cancer (Dove Med Press) 2022;14:63–70. DOI: 10.2147/BCTT.S342635
- Satterfield K., Berger M., Reed A. et al. Impact of carboplatin schedule on pCR in a modified KEYNOTE-522 regimen with dose-dense AC for triple negative breast cancer. Oncologist 2025;30(11):oyaf372. DOI: 10.1093/oncolo/oyaf372
- Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. KEYNOTE-522 final analysis: event-free and overall survival with neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2026;44(Suppl. 16):507

13. Cherifi F, Cabel L., Bousrih C. et al. 238MO PROMENADE: PembROLizuMab for early triple negative ER-low breast caNcer, reAl world frEnch cohort. Ann Oncol 2024;35(Suppl. 2):S312–3. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.181
14. Rached L., Peyre-Pradat F., Spotti M. et al. Real-world safety and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy combination with pembrolizumab in triple-negative breast cancer. ESMO Real World Data Digit Oncol 2024;5:100061. DOI: 10.1016/j.esmorw.2024.100061
15. Dent R., Cortes J., Pusztai L. et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study. J Natl Cancer Inst 2024;116(10):1654–63. DOI: 10.1093/jnci/djae129

Об авторах / Authors' info

Жукова Людмила Григорьевна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук;
Liudmila G. Zhukova, Corr. Memb. RAS, MD, Dr. Sci. (Medicine);
 ORCID: 0000-0003-4848-6938

Гречухина Катерина Сергеевна, канд. мед. наук;
Katerina S. Grechukhina, MD, Cand. Sci. (Medicine);
 ORCID: 0000-0002-0616-5477; e-mail: dr.grechukhina@gmail.com

Филоненко Дарья Александровна, канд. мед. наук;
Daria A. Filonenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);
 ORCID: 0000-0002-7224-3111

Сухова Маргарита Витальевна, врач-онколог;
Margarita V. Sukhova, oncologist;
 ORCID: 0009-0004-7119-0160

Строяковский Даниил Львович, канд. мед. наук;
Daniil L. Stroyakovskiy, MD, Cand. Sci. (Medicine);
 ORCID: 0000-0003-1973-1092

Данилова Анастасия Сергеевна, зав. дневным стационаром;
Anastasia S. Danilova, Head of the Day Hospital;
 ORCID: 0000-0001-9366-1577

Ирина Егоровна Нигматуллина, врач-онколог;
Irina E. Nigmatullina, oncologist;
 ORCID: 0009-0000-8148-2627

Рукопись получена: 22.09.2026. Рукопись одобрена: 30.09.2026. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.
 Submitted: 22.09.2026. Accepted: 30.09.2026. Published online: 00.00.0000.

*Автор, ответственный за переписку
 *Corresponding author