

© О.В. Грибова¹, Ж.А. Старцева¹, В.В. Великая¹, Е.С. Сухих^{1,2},
В.А. Новиков¹, Е.Л. Чойнзонов¹, Е.А. Селихова², А.И. Рябова¹

Опыт применения дистанционной терапии быстрыми нейтронами в городе Томске

¹Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© Olga V. Gribova¹, Zhanna A. Startseva¹, Victoria V. Velikaya¹, Evgeniia S. Sukhikh^{1,2},
Valery A. Novikov¹, Evgeny L. Choyazonov¹, Ekaterina A. Selikhova², Anastasiya I. Ryabova¹

Fast Neutrons Therapy Experience in Tomsk

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Радиобиологические особенности нейтронного излучения позволяют внести весомый вклад в лечение злокачественных новообразований, резистентных к стандартным видам лучевой терапии. Актуальной задачей клинических исследований остается изучение отдаленных и непосредственных результатов лечения больных, анализ осложнений, а также определение показаний к применению данного вида лучевой терапии.

Цель. Провести оценку безопасности, частоты осложнений и эффективности лучевой терапии с использованием дистанционной терапии быстрыми нейтронами (ДТБН) циклотрона У-120 для лечения радиорезистентных злокачественных опухолей различных локализаций, сопоставляя ее с традиционными методами лучевой терапии.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 130 больных раком слюнных желез, 125 больных с локальными рецидивами рака молочной железы (РМЖ). Пациенты из групп исследования получали ДТБН на циклотроне У-120. Больным из подгрупп сравнения/контроля проводилась терапия «редкоионизирующими» видами излучения (электронная, дистанционная гамма-терапия).

Результаты. В группе больных раком слюнных желез выявлено значимое повышение показателей локального контроля опухоли при использовании ДТБН с улучшением отдаленных результатов лечения. Так, общая выживаемость (ОВ) в подгруппе больных, которым в послеоперационном периоде была проведена ДТБН, составила 73 % в сравнении с 43 % в подгруппе контроля. В группе больных с местными рецидивами РМЖ, которым был проведен курс ДТБН, частота полных регрессий составила 91,8 против 51,3 % среди больных, которым проводилась лучевая терапия традиционными методами, а показатели десятилетней выживаемости без повторных рецидивов в подгруппе пациентов, получивших курс ДТБН, составили 77 % в сравнении с 44 % в подгруппе сравнения.

Заключение. Данные настоящего исследования показали безопасность и эффективность применения ДТБН у больных со злокачественными новообразованиями отдельных локализаций.

Introduction. The unique radiobiological properties of neutron radiation offer significant therapeutic advantages for treating malignancies resistant to conventional radiotherapy. Current clinical research focuses on evaluating both immediate and long-term treatment outcomes, analyzing complication profiles, and establishing evidence-based indications for this modality.

Aim. To evaluate the safety, complication rate, and clinical efficacy of fast neutron radiotherapy (FNRT) using the U-120 cyclotron for radioresistant tumors across various sites, with comparative analysis against conventional photon-based radiotherapy.

Materials and Methods. This study included 130 salivary gland carcinoma patients and 125 locally recurrent breast cancer patients. The intervention group received FNRT using the U-120 cyclotron, while control subgroups received conventional radiotherapy (electronic, remote gamma therapy).

Results. Salivary gland cancer patients demonstrated significantly improved local control and long-term outcomes with FNRT. The postoperative FNRT subgroup achieved 73 % overall survival (OS) versus 43 % in controls ($p < 0.01$). Among breast cancer recurrence patients, FNRT yielded 91.8 % complete response rates versus 51.3 % with conventional radiotherapy, with 10-year recurrence-free survival of 77 versus 44 % in controls ($p < 0.001$).

Conclusion. FNRT demonstrates favorable safety and efficacy profiles for selected radioresistant malignancies.

Ключевые слова: дистанционная нейтронная терапия; рак слюнных желез; комбинированное лечение; лучевая терапия; быстрые нейтроны; рак молочной железы; локальный рецидив

Для цитирования: Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Сухих Е.С., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Селихова Е.А., Рябова А.И. Опыт применения дистанционной терапии быстрыми нейтронами в городе Томске. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2372

Keywords: fast neutron therapy; salivary gland cancer; combined treatment; radiation therapy; fast neutrons; breast cancer; local recurrence

For Citation: Olga V. Gribova, Zhanna A. Startseva, Victoria V. Velikaya, Evgenia S. Sukhikh, Valery A. Novikov, Evgeny L. Choyznzonov, Ekaterina A. Selikhova, Anastasiya I. Ryabova. Fast neutrons therapy experience in Tomsk. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2372>

✉ Контакты: Грибова Ольга Вячеславовна, gribova79@mail.ru

Введение

Лучевая терапия — один из трех основных методов в онкологии. И хотя в настоящее время наиболее часто применяется фотонное излучение линейных ускорителей, существует веское физическое и биологическое обоснование использования корпускулярной терапии, к которым относится нейтронная терапия.

Первый опыт применения быстрых нейтронов в лечении пациентов привел к выводам, что данный вид лучевой терапии оказывает более ярко выраженное воздействие, приводящее в т. ч. к значительным поздним пострadiационным повреждениям здоровых тканей [1, 2].

В последующих исследованиях было выявлено, что распределение поглощенной дозы по глубине в тканезквивалентной среде от пучков быстрых нейтронов практически не отличается от поведения фотонных пучков. Однако наблюдается более высокое значение показателя по относительной биологической эффективности (ОБЭ), который увеличивается при уменьшении поглощенной дозы за фракцию и снижается при повышении энергии излучения, а также широко варьирует для различных тканей организма. Это является результатом высокой линейной передачи энергии (ЛПЭ), которая находится в диапазоне около 200 кэВ/мкм для нейтронных пучков 2 МэВ, что примерно в 200 раз выше, чем у обычных фотонных пучков [3]. ОБЭ для нейтронного пучка 2 МэВ находится между 2 и 7 [4]. Это означает, что 1 Гр, доставленный с помощью дистанционной терапии быстрыми нейтронами, должен быть таким же эффективным в уничтожении раковых клеток, как 2–7 Гр фотонной терапии.

Как указывалось выше, ОБЭ варьирует и зависит от типа тканей организма, из которых происходит опухоль, и от степени ее злокачественности [5]. Особенно это касается опухолей мозга и поздно реагирующих тканей, для которых ОБЭ оценивается в верхней части диапазона [6].

Среди радиобиологических преимуществ плотнoионизирующего нейтронного излучения также выявлена низкая зависимость радиочув-

ствительности от степени насыщения клеток кислородом и от стадий клеточного цикла [7].

По данным многочисленных клинических исследований, было установлено улучшение локального контроля при использовании дистанционной терапии быстрыми нейтронами по сравнению с фотонной терапией при опухолях слюнных желез, околоносовых пазух, неэпидермоидных и рецидивных опухолях головы и шеи, мягкотканых саркомах, раке предстательной железы, мезотелиоме плевры и меланоме [8–17].

Немалый вклад в изучение эффективности плотнoионизирующего излучения внесли российские ученые. С 1985 г. нейтронная терапия (НТ) реактора стала применяться в Медицинском радиологическом научном центре РАМН в г. Обнинске. А с 1999 г. клинические испытания начали специалисты Челябинского областного онкологического диспансера. В вышеперечисленных учреждениях была проведена оценка эффективности ДТБН у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций [18–21].

Нейтронная терапия за пределами России осуществляется в медицинском центре Сиэттла, но, как сообщается, количество пациентов с каждым годом снижается из-за экономических причин, а также конкуренции других, высокотехнологичных, видов лучевой терапии [22].

В г. Томске при участии НИИ онкологии и Томского политехнического института экспериментальное и клиническое изучение эффективности ДТБН на базе циклотрона У-120 начато в 1983 г. и продолжается в настоящее время. За последний год была проведена модернизация программного обеспечения планирующей системы SNDP (Safe Neutron Dosimetric Planner) по расчетам распределений поглощенной дозы в пациенте (1986 г., В.А. Лисин), при которой стало возможным определять не только значения поглощенных доз на базе DICOM рентгеновских изображений с визуализацией анатомических данных, включая объемы облучения и здоровых тканей, но и проводить расчеты изоэффективной дозы относительно фотонного облучения с учетом линейно-квадратичной модели, значения ОБЭ, определять поглощенную дозу нейтронов

с применением методики измерения двумя ионизационными камерами, обладающими разной чувствительностью к нейтронному излучению, т. е. процедуры клинической дозиметрии быстрых нейтронов [23]. Целью данной статьи является описание опыта, накопленного в г. Томске за последние десятилетия клинического применения ДТБН.

Материалы и методы

Нейтронная терапия проводилась на базе медико-биологического комплекса циклотрона У-120 НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. Во время сеанса пациент находится в процедурной комнате, куда выведен горизонтальный коллиматор, размещенный в стальной трубе с наружным диаметром 426 мм. Из отдельных цилиндрических блоков набрана защита из полиэтилена. Такая конструкция защиты позволила изменять общую длину коллиматора и составляющих его частей из железа и полиэтилена, что было необходимо для выбора оптимального варианта защиты. Размер входного отверстия коллиматора — $4 \times 4 \text{ см}^2$. Выходное отверстие сформировано из сменных полиэтиленовых блоков. Вставки из полиэтилена в коллиматоре дают возможность получать прямоугольные поля размерами от 6×6 до $15 \times 15 \text{ см}^2$.

В плане топометрической подготовки всем больным проводили спиральную компьютерную томографию, далее осуществлялось оконтуривание объема опухоли и здоровой ткани органов на планирующей системе XiO, после чего медицинскими физиками проводился расчет изодозного распределения и показателей запланированного курса ДТБН в системе SINDR.

В исследование было включено 130 больных раком слюнных желез, 125 больных с локальными рецидивами РМЖ, которые проходили лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2007 по 2022 г.

Злокачественные опухоли слюнных желез. В основу анализа положены результаты лечения 130 больных раком слюнных желез, которым первым этапом проводилась операция в объеме стандартной паротидэктомии или удаления пораженной слюнной железы, при необходимости дополнявшаяся лимфаденэктомией.

Пациенты были разделены на две подгруппы соответственно видам лучевой терапии, сопоставимые по основным клинимо-морфологическим характеристикам. Больным подгруппы исследования ($n = 90$) в послеоперационном периоде через 14–21 день после операции начиналась нейтронно-фотонная терапия (НФТ). Разовая доза (РД) быстрых нейтронов со-

ставляла 1,6–2,4 Гр, суммарная доза (СД) — 6,4–7,2 Гр, что по изоэффекту составляло 28–38 Гр в пересчете на стандартный курс лучевой терапии. Нейтронная терапия дополнялась стандартной гамма-терапией до курсовой очаговой дозы 50–60 Гр. Таким образом, вклад ДТБН в общую курсовую дозу составлял не менее 50 %.

Больным подгруппы контроля в послеоперационном периоде проводился курс стандартной дистанционной гамма-терапии до СД 50–60 Гр.

Локальные рецидивы рака молочной железы. Были проанализированы результаты лечения 125 пациенток с местными рецидивами РМЖ. Средний срок наблюдения составил $10 \pm 2,7$ лет. Так, в подгруппу исследования было включено 86 больных, которым в качестве локального метода воздействия проводилась НТ или НФТ.

Следует отметить тот факт, что у 90,7 % больных данной подгруппы в анамнезе был курс фотонной лучевой терапии в плане комплексного лечения первичной опухоли, а у 19 пациенток рецидив опухоли был повторным после проведенного ранее курса лучевой терапии электронами.

РД быстрых нейтронов составила 1,6–1,8 Гр, общее количество сеансов — от трех до пяти. Нейтронная терапия суммарной дозой 30–40 Гр по изоэффекту в чистом виде была проведена 28 больным. У 58 человек НТ дополнялась дистанционной лучевой терапией на ускорителе электронов до суммарной курсовой дозы 55–60 Гр по изоэффекту.

В подгруппу сравнения вошли пациенты, получившие в качестве метода лучевого воздействия курс лучевой терапии электронами на область локального рецидива РМЖ ($n = 39$). В анамнезе у 36 из 39 больных был курс стандартной лучевой терапии в рамках лечения первичной опухоли молочной железы. Терапия электронами (ЭТ) на область местного рецидива РМЖ проводилась на малогабаритном бетатроне энергией 7 МэВ, РД 3,0 Гр до СД 48 Гр (60 изогр).

Обе подгруппы были сопоставимы по основным клинимо-морфологическим характеристикам. Непосредственный эффект лечения в обеих группах оценивался через 4–6 нед. после проведенной лучевой терапии. Регистрация осложнений у всех пациентов происходила по мере их возникновения в процессе лечения, сразу после окончания курса лучевой терапии, а также спустя 3, 6 и 12 мес. после завершения лучевой терапии.

Оценка ранних лучевых реакций (острая токсичность) и поздних лучевых повреждений (поздняя токсичность) осуществлялась по шкале EORTC/RTOG.

Результаты

Злокачественные опухоли слюнных желез. Были прослежены отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с применением ДТБН.

За весь период наблюдения рецидивы зарегистрированы у 19 больных подгруппы исследования, что составило 21,1 %, и у 18 больных контрольной подгруппы — 45 %. Общая выживаемость больных в подгруппе исследования составила $73,8 \pm 9,5$ %, контроля — $43,2 \pm 9,4$ % (рис. 1). Показатели безрецидивной выживаемости в основной подгруппе были $65,6 \pm 7,5$ %, в контрольной — $34,8 \pm 9,1$ % (рис. 2). Разница в показателях выживаемости больных между сравниваемыми подгруппами статистически значима ($p < 0,05$).

Осложнения. Из проявлений острой токсичности у больных, независимо от вида лучевой терапии, наиболее часто наблюдались лучевые

дерматиты, более свойственные пациентам, которым проводился курс ДТБН. Это обусловлено особенностями изодозной нагрузки, максимум которой приходится на поверхностные слои кожных покровов. При этом необходимо отметить, что у большей части пациентов подгруппы исследования (60 %) отмечались явления дерматита первой степени. Вторая степень кожной токсичности наблюдалась у 5,6 % больных данной подгруппы, а у 34,4 % проявления кожной токсичности отсутствовали.

В подгруппе больных, которым проводился курс фотонной лучевой терапии, явления кожной токсичности наблюдались у 30 % больных, чаще всего, в 25 % случаев, это был дерматит первой степени.

При статистическом анализе данных о поздней кожной токсичности значимой разницы между подгруппами отмечено не было. В подгруппе больных, которым был проведен курс НФТ, проявления поздней токсичности в виде

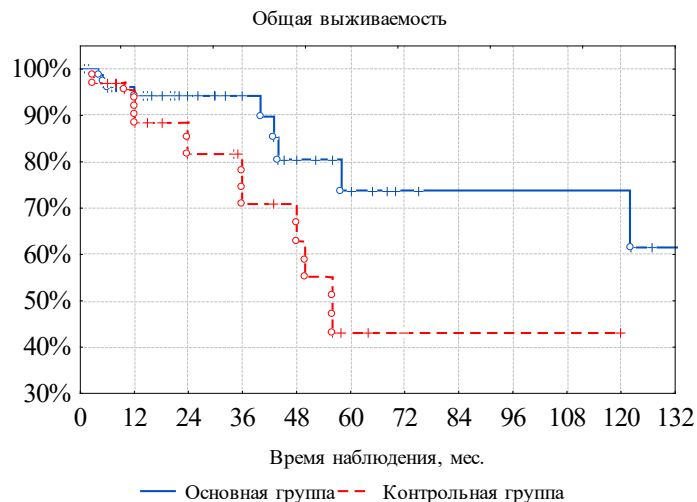


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения
Fig. 1. Overall survival of salivary gland carcinoma patients following combined-modality therapy

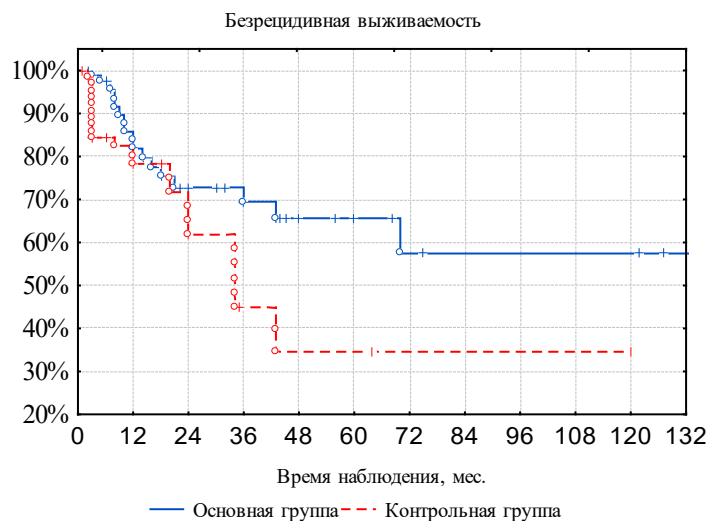


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения
Fig. 2. Recurrence-free survival of salivary gland carcinoma patients following combined-modality therapy

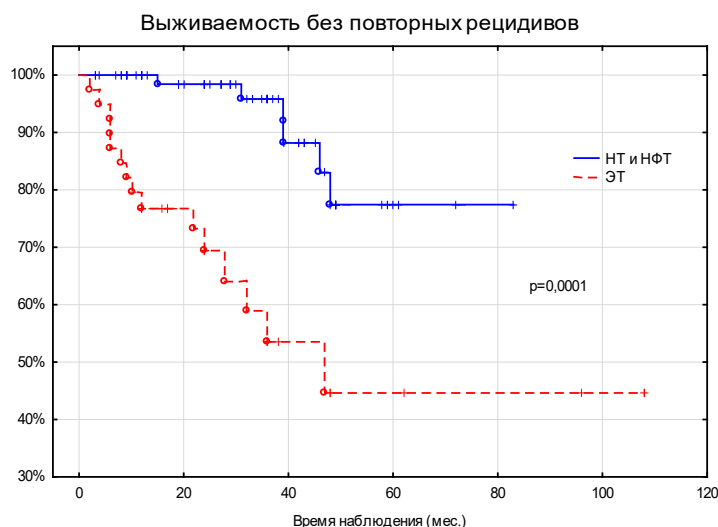


Рис. 3. Выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ в основной группе и группе сравнения
Fig. 3. Recurrence-free survival in breast cancer patients: intervention vs. comparison group

гиперпигментации и незначительной атрофии кожи, встречались в 34,4 % случаев. Более выраженные осложнения с очаговой атрофией и телеангиоэктазиями наблюдались у 7,8 % больных. В подгруппе пациентов после стандартной фотонной терапии поздняя кожная токсичность первой степени выявлена у 20 % пациентов.

Необходимо отметить, что кожная токсичность третьей и более степени не наблюдалась ни у одного пациента, включенного в исследование, а степень проявления дерматита напрямую зависела от площади полей облучения.

В целом переносимость ДТБН оценивалась как удовлетворительная. Своевременное купирование острых лучевых реакций как стандартными, так и разработанными в НИИ онкологии методами, предупреждали дальнейшее развитие осложнений и, как правило, не требовали длительных перерывов в лечении.

Локальные рецидивы рака молочной железы. В данной группе больных были оценены как отдаленные, так и непосредственные результаты лечения.

В результате применения ДТБН полной регрессии удалось достичь у 91,8 % больных, что значительно выше в сравнении с пациентами, которым проводилась терапия электронным пучком — 51,3 %. При этом в подгруппе исследования лишь в 7 % случаев был диагностирован краевой рецидив, в то время как в подгруппе сравнения повторные рецидивы имели место в области полей облучения у 15 из 39 больных, что составило 38,4 %.

Длительный период наблюдения за данной категорией пациентов позволил оценить десятилетние показатели выживаемости без признаков повторного рецидива. Так, в подгруппе исследования данный параметр составил $77,4 \pm 8,7$ %, в подгруппе сравнения — $44,7 \pm 8,8$ % (рис. 3).

Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Осложнения. Частота и выраженность острой кожной токсичности у больных после ДТБН также напрямую зависела от площади полей облучения. Так, острые лучевые дерматиты наблюдались при превышении порога в 200 см² и наблюдались у 24 больных, что составило 27,9 %. При этом наиболее часто осложнения ограничивались умеренной гиперемией, что соответствует первой степени.

Среди больных, которым проводилась терапия электронами, острая кожная токсичность наблюдалась в 12,8 % случаев.

Проявления поздней кожной токсичности в подгруппе исследования распределялись следующим образом: у семи больных (8,1 %) диагностированы осложнения второй степени, у трех больных (3,5 %) — третьей степени, еще у трех выявлены лучевые язвы.

Таким образом, нами отмечено значимое увеличение показателей отдаленной выживаемости при использовании ДТБН. Острая кожная токсичность значимо не различалась между группами. Осложнения, наблюдаемые в процессе лечения, зачастую имели обратимый характер и не влияли на план лечения. Возникновение поздних лучевых повреждений третьей и более степеней было связано с большой площадью облучения, а также наличия в анамнезе курса лучевой терапии по поводу первичного РМЖ.

Обсуждение

В последние годы отмечается повышение интереса к андронной терапии в связи с ростом числа центров по всему миру, а это значит, что даже небольшие по объему клинические исследова-

дования, посвященные эффективности НТ, могут помочь разработать биологически обоснованные алгоритмы планирования лечения.

Для повышения качественной оценки эффективности терапии быстрыми нейтронами, т. е. с точки зрения ожидаемой биологической эффективности, следует вводить такие радиобиологические критерии, как вероятность контроля над ростом опухоли (Tumor Control Probability — TCP) и вероятность пострадиационных осложнений здоровых тканей (Normal Tissue Complication Probability — NTCP), позволяющие количественно оценить исход радиационного лечения, и на этой основе выбрать оптимальную схему облучения пациента, т. е. проводить персонализированный подход к планированию лечения через клинически значимые показатели контроля над ростом опухоли и биологических свойств тканей [24–27].

Заключение

Востребованность данного направления лучевой терапии радиорезистентных опухолей определяет дальнейшую необходимость продолжения клинических, а также расширения спектра радиобиологических и физико-математических исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Грибова О.В. — сбор и первичная обработка материала, разработка концепции научной работы, проведение сеансов лучевой терапии, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи;

Старцева Ж.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, проведение сеансов лучевой терапии, написание черновика рукописи, разработка концепции научной работы, анализ научной работы, утверждение публикуемой версии статьи;

Великая В.В. — сбор и первичная обработка материала, проведение сеансов лучевой терапии, разработка концеп-

ции научной работы, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи;

Сухих Е.С. — осуществление дозиметрического планирования сеансов лучевой терапии, разработка концепции научной работы, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи;

Новиков В.А. — разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи;

Чойнзонов Е.Л. — разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Селихова Е.А. — осуществление дозиметрического планирования сеансов лучевой терапии, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи;

Рябова А.И. — разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contributions

Gribova O.V.: Data collection and processing, study conception and design, radiotherapy administration, statistical analysis, data interpretation, manuscript drafting, final approval.; Startseva Zh.A.: Data collection, analysis, and interpretation, radiotherapy administration, study conception and design, manuscript drafting, final approval.

Velikaya V.V.: Data collection and processing, radiotherapy administration, study conception and design, statistical analysis, data interpretation, manuscript drafting, final approval.

Sukhikh E.S.: Radiotherapy dosimetric planning, study conception and design, data interpretation, manuscript drafting, final approval.

Novikov V.A.: Study conception and design, critical revision for intellectual content, final approval.

Choyazonov E.L.: Study conception and design, critical revision for intellectual content, final approval.

Selikhova E.A.: Radiotherapy dosimetric planning, study conception and design, data interpretation, manuscript drafting, final approval.

Ryabova A.I.: Study conception and design, critical revision for intellectual content, illustrative material preparation, final approval.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rockhill J.K., Laramore G.E. Neutron radiotherapy. In: Gunderson L.L., Tepper J.E., eds. Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone. 2011; 1660.
2. Brennan J.T., Phillips T.L. Evaluation of past experience with fast neutron teletherapy and its implications for future applications. *Eur J Cancer*. 1971; 7(2): 219-25.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2964\(71\)90020-x](https://doi.org/10.1016/0014-2964(71)90020-x).
3. Goodhead D.T. Mechanisms for the biological effectiveness of high-LET radiations. *J Radiat Res*. 1999; 40(Suppl): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1269/jrr.40.s1>.
4. Schmid E., Schlegel D., Guldbakke S., et al. RBE of nearly monoenergetic neutrons at energies of 36 keV-14.6 MeV for induction of dicentric in human lymphocytes. *Radiat Environ Biophys*. 2003; 42(2): 87-94.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-003-0200-0>.

5. Broerse J.J., Battermann J.J. Fast neutron radiotherapy: for equal or for better? *Med Phys.* 1981; 8(6): 751-60.-DOI: <https://doi.org/10.1118/1.594851>.
6. Battermann J.J. Fast neutron therapy for advanced brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980; 6(3): 333-5.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90142-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90142-X).
7. Vaupel P., Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist.* 2004; 9(Suppl 5): 4-9.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90005-4>.
8. Goodhead D.T. Neutrons are forever! Historical perspectives. *Int J Radiat Biol.* 2019; 95(7): 957-984.-DOI: <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1569782>.
9. Theron T., Slabbert J., Serafin A., Böhm L. The merits of cell kinetic parameters for the assessment of intrinsic cellular radiosensitivity to photon and high linear energy transfer neutron irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(2): 423-8.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00533-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00533-0).
10. Laramore G.E., Krall J.M., Griffin T.W., et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. radiation therapy oncology group. Medical research council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27(2): 235-40.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90233-L](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90233-L).
11. Bittner N., Koh W.J., Laramore G.E., et al. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the trachea with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(2): 410-4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.016>.
12. Lindsley K.L., Cho P., Stelzer K.J., et al. Fast neutrons in prostatic adenocarcinomas: worldwide clinical experience. *Recent Results Cancer Res.* 1998; 150: 125-36.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-78774-4_7.
13. Patel S.A., Kusano A.S., Truong A., et al. Fast neutron radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38(1): 47-50.-DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3182880b7a>.
14. Bremer M., Neuhofer C., Auberger T., et al. Palliative radiotherapy of malignant melanoma with reactor fission neutron therapy (RENT): a prospective study. *Radiat Oncol Investig.* 1999; 7(2): 118-24.-DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6823\(1999\)7:2<118::AID-ROI8>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6823(1999)7:2<118::AID-ROI8>3.0.CO;2-6).
15. Liao J.J., Parvathaneni U., Laramore G.E., et al. Fast neutron radiotherapy for primary mucosal melanomas of the head and neck. *Head Neck.* 2014; 36(8): 1162-7.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23428>.
16. Stannard C., Vernimmen F., Carrara H., et al. Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiation Oncol.* 2013; 109(2): 262-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.013>.
17. Timoshchuk M.A., Dekker P., Hippe D.S., et al. The efficacy of neutron radiation therapy in treating salivary gland malignancies. *Oral Oncol.* 2019; 88: 51-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.006>.
18. Мардынский Ю.С., Сысоев А.С., Гулидов И.А. Технологические проблемы использования исследовательских реакторов на быстрых нейтронах для лучевой терапии больных злокачественными опухолями. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 1997; 4: 26-29. [Mardynsky Yu.S., Sysoev A.S., Gulidov I.A. Technological problems of using of fast neutron research reactors for radiation therapy in patients with malignant tumors. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 1997; 4: 26-29 (In Rus)].
19. Кандакова Е.Ю., Важеннин А.В., Кузнецова А.И., et al. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* 2014; 14-4: 7. [Kandakova E.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. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2014; 14-4: 7 (In Rus)].
20. Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., et al. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных с местными рецидивами рака молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2019; 2(1): 27-32.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32> [Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O., Lisin V.A. Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2019; 2(1): 27-32.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32> (In Rus)].
21. Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., et al. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи. Москва: Российская академия наук. 2021: 328.-ISBN 978-5-907366-38-1. [Choyznzonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., et al. Neutron therapy of head and neck cancer. Moscow: Russian Academy of Sciences. 2021: 328.-ISBN 978-5-907366-38-1 (In Rus)].
22. Macomber M.W., Tarabadkar E.S., Mayr N.A., et al. Neutron radiation therapy for treatment of refractory merkel cell carcinoma. *Int J Part Ther.* 2017; 3(4): 485-91.-DOI: <https://doi.org/10.14338/IJPT-17-00003.1>.
23. Вертинский А.В., Селихова Е.А., Сухих Е.С., et al. Модернизация программного обеспечения для расчета и оптимизации распределения поглощенной дозы в однородной среде при лучевой терапии быстрыми нейтронами. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2025; 70(1): 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73>. [Vertinskiy A.V., Selikhova E.A., Sukhikh E.S., et al. Modernized software for calculation and optimization of absorbed dose distribution in a homogeneous medium during radiation therapy with fast neutrons. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2025; 70(1): 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73> (In Rus)].
24. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Стахова О.М., et al. Сравнительный анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии. *Медицинская техника.* 2023; 342(6): 40-43. [Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Stakhova O.M., et al. Comparative analysis of mathematical models of radiobiological processes in radiation therapy. *Biomedical Engineering.* 2023; 342(6): 40-43 (In Rus)].
25. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Сутыгина Я.Н., Стахова О.М. Сравнительный анализ математических моделей для оценки повреждений критических органов при проведении лучевой терапии. *Медицинская техника.* 2023; 340(4): 36-39. [Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Sutygina YA.N., Stakhova O.M. Comparison of mathematical models for assessment of normal tissue complication probability in radiation therapy. *Biomedical Engineering.* 2023; 340(4): 36-39 (In Rus)].

26. Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Sutygina Ya.N., et al. Estimation of treatment efficiency of head-and-neck cancer based on tumour control probability model. *South Florida Journal of Development*. 2023; 4(1): 248-263.-DOI: <https://doi.org/10.46932/sfjdv4n1-018>.
27. Сухих Е.С., Подоплекин Д.М., Сухих Л.Г., et al. Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 2(6): 13-18. [Sukhikh E.S., Podoplekin D.M., Sukhikh L.G., et al. Assessment of the probability of local control of the tongue root cancer depending on fractionation. *Russian Medical Inquiry*. 2018; 2(6): 13-18 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Authors information / ORCID

Ольга Вячеславовна Грибова / Olga V. Gribova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-427X>, SPIN-code: 1405-1669.

Жанна Александровна Старцева / Zhanna A. Startseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>, SPIN-code: 8121-0310.

Виктория Валерьевна Великая / Victoria V. Velikaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-2612>, SPIN-code: 6959-6382.

Евгения Сергеевна Сухих / Evgeniia S. Sukhikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8251-2138>, SPIN-code: 3699-3110.

Валерий Александрович Новиков / Valery A. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>, SPIN-code: 9350-3617.

Евгений Лхаматцренович Чойнзон / Evgeny L. Choynzonov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>, SPIN-code: 2240-8730.

Екатерина Александровна Селихова / Ekaterina A. Selikhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0257-6017>, SPIN-code: 2867-0404.

Анастасия Игоревна Рябова / Anastasiya I. Ryabova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7171-8728>, SPIN-code: 3128-2940.

