

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-ТИМОЗИН- α 1

В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В статье освещены результаты опыта клинического применения нового отечественного препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозин- α 1 (ФНО-Т) в комбинации с режимами химиотерапии FAC и PA на неoadъювантном этапе лечения больных раком молочной железы IIВ–IIIВ стадии. В отличие от стандартного подкожного метода введения авторами было предложено применять рекомбинантный ФНО-Т перитуморально с целью максимального воздействия препарата непосредственно на зону опухоли, перитуморальную ткань. При перитуморальном введении рекомбинантного ФНО-Т по 200 000 МЕ в 1–5-й дни каждого курса лечения на фоне химиотерапии выявлено достоверное увеличение частоты объективных эффектов, в т. ч. за счет увеличения частоты полных регрессий. По данным морфологического исследования выявлено: увеличение числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степени, снижение числа микрососудов в опухоли по сравнению с первичной опухолью. Исследование иммунного статуса больных в динамике демонстрирует, что предложенный метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- α 1 оказывает иммунокорректирующее действие за счет влияния на Т- и В-клеточное звено иммунной системы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин- α 1, неoadъювантная химиотерапия, перитуморальное введение, неоангиогенез.

L.YU. VLADIMIROVA, MD, Prof., N.A. PODZOROVA, E.M. NEPOMNYASCHAYA, MD, Prof., E.YU. ZLATNIK, MD, Prof., I.A. NOVIKOVA, E.P. ULYANOVA

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

THE POSSIBILITY OF USING TUMOR NECROSIS FACTOR-THYMOSIN- α 1 IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER

The article covers the results of clinical application of a domestic drug based on recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 (TNF-T) combined with chemotherapy FAC and PA during neoadjuvant treatment of patients with breast cancer IIB-IIIB stage. In contrast to the standard subcutaneous application method, the authors proposed peritumoral administration of TNF-T to maximize the drug's action directly on the tumor, peritumoral tissue. TNF-T 200000 IU peritumorally on days 1–5 of each treatment course during chemotherapy showed significant increase in objective effect rate, including increase in frequency of complete regressions, and decrease in frequency and intensity of chemotherapy complications. Morphological examination revealed an increase rate of medical pathomorphosis grade III-IV, decreased number of microvessels in tumor in comparison with primary tumors. Study of immune status of patients in dynamics shows that the proposed method of peritumoral application of recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 has an immunocorrective effect because of its effect on T- and B-cell component of the immune system.

Keywords: breast cancer, recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1, neoadjuvant chemotherapy, peritumoral application, angiogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения рака молочной железы (PMЖ) является одной из актуальных в современной онкологии. Рак молочной железы занимает первое место в онкологической заболеваемости женщин. Особое место занимают исходно неоперабельные местнораспространенные формы PMЖ. В Российской Федерации местнораспространенные формы составляют 24,3% всех случаев впервые диагностированного PMЖ [1, 2]. При данной распространенности онкологического процесса выполнение радикальной операции невозможно без предварительного системного лечения, которое способно уменьшить размеры опухоли. В настоящее время антрациклины и такса-

ны считаются «золотым стандартом» в неoadъювантном лечении PMЖ [3].

Одним из современных направлений развития онкологии является изучение роли цитокиновых препаратов в лечении злокачественных новообразований, в т. ч. рака молочной железы [4]. Если в основу химиотерапии изначально заложено токсическое воздействие на здоровые и больные клетки, то при иммунотерапии эффект осуществляется посредством активации собственных механизмов защиты организма. Сочетание химиотерапии с иммуностропными веществами может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффект цитостатиков [5]. В этом аспекте представляет интерес рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин- α 1 (ФНО-Т),

который представляет собой гибридную молекулу двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухолей и гормона тимозина. Препарат обладает прямым противоопухолевым действием *in vitro* и *in vivo* на различных линиях опухолевых клеток; угнетает ангиогенез в противоположность ФНО- α , сохраняя при этом способность повышать проницаемость эндотелия сосудов; запускает процесс апоптоза опухолевых клеток, а также активирует каскад химических реакций коагуляционной системы крови [6]. Показана возможность усиления противоопухолевой эффективности цитостатиков при проведении комплексной терапии с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) [7]. Благодаря входящему в состав ФНО-Т тимозину- α 1 препарат способен оказывать стимулирующее воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы, наиболее значимое для противоопухолевого иммунитета, а также участвует в реакциях гуморального иммунитета [6].

Несомненна важность неоангиогенеза в развитии раковых опухолей. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов в злокачественных опухолях молочной железы связана с неблагоприятным прогнозом [8], а подавление ангиогенеза ведет к торможению опухолевого роста и развитию метастазов. Известно, что развитие и рост злокачественной опухоли осуществляются при непосредственной ее способности продуцировать ангиогенные факторы, стимулирующие неоваскуляризацию [9]. По результатам некоторых исследований были

Среди разнообразных специфических и неспецифических регуляторов ангиогенеза ведущая роль, безусловно, принадлежит VEGF-фактору роста эндотелия сосудов, т. к. он стимулирует неоангиогенез в опухолях; участвует в поддержании микрососудистой сети опухоли; препятствует нормальному ответу на опухоль иммунной системы, подавляя созревание дендритных клеток

получены морфологические доказательства эффективности применения аутобиотерапии (аутогемо- и аутоплазмохимиотерапии) с помощью определения микрососудистой плот-

ности в раковых опухолях молочных желез [10, 11]. В настоящее время представляет интерес изучение новых препаратов, способных влиять на неоангиогенез в опухоли.

В отличие от стандартного подкожного метода введения препарата нами было предложено вводить рекомбинантный ФНО-Т перитуморально, т. к., учитывая механизмы действия препарата, мы предполагали получить более выраженный эффект, максимально воздействуя непосредственно на зону опухоли и перитуморальной ткани, местный иммунитет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основными критериями включения больных в исследование были: гистологически верифицированный РМЖ, степень распространения онкологического процесса T1-4N0-2M0, удовлетворительная функция печени, почек, костного мозга, отсутствие отдаленных метастазов, ECOG \leq 1, возраст старше 18 лет. В исследование было включено 82 больных в возрасте от 29 до 69 лет; средний возраст 53,3 \pm 1,1 год. По возрасту, степени распространения заболевания, спектру сопутствующей патологии, гистологическому и иммуногистохимическому типу существенно не различались. У 41,8% больных менструальная функция была сохранена, 61,2% больных были в менопаузе. Люминальный В (HER2+/-) тип РМЖ наблюдался в 61,6% случаев, HER2-гиперэкспрессирующий тип в 24,8%, тройной негативный и люминальный А типы РМЖ – по 9,8%.

Пациентки были рандомизированы в 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 30 пациенток, которым ФНО-Т вводили перитуморально по 200 000 МЕ в 1

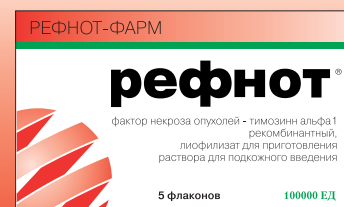


рефнот®

Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей α -тимозин α 1

Высокоэффективный препарат (цитокин) с низкой токсичностью для лечения онкологических заболеваний

- Оказывает прямое противоопухолевое действие
- Влияет на количество и активность NK-клеток
- Увеличивает эффективность проводимой химиотерапии



www.refnot.ru

Перед применением ознакомьтесь с Инструкцией
ООО «Рефнот-фарм» Лицензия ФС 99-04-000711 от 16.07.2009
Консультации по применению препарата –
ООО «Клиника онкоиммунологии и цитокинотерапии»
www.oncology-xxi.ru, тел. 8-800-100-35-85

Регистрационный номер ЛСР-002477/09 от 27.03.2009 г.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

сутки (за 30 мин до введения цитостатиков) и далее 1 раз в день во 2–5-е сутки каждого цикла ХТ. Для неоадьювантной ХТ в обеих группах применяли режимы FAC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м²; интервал 21 день) или PA (паклитаксел 175 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²; интервал 21 день).

Непосредственный противоопухолевый эффект оценивался по критериям RECIST 1.0, побочные токсические эффекты ХТ оценивали согласно критериям CTC AE 3.0. Для оценки ангиогенеза в опухолях использовали индекс внутриопухолевой микрососудистой плотности (intratumor microvessel density – MVD), который позволяет количественно оценить процесс ангиогенеза в опухоли и определяется стандартным иммуногистохимическим методом с использованием эндотелиальных антител. Микрососуды окрашивали антителами CD34, CD31, VEGF и EGFR. Количество сосудов определяли в каждом поле зрения препарата. CD34 является общим эндотелиальным маркером и дает информацию обо всех сосудах в ткани опухоли – предсуществующих и новообразованных [12]. CD31 – член семейства молекул адгезии поверхностных гликопротеинов, вовлеченный в межклеточные взаимодействия, процессы эмбриогенеза и развития тканей. Маркеры CD34 и CD31 традиционно используются для выявления кровеносных сосудов и оценки плотности этих сосудов в ткани [13].

Среди разнообразных специфических и неспецифических регуляторов ангиогенеза ведущая роль, безусловно, принадлежит VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактору роста эндотелия сосудов, т. к. он стимулирует неоангиогенез в опухолях; участвует в поддержании микрососудистой сети опухоли, препятствуя апоптозу незрелых эндотелиоцитов; препятствует нормальному ответу на опухоль иммунной системы, подавляя созревание дендритных клеток. Для сравнения использовали гистологический материал, полученный при трепанобиопсии опухоли до лечения и послеоперационный материал.

До начала лечения и после проведения 3 циклов неоадьювантной химиотерапии оценивали популяцион-

ный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови. А также исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов в ткани опухоли (операционный материал) после химиоиммунотерапии.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета программ Statistica 10,0.

Результаты непосредственного противоопухолевого эффекта проводимой терапии представлены в *таблице 1*. Процент достижения объективного ответа в виде частичного и полного регресса опухоли и лимфоузлов был выше в основной группе – 80% против 71,7% в контрольной группе ($p < 0,05$). Полный регресс опухоли в основной группе был достигнут в 2,2 раза чаще, чем в группе контроля (16,6 и 7,7% соответственно, $p < 0,05$). У 5,8% пациентов в группе контроля на фоне неоадьювантного лечения было отмечено прогрессирование злокачественного процесса, что не позволило выполнить хирургическое вмешательство. Случаев прогрессирования заболевания в основной группе не наблюдалось, что подтверждено рентгенологически [14].

Метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли- тимозина-а1 оказывает иммунокорректирующее действие за счет влияния на Т- и В-клеточное звено иммунной системы

Достоверных отличий по имеющимся осложнениям после проведенной химиотерапии в сравниваемых группах не выявлено. В основной и контрольной группе больных наблюдались побочные эффекты низкой и средней степени выраженности. Из клинически значимых осложнений наблюдались наиболее часто: нейтропения 2–3-й степени – 18–20% циклов; анемия 1–2-й степени – 4%, диспепсия 1–2-й степени 26–27%, сенсорная полинейропатия 1–2-й степени – 13–14% (при ХТ по схеме PA). Местная реакция на перитуморальное введение ФНО-Т возникала у всех больных основной группы через 6–12 ч в виде очага гиперемии 0–1-й степени слегка болезненного, без инфильтрации, а продолжительность ее варьировала от 24 до 48 ч. У 4 (16%) пациенток отмечалась гипертермия 1–2-й степени через 6–12 ч после введения со снижением до нормальной температуры в течение 24 ч без применения жаропонижающих средств.

Морфологическое исследование опухолевой ткани и перитуморальной ткани больных основной группы показало, что в опухоли под действием ХТ в комбинации с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т были выявлены изменения, соответствующие 3–4-й степени лечебного патоморфоза (*рис. 1*). Патоморфоз опухоли под действием цитостатиков является важнейшим показателем эффективности лечения. У больных с полным патоморфологическим эффектом статистически выше показатели 5- и 10-летней общей и беспрогрессивной выживаемости [15]. Согласно классификации выделяют 4 степени лечебного патоморфоза рака молочной

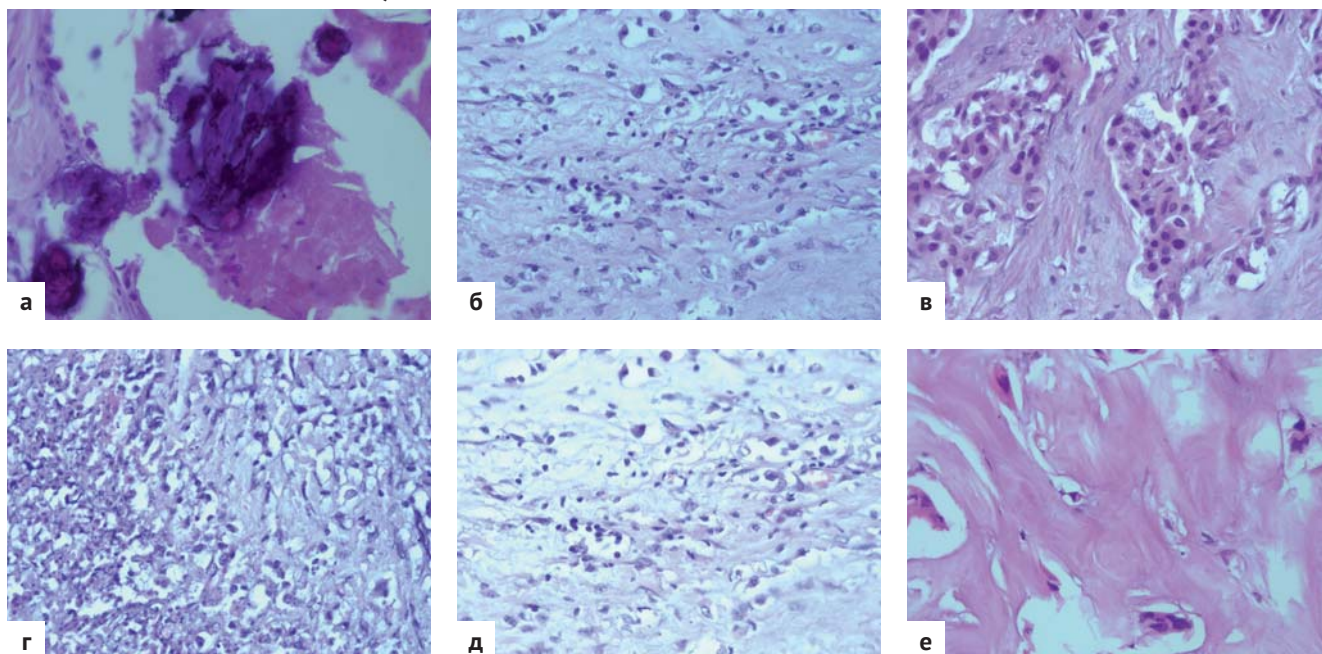
Таблица 1. Непосредственный противоопухолевый эффект неоадьювантного лечения больных основной и контрольной групп

Результаты лечения	Основная группа n = 30		Контрольная группа n = 52	
	Абсолютно	%	Абсолютно	%
Прогрессирование	0	0	3	5,8
Стабилизация	6	20	12	23,1
Частичная регрессия	19	63,4	33	63,4
Полная регрессия	5	16,6*	4	7,7
Частичная + полная регрессия	24	80*	37	71,7

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

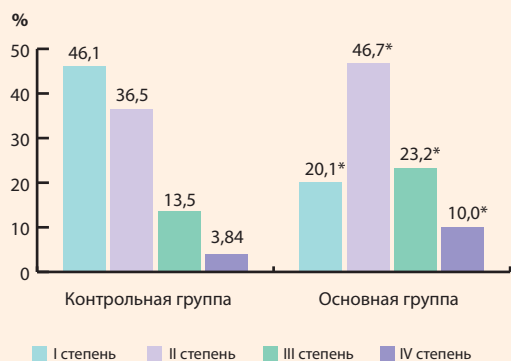
Рисунок 1. Морфологические изменения в опухоли после применения рекомбинантного ФНО-Т:

а) обширные поля петрификатов на фоне фиброзной ткани; б, д) очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация; в, г) дистрофические изменения раковых клеток; е) одиночные раковые клетки в фиброзной строме (окраска гематоксилином и эозином; х400)



железы [16]. В основной группе больных с применением комбинации цитостатиков с иммунным препаратом отмечалось статистически достоверное увеличение числа лечебного патоморфоза III–IV степени по сравнению с контрольной группой: 10 (33,2%) и 9 (17,34%) случаев соответственно ($p < 0,05$), что представлено на *рисунке 2*.

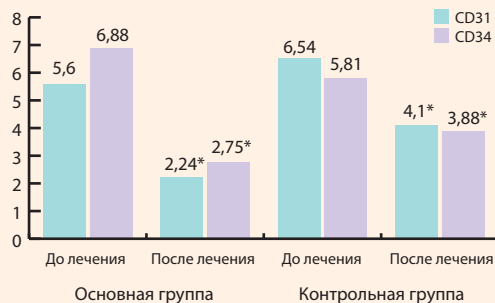
В основной группе больных с применением комбинации цитостатиков с рекомбинантным ФНО-Т отмечалось статистически значимое увеличение частоты наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степени по сравнению с контрольной группой: 33,2 и 17,3% соответственно ($p < 0,05$) [17, 18].

Рисунок 2. Степени терапевтического патоморфоза опухоли после курсов НАХТ в основной и контрольной группе больных

* Статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

После проведенной ХТ в сочетании с рекомбинантным ФНО-Т в ткани опухоли молочной железы было обнаружено, что микроциркуляторная плотность в поле зрения для CD31 снижалась с $5,9 \pm 0,34$ в трепанобиоптатах до $2,24 \pm 0,35$ в операционном материале ($p < 0,05$); для CD34: $6,88 \pm 1,07$ и $2,75 \pm 0,72$ соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе микросудостная плотность составляла для CD31: $9,54 \pm 0,89$ в трепанобиоптатах и $5,1 \pm 0,59$ в операционном материале ($p < 0,05$); для CD34: $8,2 \pm 0,52$ в трепанобиоптатах и $4,08 \pm 0,41$ в операционном материале ($p < 0,05$) (*рис. 3*).

При морфологическом исследовании образцов тканей больных основной группы в трепанобиоптатах по

Рисунок 3. Внутриопухолевая микросудостная плотность в трепан-биоптатах и в операционном материале больных основной и контрольной групп

* Отличия достоверны относительно исходных значений ($p < 0,05$)

Таблица 2. Уровень VEGF, EGFR в ткани опухоли больных основной и контрольной групп на фоне лечения

Группы больных	VEGF	EGFR
Основная группа (трепанобиопсия), n = 10	0,62 ± 0,11	0,87 ± 0,13
Основная группа (операционный материал), n = 10	0,11 ± 0,07*	0,18 ± 0,05*
Контрольная группа (трепанобиопсия), n = 10	0,75 ± 0,15	0,83 ± 0,14
Контрольная группа (операционный материал), n = 10	0,57 ± 0,08	0,67 ± 0,11

Примечание: * – различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).

сравнению с операционным материалом процент VEGF, EGFR был выше (табл. 2).

В биоптатах опухоли без лечения было отмечено преобладание среди иммунокомпетентных клеток, присутствующих в опухоли, CD4 лимфоцитов над CD8 и CD3 клетками. В-лимфоциты были обнаружены в виде единичных клеток и немногочисленных скоплений. CD4+ и CD3+ лимфоциты определялись в виде скоплений. Инфильтрация CD8+ лимфоцитами опухолевой ткани была представлена одиночно расположенными клетками. При исследовании операционного материала у больных основной группы с выявленной II степенью патоморфоза в лимфоидном инфильтрате отмечалось преобладание CD8+ клеток, а уровень CD4+ лимфоцитов существенно не менялся. Данное обстоятельство свидетельствует о достаточно высоком уровне локального иммунного ответа на опухоль. У больных основной группы с 3–4-й степенью патоморфоза опухоли под действием ХТ и рекомбинантного ФНО-Т, введенного перитуморально, лимфоцитарная инфильтрация была плохо выражена, почти отсутствовала. В наблюдениях с сохраненной опухолевой тканью определялась лимфоцитарная инфильтрация различной степени выраженности.

Результаты проведенного исследования отражают достоверное увеличение эффективности неoadъювантной лекарственной терапии больных РМЖ IIB–IIIB стадии при перитуморальном применении рекомбинантного ФНО-Т

Иммунологическое исследование показало, что количество CD3+CD8+ клеток после лечения по схеме РА в комбинации с рекомбинантным ФНО-Т оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе, получавшей только химиотерапию в режиме РА без исследуемого препарата ($31,5 \pm 2,8$ и $21,7 \pm 2,2\%$ соответственно, $p < 0,05$); при применении химиотерапии в режиме FAC с рекомбинантным ФНО-Т подобных различий не выявлено. Содержание В-клеток с маркером CD20+ при использовании обеих схем химиотерапии снижалось в динамике лечения у больных контрольной группы при использо-

вании режима FAC с $15,5 \pm 0,5\%$ до $13,7 \pm 0,5\%$ и режима РА с $16,7 \pm 0,9\%$ до $12,7 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). При применении рекомбинантного ФНО-Т в комплексе с обоими вариантами химиотерапии снижения CD20+ не наблюдалось. Так, у больных основной группы, получавших комбинацию режима РА+ФНО-Т, уровень CD20+ после лечения составил $16,0 \pm 1,0\%$, а у получавших FAC + ФНО-Т – $16,4 \pm 1,4\%$ (рис. 4).

Все пациентки основной группы были прооперированы, послеоперационных осложнений, связанных с использованием рекомбинантного ФНО-Т, не отмечено. Медиана наблюдения в основной группе составила $35,6 \pm 1,2$ мес., в группе сравнения – $34,1 \pm 1,1$ мес. Медианы выживаемости в обеих группах не достигнуты. Тем не менее имело место достоверное увеличение показателей 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) на 20% (с 63% в контроле до 83% в основной группе при включении в схему лечения ФНО-Т), log-rank test $p = 0,0477$. Различий в общей выживаемости существенных отличий между группами к настоящему времени не выявлено (рис. 5).

Рисунок 4. Изменения основных показателей клеточного иммунитета у больных раком молочной железы основной и контрольной групп

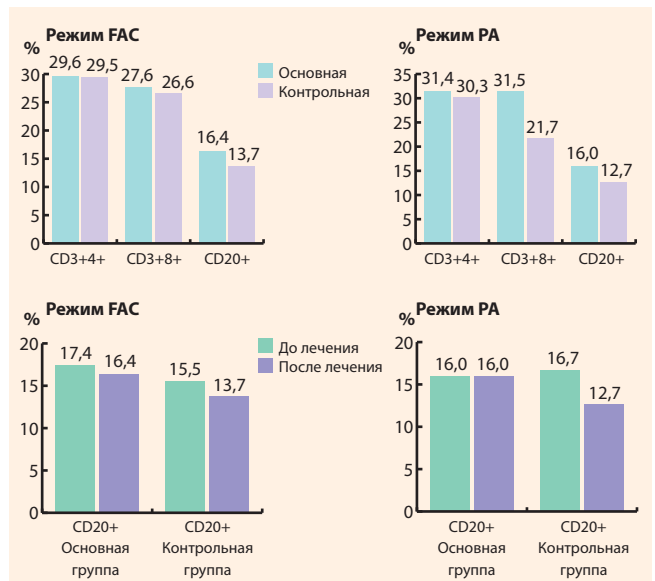
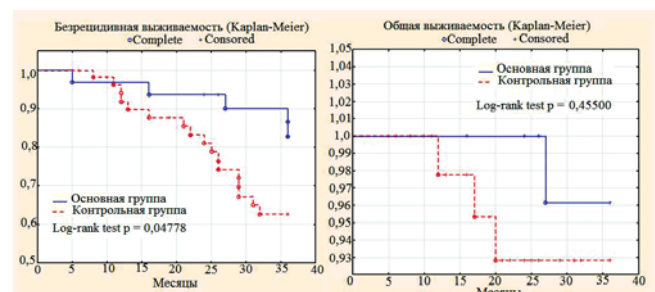


Рисунок 5. Выживаемость больных исследуемых групп



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования отражают достоверное увеличение эффективности неoadъювантной лекарственной терапии больных РМЖ IIB–IIIB стадии при перитуморальном применении рекомбинантного ФНО-Т. Отмечено, что повышается частота достижения объективного противоопухолевого эффекта за счет увеличения случаев полного регресса опухоли. Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, не влияет на частоту и степень выраженности системных побочных реакций, местные побочные реакции клинически не значимы и купируются самосто-

ятельно. Применение данной методики позволяет сократить сроки предоперационной терапии, достигнуть увеличения числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степени, увеличить 3-летнюю БРВ на 20%. Одним из возможных механизмов подобного эффекта является угнетение ангиогенеза в опухоли, проявляющегося снижением числа микрососудов в опухоли. Исследование иммунного статуса больных в динамике демонстрирует, что предложенный метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- $\alpha 1$ оказывает иммунокорректирующее действие за счет влияния на Т- и В-клеточное звено иммунной системы.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздрава России; 2014. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care provided to the Russian population in 2013. M.: P.A. Gertsen Research Institute of Oncology, MH RF; 2014.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013. / Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2011 (morbidity and mortality). M.: P.A. Gertsen Research Institute of Oncology, MH R; 2013.
- Gaui MF, Amorim G, Arcuri RA. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for antracycline-resistant locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 1(30): 78–81.
- Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Подистов Ю.И. Возможности иммунотерапии в онкологической практике. *Российский биотерапевтический журнал*, 2008, 4(8): 86. / Platinsky L.V., Bryuzgin V.V., Podistov Y.I. Options for immunotherapy in oncology practice. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*, 2008, 4(8): 86.
- Владимирова Л.Ю., Златник Е.Ю. Опыт перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- $\alpha 1$ при местно-распространенном раке молочной железы IIB–IIIB стадии. *Фундаментальные исследования*, 2014, 7: 921–926. / Vladimirova L.Y., Zlatnik E.Y. Experience with tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 in locally advanced stage IIB–IIIB breast cancer. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, 7: 921–926.
- Шмельёв В.А., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Рефнот. Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей-Тимозин- $\alpha 1$, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. М.: Рефнот-Фарм, 2010. / Smelev V.A., Khaitov R.M., Pinegin B.V. Refnot. Recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 with low systemic toxicity for the treatment of cancer. M.: Refnot-Farm, 2010.
- Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д., Гамалей С.Г., Батенева А.В. Противоопухолевые свойства рекомбинантного фактора некроза опухоли альфа с производными гематопорфирина. *Сибирский онкологический журнал*, 2010, 6: 36–41. / Sysoeva G.M., Danilenko E.D., Gamaley S.G., Bateneva A.V. Anti-tumor activity of composite agent comprising tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) with hematoporphyrin derivative. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal*, 2010, 6: 36–41.
- Гапеев Е.В., Державец Л.А. Уровень опухолевых маркеров, факторов роста, регуляторов неопластического ангиогенеза у больных раком молочной железы. *Здравоохранение*, 2011, 4: 31–33. / Gapeenko E.V., Derzhavets L.A. The level of tumor markers, growth factors, neoangiogenesis regulators in patients with breast cancer. *Zdravoookhraneniye*, 2011, 4: 31–33.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф. Некоторые показатели неопластического ангиогенеза в ткани образований прямой кишки различной морфологической структуры. *Российский онкологический журнал*, 2015, 2: 12–18. / Keith O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Komarova E.F. Some indicators of neoplastic angiogenesis in the tissue of rectal lesions of various morphological structure. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal*, 2015, 2: 12–18.
- Непомнящая Е.М., Новикова И.А., Гудцова Т.А. Новые морфологические доказательства эффективности аутобиохимиотерапии рака молочной железы. *Известия высших учебных заведений. Северо-кавказский регион. Серия: естественные науки*, 2006, S15: 22–25. / Nepomnyaschaya E.M., Novikova I.A., Gudtskova T.A. New morphological evidence for the effectiveness of autobiocochemotherapy of breast cancer. *Izvestia Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. The North Caucasus region. Series: Natural Science*, 2006, S15: 22–25.
- Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. Под ред. Франка Т.А., Завалишиной Л.Э., Пожарисского К.М. М.: Практическая медицина, 2014. / Mammary cancer. Morphological diagnosis and genetics. Ed. by Frank T.A., Zavalishina L.E., Pozharisskiy K.M. M.: Prakticheskaya Meditsina, 2014.
- Должиков А.А., Чурнусов М.И. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты. *Человек и его здоровье*, 2010, 4: 148–155. / Dolzhikov A.A., Churnousov M.I. Angiogenesis in breast cancer: clinical, morphological and prognostic aspects. *Chelovek i Ego Zdorovie*, 2010, 4: 148–155.
- Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. *Архив патологии*, 2016, 2(78): 62. doi: 10.17116/patol201678255-62. / Nefedova N.A., Kharlova O.A., Danilova N.V. Markers of angiogenesis in tumor growth. *Arkhiv Patologii*, 2016, 2(78): 62. doi: 10.17116/patol201678255-62.
- Владимирова Л.Ю., Захарова Н.П., Подзорова Н.А. Клинико-рентгенологические результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с перитуморальным применением рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозин- $\alpha 1$. *Фундаментальные исследования*, 2015, 1(8): 1548–1553. / Vladimirova L.Y., Zakharova N.P., Podzorova N.A. Clinical and radiographic results of treatment of patients with locally advanced breast cancer using peritumoral recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2015, 1(8): 1548–1553.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012. / Semiglazova V.F., Semiglazov V.V., Manikhas A.G. Mammary cancer. Chemotherapy and targeted therapy. M.: MEDpress-inform; 2012.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumors of the Breast. IARC. World health organization classification of tumors. Lyon: WHO Press, 2012.
- Владимирова Л.Ю., Непомнящая Е.М., Подзорова Н.А., Мягкова В.С., Рядинская Л.А. Некоторые клинико-морфологические аспекты перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозин- $\alpha 1$ при местно-распространенном раке молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*, 2015, 2(1). (URL: <http://www.science-education.ru/122-17382> дата обращения: 14.06.2016). / Vladimirova L.Y., Nepomnyaschaya E.M., Podzorova N.A., Myagkova V.S., Ryadinskaya L.A. Some clinical and morphological aspects of peritumoral application of recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 in locally advanced breast cancer. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2015, 2(1). (URL: <http://www.science-education.ru/122-17382> date of access: 14.06.2016).
- Vladimirova Lyu, Nepomnyaschaya EM, Podzorova NA, Novikova IA, Ulyanova EP, Zakora GI, Bondarenko ES, Przhedetskiy Yu.V. The effect of recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ on angiogenesis in the tumor and the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract Number for Publication: 1030.