

В.В. Великая, Ж.А. Старцева, В.А. Лисин, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова

АДЬЮВАНТНАЯ НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ), Томск

Контактное лицо: Виктория Валерьевна Великая, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Представить отдаленные результаты комплексного лечения с применением адьювантной нейтронной терапии у больных первично-метастатическим раком молочной железы

Материал и методы: В исследование включено 53 пациентки РМЖ $T_{2-4}N_{1-3}M_1$, в возрасте 27–68 лет (средний возраст – $53 \pm 4,3$ лет), которым проведено комплексное лечение – курсы неадьювантной химиотерапии (НХТ) и адьювантной химиотерапии (АХТ), антиэстрогенная терапия (по показаниям), радикальная мастэктомия и лучевая терапия различными видами ионизирующего излучения) в НИИ онкологии с 2007 по 2018 гг. Средний период наблюдения составил $6 \pm 0,5$ лет. Исследуемая группа ($n = 23$) – нейтронная терапия, группа сравнения ($n = 30$) – фотонная терапия.

Результаты: Шестилетняя безрецидивная выживаемость пациенток с IV стадией РМЖ после проведения адьювантной нейтронной терапии на область передней грудной стенки составила $93,7 \pm 6,1$ %, после адьювантной фотонной терапии $67,8 \pm 7,6$ % ($p = 0,047$). Общая выживаемость за шестилетний период наблюдения в основной группе – $76,0 \pm 7,3$ %, в группе сравнения – $45,9 \pm 6,9$ % ($p = 0,36$). Переносимость нейтронной терапии у всех пациенток РМЖ удовлетворительная. Лучевые реакции кожи умеренные. Лучевые пневмофиброзы за отдаленный период наблюдения не диагностированы.

Заключение: Таким образом, полученный опыт использования послеоперационной нейтронной терапии на область передней грудной стенки в комплексном лечении у больных первично-метастатическим РМЖ показывает удовлетворительные результаты и возможность продлить научное исследование в данном направлении. В совокупности с радикальной операцией и химиотерапией проведение нейтронной терапии у данной сложной категории больных позволяет продлить общую выживаемость.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, комплексное лечение, радикальная мастэктомия, лучевая терапия, нейтронная терапия, местный рецидив, лучевые реакции, выживаемость

Для цитирования: Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Адьювантная нейтронная терапия в комплексном лечении больных первично-метастатическим раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 64–68. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-64-68

V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva, V.A. Lisin, V.E. Goldberg, N.O. Popova

Adjuvant Neutron Therapy in Combined Modality Treatment of Patients with Primary-Metastatic Breast Cancer

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: V.V. Velikaya, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

ABSTRACT

Purpose: To present long-term results adjuvant neutron therapy in combined modality treatment of patients with primary-metastatic breast cancer.

Material and methods: The studied included 53 patients with stage $T_{2-4}N_{1-3}M_1$ breast cancer, who underwent multimodality treatment: neoadjuvant chemotherapy (NACT) and adjuvant chemotherapy (ACT) according to CMF, CAF/FAC schemes, antiestrogen therapy (if indicated), radical mastectomy (RM) and radiotherapy using different types of ionizing radiation, from 2007 to 2018. All patients were divided into two groups. Group I patients ($n = 23$) underwent neutron therapy delivered to the anterior chest and group II patients ($n = 30$) received photon therapy.

Results: The 6-year disease-free survival rate was 93.7 ± 6.1 % in patients who received adjuvant neutron therapy and 67.8 ± 7.6 % in patients who received photon therapy ($p = 0.047$). The overall 6-year survival rates in groups I and II were 68.9 ± 7.8 % and 45.9 ± 6.9 %, respectively ($p = 0.36$). Neutron therapy was well tolerated by all breast cancer patients.

Conclusion: In patients with stage $T_{2-4}N_{1-3}M_1$ breast cancer neutron therapy as a dense ionizing radiation is more effective due to its biological characteristics. Radical surgery combined with chemotherapy is known to improve survival of breast cancer patients

Keywords: metastatic breast cancer, combined modality treatment, radical mastectomy, radiation therapy, neutron therapy, local recurrence, radiation-induced injuries, survival

For citation: Velikaya VV, Startseva ZhA, Lisin VA, Goldberg VE, Popova NO. Adjuvant Neutron Therapy in Combined Modality Treatment of Patients with Primary-Metastatic Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(5):64–68. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-64-68

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в России рак молочной железы составляет 21 %, занимая первое место. В 2016 г. в России абсолютное число женщин, заболевших РМЖ, составило – 68 547, абсолютное число умерших – 22 248.

Удельный вес больных РМЖ IV стадии среди всех впервые выявленных случаев в России составляет 12,4 % [1], за рубежом этот показатель равен 6–10 % [2, 3].

Основную роль в лечении метастатического рака молочной железы играет химиотерапия. Возможность применения современных высокоэффективных противоопухолевых препаратов позволяет увеличить медиану выживаемости больных РМЖ IV стадии, но заболевание по-прежнему остается инкурабельным, рецидивы или диссеминация развиваются у большинства пациентов.

Улучшить результаты лечения при впервые выявленном диссеминированном РМЖ можно при сочетании химиотерапии с хирургическим методом. По данным отечественных исследователей, удаление первичной опухоли увеличивает среднюю продолжительность жизни с 23 мес (только химиотерапия) до 35 мес (химиотерапия+операция) ($p < 0,01$). При этом, трехлетняя общая выживаемость увеличивается с 47 % до 65 % ($p = 0,001$), а пятилетняя – с 21 % до 45 % ($p = 0,001$). По результатам многофакторного анализа, наилучшие результаты после выполнения мастэктомии получены при локализации отдаленных метастазов в костях, при высокой экспрессии рецепторов стероидных гормонов, отсутствии гиперэкспрессии HER2/нец, люминальном А типе, положительном ответе на системную предоперационную терапию и при условии достижения чистых краев резекции [4].

Известно, что после радикальной мастэктомии (РМЭ) в области передней грудной стенки до 80–90 % рецидивов возникают в течение 5 лет, а приблизительно в 30 % случаев локальный рецидив является проявлением метастатической болезни (отдаленное прогрессирование) [5]. Повысить выживаемость пациентов в таком случае способно комплексное лечение, включающее операцию, химио- и лучевую терапию [6, 7]. Так, у пациенток с IV стадией РМЖ при проведении послеоперационной дистанционной лучевой (фотонной) терапии (ДЛТ) однолетняя выживаемость достоверно выше (94,7 %), чем у больных, не получавших ДЛТ (47,9 %), $p = 0,00000$ [2]. Такой вид комплексной терапии больным с IV стадией может быть избирательно предложен при наличии одиночных метастазов или нескольких МТС в пределах одного органа. Доля таких больных составляет всего 5 % среди всех случаев РМЖ [8].

При проведении послеоперационной ДЛТ немаловажным фактором является применяемый вид ионизирующего излучения. Известно, что по сравнению с редкоионизирующим излучением, плотноионизирующее излучение, в частности нейтроны, более эффективно воздействует на радиорезистентные опухолевые клетки в области ложа удаленной опухоли, в кровеносных и лимфатических сосудах, в периневральных пространствах и тканевых щелях, о чем этом свидетельствуют данные отечественных исследователей [9–11].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ уже на протяжении 35 лет быстрые нейтроны со средней энергией 6,3 МэВ успешно используются в комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями различных локализаций [12–16].

Планирование нейтронной и нейтронно-фотонной терапии проводится по компьютерной программе с учетом толерантности нормальных тканей (кожи, сердца, легких), что позволяет с удовлетворительной точностью

прогнозировать и предупреждать серьезные поражения нормальных тканей [17]. В случае же возникновения единичных осложнений нейтронной терапии в НИИ онкологии проводится их коррекция методом озонотерапии [18] или магнито-лазерной терапии [19].

В настоящее время представляют интерес исследования эффективности комплексного лечения с применением послеоперационной нейтронной терапии у больных первично-метастатическим РМЖ.

Материал и методы

В исследование включено 53 пациентки РМЖ $T_{2,4}N_{1-3}M_1$, в возрасте 27 – 68 лет (средний возраст – $53 \pm 4,3$ лет), которые получали комплексное лечение (курсы НХТ и АХТ, антиэстрогенную терапию (по показаниям), РМЭ и лучевую терапию различными видами ионизирующего излучения) в НИИ онкологии с 2007 по 2018 гг.

Исследуемая группа – 23 пациентки РМЖ $T_{3,4}N_{1-3}M_1$, которым на область передней грудной стенки проводилась послеоперационная нейтронная терапия. До начала комплексного лечения метастазы в легкие были диагностированы у 6 (26 %) из 23 больных, в кости – у 16 (70 %), в печень – у одной (4 %) больной. Метастазы в одном органе наблюдались у 17 больных, МТС в два органа – у 6 пациенток. Медиана наблюдения за больными составила 39 мес. (срок наблюдения от 8 до 88 мес).

Исследуемые группы были репрезентативны по основным клинико-морфологическим параметрам, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных РМЖ $T_{2,4}N_{1-3}M_1$ до начала комплексного лечения ($n = 53$)

Characteristics of patients with breast cancer $T_{2,4}N_{1-3}M_1$ before the start of complex treatment ($n = 53$)

Оцениваемый критерий	Исследуемая группа, $n = 23$ (циклотрон У-120) Абс.ч.(%)	Группа сравнения $n = 30$ (Тератрон) Абс.ч.(%)
Стадия опухолевого процесса IV	$T_2N_1M_1$	1 (3,3)
	$T_2N_2M_1$	3 (10)
	$T_2N_3M_1$	2 (6,7)
	$T_3N_1M_1$	4 (13,3)
	$T_3N_2M_1$	2 (6,7)
	$T_3N_3M_1$	4 (17,4)
	$T_4N_1M_1$	5 (21,7)
	$T_4N_2M_1$	3 (13,1)
Отечные формы РМЖ	16 (70)	11 (37)
2 ст. злокачественности	17 (74)	26 (87)
3 ст. злокачественности	6 (26)	4 (13)
мультицентричный рост	19 (83)	21 (70)
Люминальный тип А	1 (4,3)	10 (33,3)
Люминальный тип В Her 2 негативный	3 (13,1)	5 (16,7)
Люминальный тип В Her 2 позитивный	3 (13,1)	4 (13,3)
Her2 позитивный (не люминальный)	7 (30,4)	5 (16,7)
Тройной негативный	9 (39,1)	6 (20)
Метастазы в легкие	6 (26)	7 (23)
Метастазы в кости	16 (70)	21 (70)
Метастазы в печень	1 (4)	2 (7)
Метастазы в одном органе	17 (74)	23 (77)
Метастазы в два органа	6 (26)	7 (23)

Нейтронная терапия на область передней грудной стенки (область послеоперационного рубца) проводилась на циклотроне У-120, с средней энергией 6,3 МэВ, через 2–3 мес после радикальной мастэктомии. Применялось 2–3 поля облучения, размеры полей облучения 6 × 8 см, РИП – 110 см. Расчет разовой очаговой дозы осуществлялся на глубину 2,0–2,5 см по формуле ВДФ [20]. Разовая очаговая доза (РОД) 1,6–1,8 Гр, на кожу –1,75–2,2 Гр. За 3–4 сеанса нейтронной терапии суммарная очаговая доза (СОД) составляла 20–32 изоГр, на кожу –26–42 изоГр (Патент РФ № 2444386 от 10.03.12).

При заданных РОД, входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (начало легочной ткани у больных МР РМЖ по данным КТ органов грудной клетки) составляет 1,4–1,54 Гр.

С увеличением РОД быстрых нейтронов и количества сеансов нейтронной терапии увеличивается фотон-эквивалентная доза (ФЭД) на легкое. Так, суммарная ФЭД в легком за 3–4 сеанса (на глубине 4 см) составила 16,5–27 Гр.

Неoadъювантная (3–6 курсов) и адъювантная (4–6 курсов) химиотерапия проводилась по схемам: САФ/ФАС (n=6), доксорубин 50 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² (n=11), доксорубин 50 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² (n=5), капецитабин (n=1). Антиэстрогенная терапия – тамоксифен, либо ингибиторы ароматазы; бисфосфонаты – по показаниям.

Группа сравнения – 30 пациенток РМЖ T₂₋₄N₁₋₃M₁, которым на область передней грудной стенки была (область послеоперационного рубца) проведена дистанционная лучевая терапия (гамма-терапия), РОД 2,0 Гр, СОД 40 – 44 Гр. До начала комплексного лечения у 7 (23 %) из 30 больных диагностированы метастазы в легкие, у 21 (70 %) – метастазы в кости, в двух случаях (7 %) – в печень. Метастазы в одном органе наблюдались у 23 пациенток, МТС в два органа – у 7 больных. Медиана наблюдения за больными составила 39,5 мес (от 12 до 87 мес).

Неoadъювантная и адъювантная химиотерапия – по схемам: САФ/ФАС (n=8), доксорубин 50 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² (n=13), доксорубин 50 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² (n=7), капецитабин (n=2). Антиэстрогенная терапия (тамоксифен, либо ингибиторы ароматазы), бисфосфонаты – по показаниям.

Всем пациенткам обеих групп, дополнительно на зоны регионарного лимфоттока проводилась послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в СОД 40–44 Гр. Кроме того, больным обеих групп (n=25) с метастазами в кости после завершения лучевой терапии на основной очаг, проводилась ДЛТ на метастатические очаги.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 7.0. для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Майера. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием теста Log-rank.

Результаты и обсуждение

Переносимость адъювантной нейтронной терапии у 23 больных РМЖ T₃₋₄N₁₋₃M₁ была удовлетворительной. Лучевые реакции кожи в виде эритемы (I ст. по критерию RTOG/EORTC, 1995) наблюдались лишь у 4 (17 %) из 23 больных РМЖ. За шестилетний период наблюдения ни в одном случае не отмечены лучевые пневмофиброзы.

В группе сравнения, после проведения адъювантной ДЛТ на область передней грудной стенки, лучевые реакции кожи были умеренными и отмечались у 6 (20 %) из

30 больных РМЖ. Лучевые пневмофиброзы не наблюдались.

Прогрессирование в виде местного рецидива опухоли в области передней грудной стенки отмечено в одном случае (4 %) из 23 больных РМЖ после применения нейтронной терапии и у 7 (23 %) из 30 больных в области передней грудной стенки при проведении адъювантной фотонной терапии. После ДЛТ на зоны регионарного лимфоттока в обеих группах – прогрессирование не отмечалось.

Данные, полученные при определении частоты местных рецидивов, нашли отражения на показателях безрецидивной выживаемости. Так, шестилетняя безрецидивная выживаемость больных РМЖ T₃₋₄N₁₋₃M₁ с адъювантной нейтронной терапией на область передней грудной стенки составила 93,7±6,1 %, после адъювантной фотонной терапии на область передней грудной стенки – 67,8±7,6 % (p=0,047) (рис. 1).

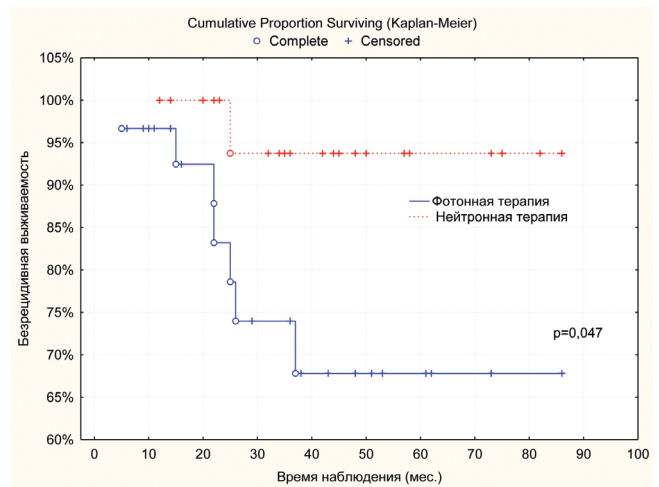


Рис.1. Безрецидивная выживаемость больных первично-метастатическим РМЖ
Fig.1. Disease-free survival of patients with primary metastatic breast cancer

Летальные исходы от основного заболевания в исследуемой группе наблюдались в 5 (22 %) случаях из 23 больных, в 9 (30 %) из 30 больных группы сравнения. Общая выживаемость за шестилетний период наблюдения в основной группе – 76,0±7,3 %, в группе сравнения – 45,9±6,9 % (p=0,36) (рис. 2).

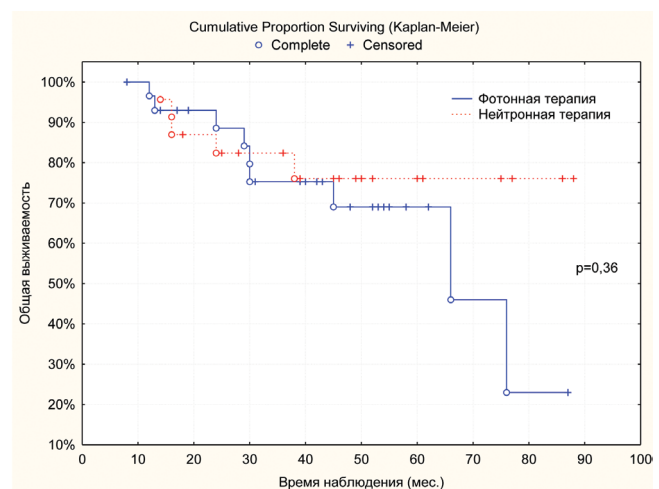


Рис. 2. Общая выживаемость больных первично-метастатическим раком молочной железы
Fig. 2. Overall survival of patients with primary metastatic breast cancer

Приводим клинический пример комплексного лечения с адьювантной нейтронной терапией. Больная В., 40 лет, ИБ № 143828. Диагноз: Рак левой молочной железы с МТС в шейные, аксиллярные, пекторальные л/у слева, кости. Ст. IV. $T_4N_2M_1$. Анамнез: В начале 2010 г. на фоне кормления грудью появилось уплотнение в ЛМЖ. В феврале 2011 г. диагноз верифицирован в ДЦ НИИО. Гистология + ИГХ № 2301-02/11 от 11.02.11: Инвазивный протоковый рак с преобладанием инвазивного компонента, 2 ст. злокачественности. РЭ 98 %, РП 78 %, Her2Neu– отр. (1+). Выявлено множественное МТС поражение костей. В ХТО НИИО с 03.03.11 по 24.06.11 г. проведено 6 курсов ХТ: АДР +доцетаксел. Эффект лечения: стабилизация, исчезновение болевого синдрома в костях. 16.06.11 г. – эндоскопическая овариоэктомия. 19.07.11 г. выполнена радикальная мастэктомия слева. Гистология + ИГХ № 15635-63/11 от 26.08.11г.: Мультицентрический инвазивный протоковый рак молочной железы 2 ст. злокачественности, с инфильтрацией опухолевыми структурами сетчатого слоя дермы соска, лечебным патоморфозом 2 ст., МТС в 4 л/у, МТС фокусами в аксиллярной жировой клетчатке. РЭ 56,6 %, РП 12,1 %, Her2neu – отр. (+1), Ki67 – в ~ 1 % опухолевых клеток. С 03.08.11 по 22.09.11г. – еще 3 курса курс ХТ: АДР + доцетаксел.

С учетом неблагоприятных факторов прогноза, молодого возраста пациентки, с 27.09.11 по 11.10.11 на область передней грудной стенки слева, проведена послеоперационная нейтронная терапия. Использовалось 2 поля облучения, размерами 6 × 8 см, РОД 1,6 Гр, 2 раза в неделю, 4 сеанса, СОД 29 изоГр, СОД на кожу 42 изоГр, СОД на легкое 22 изоГр. Перенесла лечение

удовлетворительно. Лучевой реакции на полях облучения быстрыми нейтронами нет. Также пациентке проведен курс ДЛТ на зоны регионарного лимфооттока слева, СОД 44 Гр.

В настоящее время спустя восемь лет после комплексного лечения пациентка жива.

С октября 2011 г. по июль 2019 г. больная получила 5 курсов ХТ карбоплатин + навельбин, 18 курсов капецитабином, паллиативный курс ДЛТ на область МТС в крестец, СОД 44 изоГр. Продолжается гормонотерапия Фарестоном и бифосфонатотерапия (деносумаб).

За восьмилетний период наблюдения у больной в области передней грудной стенки после адьювантной нейтронной терапии без признаков местного рецидива. Кожа в зоне облучения быстрыми нейтронами без лучевых повреждений.

Заключение

Таким образом, полученный опыт использования послеоперационной нейтронной терапии на область передней грудной стенки в комплексном лечении у больных первично-метастатическим РМЖ показывает удовлетворительные результаты и возможность продлить научное исследование в данном направлении. Так, шестилетняя безрецидивная выживаемость больных с IV стадией РМЖ после адьювантной нейтронной терапии составила 93,7±6,1 %, после адьювантной фотонной терапии – 67,8±7,6 %. Различия статистически значимы ($p=0,047$). В совокупности с радикальной операцией и химиотерапией проведение нейтронной терапии у данной сложной категории больных позволяет продлить общую выживаемость.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с.
- Третьяк И.Ю., Демидчик Ю.Е., Костюк С.А. Первично-диссеминированный рак молочной железы. Клинико-морфологический анализ // Онкологический журнал. 2015. Т.9, № 2. С. 37–48.
- Cardoso F., Senkus-Konefka E., Fallowfield L., et al. Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up // Ann Oncol. 2010. V.21, No. 5. P. 15–19.
- Божок А.А., Топузов Э.Э., Закиряходжаев А.Д. и др. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии» // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т.12, № 4. С. 17–24.
- Колядина И.В. Лечение больных с локальным и локорегионарным рецидивом рака молочной железы: Материалы Большой конференции RUSSCO по раку молочной железы. М., 2015. С. 107–111.
- Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М. Выбор оптимального объема облучения у больных раком молочной железы с учетом значимых факторов прогноза // Вопросы онкологии. 2015. № 5. С. 778–781.
- Pagani O., Senkus E., Wood W., et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? // J. Natl. Cancer Inst. 2010. V.102, No. 7. P. 456–463.
- Божок А.А., Топузов Э.Э., Семиглазов В.Ф. и др. Эффективность хирургического лечения при метастатическом раке молочной железы // Уральский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 41–47.
- Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Аминов Г.Г. и др. Сочетанная (фотонно-нейтронная) терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2014. Т.60, № 4. С. 489–492.
- Кандакова Е.Ю., Важенин А.В., Кузнецова А.И. и др. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии // Вестник Российского научного центра Рентгенорадиологии МЗ России. 2014. № 14. С. 7.
- Бобкова Г.Г., Важенин А.В., Кандакова Е.Ю. и др. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в паллиативном лечении метастатических опухолей головного мозга по данным Челябинского областного клинического диспансера // Опухоли головы и шеи. 2014. № 1. С. 38–42.
- Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Авдеев М.В., Грибова О.В. Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы // Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 25–28.
- Старцева Ж.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с использованием быстрых нейтронов 6,3 МэВ // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 3-2. С. 223–226.
- Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., et al. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 MEV Fast Neutrons Produced by U-120 Cyclotron // AIP Conference Proceedings. 2016. V.1760, No. 1. P. 020050.
- Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А. и др. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местно-распространенным раком молочной железы // Радиация и риск. 2018. Т.27, № 1. С. 107–114.
- Великая В.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Лисин В.А. Быстрые нейтроны 6,3 МэВ в комплексном лечении больных местными рецидивами рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. Т.61, № 4. С. 583–585.
- Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В. и др. Методические основы предупреждения лучевых реакций у пациентов при нейтронно-фотонной терапии злокачествен-

- ных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019. Т.18, № 2. С. 44-51. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51>.
18. Великая В.В., Грибова О.В., Мусабаева Л.И. и др. Озонотерапия лучевых реакций и повреждений кожи после нейтронной терапии у больных злокачественными новообразованиями // Вопросы онкологии. 2015. Т.61. № 4. С.571–574.
19. Kucherova T.Ya., Velikaya V.V., Gribova O.V., et al. Physical Therapy Methods in the Treatment and Rehabilitation of Cancer Patients // AIP Conference Proceedings. 2016. V.1760, No. 1. P. 020038.
20. Лисин В.А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Медицинская радиология. 1988. № 9. С. 9–12.

REFERENCE

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2016 g. (Zabolevayemost i Smertnost) = Malignant Neoplasms in Russia in 2016 (Morbidity and Mortality)*. Moscow Publ., 2018. 250 p. (In Russ.).
- Tretyak I.Yu., Demidchik Yu.Ye., Kostyuk S.A. Metastatic Breast Cancer: Clinical and Morphological Analysis. *Onkologicheskij Zhurnal = Oncological Journal*. 2015;9;2:37-48 (In Russ.).
- Cardoso F., Senkus-Konefka E., Fallowfield L., et al. Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21;5:15-19.
- Bozhok A.A., Topuzov E.E., Zakiryakhodzhayev A.D., et al. Evaluation of the scientific results of the study entitled "Opportunities for surgical treatment of patients with stage IV breast cancer" performed by Russian Society of Oncomammologists (RSOM). *Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12;4:17-24 (In Russ.).
- Kolyadina I.V. Treatment of Patients with Local and Locoregional Breast Cancer Recurrence. *Materialy Bolshoy Konferentsii Russo po Raku Molochnoy Zhelezy = Materials of the RUSSCO Conference on Breast Cancer*. Moscow Publ., 2015. P.107-111 (In Russ.).
- Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya Ye.M. Selection of the Optimal Volume of Irradiation in Breast Cancer Patients in Accordance with Significant Predictors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015;61;5:778-781 (In Russ.).
- Pagani O., Senkus E., Wood W., et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *J. Natl. Cancer Inst*. 2010;102;7:456–463.
- Bozhok A.A., Topuzov E.E., Semiglazov V.F., et al. Efficacy of Surgical Treatment for Metastatic Breast Cancer. *Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal = Ural Medical Journal*. 2014;2:41-47 (In Russ.).
- Mardynskiy Yu.S., Gulidov I.A., Aminov G.G., et al. Mixed (Photon-Neutron) Therapy in Complex Treatment for Locally Advanced Breast Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2014;60;4:489-492 (In Russ.).
- Kandakova Ye.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., et al. Results of the Combined Photon-Neutron Therapy in the Conditions of Escalation of a Dose of Neutrons Generally a Course of the Combined Photon-Neutron Therapy. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii MZ Rossii*. 2014;14-4:7 (In Russ.).
- Bobkova G.G., Vazhenin A.V., Kandakova Ye.Yu., et al. Results of Concomitant Photon-Neutron Therapy in the Palliative Treatment of Metastatic Brain Tumors According to the Data of the Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary. *Opukholi Golovy i Shei = Head and Neck Tumors (HNT)*. 2014. № 1. P.38-42 (In Russ.).
- Choynzonov Ye.L., Musabayeva L.I., Avdeyenko M.V., Gribova O.V. Combined Modality Treatment Including Radiation Therapy for Salivary Gland Cancer. *Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2010;4:25-28 (In Russ.).
- Startseva Zh.A. Long-Term Treatment Results of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Treated with 6.3 MeV Fast Neutrons. *Aktualnyye Problemy Gumanitarnykh i Yestestvennykh Nauk*. 2015;3-2:223-226. (In Russ.).
- Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., et al. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 MEV Fast Neutrons Produced by U-120 Cyclotron. *AIP Conference Proceedings*. 2016;1760;1:020050.
- Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lisin V.A., et al. Late Effects of Combined Modality Treatment with Adjuvant Neutron Therapy for Locally Advanced Breast Cancer. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2018;27;1:107-114 (In Russ.).
- Velikaya V.V., Musabayeva L.I., Startseva Zh.A., Lisin V.A. Fast Neutrons of 6.3 MeV in Complex Treatment of Patients with Breast Cancer Local Recurrences. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015;61;4:583-585 (In Russ.).
- Choynzonov YE.L., Lisin V.A., Gribova O.V., et al. Methodological Approaches to Prevention of Radiation-Induced Skin Reactions in Neutron-Photon Therapy for Malignant Neoplasms. *Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2019;18;2:44-51. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51> (In Russ.).
- Velikaya V.V., Gribova O.V., Musabayeva L.I., et al. Ozone Therapy for Radiation Reactions and Skin Lesions after Neutron Therapy in Patients with Malignant Tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015;61;4:571-574 (In Russ.).
- Kucherova T.Ya., Velikaya V.V., Gribova O.V., et al. Physical Therapy Methods in the Treatment and Rehabilitation of Cancer Patients. *AIP Conference Proceedings*. 2016;1760;1:020038.
- Lisin V.A. TDF-Model for Fast Neutron Radiation Therapy of Malignant Tumors. *Meditsinskaya Radiologiya*. 1988;9: 9-12 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2022. Принята к публикации: 25.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.06.2022. Accepted for publication: 25.08.2022.