DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-107-114

УДК 618.19-006.6-085.849.12

Отдалённые результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местнораспространённым раком молочной железы

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

Томский национальный исследовательский медицинский центр
Научно-исследовательский институт онкологии, Томск

В статье проанализированы отдалённые результаты применения адъювантной лучевой терапии, снижающей вероятность возникновения местных и регионарных рецидивов у больных местнораспространённым раком молочной железы. Применяемая во многих онкологических учреждениях фотонная терапия, являющаяся редкоионизирующим излучением, не исключает у больных раком молочной железы развития радиорезистентных рецидивов, трудно поддающихся лечению. В связи с этим, нейтронная терапия, как плотноионизирующее излучение, более эффективна. В настоящее исследование вошло 128 больных раком молочной железы T2-4N0-3M0, комплексное лечение которых включало: нео- и адъювантную химиотерапию, радикальную мастэктомию и послеоперационную лучевую терапию. Пациенткам исследуемой группы (n=68) проведена нейтронная терапия, контрольной группы (n=60) – электронная терапия. В сравнительном аспекте получены наилучшие результаты в группе с нейтронной терапией. Показатель восьмилетней безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы после проведения адъювантной нейтронной терапии на область передней грудной стенки был значимо выше ($94,3 \pm 4,2\%$), чем после электронной терапии ($81,4 \pm 5,9\%$) ($p=0,055$). Получены достоверные различия и в показателях восьмилетней общей выживаемости: $76,6 \pm 7,6\%$ против $47,6 \pm 9,1\%$ соответственно ($p=0,426$). Лучевые реакции и повреждения кожи, лёгочной ткани преимущественно I-II стадий свидетельствуют об удовлетворительной переносимости нейтронной терапии.

Ключевые слова: местнораспространённый рак молочной железы, комплексное лечение, радикальная мастэктомия, прогностические факторы, лучевая терапия, нейтронная терапия, местный рецидив, лучевые реакции, пневмофиброз, выживаемость.

Введение

В России среди онкологической заболеваемости у женщин злокачественное новообразование молочной железы занимает первое место и составляет 20,5%. Частота местнораспространённой (МР) формы опухоли по-прежнему остаётся на высоком уровне и составляет 20-25% [1]. Удельный вес больных раком молочной железы (РМЖ) III стадии среди всех впервые выявленных случаев в России составляет 26,1%, IV стадии – 12,4% [2].

Учитывая высокий потенциал опухоли к диссеминации, большое значение в лечении МР рака молочной железы уделяется химиотерапии, которая продлевает и улучшает качество жизни сложной категории больных. Однако, такой метод, как лучевая терапия, тоже не утратил своего значения в лечении МР РМЖ и ещё не исчерпал свои возможности. Известно и научно доказано, что послеоперационная лучевая терапия у больных РМЖ снижает возникновение местных и регионарных рецидивов [3-5]. При этом показатели пятилетней безрецидивной выживаемости составляют $87,5 \pm 4,72\%$ против $70,1 \pm 7,9\%$ – без облучения передней грудной стенки ($p=0,044$) [5]. При назначении лучевой терапии (ЛТ) на область послеоперационного рубца и зоны предполагаемого регионарного метастазирования рекомендовано учитывать клиническую

Великая В.В.* – научн. сотр., к.м.н.; Старцева Ж.А. – зав. отд., д.м.н., проф.; Лисин В.А. – глав. научн. сотр., д.т.н., проф.; Симонов К.А. – научн. сотр., к.м.н.; Попова Н.О. – стар. научн. сотр., к.м.н.; Гольдберг В.Е. – зав. отд., д.м.н., проф. НИИ онкологии Томского НИМЦ.
*Контакты: 6340095, Томск, Кооперативный пер., 5. Тел.: 8 (3822) 28-26-86 (3119); e-mail: viktorina.v.v@inbox.ru.

и морфологическую характеристику опухоли, возраст и другие неблагоприятные факторы прогноза, влекущие за собой развитие рецидива опухоли [6, 7].

На сегодняшний день послеоперационная лучевая терапия проводится на современных аппаратах, которые позволяют осуществлять местный контроль над опухолью и добиваться конформности облучения со снижением лучевой нагрузки на критические органы и ткани. Однако, применяемая фотонная терапия является редкоионизирующим излучением, а рак молочной железы – заболевание с относительной радиорезистентностью. В дальнейшем возникающие рецидивы опухоли, в силу своей радиорезистентности, трудно поддаются лечению. В связи с этим, имеющаяся в нашем арсенале нейтронная терапия (НТ), как плотноионизирующее излучение, более эффективна.

Представлены данные отечественных исследователей по применению сочетанной фотонно-нейтронной терапии (ФНТ) у больных местнораспространённым РМЖ, свидетельствующие о хороших непосредственных и отдалённых результатах. Так, десятилетняя выживаемость без признаков болезни после ФНТ у пациенток с данной формой заболевания составляет 29,5%, после фотонной терапии (ФТ) – 7,4% [8].

В Научно-исследовательском институте онкологии Томского НИМЦ с 1984 г. накоплен огромный опыт по использованию плотноионизирующего излучения в самостоятельном и комплексном лечении пациентов со злокачественными новообразованиями [9-12]. Этот уникальный метод лучевой терапии проводится в ТНИМЦ по настоящее время.

Существует методика предоперационной НТ у больных МР РМЖ, в результате которой отмечено снижение частоты местных рецидивов опухоли до 2% [12]. Вполне удовлетворительные результаты достигнуты также при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии (НФТ) у больных с резистентными формами местнораспространённого рецидива опухоли [13]. Всё вышесказанное позволяет нам применить быстрые нейтроны 6,3 МэВ у больных местнораспространённым РМЖ в качестве адъювантной лучевой терапии для повышения эффективности комплексного лечения.

Необходимо отметить, что быстрые нейтроны, обладая отличительными радиобиологическими особенностями, характеризуются повышенной частотой лучевых повреждений нормальных тканей. Для лечения возникающих лучевых осложнений на коже после НТ и НФТ нами разработаны способы озонотерапии [14], а также широко применяется магнитолазерная терапия [15].

Цель исследования – представить отдалённые результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии на область послеоперационного рубца и мягких тканей передней грудной стенки у больных раком молочной железы T2-4N0-3M0.

Материалы и методы

Под наблюдением в НИИ онкологии (Томск) с 2003 по 2016 гг. находилось 128 больных РМЖ T2-4N0-3M0, в возрасте 38-67 лет. Комплексное лечение включало: курсы химиотерапии в нео- и адъювантном режимах (НХТ и АХТ), антиэстрогенную терапию (по показаниям), радикальную мастэктомию (РМЭ) и лучевую терапию.

Исследуемая группа – 68 больных раком молочной железы T2-4N0-3M0. Период наблюдения – с 2007 по 2016 гг. Перед назначением адъювантной нейтронной терапии у данных больных учитывались: исходная распространённость опухолевого процесса (размер первичной

опухоли, инвазия лимфатических сосудов, прорастание опухоли в дерму, мультицентричный рост опухоли), клинико-морфологическая характеристика опухоли (отёчно-инфильтративная форма, рецепторы стероидных гормонов опухоли (РП, РЭ, HER2, Ki-67), возраст больных и другие факторы.

Как видно из табл. 1, наиболее значимыми критериями отбора пациенток в исследуемую группу были: Т3-4, наличие отечно-инфильтративной формы (ОИФ), мультицентричный рост опухоли, рецепторно-отрицательные опухоли.

Таблица 1

Характеристика пациенток исследуемой группы до начала комплексного лечения (n=68)

Оцениваемый критерий		Значение критерия абс. ч. (%)
III A	T3N1M0	6 (9)
	T3N2M0	10 (15)
III B	T4N0M0	3 (4)
	T4N1M0	14 (21)
	T4N2M0	10 (15)
III C	T2N3M0	4 (6)
	T3N3M0	3 (4)
	T4N3M0	18 (26)
Отёчные формы РМЖ		41 (60)
2 ст. злокачественности		60 (88)
3 ст. злокачественности		8 (12)
Мультицентричный рост		39 (57)
Ангиолимфатическая инвазия		7 (10)
Прорастание в дерму		8 (12)
Рецепторно-отрицательные опухоли:		
РЭ		20 (29)
РП		36 (52)
HER 2 neu		59 (87)

Нейтронная терапия на область передней грудной стенки (зона послеоперационного рубца) осуществлялась на циклотроне У-120. Для облучения использовали 2-3 формирующих устройства размерами 8×6 см и 10×10 см. Разовая очаговая доза – 1,4-1,8 Гр (на глубине 2,0-2,5 см), на кожу – 1,75-2,2 Гр. При проведении 3-4-х сеансов НТ суммарная очаговая доза (СОД) – 16,7-32 изоГр, на кожу – 25,6-50 изоГр.

Обязательно проводился расчёт дозы быстрых нейтронов на лёгкое. При вышеуказанных СОД суммарная фотонэквивалентная доза (ФЭД) в лёгком составила 16,5-27 Гр при толерантной дозе 30-40 Гр для одного лёгкого.

Химиотерапия в нео- и адьювантном режимах (6-8 курсов) у 58 (85%) больных проведена по схемам: CAF/FAC (n=32), CMF (n=4), доксорубин 50 мг/м² + таксотер 75 мг/м² (n=12), доксорубин 50 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² (n=8) и платиносодержащие схемы (n=2). У 10 (15%) из 68 больных раком молочной железы химиотерапия не проводилась из-за сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Антиэстрогенная терапия с использованием тамоксифена либо ингибиторами ароматазы – по показаниям.

Контрольная группа – 60 пациенток – РМЖ Т3-4N0-3M0.

Стадия II B (T3N0M0) отмечалась у 4 больных РМЖ. При этом диагностирована большая опухоль в маленькой молочной железе, поэтому этим пациенткам выставлен местнораспростра-

нённый РМЖ. Стадия III A (T3N1-2M0) – у 24 больных РМЖ, III B (T4N0-1M0) – у 27 пациенток, III C (T3-4N3M0) – у 9 больных, вторично отечно-инфильтративная форма (ВОИФ) – у 22 больных РМЖ. В период с 2003 по 2009 гг. больным данной группы проводили адъювантную ЭТ на малогабаритном бетатроне с энергией 7 МэВ, разовая очаговая доза (РОД) – 3,0 Гр, СОД – 38-44 изоГр. На тот момент электронная терапия (ЭТ) в НИИ онкологии являлась стандартом лечения больных из-за особенностей распределения поглощённой дозы, заключающихся в равномерном гомогенном облучении патологического очага с резким спадом дозы в нормальных тканях.

Химиотерапия в нео- и адъювантном режиме (6-8 курсов) по схемам: CAF/FAC (n=39), CMF (n=21).

Кроме того, у пациенток обеих групп фотонному облучению в СОД 40-44 Гр подвергались зоны предполагаемого регионарного метастазирования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Майера. Сравнение данных в различных группах проводилось с использованием теста Log-rank.

Результаты и обсуждение

Все пациентки удовлетворительно переносили сеансы НТ. На полях облучения быстрыми нейтронами постлучевые эритемы кожи (I ст.) выявлены у 8 (12%) из 68 больных РМЖ, влажный эпидермит (III ст.) – у 2 (3%) пациенток.

У 16 (24%) из 68 больных проводили спирографическое исследование функции внешнего дыхания (ФВД) до начала и после окончания НТ. В 69% случаев (n=11) из 16 больных до нейтронной терапии показатели ФВД в норме, у 31% (n=5) пациенток имелась сопутствующая лёгочная патология.

После проведения нейтронной терапии на область передней грудной стенки у 4 (25%) из 16 больных РМЖ отмечены лёгкие нарушения вентиляции по обструктивному типу (I ст.). При контрольном осмотре через 3-6 месяцев показатели функции внешнего дыхания у данных пациенток нормализовались без развития лучевого пневмофиброза. Однако у двух из 5-ти больных РМЖ с сопутствующей лёгочной патологией через 3-6 месяцев после НТ на область передней грудной стенки рентгенологически были диагностированы локальные пневмофиброзы I-II ст. Но при этом качество жизни больных не страдало. Всем была назначена противовоспалительная терапия с положительным эффектом.

В контрольной группе после проведения ЭТ лучевые реакции кожи были умеренными и отмечались лишь у 6 (10%) из 60 больных РМЖ. Лучевые пневмофиброзы у пациенток данной группы не диагностировались.

Прогрессирование в виде местного рецидивирования заболевания при использовании плотноионизирующего излучения на область послеоперационного рубца отмечено только в 3% случаев (n=2) из 68 больных, после ЭТ – у 15% (n=9) из 60 пациенток. Полученные данные нашли отражение и на показателях выживаемости. Так, восьмилетняя безрецидивная выживаемость в группе с адъювантной НТ составила $94,3 \pm 4,2\%$, в группе с адъювантной ЭТ – $81,4 \pm 5,9\%$ ($p=0,055$) (рис. 1).

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ в исследуемой (нейтронная терапия) и контрольной (электронная терапия) группах.

Летальные исходы от основного заболевания в исследуемой группе наблюдались в 9 случаях (13%) из 68 больных, в 15 (25%) из 60 пациенток контрольной группы. Восьмилетняя общая выживаемость после НТ составила $76,6 \pm 7,6\%$, после ЭТ – $47,6 \pm 9,1\%$ ($p=0,426$) (рис. 2). Безметастатическая выживаемость за восьмилетний период наблюдения в исследуемой группе – $51,3 \pm 8,6\%$, в контрольной группе – $46,7 \pm 8,3\%$ ($p=0,545$).

Рис. 2. Восьмилетняя общая выживаемость больных РМЖ.

Заключение

Таким образом, использование нейтронной терапии после радикальной мастэктомии у больных раком молочной железы T2-4N0-3M0 является уникальным, обоснованным, безопасным и эффективным методом лечения, о чём свидетельствуют его непосредственные и отдалённые результаты.

Литература

1. **Демидов С.М., Петкау В.В., Лан С.А.** Результаты лечения больных местнораспространённым раком молочной железы //Уральский медицинский журнал. 2008. № 11 (51). С. 98-102.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
3. **Overgaard M., Kvistgaard M.E., Thomsen M.S.** Postoperative radiotherapy treatment of early breast cancer //Ugeskr. Laeger. 2007. V. 169, N 36. P. 2993-2996.
4. **Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В.** Адъювантное химиолучевое лечение рака молочной железы //Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 1. С. 9-15.
5. **Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М.** Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы //Радиация и риск. 2014. Т. 23, № 2. С. 102-111.
6. **Харченко В.П., Хмелевский Е.В., Чхиквадзе В.Д., Боженко В.К., Паньшин Г.А., Колесников Р.В.** Особенности развития и факторы риска постмастэктомических местно-регионарных рецидивов рака молочной железы //Вопросы онкологии. 2009. Т.55, № 4. С. 436-442.
7. **Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М.** Выбор оптимального объёма облучения у больных раком молочной железы с учётом значимых факторов прогноза //Вопросы онкологии. 2015. № 5. С. 778-781.
8. **Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Аминов Г.Г., Рагулин Ю.А., Сысоев А.С.** Сочетанная (фотонно-нейтронная) терапия в комплексном лечении местнораспространённого рака молочной железы //Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 4. С. 490-493.
9. **Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choynzonov E.L., Lisin V.A., Novikov V.A.** Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer //AIP Conf. Proc. 2016. V. 1760, N 1. P. 020021.
10. **Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р.** Клиническое течение рака щитовидной железы после комбинированного лечения с применением быстрых нейтронов у больных с высоким риском рецидива //Вестник оториноларингологии. 2012. № 5. С. 91-92.
11. **Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Startseva Zh.A.** 6,3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer //AIP Conf. Proc. 2016. V. 1760, N 1. P. 020069.
12. **Старцева Ж.А.** Отдалённые результаты комплексного лечения больных местнораспространённым раком молочной железы с использованием быстрых нейтронов 6,3 МэВ //Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 3-2. С. 223-226.
13. **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.
14. **Великая В.В., Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Симонов К.А., Алейник А.Н., Лисин В.А.** Озонотерапия лучевых реакций и повреждений кожи после нейтронной терапии у больных злокачественными новообразованиями //Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, № 4. С. 571-574.
15. **Kucheroва T.Ya., Velikaya V.V., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Choinzonov E.L., Tuzikov S.A., Vusik M.V., Doroshenko A.V.** Physical therapy methods in the treatment and rehabilitation of cancer patients //AIP Conf. Proc. 2016. V. 1760, N 1. P. 020038.

Late effects of combined modality treatment with adjuvant neutron therapy for locally advanced breast cancer

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

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Cancer Research Institute, Tomsk

Late effects of combined-modality treatment with adjuvant neutron therapy for reducing risk of local and regional recurrences in patients with locally advanced breast cancer are considered in the article. Treatment of breast cancer with photon beam therapy that uses low linear energy transfer (low LET) radiation can cause development of recalcitrant radioresistant recurrences. In such a case the use of neutrons, the type of high LET radiation, are more effective for treatment of some radioresistant tumors due to radiobiological properties of neutrons. Multimodal treatment ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$) that combined neo-adjuvant and adjuvant chemotherapies, radical mastectomy and postoperative external beam radiation therapy (EBRT) was delivered to 128 breast cancer patients. Patients under study ($n=68$) received adjuvant neutron therapy and those in the control group ($n=60$) received electron therapy. Late effects of the combined modality treatment were estimated by 8-year disease-free and overall survivals in the two groups of patients. Disease-free survival was significantly higher in patients received adjuvant neutron therapy delivered to the anterior chest wall as compared with the survival in the group received electron therapy: $94.3\pm 4.2\%$ and $81.4\pm 5.9\%$, ($p=0.055$) respectively. The overall survival was reliably higher in the study group – $76.6\pm 7.6\%$, as compared with the survival in the control group – $47.6\pm 9.1\%$, ($p=0.426$). Neutron therapy was well tolerated, and I-II grade local radiation-induced skin reactions were the most common. The presented results allow making conclusion that adjuvant neutron therapy following radical mastectomy is evidence-based, effective and safe treatment for locally advanced breast cancer $T_{2-4}N_{0-3}M_0$. Delivery of the systemic chemotherapy to the patients prolongs their overall survival and improve quality of life.

Key words: locally advanced breast cancer, multimodal treatment, radical mastectomy, prognostic factors, radiation therapy, neutron therapy, local recurrence, radiation-induced reactions, pulmonary fibrosis, survival.

References

1. Demidov S.M., Petkau V.V., Lan S.A. Results of treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal – Ural Medical Journal*, 2008, no. 11 (51), pp. 98-102. (In Russian).
2. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2017. 250 p. (In Russian).
3. Overgaard M., Kvistgaard M.E., Thomsen M.S. Postoperative radiotherapy treatment of early breast cancer. *Ugeskr. Laeger.*, 2007, vol. 169, no. 36, pp. 2993-2996.
4. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Adjuvant chemoradiotherapy for breast cancer. *Prakticheskaya oncologiya – Practical Oncology*, 2008, vol. 9, no. 1, pp. 9-15. (In Russian).
5. Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M. Differentiated approach to the use of adjuvant radiation therapy for patients with operable breast cancer. *Radiatsiya i Risk – Radiation and Risk*, 2014, vol. 23, no. 2, pp. 102-111. (In Russian).
6. Kharchenko V.R., Khmelevsky Ye.V., Chkhikvadze V.D., Bozhenko V.K., Panshin G.A. Features and causative factors of post-mastectomy risk of locally-advanced breast cancer relapse. *Voprosy oncologii – The Oncology Issues*, 2009, vol. 55, no. 4, pp. 436-442. (In Russian).
7. Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M. Selection of the optimal volume of irradiation in breast cancer patients in accordance with significant predictors. *Voprosy oncologii – The Oncology Issues*, 2015, no. 5, pp. 778-781. (In Russian).

Velikaya V.V.* – Researcher, C. Sc., Med.; Startseva Zh.A. – Head of Dep., D. Sc., Med., Prof.; Lisin V.A. – Main. Res., D. Sc., Med., Prof.; Simonov K.A. – Researcher, C. Sc., Med.; Goldberg V.E. – Head of Dep., D. Sc., Med., Prof. Cancer Research Institute TNRM of RAS.

*Contacts: 5 Kooperativnyi per., Tomsk, Russia, 634009. Tel.: 8 (3822) 28-26-86 (3119); e-mail: viktorina.v.v@inbox.ru.

8. **Mardynsky Yu.S., Gulidov L.A., Aminov G.G., Ragulin Yu.A., Sysoev A.S.** Mixed (photon-neutron) therapy in complex treatment for locally advanced breast cancer. *Voprossy onkologii – The Oncology Issues*, 2014, vol. 60, no. 4, pp. 490-493. (In Russian).
9. **Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choynzonov E.L., Lisin V.A., Novikov V.A.** Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer. *AIP Conf. Proc.*, 2016, vol. 1760, no. 1, p. 020021.
10. **Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choynzonov E.L., Mukhamedov M.R.** The clinical course of thyroid cancer following its combined treatment with the use of fast-neutron therapy in the patients at the high risk of relapses. *Vestnik otorinolaringologii – Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2012, no. 5, pp. 91-92. (In Russian).
11. **Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Startseva Zh.A.** 6,3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer. *AIP Conf. Proc.*, 2016, vol. 1760, no. 1, p. 020069.
12. **Startseva Zh.A.** Long-term results of complex treatment of patients with locally advanced breast cancer with the use of fast neutrons of 6.3 MeV. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i obshchestvennykh nauk – Actual Problems of Humanities and Natural Sciences*, 2015, no. 3-2, pp. 223-226. (In Russian).
13. **Velikaya V.V., Musabaeva 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 – The Oncology Issues*, 2015, vol. 61, no. 4, pp. 583-585. (In Russian).
14. **Velikaya V.V., Gribova O.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Simonov K.A., Aleinik A.N., Lisin V.A.** Ozone therapy for radiation reactions and skin lesions after neutron therapy in patients with malignant tumors. *Voprosy onkologii – The Oncology Issues*, 2015, vol. 61, no. 4, pp. 571-574. (In Russian).
15. **Kucheroва T.Ya., Velikaya V.V., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Choinzonov E.L., Tuzikov S.A., Vusik M.V., Doroshenko A.V.** Physical therapy methods in the treatment and rehabilitation of cancer patients. *AIP Conf. Proc.*, 2016, vol. 1760, no. 1, p. 020038.