



¹А. Н. БАТЯН, ^{1,3}Е. В. ГОНЧАРОВА, ²А. В. ГАЙДА, ³П. Д. ДЕМЕШКО,
¹В. О. ЛЕМЕШЕВСКИЙ, А. Н. ОРГИШ, ³М. Н. ПЕТКЕВИЧ

ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОЗ ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ГРАФИКА ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова БГУ, Минск, Беларусь

²Брестский областной онкологический диспансер, Брест, Беларусь

³РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Целью исследования явилось изучение эффективности доз излучения при изменении графика лучевого лечения путем моделирования такого рода изменений в программном приложении «Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов», разработанном на основе теории линейно-квадратичной модели. В качестве материала модельного исследования рассмотрен случай изменения схемы лучевого лечения в режиме гипофракционирования РОД 2,66 Гр, СОД 42,56 Гр, α/β 3 Гр при перерыве, увеличивающем продолжительность лечения с 22 до 31 дня. Проведен анализ снижения эффективности подводимых доз излучения при возникновении перерыва в лучевом лечении, если пропущенные фракции перенесены на конец курса ЛТ без внесения поправки в величину РОД. Определена возможность компенсации потерь в эффективности подводимых доз излучения путем переноса пропущенных сеансов ЛТ на другие дни (субботу) и осуществления фракций в некоторые дни лечения 2 раза в день, а также учета пролиферации. Установлено, насколько нужно изменить РОД, чтобы добиться запланированного на начало лечения эффекта.

Ключевые слова: радиобиология, радиобиологические модели, линейно-квадратичная модель, радиочувствительность, гипофракционирование, лучевая терапия, перерывы в лечении, веб-приложение.

The aim of our study is to optimize calculations related to the evaluation of radiation doses when the radiation treatment schedule changes, by simulating such changes in the Web-application «Linear-quadratic model for medical physicists and radiation oncologists», developed on the basis of the theory of linear-quadratic model. As a model study material, we considered the case of changing the radiation treatment regimen in the mode of dose per fraction 2,66Gy to 42,56 Gy, α/β 3 Gy with an interruption that increases the number of days of treatment from 22 to 31. The evaluation was made of the decrease in the effectiveness of the delivered radiation doses when a break occurs in radiation treatment, if the missed fractions are transferred to the end of the RT course without adjusting the dose per fraction; the possibility of compensating for the loss in the effectiveness of the supplied radiation doses was determined by transferring the missed days to Saturday and carrying out fractions twice a day on some days of treatment, as well as taking into account proliferation; It is considered how much the dose needs to be changed per fraction to achieve the effect planned at the start of treatment.

Key words: radiobiology, radiobiological models, linear-quadratic model, radiosensitivity, hypofractionation, breast cancer, radiotherapy, treatment interruptions, Web application.

HEALTHCARE. 2024; 2: 45—52.

WEB-APPLICATION OF MODEL STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF RADIATION DOSES WHEN THE TREATMENT SCHEDULE IS MODIFIED

A. N. Batyan, K. V. Hancharova, A. V. Haida, P. D. Dziameshka, V. O. Lemiasheuski, A. N. Orgish, M. N. Piatkevich

Современное развитие и совершенствование математических моделей, описывающих радиобиологию процессов в организме, происходящих под действием ионизирующего излучения, с каждым годом приводит к усложнению расчетов, связанных с оценкой его влияния как на эффективность лучевой терапии, так и на возможность внесения изменений в схему лучевого лечения. Проблема оценки негативного влияния перерывов в лучевом лечении и способов их компенсации регулярно поднимается на совместных курсах Международного агент-

ства по атомной энергии (МАГАТЭ), Ассоциации медицинских физиков России (АМФР) и в профессиональном сообществе медицинских физиков. При этом предлагается опираться на теорию линейно-квадратичной модели (ЛКМ), которая имеет долгую и сложную историю [1, 2].

Современные технологии планирования лучевой терапии (ЛТ) позволяют значительным образом уменьшить негативные последствия влияния ионизирующего излучения на здоровые ткани и органы риска пациента, не ухудшая при

этом результаты лечения опухолевых заболеваний [3—6]. В ежедневную практику повсеместно внедряется методика планирования лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ). Достижение высоких показателей качества лучевого лечения происходит за счет того, что при ЛТМИ дозовое покрытие опухоли обладает большей конформностью (соответствие положения выбранной изодозной поверхности очерченному объему мишени) и гомогенностью (степень, с которой область высокой дозы излучения совпадает с объемом мишени), в сравнении с планированием трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT) [7]. Также, помимо точности подведения дозы излучения к опухолевому очагу, важную роль играет наличие сопроводительной ЛТ (комплекс мероприятий для профилактики или уменьшения негативных последствий основного лечения) на всех этапах подготовки и лечения пациентов.

Однако даже при применении лучших технологий планирования на современном радиотерапевтическом оборудовании в соответствии с высокими стандартами лечения для многих локализаций отмечается высокая частота рецидивов и смертности от основного заболевания. Ключевую роль в этом может сыграть увеличение длительности общего курса ЛТ [9—11]. В основном это характерно для опухолей с высокой степенью пролиферации. Причины увеличения общего времени курса ЛТ могут зависеть как от пациента и соблюдения им всех необходимых рекомендаций, так и от ситуаций, влияющих на которые ни пациент, ни лечащий врач не могут [12, 13]. Например, усиление ранних реакций или сложная эпидемиологическая обстановка [12, 14, 15—18].

Практическое применение ЛКМ во многих клинических учреждениях является неотъемлемой частью терапии онкологических заболеваний. Однако расчеты, связанные с оценкой поглощенных доз излучения при изменении графика лучевого лечения в процессе курса ЛТ, приводят к значительному увеличению затрат рабочего времени медицинских физиков и врачей-радиационных онкологов, а также требуют специальной подготовки квалифицированных специалистов, способных их проводить.

При внедрении в практику ЛКМ для оценки доз излучения с учетом потерь биологического эффекта при модификации схем лучевого ле-

чения специалисты сталкиваются с вышеперечисленными трудностями. Поэтому для решения обозначенных вопросов авторами предложено веб-приложение, в основе которого лежит теория ЛКМ, позволяющее оптимизировать процессы, связанные с оценкой доз излучения при модификации графика лучевого лечения пациентов.

Целью исследования является оптимизация расчетов, связанных с оценкой поглощенных доз излучения при изменении графика лучевого лечения, путем моделирования такого рода изменений в программном приложении «Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов» с учетом положений ЛКМ.

Материалы и методы

Модельные исследования проведены в среде программного комплекса «Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов». Приложение предназначено для решения задач, связанных с расчетом изоэффективных режимов облучения, изоэффективных доз излучения, эквивалентных доз излучения с учетом радиочувствительности тканей и пролиферации. Доступ к программе осуществляется по интернет-ссылке <https://hypo-calc.github.io/>.

В данном исследовании проведено моделирование изменения схемы лучевого лечения в режиме гипофракционирования (РОД) 2,66 Гр, СОД 42,56 Гр, α/β 3 Гр. Выполнена оценка снижения эффективности подводимых доз излучения при возникновении перерыва в лучевом лечении, если пропущенные фракции перенесены на конец курса ЛТ без внесения поправки в величину РОД. Определена возможность компенсации потерь в эффективности подводимых доз излучения путем переноса пропущенных дней на субботу и осуществления фракций ЛТ в некоторые дни лечения 2 раза в день, а также учета пролиферации. Установлено, как нужно изменить РОД, чтобы добиться запланированного на начало лечения эффекта.

Изучены отдельные возможности применения предложенной компьютерной программы для оценки доз излучения при модификации графика лучевого лечения пациентов.

Описание приложения. Веб-приложение «Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов» позволяет

выполнять расчет поглощенных доз излучения при изменении схем лучевого лечения пациентов, проходящих курс ЛТ, оптимизирует процесс расчета корректировки РОД при модификации схемы лучевого лечения. В программе реализована возможность учета перерывов в курсе ЛТ, а также длительности перерывов между фракциями, осуществляемыми несколько раз в день, учитывается радиочувствительность тканей и пролиферация при заданных параметрах (разовая доза излучения, количество фракций, день недели начала лечения).

Физические и математические величины, а также клинические показатели, являющиеся основными характеристиками ЛТ, в приложении выражены конкретными численными значениями: разовая очаговая доза (РОД), суммарная очаговая доза (СОД), число сеансов ЛТ, временной интервал между сеансами ЛТ, биологически эффективная доза (BED), эффективность режимов фракционирования (EQD_2) и др.

Интерфейс компьютерной программы представлен в виде расписания лучевого лечения пациента с возможностью модификации в реальном режиме времени лечебных дней и дней перерыва в лучевом лечении. При изменении расписания отображается величина измененной РОД для фракций, которые на данный момент времени являются не пролеченными.

Цифровая копия программы, а также сопроводительные документы и материалы о ней зарегистрированы и переданы на хранение в Национальный центр интеллектуальной собственности Республики Беларусь (свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права № 1487-КП, акт № d20220013 от 25.03.2022, авторы А. Н. Ориш, А. Н. Батян, П. Д. Демешко, Е. В. Гончарова, А. В. Гайда). Приложение разработано специалистами в области радиобиологии, медицинской физики, практикующими врачами-радиационными онкологами на базе МГЭИ им. А.Д. - Сахарова БГУ, РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Брестского областного онкологического диспансера. Исходный код программы написан IT-разработчиком в области прикладной математики и актуарных наук на языках программирования JavaScript (52,2 %) и HTML (47,8 %). Техническим требованием для пользователя является наличие интернет-браузера, поддерживающего JavaScript.

Результаты и обсуждение

Компьютерная программа «Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов» позволяет работать с оценкой доз излучения при внесении изменений в схему лучевого лечения.

После перехода по ссылке <https://hypocalc.github.io/> отображается веб-страница с формой ввода параметров плана лучевого лечения, где левая колонка ячеек предназначена для заполнения (рис. 1). Красным цветом обозначены ячейки, обязательные для ввода значений. В правой колонке расположены ячейки, значения в которых рассчитываются автоматически. Расписание лечения первоначально отображается с шестью пустыми неделями, которые заполняются автоматически после ввода значений в активные ячейки.

Корректная работа с программой предполагает определение исходных параметров путем ввода значений в активные ячейки. Для выполнения моделирования обозначенной ситуации необходимо определить исходные данные.

После корректного ввода значений в активные ячейки автоматически рассчитывается расписание лечения (рис. 2.). Серым цветом отображаются пролеченные фракции, изменения в которые внести уже нельзя. В каждой ячейке содержится информация о номере фракции, номере дня лечения и РОД. На данном этапе щелчком мыши можно добавлять фракции в пустые ячейки. Это приведет к тому, что доза излучения, указанная в активных ячейках будет пересчитана с учетом увеличения их количества.

При наведении курсора мыши на активную ячейку расписания становится доступным возможность выбора лечения в один день двух или трех фракций. При этом необходимо задать значение промежутка времени между ними. Для работы этой функции в ячейку «Время полувосстановления $T_{1/2}$, ч» вносится соответствующее значение. Нажав на гиперссылку «Инфо» рядом с этой ячейкой, можно получить информацию о периоде полувосстановления ($T_{1/2}$) для нормальных тканей человека (рис. 3) [19].

Аналогичные таблицы для коэффициента α/β и коэффициента пролиферации D_{prolif} со ссылками на источники также доступны по щелчку мыши по гиперссылке «Инфо» рядом с ячейками ввода значений.

Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов

Разовая очаговая доза, Гр

Кол-во дней лечения, T

Кол-во рабочих дней (фракций)

Суммарная очаговая доза D, Гр

День недели начала лечения

Биологически эффективная доза (BED), Гр

Прошло фракций

Эквивалентная доза EQD_2 , Гр
Коэффициент α/β (инфо)

Фактическое кол-во дней лечения

Время полу восстановления $T_{1/2}$, часы (инфо)

Фактическое кол-во пропущенных дней

Учитывать пролиферацию D_{prolif} (инфо)

Эквивалентная доза с учетом пропущенных дней, Гр

Расписание лечения

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс

Добавить неделю

Рис. 1. Внешний вид рабочего стола веб-приложения после перехода по ссылке или обновления страницы

Расписание лечения

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
1 2.66 Гр	2 2.66 Гр	3 2.66 Гр	4 2.66 Гр	5 2.66 Гр	6	7
6 2.66 Гр	7 2.66 Гр	8 2.66 Гр	9 2.66 Гр	10 2.66 Гр	11 2.66 Гр	12 2.66 Гр
11 2.66 Гр	12 2.66 Гр	13 2.66 Гр	14 2.66 Гр	15 2.66 Гр	16 2.66 Гр	17 2.66 Гр
16 2.66 Гр						

Добавить неделюРис. 2. Рабочий экран приложения «Расписание лечения»
после корректного заполнения ячеек ввода заданными значениями

Recovery halftime ($T_{1/2}$) for human normal tissue endpoints ×

Endpoint	Dose Delivery ^a	$T_{1/2}$ (hours)	95% CL (Gy)	Source
Erythema, skin	MFD	0.35 and 1.2 ^b	?	Turesson and Thames (1989)
Mucositis, head and neck	MFD	2–4	?	Bentzen et al. (1996)
	FLDR	0.3–0.7	?	Denham et al. (1995)
Laryngeal oedema	MFD	4.9	[3.2; 6.4]	Bentzen et al. (1999)
Radiation myelopathy	MFD	>5	?	Dische and Saunders (1989)
Skin telangiectasia	MFD	0.4 and 3.5 ^b	?	Turesson and Thames (1989)
	MFD	3.8	[2.5; 4.6]	Bentzen et al. (1999)
Subcutaneous fibrosis	MFD	4.4	[3.8; 4.9]	Bentzen et al. (1999)
Temporal lobe necrosis	MFD	4	?	Lee et al. (1999)
Various pelvic complications	HDR/LDR	1.5–2.5	?	Fowler (1997)

Source: Basic Clinical Radiobiology, Michael C. Joiner, Albert J. van der Kogel - 2018, p.115, Table 10.2

Note: Reference details are available from Søren Bentzen.

^a MFD, multiple fractions per day; FLDR, fractionated low-dose irradiation; HDR/LDR, high dose-rate/low dose-rate comparison

^b Evidence of two components of repair with different halftimes.

Close

Рис. 3. Внешний вид рабочего экрана приложения с информацией о периоде полу восстановления ($T_{1/2}$) для нормальных тканей человека

В качестве модельной рассмотрим следующую ситуацию, при которой в приведенный выше график лечения было бы внесено изменение. Например, произошел перерыв после пятой фракции, увеличивший количество дней лечения с 22 до 31. Для внесения модифицированных изменений необходимо щелчком мыши по заполненным ячейкам расписания добавить дни перерыва и также щелчком мыши перенести лечебные дни дальше по календарю. Коррекция оценки потери в биологическом эффекте дозы излучения для опухоли выполняется вводом в ячейку «Учитывать пролиферацию D_{prolif} » значения, которое соответствует потере в дозе излучения за каждый пропущенный день лечения. Ввод параметра в ячейку становится доступным, если количество лечебных дней превышает 21 день. В автоматически рассчитанном значении «Эквивалентная доза с учетом пропущенных дней» можно увидеть величину 42,778 Гр в сравнении с запланированным значением 48,178 Гр «Эквивалентной дозы излучения». Это указывает на то, что перерыв в лечении привел к снижению биологического эффекта. Для компенсации этой потери в дозе излучения предлагается увеличить разовую дозу излучения до 2,95 Гр за фракцию по сравнению с запланированной РОД 2,66 Гр.

Также можно оценить потерю в дозе излучения для другой схемы лечения. Например, задействовать в качестве лечебного дня субботу и в какие-то из дней провести лечение дважды в день с промежутком времени между фракциями 10 ч (рис. 4). Если при этом оставить значение РОД 2,66 Гр, то эквивалентная доза, с учетом пропущенных дней, будет равна 45,778 Гр по сравнению с запланированным значением 48,178 Гр, а доза излучения для фракций, осуществляемых 2 раза в день, составит 2,5 Гр с учетом поправки на неполную репарацию.

Для компенсации потери в дозе излучения предлагается увеличить РОД в этом случае до 2,79 Гр за фракцию и до 2,62 Гр в дни, когда лечение будет осуществляться 2 раза в день с 10-часовым перерывом между фракциями (рис. 5).

Сравнивая параметры для разных схем облучения можно выбрать тот способ компенсации потери дозы, который будет наиболее приемлемым для данного случая.

При рассмотрении предложенных вариантов оценок и возможных корректировок схем лучевого лечения необходимо учесть возможные негативные последствия увеличения дозы излучения за фракцию для органов риска. По-

Расписание лечения

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1 2.66 Гр	2 2.66 Гр	3 2.66 Гр	4 2.66 Гр	5 2.66 Гр	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	6 2.66 Гр	7 2.66 Гр	8/9 2.50 Гр $\Delta t=10\text{ч}$	19	21
11 2.66 Гр	12 2.66 Гр	13 2.66 Гр	14 2.66 Гр	15/16 2.50 Гр $\Delta t=10\text{ч}$	20	

Добавить неделю

Рис. 4. Модифицированный график лучевого лечения, при котором частично компенсируется потеря биологического эффекта за счет осуществления лечения в субботу и дважды в день в некоторые из лечебных дней, но отсутствует увеличение дозы за фракцию

Расписание лечения

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1 2.66 Гр	2 2.66 Гр	3 2.66 Гр	4 2.66 Гр	5 2.66 Гр	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	6 2.79 Гр	7 2.79 Гр	8/9 2.62 Гр $\Delta t=10\text{ч}$	19	21
11 2.79 Гр	12 2.79 Гр	13 2.79 Гр	14 2.79 Гр	15/16 2.62 Гр $\Delta t=10\text{ч}$	20	

Добавить неделю

Рис. 5. Модифицированный график лучевого лечения, при котором потеря биологического эффекта компенсируется за счет осуществления лечения в субботу и дважды в день в некоторые из лечебных дней, а также с учетом увеличения дозы за фракцию

этому важно, чтобы при его использовании в клинической практике такого рода оценки проводились опытными квалифицированными специалистами в области радиобиологии и лучевой терапии.

Учитывая эффективность и результативность исследованного приложения, выполнено его внедрение в отдел по инженерному обеспечению лучевой терапии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (10.05.2022), а также в отделение лучевой

терапии Брестского областного онкологического диспансера (13.05.2022).

Таким образом, веб-приложение «Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов» является инструментом для оптимизации процесса расчетов, связанных с вычислением изоэффективных режимов облучения, изоэффективных доз излучения, эквивалентных доз излучения. Программный комплекс позволяет производить поправки на перерыв в лечении, оценить

биологический эффект с учетом перерыва в лучевом лечении, корректировку РОД при модификации схемы лучевого лечения.

В качестве модельного случая рассмотрено изменение схемы лучевого лечения во время курса ЛТ в режиме РОД 2,66 Гр, СОД 42,56 Гр, б/в 3 Гр. При перерыве, увеличивающем продолжительность лечения с 22 до 31 дня, эквивалентная доза с учетом пропущенных дней равна 42,78 Гр в сравнении с запланированным значением 48,18 Гр. Для приближения к запланированному значению предложено увеличить разовую дозу излучения до 2,95 Гр/фракцию для оставшихся дней лечения. В случае воздействования в качестве лечебного дня субботы и проведения лечения в некоторые дни дважды в день с промежутком времени между фракциями 10 ч при значении РОД 2,66 Гр эквивалентная доза с учетом пропущенных дней равна 45,78 Гр по сравнению с запланированным значением 48,18 Гр, а доза излучения для фракций, осуществляемых 2 раза в день, составит 2,5 Гр с учетом поправки на неполную reparацию. Для компенсации потерь в дозе излучения предлагается увеличить РОД в этом случае до 2,79 Гр за фракцию и до 2,62 Гр в дни, когда лечение будет осуществляться 2 раза в день с 10-часовым перерывом между фракциями.

Сравнивая параметры для разных схем облучения, можно выбрать тот способ приближения к запланированному результату лечения, который будет наиболее приемлемым для данного конкретного клинического случая.

Контактная информация:

Батян Анатолий Николаевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой экологической медицины и радиобиологии. Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета. Ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск. Сп. тел.: +375 17 379-90-96.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. Б., П. Д. Д., А. Н. О., М. Н. П. Сбор и обработка материала: А. В. Г., Е. В. Г.

Написание текста: В. О. Л.

Редактирование: В. О. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Столбовой А. В., Залялов И. Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена, 2016; 6: 88—96.
- Батян А. Н., Демешко П. Д., Гончарова Е. В., Пухтеева И. В. Эволюция радиобиологических моделей: от зарождения представлений до современных подходов оценки эффектов лучевой терапии. Журнал Белорус-
- ского государственного университета. Экология. 2021; 3: 49—56.
- Jabbari S., Kim H. M., Feng M. et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report. IJROBP. 2005; 63: 725—31.
- Lee N., Xia P., Quivery J. M. et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. IJROBP. 2002; 53: 12—22.
- Chao K. S., Deasy J. O., Markman J. et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. IJROBP, 2001a; 49: 907—16.
- Chao K. S., Deasy J. O., Markman J. et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. IJROBP, 2001a; 49: 907—16.
- IMRT CWG (NCI IMRT Collaborative Working Group): intensity modulated radiation therapy: Current status and issues of interest. IJROBP, 2001; 51: 880—914.
- Withers H. R., Taylor J. M. G., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta. Oncol., 1988; 27: 131—46.
- Fowler J. F., Tanner M. A., Bataini J. P. Further analysis of the time factor in squamous cell carcinoma of the tonsillar region, Radiother Oncol, 1990; 19: 237—44.
- Keane T. J., Fyles A., Oullivan B. et al. The effect of treatment duration on local control of squamous cell carcinoma of the tonsil and carcinoma of cervix, Sem Radiat Oncol, 1992; 2: 26—8.
- Nishimura Y., Ono K., Tsutsui K. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994; 30: 1099—105.
- Chen P. C., Yang C. C., Wu C. J. et al. Factors predict prolonged wait time and longer duration of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: A Multilevel Analysis. PloS One, 2014; 9 (10): e109930. doi: 10.1371/journal.pone.0109930.
- Kwong D. L., Sham J. S., Chua D. T. et al. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997; 39 (3): 703—10. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00339-8.
- Kim T. H., Ko Y. H., Lee M. A. et al. Treatment outcome of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Cancer Res. Treat., 2008; 40 (2): 62—70. doi: 10.4143/crt.2008.40.2.62.
- Meattini I., Franco P., Belgioia L. et al. Radiation therapy during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Italy: a view of the nation's young oncologists. ESMO Open. 2020. 5 (2): e000779.
- Rivera A., Ohri N., Thomas E. et al. The Impact of COVID-19 on radiation oncology clinics and cancer patients in the U.S. Advances in Radiation Oncology. 2020. 5 (4): 538—43.
- Combs S. E., Belka C., Niyazi M. et al. First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments. Radiation Oncology. 2020.

18. Zaorsky N. G., Yu J. B., McBride S. M. et al. Prostate cancer radiotherapy recommendations in response to COVID-19. *Advances in Radiation Oncology*. 2020. 5 (Suppl. 1): 26—32.

19. Joiner M. C., van der Kogel A. J. *Basic Clinical Radiobiology. Description*: Boca Raton, FL. CRC Press Taylor & Francis Group, 2018, 350 p.

REFERENCES

1. Stolbovoi A. V., Zalyalov I. F. Radiobiological models and clinical radiation oncology. *Zhurnal im. P. A. Gertseva*, 2016; 6: 88—96. [(in Russian)]
2. Batyan A. N., Demeshko P. D., Hancharova K. V., Puhteeva I. V. Evolution of radiobiological models: from concept generation to current knowledge about the effects of radiotherapy. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya*. 2022; 3: 49—56. [(in Russian)]
3. Jabbari S., Kim H. M., Feng M. et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report. *IJROBP*. 2005; 63: 725—31.
4. Lee N., Xia P., Quivery J. M. et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *IJROBP*. 2002; 53: 12—22.
5. Chao K. S., Deasy J. O., Markman J. et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *IJROBP*. 2001; 49: 907—16.
6. Chao K. S., Deasy J. O., Markman J. et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *IJROBP*. 2001; 49: 907—16.
7. IMRT CWG (NCI IMRT Collaborative Working Group): intensity modulated radiation therapy: Current status and issues of interest. *IJROBP*. 2001; 51: 880—914.
8. Withers H. R., Taylor J. M. G., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*. 1988; 27: 131—46.
9. Fowler J. F., Tanner M. A., Bataini J. P. Further analysis of the time factor in squamous cell carcinoma of the tonsillar region. *Radiother Oncol*. 1990; 19: 237—44).
10. Keane T. J., Fyles A., Oullivan B. et al. The effect of treatment duration on local control of squamous cell carcinoma of the tonsil and carcinoma of cervix. *Sem. Radiat. Oncol.* 1992; 2: 26—8.
11. Nishimura Y., Ono K., Tsutsui K. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994; 30: 1099—105).
12. Chen P. C., Yang C. C., Wu C. J. et al. Factors predict prolonged wait time and longer duration of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a multilevel analysis. *PloS One*, 2014, 9(10): e109930. doi: 10.1371/journal.pone.0109930.
13. Kwong D. L., Sham J. S., Chua D. T. et al. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, 39 (3): 703—10. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00339-8.
14. Kim T. H., Ko Y. H., Lee M. A. et al. Treatment outcome of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Res. Treat.*, 2008, 40 (2): 62—70. doi: 10.4143/crt.2008.40.2.62.
15. Meattini I., Franco P., Belgioia L. et al. Radiation therapy during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Italy: a view of the nation's young oncologists. *ESMO Open*. 2020. 5 (2): e000779.
16. Rivera A., Ohri N., Thomas E. et al. The Impact of COVID-19 on radiation oncology clinics and cancer patients in the U.S. *Advances in Radiation Oncology*. 2020. 5 (4): 538—43.
17. Combs S. E., Belka C., Niyazi M. et al. First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments. *Radiation Oncology*. 2020.
18. Zaorsky N. G., Yu J. B., McBride S. M. et al. Prostate cancer radiotherapy recommendations in response to COVID-19. *Advances in Radiation Oncology*. 2020. 5 (Suppl. 1): 26—32.
19. Joiner M. C., van der Kogel A. J. *Basic Clinical Radiobiology. Description*: Boca Raton, FL. CRC Press Taylor & Francis Group, 2018, 350 p.

Поступила 17.10.2023.

Принята к печати 22.12.2023.