

# Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей – тимозин - 1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы

Илюшин А. Л.<sup>1</sup>

Красная Я. Л.<sup>1</sup>

Шабалкин П. И.<sup>2</sup>

1 - «Клиника иммуноонкологии и цитокинотерапии», г. Москва.

2 - «Клиника доктора Фомина», г. Москва.

**Автор для корреспонденции:** Шабалкин Павел Игоревич, e-mail: p.shabalkin@gmail.com

**Финансирование:** исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «НПП Фармаклон».

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

Основной целью исследования была оценка эффективности и переносимости лекарственного препарата фактора некроза опухолей тимозин 1 альфа рекомбинантного (Рефнот) в комплексном лечении HER2/neu и ER/PR отрицательного (трипл-негативного) метастатического рака молочной железы, ранее не получавшего противоопухолевого лечения. Всего в исследование было включено 276 пациентов (женщины 30-70 лет, ECOG 0-2), которых распределяли методом простой рандомизации в одну из наблюдаемых групп сравнения. Исследуемая группа (N=136) с включением Рефнота получала схему лекарственной терапии АС + Рефнот (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день. Рефнот 14–21-й день – в дозе 200 тыс. ЕД (1 мл) 1 раз в день п/к каждые 21 день 6 циклов). Контрольная группа (N=140) получала схему АС (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 21 день 6 циклов). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичные конечные точки: общий ответ (ПО+ЧО), общая выживаемость. Дополнительно оценивался профиль безопасности терапии. Результаты: медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно выше в группе Рефнота и составила 8,4 месяцев против 5,8 месяцев в контрольной группе, (p=0,001). Общий ответ также был достоверно выше в группе с включением Рефнота (72% против 55% в контрольной группе, p=0,05). Оба режима терапии имели схожий профиль безопасности. Проявления негематологической токсичности были сравнимы в обеих группах. Выводы: режим терапии АС + Рефнот является безопасным и при этом достоверно улучшает результаты лечения трипл-негативного метастатического рака молочной железы.

**Ключевые слова:** трипл-негативный рак молочной железы, иммунотерапия, фактор некроза опухолей альфа, фактор некроза опухолей - тимозин 1 альфа рекомбинантный

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149

**Для цитирования:** Илюшин А. Л., Красная Я. Л., Шабалкин П. И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей – тимозин - 1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы *Медицина* 2019; 7(3): 138-149

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в России, стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ женского населения России составляет 82,99 на 100000 населения [1]. В последнее время отмечается стабилизация смертности от РМЖ с тенденцией к снижению (за последние 10 лет на – 4%), при продолжающемся росте заболеваемости (за последние 10 лет на 36%). Значительно выросла распространенность РМЖ в России за последние 10 лет: с 307,2 до 439 на 100 тыс. [2]. У больных ранним (операбельным) РМЖ в отдельных прогностически благоприятных группах пятилетняя безрецидивная выживаемость может достигать 98%, однако, приблизительно у трети больных на том или ином этапе заболевания возникают отдаленные метастазы [3]. Гормонотерапия, химиотерапия и таргетная терапия достигли максимума своей терапевтической эффективности в лечении местно-распространенного и метастатического РМЖ (мРМЖ). В зависимости от молекулярно-генетического и гистохимического статуса опухоли выделяют несколько вариантов РМЖ[4]:

- 1) люминальный А: ER (+) и / или PgR (+)/HER-2/neu (-), Ki-67 низкий (менее 14 %);
- 2) люминальный В: (HER2- негативный): ER (+)/HER-2/neu (-) и один (как минимум) из следующих показателей: Ki-67 высокий (более 14 %), PgR (-);
- 3) люминальный В: (HER2- позитивный): ER (+) / HER-2/neu (+) PgR любой/Ki-67 любой
- 4) HER-2- позитивный нелюминальный: ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (+);
- 5) тройной негативный (трипл-негативный): ER (-) PgR (-)/HER-2/neu (-)

Определение гистохимического варианта опухоли определяет тактику лечения и прогноз заболевания. Наиболее прогностически неблагоприятную группу составляют пациентки с метастатическим трипл-негативным раком молочной железы, т.к. для этой группы пациенток химиотерапия остается основным методом лечения в связи с отсутствием специфических мишеней (HER-2/neu, ER/PR) для терапии. В связи с этим, возникает необходимость поиска новых возможностей для улучшения результатов лечения этой категории пациенток. Одним из наиболее перспективных направлений в современной онкологии является иммунотерапия опухолей.

Иммунотерапия (также известная как биологическая терапия, биотерапия или терапия, модифицирующая биологический ответ) может улучшить функционирование иммунной системы так, что она более эффективно уничтожает раковые клетки. Местная иммунотерапия доставляет лечение непосредственно в опухоль, а системная иммунотерапия направлена на весь организм, и может быть полезна для остановки

распространения рака или рецидива первичных опухолей на более поздних стадиях рака [5].

Лекарственный препарат фактора некроза опухолей – тимозин альфа 1 рекомбинантный (Рефнот) зарегистрирован и предназначен для лечения онкологических больных. Рефнот был синтезирован генно-инженерными методами на основе не синтетических химиопрепаратов, а эндогенных биологически активных веществ клеток иммунной системы. В составе гибридной молекулы Рефнота соединены два вещества: человеческий фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) и тимозин-альфа 1 – ацетилированный полипептид, состоящий из 28 аминокислот. Каждое из двух соединений, предшественников Рефнота, обладает рядом противоопухолевых эффектов, в основе которых лежат различные молекулярно-клеточные механизмы. Например, ФНО-альфа ускоряет дифференцировку Т-лимфоцитов в клетки-киллеры и повышает активность последних в борьбе с раковыми клетками. Тимозин-альфа 1 усиливает противоопухолевые эффекты клеток иммунной системы, влияя на другие субпопуляции Т-клеток. В гибридной молекуле Рефнота соединились наиболее полезные в плане подавления опухоли свойства ФНО-альфа и тимозина-альфа 1. Согласно доклиническим исследованиям фармакологических свойств, фактор некроза опухолей – тимозин альфа 1 обладает десятикратной активностью в сравнении с фактором некроза опухолей альфа. Зато потенциально негативные качества, в частности, способность нативного ФНО вызывать различные побочные эффекты, были в значительной степени устранены [6]. Этим и объясняется высокая безопасность Рефнота. Препарат широко применяется при лечении таких опухолей, как рак молочной железы и меланома [5,10]. В клинических исследованиях, проведенных ранее для оценки эффективности и безопасности Рефнота в лечении рака молочной железы, Рефнот продемонстрировал высокую эффективность и безопасность [7-11].

Выбор исследуемого режима с включением Рефнота в схему терапии трипл-негативного мРМЖ, основан на необходимости повышения эффективности стандартного режима АС (доксорубицин + циклофосфамид) при сохранении удовлетворительной переносимости терапии. Режим АС является наиболее эффективными и часто применяемыми для лечения мРМЖ. Режим АС включен в действующие клинические рекомендации как оптимальный для химиотерапии трипл-негативного мРМЖ [12]. Доза Рефнота выбрана исходя из инструкции по медицинскому применению Рефнота как наиболее эффективная для лечения рака молочной железы на основании данных, полученных ранее в клинических исследованиях [7-11]. Доза Рефнота в 200 тыс. ЕД в сутки достаточна для оказания необходимого противоопухолевого эффекта и является безопасной.

## Пациенты и методы

В этом открытом сравнительном исследовании оценивалась эффективность и безопасность добавления Рефнота к стандартному режиму АС у пациенток с трипл-негативным мРМЖ. Набор пациенток в исследование осуществлялся на базе «Клиники онкоиммунологии и цитокинотерапии» в период с 04.2014 по 09.2017 года. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом исследовательского центра. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз подтверждался морфологическим и гистохимическим методами. Пациентки должны были соответствовать следующим критериям включения:

Пол: женский.

Возраст: 30-70 лет.

ECOG – 0-2.

Морфологически и гистохимически подтвержденный HER2-neu и ER/PR негативный метастатический рак молочной железы.

Стадия IIIB-IV.

Измеряемые опухолевые очаги.

Отсутствие метастазов в головной мозг.

Отсутствие других онкологических заболеваний в анамнезе.

Отсутствие предшествующей терапии по поводу основного заболевания.

Отсутствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (ОИМ).

Сохранная функция почек, печени, превышение показателей уровня креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ не более 1,25 от нормы.

Гемоглобин < 120 г/л, Лейкоциты <  $1.5 \times 10^9$ , Тромбоциты <  $100 \times 10^9$ .

Фракция сердечного выброса левого желудочка - 55-70%.

Дизайн исследования предусматривал 2 параллельные группы сравнения: исследуемая группа с включением Рефнота получала схему лекарственной терапии АС + Рефнот (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день. Рефнот 14–21-й день – в дозе 200 тыс. ЕД (1 мл) 1 раз в день п/к каждые 21 день 6 циклов).

Контрольная группа получала схему АС (доксорубин 60 мг/м в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м в/в в 1-й день каждые 21 день 6 циклов). В случае развития проявлений токсичности 3-4 степени допускалось увеличение интервала между циклами для восстановления показателей до уровня критериев включения, но не более 14 дней, редукция дозы не допускалась. Суммарная доза антрациклинов не превышала 550мг/м<sup>2</sup>. В случае прогрессирования заболевания, пациенты могли продолжать получать дальнейшее лечение по выбору врача. Профилактика тошноты и рвоты, сопроводительная терапия, в т.ч. применение ГКС-Ф и гемотрансфузий проводились по показаниям, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [12]. Распределение по группам осуществлялось методом простой рандомизации с целью обеспечения однородности групп сравнения. Оценка эффективности производилась по критериям RECIST 1.1, после 2, 4 и 6 цикла лечения, оценивался полный и частичный эффект [13-14]. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичными конечными точками были общий ответ (полный ответ + частичный ответ), общая выживаемость. Безопасность терапии оценивалась по критериям US NCI CTCAE v. 5.0 [15] и Medline Plus, US National Library of Medicine [16]. Критерии оценки безопасности включали оценку таких побочных эффектов терапии как: миалгии, фебрильная нейтропения, инфекции, стоматит, тошнота и рвота, местные реакции, гематологическая и кардиотоксичность. Статистический анализ для оценки выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости проводился по методу Каплан-Майер с использованием стратифицированного логарифмического теста, а достоверность различий остальных показателей между группами оценивалась при помощи t-теста, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . В анализ включались все пациенты, получившие хотя бы 2 цикла терапии.

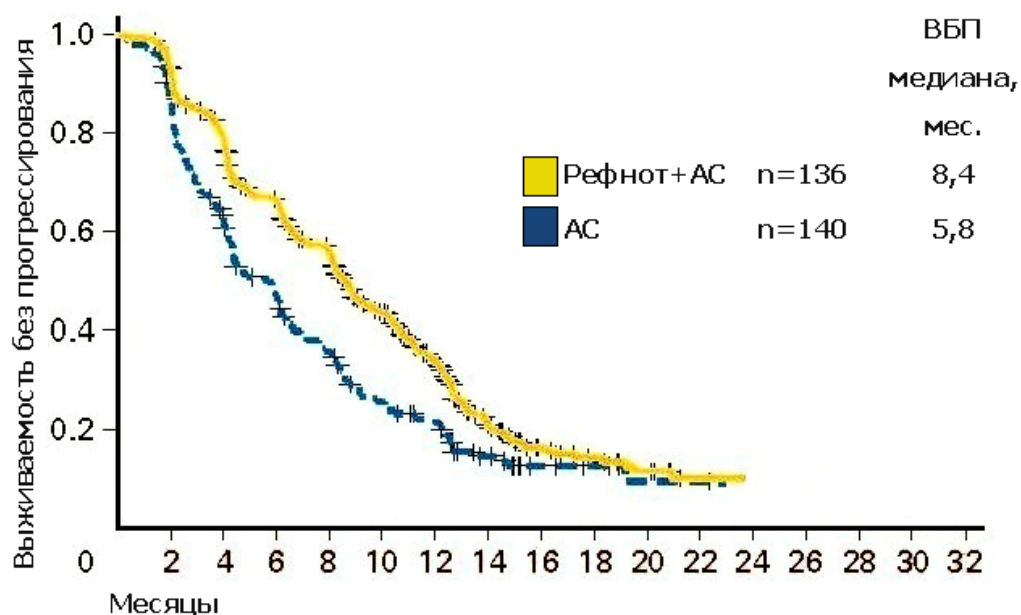
## Результаты

В таблице 1 представлены данные по характеристикам групп пациентов. Как видно из таблицы 1 группы были подобраны достаточно однородно по возрастному составу, стадиям заболевания, ECOG статусу и по областям метастазирования опухоли. Следует отметить, что большинство пациентов имели IIIB стадию заболевания, а основным проявлением метастазирования было поражение висцеральных органов (80%). Всего в исследование было включен 281 пациент, в анализ было включено 276 пациентов, 4 пациента были исключены из исследования по причине несоответствия критериям включения, 1 пациент самостоятельно отказался от дальнейшего участия в исследовании после 1 курса терапии. Период наблюдения составил 24 месяца.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.

Показатели	Рефнот + АС (n=136)	АС (n=140)
Возраст, лет	55 (31-69)	56 (33-70)
ECOG		
0	57	56
1	69	73
2	10	11
Стадия		
IIIb	97	102
IV	39	38
Метастатические очаги		
Мягкие ткани	12	10
Кости	17	16
Висцеральные	107	114

Рисунок 1. Кривая Каплан-Майера отражающая выживаемость без прогрессирования в группах Рефнот + АС и АС.



На рисунке 1 изображена кривая Каплан-Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования в группах сравнения, медиана выживаемости без прогрессирования для группы с включением Рефнота составила 8,4 месяца, для контрольной группы 5,8 месяцев, (ОР = 0,68; ДИ = 95%;  $p = 0,001$ ). Для обеих групп наиболее частым событием, отмеченным при наблюдении, было прогрессирование заболевания – 96%. Медиана общей выживаемости не имела достоверных различий и составила 11,9 в группе Рефнота и 11,2 месяцев в контрольной группе ( $p=0,44$ ).

Таблица 2. Оценка ответа на терапию по критериям RECIST.

Показатели	Рефнот + АС	АС
Пациенты с измеряемыми очагами, чел.	136	140
Общий ответ (ПО+ЧО), % ДИ =95%, p=0,05	72 61-82	55 46-63
Полный ответ N %	11 8	3 2
Частичный ответ N %	87 64	74 53
Стабилизация N %	26 19	41 29
Прогрессирование N %	12 9	23 16

В таблице 2 представлены результаты оценки эффективности терапии в группах по критериям RECIST, общий ответ (ПО+ЧО) на терапию был достоверно выше в группе Рефнота, 72 vs 55 %, p=0,05. В группе Рефнота было зафиксировано 8% полных ответов и 64% частичных, в контрольной группе 2% полных и 53% частичных ответов. Стабилизация болезни отмечена у 19% в группе Рефнота и у 29% пациентов в контрольной группе. Прогрессирование на фоне терапии было отмечено у 9% пациентов в группе Рефнота и у 16% пациентов в контрольной группе.

Результаты оценки безопасности терапии в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Нежелательные побочные реакции III-IV степени на фоне терапии Рефнот + АС и АС.

Показатели	Рефнот + АС (n=136)	АС (n=140)
Нейтропения III-IV ст. N %	114 84	110 79
Фебрильная нейтропения N %	20 15	17 12
Госпитализация (по любой причине) N %	92 68	91 65
Тошнота, рвота N %	43 32	50 36

Стоматит		
N	12	14
%	9	10
Миалгии		
N	4	3
%	3	2
Анемия		
N	9	8
%	7	6
Тромбоцитопения		
N	14	13
%	10	9
Кардиотоксичность, (снижение фракции сердечного выброса более чем на 10% от нормы)		
N	16	18
%	12	13
Инфекции		
N	32	35
%	23	26

В таблице 3 представлены результаты анализа безопасности для сравниваемых режимов терапии, в таблицу включены нежелательные побочные реакции III-IV степени. Достоверных различий по основным критериям оценки безопасности терапии в группах сравнения не зафиксировано, кроме местных реакций (гиперемия кожи) в месте введения Рефнота, они были зафиксированы у 28 (21%) пациентов, все местные реакции были I-II ст., разрешались самостоятельно и не требовали специального лечения. Таким образом, терапия с включением Рефнота в схему АС является вполне безопасной терапевтической опцией для лечения метастатического трипл-негативного рака молочной железы. Схема терапии Рефнот + АС безопасна и обладает токсичностью, сопоставимой со стандартным режимом АС.

## Обсуждение

Пациенты с метастатическим трипл-негативным РМЖ по-прежнему составляют наиболее проблемную с точки зрения терапии и результатов лечения группу больных с РМЖ. Для этой когорты пациенток выбор противоопухолевых средств представлен стандартными режимами химиотерапии, обладающими достаточно ограниченными возможностями. Иммунотерапия онкологических заболеваний, является наиболее перспективным направлением в улучшении результатов лечения трипл-негативного РМЖ. Результаты данного открытого сравнительного исследования уверенно продемонстрировали преимущества добавления одного из вариантов иммунотерапии к стандартной схеме лечения мРМЖ. Включение Рефнота в схему АС позволяет существенно улучшить



результаты лечения трипл-негативного метастатического РМЖ, при сохранении хорошей переносимости терапии. Ограничения по критериям включения пациенток в настоящее исследование не позволяют в полной мере оценить потенциал Рефнота в лечении РМЖ, т.к. в данном исследовании не включались пациентки с HER2/neu- и ER/PR-позитивным РМЖ. Для оценки эффективности и безопасности Рефнота в составе таргетной и гормональной терапии необходимо проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований.

## Выводы

Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности фактора некроза опухолей тимозин-1 альфа (Рефнота) в составе химиотерапии АС при лечении трипл-негативного метастатического рака молочной железы продемонстрировали целесообразность его применения для лечения мРМЖ. Рефнот достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования и частоту объективных ответов на терапию, по сравнению со стандартной схемой АС, достоверно не изменяя профиль безопасности терапии.

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2017. 236 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2018. 250 с.
3. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36.
4. Perou C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *J. Oncologist*. 2010; 15 (5): 39-48.
5. Брюзгин В.В., Платинский Л.В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами. Современная онкология 2014; 16(1): 70-75.
6. Шмелёв В.А., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Рефнот. Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей Тимозин-α1, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. М.: Рефнот-Фарм, 2010.
7. Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А., Златник Е.Ю. и др. Опыт перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина-А1 при местно-распространенном раке молочной железы IIb-IIIb стадии. Фундаментальные исследования 2014; (7-4): 921-926.
8. Владимирова Л.Ю., Непомнящая Е.М., Подзорова Н.А. и др. Рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин-А1: влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии и неоангиогенез при раке молочной железы. Вопросы онкологии 2017; 63(1): 76-81.

9. Гайсина Е.А., Царев О.Н., Филиппов И.А., Петрова С.А. Опыт применения препарата Рефнот в неоадьювантном лечении рака молочной железы. Академический журнал Западной Сибири 2016; (4): 47-48.
10. Славина Е.Г., Черткова А.И., Абрамов М.Е. и др. Рефнот – новый иммуномодулятор в онкологии. *Российский биотерапевтический журнал* 2016; 15(1): 100-101.
11. Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis of Recombinant Tumor Necrosis Factor-Thymosin Alpha 1 in a Complex Treatment of Metastatic Breast Cancer. *J Cancer Sci Clin Oncol* 2019; 6(1): 103.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. М.: 2019.
13. Suzuki C., Jacobsson H., Hatschek T. et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 2008; 28 (2): 329-44.
14. Nishino M., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H. et al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195 (2): 281-9.
15. US-NCI. CTCAE v5.0 Clean, Tracked, and Mapping Document (Excel); 2017. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50). (дата обращения 08.10.2017).
16. The American Society of Health-System Pharmacists I. Doxorubicin; 2012. URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682221.html>. (дата обращения 08.10.2017).

## The results of an open comparative study in parallel groups of the efficacy and safety of the Refnot® (tumor necrosis factor - thymosin - 1 alpha recombinant) drug in the treatment of disseminated triple negative breast cancer

Ilyushin A. L.<sup>1</sup>

Krasnaya Y. L.<sup>1</sup>

Shabalkin P. I.<sup>2</sup>

1 - "Clinic of immuno-oncology and cytokine therapy", Moscow.

2 - "Clinic of Dr. Fomin", Moscow.

**Author for correspondence:** Shabalkin Pavel Igorevich, e-mail: [p.shabalkin@gmail.com](mailto:p.shabalkin@gmail.com)

**Financing:** the study was sponsored by NPP Farmaklon LLC.

**Conflict of Interest:** authors declare no conflict of interest.

### Summary

The main objective of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of the tumor necrosis factor thymosin 1 alpha recombinant (Refnot) drug in the complex treatment of HER2/neu and ER/PR negative (triple negative) metastatic breast cancer that had not previously received antitumor treatment. A total of 276 patients (women 30–70 years old, ECOG 0–2) were included in the study and distributed by simple randomization into one of the observed comparison groups. The study group (N = 136) with the inclusion of Refnot received an AC + Refnot drug therapy regimen (doxorubicin 60 mg / m<sup>2</sup> iv on day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> iv on day 1. Refnot 14-21-th day – at a dose of 200 thousand units (1 ml) once a day, s/c every 21 days for 6 cycles). The control group (N = 140) received an AC regimen (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> iv on day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> iv on day 1 every 6 days for 6 cycles). The primary endpoint was progression-free survival, secondary endpoints: overall response (CR

+ PR), overall survival. Additionally, the safety profile of therapy was evaluated. Results: median progression-free survival was significantly higher in the Refnot group and was 8>4 months versus 5?8 months in the control group ( $p = 0.001$ ). The overall response was also significantly higher in the group with the inclusion of Refnot (72% versus 55% in the control group,  $p = 0.05$ ). Both treatment regimens had a similar safety profile. Manifestations of non-hematologic toxicity were comparable in both groups. Conclusions: AC + Refnot therapy regimen is safe and significantly improves treatment outcomes for triple-negative metastatic breast cancer.

**Key words:** triple-negative breast cancer, immunotherapy, tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor - thymosin 1 alpha recombinant

## References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 g. [The status of oncological care for the population of Russia in 2016] Moscow: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.)
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ.)
3. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36.
4. Perou C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *J. Oncologist*. 2010; 15 (5): 39-48.
5. V.V. Bryuzgin, L.V. Platinskij. Rol' citokinov v himioterapii zlokachestvennyh opuholej: praktika primeneniya citokinovyh preparatov Refnot® i Ingaron® pri rasprostranennyh opuholevyh processah s mnozhestvennymi metastazami [The role of cytokines in the chemotherapy of malignant tumors: the practice of using the cytokine drugs Refnot® and Ingaron® in common tumor processes with multiple metastases]. *Sovremennaya onkologiya [Modern Oncology]* 2014; 16(1): 70-75. (In Russ.)
6. Shmelyov V.A., Haitov R.M., Pinegin B.V. Refnot. Rekombinantnyj Faktor Nekroza Opuholej Timozin- $\alpha 1$ , preparat s nizkoj sistemnoj toksichnost'yu dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevanij [Recombinant Tumor Necrosis Factor Thymosin- $\alpha 1$ , a drug with low systemic toxicity for the treatment of cancer]. Moscow: Refnot-Farm, 2010. (In Russ.)
7. Vladimirova L.Yu., Podzorova N.A., Zlatnik E.Yu. et al. Opyt peritumoral'nogo primeneniya rekombinantnogo faktora nekroza opuholi – timozina-A1 pri mestno-rasprostranennom rake molochnoj zhelezy IIb-IIIb stadia [Experience in the peritumoral use of the recombinant tumor necrosis factor thymosin-A1 in locally advanced stage IIb-IIIb breast cancer]. *Fundamental'nye issledovaniya [Basic Research]* 2014; (7-4): 921-926. (In Russ.)
8. Vladimirova L.Yu., Nepomnyashchaya E.M., Podzorova N.A. et al. Rekombinantnyj faktor nekroza opuholi-timozin-A1: vliyanie na effektivnost' neoad'yuvantnoj himioterapii i neoangiogenez pri rake molochnoj zhelezy [Recombinant tumor necrosis factor-thymosin-A1: effect on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and neoangiogenesis in breast cancer]. *Voprosy onkologii [Oncology Issues]* 2017; 63(1): 76-81. (In Russ.)
9. Gajgina E.A., Carev O.N., Filippov I.A., Petrova S.A. Opyt primeneniya preparata Refnot v neoad'yuvantnom lechenii raka molochnoj zhelezy [Experience with the use of Refnot in the neoadjuvant treatment of breast cancer]. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri [Academic Journal of Western Siberia]* 2016; (4): 47-48. (In Russ.)
10. Slavina E.G., Chertkova A.I., Abramov M.E. et al. Refnot – novyj immunomodulyator v onkologii [Refnot – a new immunomodulator in oncology]. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal]* 2016; 15(1): 100-101. (In Russ.)

11. Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis of Recombinant Tumor Necrosis Factor-Thymosin Alpha 1 in a Complex Treatment of Metastatic Breast Cancer. *J Cancer Sci Clin Oncol* 2019; 6(1): 103.
12. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Rak molochnoj zhelezy. Klinicheskie rekomendacii [The Ministry of Health of the Russian Federation. Mammary cancer. Clinical recommendations]. Moscow: 2019. (In Russ.)
13. Suzuki C., Jacobsson H., Hatschek T. et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 2008; 28 (2): 329-44.
14. Nishino M., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H. et al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195 (2): 281-9.
15. US-NCI. CTCAE v5.0 Clean, Tracked, and Mapping Document (Excel); 2017. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50). (cited 08.10.2017).
16. The American Society of Health-System Pharmacists I. Doxorubicin; 2012. URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682221.html>. (cited 08.10.2017).