

СВОЕВРЕМЕННОЕ ПРОВЕДЕНИЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: РУКОВОДСТВО ПО УЧЕТУ И ВЕДЕНИЮ НЕЗАПЛАНИРОВАННЫХ ПЕРЕРЫВОВ В ЛЕЧЕНИИ

ЧЕТВЕРТОЕ ИЗДАНИЕ

Перевод М.Н. Смородиной, А.А. Яманди, А.В. Цапир под ред. И.М. Лебедеенко

THE TIMELY DELIVERY OF RADICAL RADIOTHERAPY: GUIDELINES FOR THE MANAGERMENTS OF UNCHEDULED TREATMENT INTERRUPTIONS FOURTH EDITIONS

Core working group members:

Professor Geoff Higgins, Consultant Clinical Oncologist (Co-chair), Oxford University Hospitals
and Oxford Institute for Radiation Oncology;

Dr Ketan Shah, Consultant Clinical Oncologist (Co-chair), Oxford University Hospitals;

Ms Paula Horne, Radiotherapy Service Manager, Royal Berkshire NHS Foundation Trust;

Mr Mark Gilham, Radiographer Service Manager, Norwich and Norfolk NHS Foundation Trust;

Dr David Bloomfield, Medical Director Professional Practice Clinical Oncology, RCR

The Royal College of Radiologists,
January, 2019

Список сокращений и обозначений

1. Radiotherapy – Лучевая терапия (ЛТ)
2. The Royal College of Radiologists (RCR) – Королевский колледж радиологов (ККР)
3. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) – Стереотаксическая аблативная лучевая терапия (САЛТ)
4. Proton beam therapy (PBT) – Протонная терапия (ПТ)
5. Quality assurance (QA) – Гарантия качества (ГК)
6. Biologically equivalent dose (BED) – Биологически эквивалентная доза (БЕД)
7. Machine servicing – Техническое обслуживание (ТО)
8. Suppliers – Техническая поддержка (ТП)
9. External beam radiotherapy – Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)
10. Randomised controlled trials (RCT) – Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)
11. ASARA – “Настолько короткими, насколько это практически возможно” (As Short As Reasonably Achievable)
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – Шотландская межколлегияльная сеть по разработке клинических рекомендаций (SIGN)
13. Overall time – Общая продолжительность лечения (ОПЛ)
14. Linear accelerator – Линейный ускоритель электронов (ЛУЭ)
15. Radiation Therapy and Oncology Group (RTOG) – Исследовательская группа по лучевой терапии и онкологии (RTOG)

16. National Radiotherapy Data Set (RTDS) – Национальные данные по лучевой терапии
17. Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) – плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ)
18. Non-small cell (NSCLC) – немелкоклеточный рак лёгкого (НМПЛ)
19. Small cell (SCLC) – мелкоклеточный рак лёгкого (МПЛ)
20. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumours (PNET) – медуллобластома и примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET)
21. Concurrent ONCE-daily VErSUS twice-daily RadioTherapy (CONVERT) – Рандомизированное исследование III фазы у пациентов с ограниченной стадией мелкоклеточного рака лёгкого
22. Standardisation of Breast Radiotherapy (START A, START B) – рандомизированное исследование по сравнению режимов фракционирования при раке молочной железы
23. Γ_{10} , Γ_3 – биологические эквиваленты дозы для опухоли Γ_{10} и нормальной ткани Γ_3 . Не равны физическим значениям поглощенной дозы.

Предисловие

Лучевая терапия (ЛТ) является важной составляющей радикального лечения многих злокачественных новообразований. Опухолевые клетки способны расти, и между сеансами облучения возникают новые популяции клеток, поэтому общая продолжительность лечения должна быть по возможности минимальной. Перерывы в лучевой терапии могут способствовать ускорению роста опухолевых клеток, что потенциально приводит к снижению показателей излечения.

Надлежащая клиническая практика предполагает, что радикальные курсы ЛТ не должны прерываться; однако если перерывы неизбежны, требуется проведение компенсаторного лечения.

В 1996 г. Королевский колледж радиологов (ККР) выпустил первые рекомендации по учету и ведению внеплановых перерывов в курсе радикальной лучевой терапии, а затем опубликовал второе (2001) и третье (2008) издания [1–3]. Издание 2008 г. оказало значительное влияние на развитие этого вопроса, способствуя внедрению в онкологические отделения

внутренних протоколов, направленных на снижение рисков от внеплановых перерывов; спустя десять лет большинство положений этих рекомендаций фактически стали стандартом оказания помощи пациентам, получающим радикальную лучевую терапию.

Четвёртое издание было обновлено с учётом ряда изменений в клинической практике, произошедших за последние годы. В данной версии пересмотрены разделы, посвящённые клиническим “категориям”, и, в частности, добавлена новая информация, касающаяся рака молочной железы, анального канала и лёгкого.

Рекомендации также обновлены с учётом внедрения современных технологий лучевой терапии, включая отдельные разделы, посвящённые перерывам в лечении при стереотаксической аблативной лучевой терапии (SABR) и протонной терапии (ПТ).

Насколько нам известно, других методических рекомендаций, всесторонне рассматривающих проблему перерывов в лучевой терапии, не существует.

Dr David Bloomfield
The Royal College of Radiologists
Medical Director, Professional Practice, Clinical Oncology

Краткое содержание

Надлежащая клиническая практика предполагает, что радикальные курсы лучевой терапии не должны прерываться; однако если перерывы неизбежны, требуется проведение компенсаторного лечения.

Для широкого спектра быстро пролиферирующих опухолей имеются данные, свидетельствующие о том, что некомпенсированные перерывы в лучевой терапии, приводящие к увеличению общей продолжительности времени лечения, повышают риск локального рецидива [4]. Это относится не только к пациентам, получающим радикальную первичную лучевую терапию, но и к больным, проходящим радикальную послеоперационную лучевую терапию [5], химиолучевое лечение, а также комбинированное лечение с использованием брахитерапии и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [6–9], где общей продолжительностью лечения считается время проведения всей комбинированной терапии.

Математическое моделирование данных различных исследований показывает, что внеплановый перерыв продолжительностью один день может привести к абсолютному снижению локального контроля на 1,4 % [10]. В исследовании Duncan W et al показано, что увеличение общей продолжительности лечения на два дня при четырёхнедельном курсе у пациентов с опухолями гортани статистически значимо ухудшает результаты лечения [11].

Влияние увеличения продолжительности лечения изучено не для всех быстро пролиферирующих опухолей, а данных о влиянии перерывов при медленно растущих опухолях ещё меньше. Однако в соответствии с принципами надлежащей клинической практики следует исходить из того, что любые перерывы в графике лучевой терапии потенциально могут повлиять на исход лечения.

Несмотря на то, что объём опубликованных данных о влиянии увеличении сроков ЛТ на его исход относительно невелик, следует учитывать, что принципы доказательной медицины [12] разрабатывались для оценки пользы терапевтических вмешательств, а не для оценки рисков, связанных с воздействием потенциально предотвращаемых неблагоприятных факторов.

Хотя мы разделили пациентов на три группы, нет никаких теоретических оснований утверждать, что существует какой-либо порог, ниже которого перерыв можно считать безопасным. Мы рекомендуем принимать меры для предотвращения любых перерывов в лечении.

Если же перерывы возникают, следует придерживаться принципа ASARA, сформулированного Маккиллопом, согласно которому перерывы должны быть «настолько короткими, насколько это практически возможно» (as short as reasonably achievable) [13].

Категоризация (классификация) пациентов

При определении приоритетов в управлении перерывами лечения предлагается выделять три группы пациентов. Разграничение между этими категориями определяется типом опухоли и целью проводимого лечения.

Пациенты категории 1

К данной категории относятся пациенты с быстро пролиферирующими опухолями, такими как плоскоклеточный рак головы и шеи и анального канала, получающие лечение по радикальной программе. Влияние перерывов на результаты лечения при этих злокачественных новообразованиях оценивалось в ряде международных исследований [14, 15]. Продолжительность ЛТ не должна превышать первоначально назначенную более чем на два дня.

Пациенты категории 2

К этой категории относятся пациенты с медленно растущими опухолями, чаще всего аденокарциномами, получающие лечение по радикальной программе. Существуют данные, что удлинение терапии на пять дней не всегда приводит к неблагоприятным последствиям [16, 17], однако безопасный минимальный предел продления не установлен. Рекомендуется, чтобы продолжительность ЛТ не превышала первоначально назначенную более чем на два дня.

Пациенты категории 3

К этой категории относятся пациенты, получающие лечение с паллиативной целью. Общая продолжительность лечения (ОПЛ) в данном случае имеет меньшее значение для достижения желаемого паллиативного эффекта. Тем не менее, длительные перерывы, возникающие, например, из-за сопутствующих заболеваний, могут потребовать компенсации, особенно если их продолжительность превышает семь дней.

Организация оказания помощи

В настоящем документе подробно изложены шаги, которые отделения лучевой терапии должны предпринимать для обеспечения надлежащего уровня оказания помощи пациентам, а также определены стандарты надлежащей клинической практики.

Отделения ЛТ обязаны внедрить надежные системы планирования работы в соответствии с внутренними протоколами, позволяющие справляться как с прогнозируемыми, так и с непредвиденными нарушениями стандартного режима лечения.

Планирование работы отделения лучевой терапии

Планирование работы службы в целом:

- ✓ Для предотвращения удлинения курса лучевой терапии следует предусматривать дополнительные сеансы лечения или работу в праздничные дни.
- ✓ При планировании технического обслуживания оборудования и мероприятий по обеспечению гарантии качества (ГК) необходимо тщательно учитывать их влияние на непрерывность лечения пациентов.
- ✓ Обеспечение ресурсами (оборудование, персонал, обучение) должно быть частью долгосрочного планирования.
- ✓ Транспортировка пациентов должна быть организована таким образом, чтобы гарантировать непрерывность лечения.

Ведение неизбежных или внеплановых перерывов

Такие ситуации могут возникать из-за поломки оборудования, болезни персонала или пациента. Для управления потенциальными перерывами в лечении или удлинением запланированных сроков рекомендуются следующие меры:

- Оптимальным решением является перевод всех пациентов на аналогичный (той же модели того же производителя) линейный ускоритель (ЛУЭ) в день возникновения перерыва.
- Если это невозможно, рекомендуется применять следующие подходы:
 - ✓ По возможности пациенты, пропустившие плановые сеансы в будние дни, должны получать лечение в выходные. Внутренний регламент отделения должен обеспечивать возможность безопасного проведения сложных видов лечения в нерабочее время.
 - ✓ Проведение лечения дважды в сутки с минимальным интервалом между фракциями не менее 6 часов [18].
 - ✓ Использование расчётов биологически эквивалентной дозы (BED) для разработки альтернативного режима лечения с изменённым числом фракций, позволяющих завершить курс в пределах запланированной общей продолжительности лечения, возможно с принятием более высокого BED для нормальных тканей [19].
 - ✓ Добавление дополнительных фракций в случаях, когда компенсация невозможна в

пределах первоначально запланированного общего времени лечения.

- Каждый курс радикальной ЛТ должен оцениваться до начала лечения, чтобы гарантировать достижение запланированной лечебной цели.

1. Введение

Лучевая терапия является важным методом лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Примерно четыре из десяти больных (40 %) проходят лучевую терапию в рамках своего лечения [20]. Ключевая концепция, согласно которой для излечения пациента от рака лучевая терапия должна уничтожать все опухолевые стволовые клетки, известна уже более 50 лет [21].

В целевой объём должны входить все стволовые клетки, ассоциированные с опухолью, а также дополнительные стволовые клетки, возникающие в ходе лечения вследствие продолжающегося клеточного деления [22]. Вероятность уничтожения опухоли при заданной дозе облучения обратно пропорциональна числу стволовых клеток в облучаемом объёме [23].

Скорость клеточного деления значительно варьируется как среди опухолей одного типа, так и между различными типами опухолей [24–26]. При увеличении общего времени лечения вероятность излечения тех видов рака, которые характеризуются быстрой репопуляцией клеток, будет снижаться [27].

Настоящий документ представляет собой позицию Королевского колледжа радиологов (ККР) в ответ на беспокойство возможными неблагоприятными последствиями внеплановых перерывов лечения для пациентов, получающих радикальный курс лучевой терапии.

Типы доказательств и градация рекомендаций, используемые в данном документе, соответствуют классификации, ранее определённой Шотландской межколлегияльной сетью по разработке клинических рекомендаций (SIGN) [28], как указано в Приложении А. Проведение рандомизированных клинических исследований с целью количественной оценки вреда, обусловленного задержками лечения, очевидно, не является целесообразным и этически приемлемым. Тем не менее, многочисленные клинические данные предоставляют убедительные доказательства того, что перерывы в лечении повышают риск неудачи терапии, что подтвер-

ждается худшими результатами у пациентов, чья лучевая терапия прерывалась. Доказательства того, что перерывы приводят к увеличению риска рецидива, являются неоспоримыми [10, 14, 15, 29–31].

В обзоре 2007 г., посвящённом оценке качества доказательной базы и силы рекомендаций [32], были обозначены четыре ключевых фактора, определяющих их обоснованность: баланс между потенциальной пользой и рисками различных вариантов лечения; качество доказательств; неопределённость в отношении предпочтений пациента и экономические аспекты. Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что перерывы в лучевой терапии без соответствующей компенсации ухудшают результаты лечения, повышая риск рецидива и летального исхода от онкологического заболевания. В настоящем документе уровень доказательности для каждого положения указан отдельно. В большинстве клинических ситуаций перерыв в рекомендованном курсе лучевой терапии нельзя считать оправданным, поскольку он снижает вероятность излечения. Организация мер по компенсации перерывов требует дополнительных ресурсов, однако снижение частоты рецидивов позволяет компенсировать эти затраты.

В целом лучевая терапия остаётся одним из наиболее экономически эффективных методов противоопухолевого лечения [33–36].

Настоящий документ описывает принципы надлежащей клинической практики по обеспечению непрерывности радикального курса ЛТ. В нем приводится классификация пациентов в соответствии с типом опухоли, основанная на фактических данных. Данные о влиянии увеличения общей продолжительности времени лечения на результаты терапии при опухолях различных локализаций получены преимущественно в когортных исследованиях [14, 15, 29, 37, 38], главным образом, у пациентов с быстро пролиферирующими плоскоклеточными опухолями головы и шеи.

Влияние увеличения времени лечения изучено не для всех быстрорастущих опухолей. Некоторые злокачественные новообразования встречаются слишком редко, чтобы накопить достаточную доказательную базу; в таких случаях приходится опираться на экспертное мнение. Доля подобных рекомендаций в настоящем документе невелика.

Существует лишь небольшое число исследований, посвящённых влиянию перерывов на результаты лечения у пациентов с медленно растущими опухолями. Тем не менее, в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, перерывы в графике лучевой терапии у таких пациентов также следует максимально ограничивать, поскольку можно ожидать, что они будут влиять на результаты лечения.

Пациенты разделены на три категории, однако нет теоретических оснований утверждать, что существует какой-либо безопасный порог длительности перерыва для пациентов, отнесённых ко второй категории. Мы рекомендуем принимать меры для предотвращения и минимизации любых перерывов в лечении. Если же они возникают, следует придерживаться принципа ASARA, предложенного Маккиллопом, согласно которому перерывы должны быть “настолько короткими, насколько это практически возможно” [13].

В настоящем документе рассматриваются способы компенсации перерывов в ЛТ. Часть из них основана на радиобиологических моделях, разработанных в течение последних 40 лет.

При анализе учитывался конкретный момент перерыва (“gap”)

- а) относительно дня недели;
- б) относительно момента начала лечения. В ряде случаев для формулирования выводов приходилось экстраполировать данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных и в лабораторных условиях [39].

Наиболее эффективная реализация настоящих рекомендаций возможна при их включении во внутренние протоколы отделений. Данный документ предназначен для того, чтобы помочь отделениям клинической онкологии внедрить такие протоколы, определив:

- ✓ какие категории пациентов наиболее подвержены риску снижения контроля над опухолями и вероятности излечения при внеплановых перерывах лечения;
- ✓ причины возникновения внеплановых перерывов в лечении;
- ✓ какие меры могут быть приняты для предотвращения таких перерывов;
- ✓ как следует действовать при неизбежных перерывах, чтобы минимизировать их влияние на результаты лечения.

В рекомендациях подчёркивается ключевая роль консультанта – клинического онколога (the consultant clinical oncologist) в процессе принятия решений. Выявление пациентов, у которых произошёл перерыв в курсе лучевой терапии, как правило, осуществляется радиотерапевтическими медсестрами (техниками, рентгенолаборантами) (radiographers), а расчёт необходимых изменений в режиме лечения для компенсации ожидаемого удлинения курса – медицинскими физиками. Окончательное решение о том, какие изменения в схеме лечения следует внести, принимает консультант-клинический онколог. При этом он взаимодействует с радиотерапевтическими медсестрами (техниками), медицинскими физиками и клиническими медсестрами-специалистами и принимает решение после оценки того, какое влияние предлагаемые изменения окажут на конкретного пациента как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Настоящая публикация является обновлённой версией третьего издания рекомендаций [3], которое в настоящее время утратило силу.

2. Предпосылки

2.1. Введение

Традиционные схемы радикального фракционирования лучевой терапии сформировались с учётом обычной практики перерывов на выходные дни и, как считается, эмпирически компенсируют репопуляцию опухолевых клеток в дни, когда лечение не проводится. Однако дополнительные перерывы в запланированном графике ЛТ, которые могут приводить к увеличению общей продолжительности курса, способны негативно повлиять на результаты лечения.

2.2. Как часто возникают перерывы в лучевой терапии и каковы их причины?

В исследованиях, опубликованных в 1980-е и 1990-е гг. [11, 31, 38, 40–44] было показано, что у более, чем у 30 % пациентов, получавших радикальную лучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи, происходили перерывы в лечении. Наиболее частыми причинами были праздничные дни, время, необходимое для технического обслуживания оборудования, поломки аппаратов, а также

факторы, связанные с состоянием пациента [37, 45, 46]. Аудит пациентов с опухолями в области головы и шеи, проведённый ККР в 2005 г. [46] выявил, что у 63% пациентов возникал, по крайней мере, один перерыв в лечении. Однако после внедрения внутренних протоколов на основе рекомендаций [1, 2] стала применяться компенсация перерывов, и в 88 % случаев терапия завершалась с отклонением не более одного дня от запланированного срока. Это свидетельствует о том, что растёт понимание важности предотвращения перерывов в курсе лучевой терапии.

2.3. Виды лечения и морфологические типы опухолей

Накопленные данные [4, 10, 14, 15, 29, 30] свидетельствуют о том, что внеплановые перерывы в радикальном курсе ЛТ, приводящие к увеличению общего времени лечения, отрицательно влияют на контроль опухолевого процесса и вероятность излечения у пациентов с рядом злокачественных новообразований. Согласно современным данным, это относится к пациентам, получающим:

- ✓ радикальную первичную лучевую терапию;
- ✓ радикальную послеоперационную лучевую терапию [5, 47];
- ✓ комбинированное лечение с использованием брахитерапии и ДЛТ [6–8, 48, 49] (в этом случае общее время лечения определяется продолжительностью всего комбинированного курса);
- ✓ комбинированное химиолучевое лечение [49, 50] (общее время лечения также определяется длительностью всего курса комбинированного лечения).

Согласно литературным данным, наибольшую чувствительность к перерывам в лечении проявляют следующие типы опухолей:

- ✓ плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) [15, 51, 52];
- ✓ рак шейки матки [48, 53–57];
- ✓ рак лёгкого:
 - a) немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) [50, 58–61];
 - b) мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) [49, 62–64];
- ✓ рак пищевода [65–68];
- ✓ медуллобластома и примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) [69–71];
- ✓ плоскоклеточный рак анального канала [72–74].

Вероятным механизмом является репопуляция опухолевых клоногенных клеток, обусловленная либо изначально высокой долей активно пролиферирующих клеток, либо ускоренной репопуляцией, развивающейся в ответ на противоопухолевое лечение. Считается, что перерывы в ЛТ неблагоприятно влияют на результаты лечения у пациентов с любыми быстрорастущими опухолями, даже в тех случаях, когда отсутствуют прямые доказательства об этом. Глиобластомы относятся к числу очень быстрорастущих опухолей, и имеются данные о том, что задержка начала лечения ухудшает прогноз [75, 76]. Однако данных о влиянии перерывов в ходе лечения на результаты терапии нет; кроме того, особенности процессов репарации в тканях головного мозга делают разработку рекомендаций по компенсации таких перерывов более сложной задачей.

Существует большая неопределенность в отношении уротелиального рака мочевого пузыря. В двух небольших исследованиях [78, 79] высказано предположение, что увеличение продолжительности лечения у пациентов с раком мочевого пузыря может влиять на результаты терапии. Однако два более крупных ретроспективных исследования, выполненных в Нидерландах и Бельгии, не выявили значимого влияния увеличения общего времени лечения на исход [77, 80].

Биологические особенности медленно растущих опухолей таковы, что, согласно ряду сообщений, удлинение лечения на пять дней статистически не оказывает значимого влияния на результаты лечения пациентов – показатели локального контроля и выживаемости [81–83]. Данные по аденокарциноме предстательной железы остаются противоречивыми [84–87].

При раке молочной железы опубликованы две серии наблюдений, показавшие неблагоприятное влияние удлинения лечения более чем на семь дней на показатели локального контроля и выживаемости при пятинедельном курсе лучевой терапии (рекомендация уровня D, см. Приложение А) [16, 17]. Опубликованных данных о более коротких курсах лечения нет. Мы рекомендуем относить таких пациентов к категории 2, то есть по возможности не допускать увеличения общего времени лечения более чем на два дня (рекомендация уровня D).

Паллиативные режимы ЛТ применяются для облегчения симптомов, таких как боль или кровотечение, а также для достижения контро-

ля над опухолью с целью предотвращения изъязвления. Они также могут способствовать заживлению язв и уменьшению опухолевой массы, вызывающей симптомы сдавления.

Удлинение таких схем лечения может снижать достигнутый эффект и/или продолжительность клинического улучшения, например при лечении компрессии спинного мозга или синдрома сдавления верхней полой вены. Механизмы компенсации внепланового увеличения времени лечения такие же, как и при радикальной лучевой терапии. В данной ситуации существует больший простор для использования гипофракционирования, при условии соблюдения допустимых дозовых нагрузок на нормальные ткани. Необходимость коррекции зависит от клинической ситуации, однако, как правило, она рекомендуется, если удлинение лечения превышает семь дней [88].

2.4. Имеет ли значение длительность перерыва?

Довольно сложно определить минимальную продолжительность перерыва, приводящего к увеличению общего времени лечения и оказывающего значимое влияние на контроль опухолевого процесса. Это связано с тем, что стандартная продолжительность курса лечения может различаться на два дня в зависимости от того, в какой день недели начинается терапия. Исследования схем лучевой терапии с раздробленным курсом (split-course) [38] показывают, что перерывы продолжительностью 14–16 сут однозначно ухудшают результаты лечения. Продление курса ЛТ на одну неделю приводит к увеличению частоты местных рецидивов на 3–25 % (медиана 14 %) [30, 89]. Математическое моделирование данных у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, раком шейки матки и лёгкого показывает, что внеплановый перерыв продолжительностью один день, если он не компенсирован, может привести к абсолютному снижению локального контроля при некоторых опухолях на 1,0–1,4 % [4, 9, 10].

В одном из исследований, посвящённых влиянию удлинения комбинированного лечения – брахитерапии и ДЛТ – у пациентов с плоскоклеточным раком миндалин, было показано, что увеличение общего времени проведения комбинированной терапии более 42 сут приводит к значимому снижению показателей локального контроля [6].

Для плоскоклеточного рака анального канала были ретроспективно проанализированы данные крупных рандомизированных исследований с точки зрения продолжительности курса ЛТ и её связи с риском местного рецидива и общей выживаемостью. В исследованиях Radiation Therapy and Oncology Group (RTOG) 87-04 и 98-01 также наблюдался эффект общего времени комбинированного (мультимодального) лечения на результаты терапии [72]. Продолжающийся анализ данных исследования АСТ2 подтверждает неблагоприятное влияние увеличения общего времени лучевой терапии на результаты лечения [74].

При местнораспространённом НМРЛ существуют данные о том, что задержки в проведении лучевой терапии оказывают неблагоприятное влияние на общую выживаемость у пациентов, получающих одновременное химиолучевое лечение. В одном крупном ретроспективном исследовании показано, что общая выживаемость достоверно различалась у пациентов без задержек лечения и у пациентов с задержками (медиана общей выживаемости 22,7 против 18,6 месяца, $p < 0,0001$). Кроме того, по мере увеличения суммарной продолжительности задержек отмечалось дальнейшее ухудшение общей выживаемости:

- ✓ стандартная продолжительность лечения — по сравнению с удлинением на 1–2 дня: 20,5 месяца при $p < 0,009$;
- ✓ удлинение на 3–5 дней: 17,9 месяца при $p < 0,0001$;
- ✓ удлинение на 6–9 дней: 17,7 месяца при $p < 0,0001$;
- ✓ удлинение более, чем на 9 дней: 17,1 месяца при $p < 0,0001$ [61].

Общая выживаемость у пациентов с начальными стадиями мелкоклеточного рака лёгкого (МРЛ), получавших одновременную химиолучевую терапию по схеме 45 Гр в 30 фракциях дважды в день в течение трёх недель, оказалась выше, чем при схеме 45 Гр в 25 фракциях, проводимой в течение пяти недель; медиана общей выживаемости увеличилась на четыре месяца ($p = 0,04$) [63]. В исследовании CONVERT, в котором сравнивались режимы 45 Гр в 30 фракциях дважды в день и 66 Гр в 33 фракциях, была отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости в группе гиперфракционирования, однако статистической значимости она не достигла ($p = 0,14$) [64]. (Кроме того, в исследовании CONVERT действовали строгие правила в отношении любых внеплановых пе-

рерывов в лечении, направленные на предотвращение увеличения общей продолжительности курса. Совокупность полученных данных указывает на то, что короткое общее время лечения имеет важное значение при МРЛ, и любые задержки терапии должны быть скомпенсированы.

Существуют данные, что при местнораспространённом раке шейки матки общее время лечения должно быть максимально коротким, а при плоскоклеточной карциноме не должно превышать 56 дней [7, 8, 48, 55–57, 90].

Аденокарцинома может реагировать по-разному. В отношении рака молочной железы существуют лишь два исследования [16, 17]. В них показано, что удлинение времени лечения более чем на семь дней у пациентов, получающих послеоперационную ЛТ в течение пяти недель, сопровождается повышением риска рецидива и летального исхода [16, 17]. Анализ данных исследований START A и START B [91] позволяет предположить, что более короткое общее время лечения при гипофракционированных режимах адъювантной ЛТ всей молочной железы является важным фактором поддержания локального контроля опухоли. Таким образом, общее время лечения должно строго соответствовать запланированному.

2.5. Имеет ли значение, на каком этапе лечения возникает перерыв?

Существуют определённые разногласия относительно того, имеет ли значение момент возникновения перерыва в ходе лечения. На сегодняшний день положение внепланового перерыва в курсе терапии, по-видимому, не оказывает существенного влияния [29, 31, 92, 93]. Однако, по мере накопления данных мета-анализов это представление может измениться [94–97]. Ускоренная репопуляция, которая при некоторых типах опухолей становится заметной после 28 сут ЛТ, изменяет К-фактор (коэффициент, используемый для оценки количества дозы облучения, фактически «теряемой» из-за продолжающейся репопуляции опухоли). Будущие исследования могут показать, что перерывы, возникающие при коротких курсах ЛТ, а также перерывы, происходящие ранее 28-го дня при длительном курсе, оказывают иное влияние, чем перерывы, возникающие на более поздних этапах длительного курса ЛТ. Соответственно, биологическая коррекция в этих ситуациях будет различаться. Компенсация перерывов, возникающих на поздних этапах дли-

тельного курса терапии, представляет большую сложность, поскольку может потребовать проведения нескольких крупных фракций за короткий промежуток времени, что увеличивает риск развития поздних лучевых осложнений у пациента.

На основании экспериментальных данных, полученных на животных с использованием кожи обычной свиньи, было высказано предположение, что день недели, в который происходит перерыв, может повлиять на реакцию тканей от проведения лучевой терапии [39]. Если экстраполировать это наблюдение на контроль опухоли, можно предположить, что перерыв в понедельник или пятницу, увеличивающий продолжительность выходного перерыва примерно на 33 %, может оказывать более неблагоприятное влияние, чем перерыв, возникающий в середине недели [98]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, действительно ли время возникновения прерывания терапии имеет значение для контроля опухоли у человека.

2.6. Необходимость внутренних протоколов отделений лучевой терапии

Важной задачей системы здравоохранения является разработка и внедрение рекомендаций по выявлению пациентов, находящихся в группе риска, а также по профилактике и ведению внепланового увеличения времени лечения. Включение таких рекомендаций в планы оказания медицинской помощи и программы аудита может способствовать улучшению показателей контроля над опухолями при ряде новообразований и, как следствие, снижению долгосрочных затрат системы здравоохранения.

В 2000 г. Подкомитет по аудиту в клинической онкологии ККР провёл национальный аудит ведения перерывов, возникающих при радикальном лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, проходивших лечение в 55 онкологических центрах Великобритании [45]. Повторный аудит был проведён в 2005 г. [46]. Обе проверки основывались на первом и втором изданиях рекомендаций "Своевременное проведение радикальной лучевой терапии: рекомендации по ведению внеплановыми перерывами в лечении" [1, 2].

Оцениваемые показателями в рамках аудита:

- ✓ частота и причины перерывов в лечении;

- ✓ наличие местного регламента и соблюдение протоколов ведения перерывов;
- ✓ увеличение общей продолжительности времени лечения;
- ✓ интервал между первым обращением пациента в клинику и началом лечения.

2.7. Регламент ведения перерывов в лечении

В 2000 г. семь лечебных центров (13 %) не смогли внедрить какой-либо регламент ведения перерывов из-за местных организационных особенностей. Остальные внедрили одну или несколько рекомендаций, предложенных ККР. Эти данные были подтверждены последующим исследованием Dale et al [99].

Повторный аудит 2005 г. показал, что внедрение рекомендаций и разработка местных протоколов улучшили соблюдения графиков радикальной лучевой терапии. Среди 631 пациентов, зарегистрированных в 2005 г. в 48 из 57 центров, у 63 % отмечался один или несколько перерывов в лечении, тогда как в аудите 2000 г. этот показатель составлял 60 % среди 2 553 случаев [47]. Однако в 2005 г. 88 % пациентов, у которых возникали перерывы, завершили лечение с отклонением не более одного дня от запланированного срока, а 95 % – в пределах двух дней, тогда как в 2000 г. этот показатель составлял 69 % в пределах двух дней.

В 2000 г. 48 центров, включивших в работу праздничные дни в рутинную практику, чаще соблюдали рекомендации (74 % против 49 % случаев) и чаще компенсировали перерывы (86 % против 69 % случаев) по сравнению с центрами, где лечение в праздничные дни не проводилось.

2.8. Заключение

Имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что внеплановое и некомпенсированное увеличение продолжительности радикального курса лучевой терапии неблагоприятно влияет на риски местного рецидива при ряде злокачественных новообразований. По этой причине крайне важно, чтобы в каждом отделении были разработаны собственные протоколы компенсации внеплановых перерывов в ЛТ. Чем дольше длится перерыв, тем более выраженным может быть его негативное влияние на результаты лечения.

Многие перерывы являются предсказуемыми и могут быть учтены при планировании работы отделения.

3. Приоритетность пациентов, проходящих на лечение

Опухоли растут с разной скоростью. Даже в пределах одного типа опухоли существует широкий диапазон темпов роста. Время удвоения объема опухоли является наиболее практичным показателем для оценки скорости роста. Оно определяется продолжительностью клеточного цикла, долей пролиферирующих клеток и скоростью клеточной гибели. Потенциальное время удвоения клеточной популяции (T_{pot}) является еще одним средством оценки скорости роста и определяется как время, за которое число опухолевых клеток удваивается при отсутствии их потерь. Однако определить этот показатель *in vivo* затруднительно. Пациенты, находящиеся на лечении, должны распределяться по приоритетности в рамках трёх категорий, описанных ниже. К категории 1 относятся пациенты с опухолями, такими как плоскоклеточный рак, для которых характерно относительно короткое время удвоения объема опухоли. К категории 2 относятся пациенты с опухолями, например аденокарциномами, для которых характерно более длительное время удвоения объема опухоли.

3.1. Категория 1

Пациенты с типами опухолей, для которых есть доказательства того, что продление лечения влияет на результат, и которые проходят радикальную ЛТ с целью излечения. Рассмотренные данные [4] убедительно показывают, что увеличение общего времени лечения влияет на результаты терапии или частоту излечения у пациентов с перечисленными ниже опухолями.

Любой аудит этой категории пациентов – на уровне отделения или на национальном уровне – должен показывать, что увеличение общего времени лечения более, чем на два дня, не происходило как минимум у 95 % пациентов этой группы.

3.1.1 Дистанционная лучевая терапия

У пациентов со следующими опухолями не допускается увеличение продолжительности радикального курса ЛТ:

- ✓ Плоскоклеточный рак головы и шеи [29, 31, 45, 51, 92] (уровень убедительности рекомендаций В, основанный на доказательствах уровня 2++).
- ✓ Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) [50, 58, 59, 100] (уровень убедительности рекомендаций С).
- ✓ Плоскоклеточный рак шейки матки [7, 48, 53-57, 84] (уровень убедительности рекомендаций D).
- ✓ Мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) [49, 62] (при химиолучевом лечении; (уровень убедительности рекомендаций D)).
- ✓ Плоскоклеточный рак пищевода [65–68] (уровень убедительности рекомендаций D).
- ✓ Плоскоклеточный рак кожи, влагиалища или вульвы (уровень убедительности рекомендаций D).
- ✓ Плоскоклеточный рак анального канала [72] (уровень убедительности рекомендаций С).
- ✓ Аденокарцинома пищевода [66] (уровень убедительности рекомендаций D).
- ✓ Медуллобластома и примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) [69–71] (уровень убедительности рекомендаций В, основанный на доказательствах уровня 2++).
- ✓ Пациенты с опухолями с коротким временем удвоения опухолевой массы [27] (уровень убедительности рекомендаций D, основанный на доказательствах уровня 4).

3.1.2. Комбинированная дистанционная лучевая терапия и брахитерапия

У пациентов со следующими опухолями, получающих комбинированное лечение – брахитерапию и ДЛТ – не допускается увеличение общей продолжительности комбинированного курса лечения:

- ✓ Плоскоклеточный рак шейки матки [8, 48, 57] (уровень убедительности рекомендаций В).
- ✓ Плоскоклеточный рак языка [6] (уровень убедительности рекомендаций С).
- ✓ Плоскоклеточный рак анального канала [72, 73] (уровень убедительности рекомендаций D).

3.2. Категория 2

К этой категории относятся пациенты с медленно растущими опухолями, получающие радикальную ЛТ, у которых перерывы в терапии, приводящие к увеличению общего времени лечения более пяти дней, неблагоприятно

влияют на показатели локального контроля и выживаемости [16, 17]. Безопасный минимальный предел увеличения продолжительности лечения не установлен. Поэтому мы рекомендуем по возможности не допускать увеличения общего времени лечения более чем на два дня.

Любой аудит данной категории пациентов – на уровне отделения или на национальном уровне – должен показывать, что увеличение общего времени лечения более чем на два дня, не происходило как минимум у 95 % пациентов этой группы. При этом признаётся, что увеличение продолжительности лечения до пяти дней может не оказывать значимого влияния на результаты лечения у данной категории пациентов:

- ✓ При раке молочной железы отсутствуют данные о влиянии увеличения продолжительности стандартных трёхнедельных курсов ЛТ. Мы рекомендуем относить такие случаи к категории 2, то есть по возможности не допускать увеличения общего времени лечения более чем на два дня (уровень убедительности рекомендаций D).
- ✓ У пациентов с раком молочной железы [16, 17], получающих послеоперационную ЛТ в течение пяти недель и более, увеличение продолжительности радикального курса не должно превышать пяти дней (рекомендация уровня C).
- ✓ Пациенты с уротелиальным раком мочевого пузыря [77–80] (уровень убедительности рекомендаций D).
- ✓ Пациенты с раком предстательной железы [84–87] (уровень убедительности рекомендаций D).

Необходимо применять меры компенсации в случаях, когда перерыв приводит к увеличению общего времени лечения более чем на пять дней.

3.3. Категория 3

К этой категории относятся пациенты, получающие паллиативное лечение [88]. В данном случае общее время лечения имеет меньшее значение для достижения желаемого паллиативного эффекта. Задержка в лечении, которая может возникать, например, вследствие сопутствующего заболевания пациента, может требовать компенсации, особенно если она превышает семь дней.

3.4. Резюме

В идеале при проведении ЛТ не должно возникать перерывов, особенно при лечении с радикальной целью. При наличии достаточных возможностей в отделении, за исключением некоторых медицинских ситуаций, не должны возникать случаи, когда пациенту приходится переносить некомпенсированный перерыв в терапии.

Настоятельно рекомендуется проводить аудит соблюдения графика лечения у всех пациентов, получающих радикальную лучевую терапию. В идеале результаты такого аудита должны сопоставляться с клиническими исходами лечения, чтобы выявить другие типы опухолей, для которых внеплановое увеличение общего времени лечения может быть значимым фактором, и при необходимости включить их в категорию 1.

4. Тактика при возможном увеличении продолжительности лечения

4.1. Профилактические меры – как предотвратить перерывы в лечении

Пять основных причин внеплановых перерывов в курсе радикальной лучевой терапии включают:

- ✓ доступность оборудования и персонала;
- ✓ праздничные дни;
- ✓ проблемы с транспортировкой пациентов;
- ✓ медицинские причины;
- ✓ социальные обстоятельства, из-за которых пациент не может явиться на лечение в назначенное время.

4.1.1. Доступность оборудования и персонала

Центры, проводящие радикальную ЛТ, должны иметь постоянный доступ как минимум к двум полностью укомплектованным и находящимся в рабочем состоянии ЛУЭ – либо в рамках одного центра, либо во втором центре, расположенном поблизости, с чётко установленным порядком перевода пациентов. Крайне важно, чтобы центры могли обеспечивать непрерывность лечения.

К основным вопросам, требующим решения, относятся обеспечение ресурсами, плановое техническое обслуживание (ТО) оборудова-

ния и процедуры ГК, а также действия в случае внеплановых простоев оборудования.

Плановое ТО аппаратов и ГК занимают 10–15 рабочих дней в год. Каждое отделение должно организовать работу таким образом, чтобы влияние этих процессов минимально отражалось на лечение пациентов. Если перевод пациента на сопоставимый ЛУЭ (см. ниже) невозможен, такие работы следует по возможности проводить в выходные дни или вне рабочего времени. Это может быть затруднительно, поскольку создаёт дополнительную нагрузку на персонал, уже работающий в условиях высокой занятости, а обслуживающие компании не всегда могут обеспечить необходимую техническую поддержку (ТП) в такие периоды.

В идеальном случае каждый центр должен располагать достаточными ресурсами, соответствующими объёму работы отделения, чтобы при возникновении перерыва можно было перевести часть пациентов на другой, аналогичный ЛУЭ (той же модели того же производителя) (уровень убедительности рекомендаций D, основанный на доказательствах уровня 4).

В отделениях, где используются современные методы ЛТ, должно быть несколько специально выделенных аналогичных аппаратов, позволяющих продолжить лечение пациента без перерыва (рекомендация уровня D, основанная на доказательствах уровня 4). В тех отделениях, где работает только один аппарат, позволяющий проводить лечение с использованием конкретной современной технологии, в случае его поломки рекомендуется перевести пациента на стандартный план лечения, а не допускать длительного перерыва в терапии.

Поломки оборудования могут приводить к значительным нарушениям графика лечения, несмотря на высокую надёжность современных ЛУЭ. Время безотказной работы может быть увеличено за счет хорошей ТП как собственными силами, так и со стороны инженеров производителей, работающих по сервисным контрактам. Необходимо обеспечить надежную организацию быстрой поставки деталей для ЛУЭ. В каждом центре должен быть разработан план действий на случай внеплановых остановок оборудования, а система организации лечения должна быть достаточно гибкой, чтобы при необходимости переводить пациентов на другие аппараты, а не отправлять их домой.

Если перерыв в работе оборудования продолжается более нескольких дней, может потребоваться согласование резервного плана с другим медицинским учреждением для компенсации значительного объёма недополученного лечения. Это представляет собой сложную организационную задачу. В новом учреждении необходимо назначить врача-радиотерапевта, который возьмёт на себя ответственность за предписание и проведение оставшейся части лечения. Также может потребоваться перепланирование лечебного плана, если используемые ЛУЭ не являются совместимыми. Дополнительные сложности могут возникнуть и с кадровым обеспечением: перевод персонала может быть затруднён, а сотрудники могут не иметь подготовки для работы на оборудовании второго центра. Кроме того, потребуются организация транспортировки пациентов.

Если пациент получает сочетанное лечение – ДЛТ и брахитерапию, необходимость компенсации следует рассматривать даже при минимальных перерывах. В отделении должно быть предусмотрено как минимум одно операционное время в неделю для проведения брахитерапии с возможностью его замены в случае отмены запланированной процедуры. Лечение в отделении должно быть организовано таким образом, чтобы брахитерапия и ДЛТ проводились согласованно, обеспечивая минимально возможную общую продолжительность лечения и не допуская её увеличения более чем на 1–2 дня (уровень убедительности рекомендаций D, основанный на доказательствах уровня 4).

Центры должны располагать достаточным числом специалистов – радиотерапевтических медсестер(техников), медицинских физиков, дозиметристов и инженерного персонала (не менее уровня, рекомендованного национальными нормативами).

Отделениям следует по возможности сокращать число перерывов из-за выходных дней в курсе ЛТ, например, начиная лечение в понедельник (уровень убедительности рекомендаций D, основанный на доказательствах уровня 4).

4.1.2. Праздничные дни

В Великобритании ежегодно бывает не менее семи государственных праздничных праздников. Известно, что перерывы в лечении, вызванные праздничными днями, могут отрицательно влиять на результаты терапии. В

идеале лечение пациентов должно проводиться даже в праздничные дни (уровень убедительности рекомендаций D, основанный на доказательствах уровня 4). Если это невозможно организовать, то лечение пациентов 1-й категории должно быть приоритетным. Преимущества наличия в отделении чётко определённого регламента ведения внеплановых перерывов уже описаны ранее [45]. Проведение лечения в праздничные дни связано с рядом организационных последствий, включая вопросы кадрового обеспечения, транспортировки пациентов и работы вспомогательных служб больницы.

Пациенты категории 2 также могут выиграть от проведения лечения в праздничные дни, особенно если в противном случае будет потеряно два и более последовательных дня лечения.

4.1.3. Проблемы с транспортировкой пациентов

Каждый онкологический центр должен иметь эффективную систему взаимодействия с местной службой медицинского транспорта и службами волонтерской перевозки пациентов. Если в отделении планируется лечение дважды в день или проведение лечения в выходные дни для компенсации перерывов, необходимо заранее согласовать специальные условия работы с одной или обеими из этих служб. Для упрощения организации лечения в каждом отделении должна функционировать эффективная система планирования, которая объединяет расписание работы аппаратов, организацию транспортировки пациентов и графики технического обслуживания оборудования (уровень убедительности рекомендаций D, основанный на доказательствах уровня 4).

4.1.4. Медицинские причины

Перерывы в лечении иногда возникают из-за сопутствующих заболеваний пациента или являются следствием острых лучевых реакций [101]. Необходимо предпринимать все возможные меры для их предотвращения, чтобы снизить риск задержек в проведении терапии. Для этого требуется активное участие компетентного медицинского персонала, направленное на минимизацию выраженности этих реакций. Письменные рекомендации, предоставляемые пациенту в начале курса, способствуют раннему распознаванию и своевременному лечению возникающих реакций (уровень

убедительности рекомендаций A, основанный на доказательствах уровня 1+). Медицинский персонал, проводящий контрольные осмотры, играет важную роль в ведении таких пациентов. Полезной практикой является организация приёмов без предварительной записи для пациентов, получающих ЛТ. Это позволяет выявлять и лечить симптомы на ранней стадии – до того, как они станут выраженными и приведут к перерывам в лечении.

4.1.5. Психосоциальные обстоятельства, приводящие к пропуску лечения

Необходимо разъяснять пациентам важность ежедневного посещения сеансов лучевой терапии. Эта информация должна быть доведена до них до начала лечения, предпочтительно в письменной форме. При необходимости пациентам и их семьям следует предоставлять психологическую и социальную поддержку [102]. Это помогает снизить риск пропусков запланированных сеансов лечения (уровень убедительности рекомендаций D, основанный на доказательствах уровня 4).

5. Способы компенсации перерывов в лечении

Существует ряд подходов, которые могут быть использованы для предотвращения или минимизации последствий увеличения общего времени лечения. Один или несколько из них должны быть внедрены в каждом онкологическом центре и закреплены в виде внутреннего протокола отделения ЛТ.

5.1. Перевод пациента на другой аппарат

В идеале пациенты категории 1, а по возможности и категории 2, должны получать лечение ежедневно (с учётом стандартных перерывов на выходные дни). Если существует риск перерыва из-за недоступности аппарата, например, вследствие поломки или технического обслуживания, пациента следует перевести на другой идентичный ЛУЭ (той же модели того же производителя). В отделениях, где установлены идентичные (сопоставимые) терапевтические машины, такой перевод может быть выполнен с минимальными усилиями.

При планировании закупки нового оборудования или замены существующего отделениям рекомендуется учитывать эту необходимость. Каждое отделение должно разработать

собственный протокол, позволяющий оперативно переводить пациентов на другой аппарат без задержек. Подготовка резервных планов лечения на альтернативном сопоставимом аппарате уже на этапе первоначального планирования радикального курса ЛТ помогает облегчить такой перевод. Наличие “резервного” аппарата для обеспечения непрерывности лечения позволяет при необходимости переводить на него пациентов и персонал, если один из ЛУЭ выводится из строя для обслуживания или ремонта [103].

В отделениях, где применяются современные методы ЛТ, должны быть заранее определены два сопоставимых ЛУЭ, которые могут использоваться для лечения, чтобы в случае недоступности одной машины пациента можно было быстро перевести на другую. Если же в отделении работает только один аппарат, позволяющий проводить лечение с использованием конкретной современной технологии, то в случае его поломки рекомендуется перевести пациента на стандартный план лечения, а не допускать длительного перерыва в терапии.

5.2. Ускоренный график лечения

Если лечение было прервано лишь на несколько дней, сохранить запланированную общую продолжительность курса можно за счёт проведения сеансов ЛТ в выходные дни. Регламент работы отделения должен обеспечивать безопасность и качество терапии, проводимой в выходные. Попытки лечить обычных пациентов по протоколам, разработанным для экстренных случаев в выходные дни, могут быть небезопасными.

В качестве альтернативы можно проводить сеансы ЛТ дважды в день в оставшиеся дни между перерывом и окончанием курса лечения. Однако это может быть затруднено из-за транспортных ограничений и отсутствия наблюдения в дневных стационарах. В случаях, когда такой подход возможен, интервал между сеансами должен составлять не менее шести часов [18, 104]. Проведение лечения дважды в день не рекомендуется, если разовая доза за фракцию существенно превышает 2,2 Гр.

5.3. Радиобиологическая коррекция режима облучения

Если перерыв возникает на поздних этапах курса, независимо от причины, компенсировать его с помощью ускоренного режима (см.

раздел 5.2) может быть невозможно. В таких случаях может потребоваться увеличение суммарной дозы и/или дозы за фракцию. Для этого необходимо использовать радиобиологические расчёты. Важно отметить, что к такому подходу следует прибегать только тогда, когда невозможно применить другие способы компенсации. При этом нередко приходится принимать допущения относительно значений используемых параметров, особенно для опухолей, отличающихся большей вариабельностью биологических характеристик по сравнению с поздно реагирующими тканями. В отдельных случаях величину коррекции приходится оценивать с помощью радиобиологических моделей, как обсуждается в работе Dale et al [19].

5.4. Увеличение суммарной дозы

Проводились различные исследования, чтобы выяснить, насколько следует увеличить суммарную дозу, чтобы компенсировать удлинение времени курса ЛТ. Ранние оценки [10, 94, 105–112] показали, что значения К-фактора для опухолей головы и шеи (доза/сутки, Гр·сут⁻¹) находятся в диапазоне 0,5–0,74 Гр·сут⁻¹. К-фактор – это параметр, используемый в стандартных расчётах биологически эффективной дозы (BED – показатель биологической дозы, получаемой опухолью или нормальной тканью), позволяющий определить величину дозы излучения, “теряемой” вследствие продолжающейся репопуляции опухолевых клеток. В некоторых публикациях этому параметру соответствует величина λ/α .

В мета-анализе данных из Эдинбурга, Глазго, Манчестера и Торонто [15] оценивается значение К как 0,89 Гр·сут⁻¹ (при 95 % доверительном интервале 0,35–1,43 Гр·сут⁻¹). Такие результаты согласуются с данными исследования RTOG 9003 для опухолей головы и шеи [95], а также с результатами анализа Withers [96] и Fowler и Harari [97], которые предлагают значения К в диапазоне 0,94–0,99 Гр·сут⁻¹. Важно понимать, значение К нельзя использовать само по себе, его нужно рассматривать совместно со временем от начала ЛТ, после которого предполагается старт ускоренной репопуляции опухоли. Для опухолей головы и шеи Dale et al [19] предлагают использовать рабочее значение $K=0,9$ Гр·сут⁻¹, считая, что задержка до начала ускоренной репопуляции составляет 28 сут.

5.5. Компенсация перерывов при других видах лучевой терапии: стереотаксическая аблативная лучевая терапия (SABR), протонная терапия (PBT) и поверхностная рентгенотерапия

Стереотаксическая аблативная лучевая терапия (SABR)

В Великобритании прочно вошло в клиническую практику использование стереотаксической аблативной лучевой терапии (SABR), позволяющей подводить высокую дозу излучения за небольшое число фракций. Вероятно, в будущем этот метод будет применяться еще чаще, если потенциальные показания к его использованию расширятся и будут включать рутинное лечение олигометастатических заболеваний или центрально расположенных опухолей грудной клетки. В настоящее время недостаточно клинических данных для достоверной оценки возможного влияния задержек при контроле над опухолью при лечении SABR. Было выдвинуто предположение, что проведение SABR в непоследовательные дни может способствовать реоксигенации опухоли и тем самым даже повышать эффективность лечения. Ретроспективный анализ результатов SABR показал незначительную тенденцию к улучшению общей выживаемости у пациентов, получавших лечение в непоследовательные дни, по сравнению с пациентами, лечившимися в последовательные дни [113]. Кроме того, небольшое пилотное рандомизированное контролируемое исследование показало, что ежедневные фракции SABR при опухолях лёгкого сопровождались увеличением частоты токсичности ≥ 2 степени [114]. Поэтому ускоренные схемы лечения не подходят для пациентов, получающих SABR, и после непредвиденных задержек терапию следует возобновлять с сохранением интервалов между фракциями (в непоследовательные дни).

Протонная терапия

Существует ограниченное количество данных, которые могли бы служить основой для рекомендаций по ведению перерывов в лечении при протонной терапии. В целом применяются те же принципы, что и при лечении фотонным излучением [115]. По мере развития протонной терапии необходимо создавать клинические рекомендации, в которых будут за-

креплены меры, направленные на минимизацию внеплановых перерывов.

Поверхностная рентгенотерапия

Некоторые пациенты категории 1 с плоскоклеточным раком могут проходить терапию на киловольтных рентгенотерапевтических установках, которые, как правило, представлены в отделении только одним аппаратом. Обычно таким пациентам назначают высокие дозы за фракцию (≥ 5 Гр), поэтому не используется компенсация пропущенных сеансов путём проведения лечения дважды в день. Как правило, сеансы проводятся не ежедневно (например, 2–3 раза в неделю), поэтому пропущенные фракции обычно можно перенести на оставшиеся дни лечения.

В рамках данного обзора не рассматриваются интраоперационные или электронные системы брахитерапии, применяемые в операционных, потому что, как правило, они используются однократно (одна фракция).

6. Внедрение рекомендаций

Все медицинские учреждения, проводящие ЛТ, должны иметь внутренние протоколы ведения внеплановых перерывов, а также определить оптимальные способы их внедрения и контроля их эффективности [111]. Протоколы должны быть доведены до сведения всего персонала и размещены во всех кабинетах планирования и на всех терапевтических установках. Они должны быть включены во внутренние клинические рекомендации отделения и интегрированы в стандарты ГК. Один из аудитов ККР [45] показал, что разные центры используют различные стратегии для решения ситуаций, приводящих к увеличению продолжительности радикального курса лечения. При этом нет доказательств того, что какая-либо из этих стратегий имеет преимущество над другими [45].

6.1. Наличие и доступность ресурсов

Центры лучевой терапии, проводящие лечение с радикальной целью, должны иметь постоянный доступ как минимум к двум ЛУЭ. ККР осознаёт трудности, которые могут возникать в периоды замены оборудования, однако в такие моменты крайне важно поддерживать установленные стандарты лечения. ЛУЭ в одном центре должны быть сопоставимыми по

характеристикам и объединены единой системой управления клиническими данными, что позволит при необходимости легко переводить пациентов с одного аппарата на другой.

Для пациентов, которым приходится преодолевать большие расстояния для прохождения терапии, должна быть доступна возможность проживания на территории центра или в специализированных гостиницах. Также должна быть предусмотрена возможность госпитализации пациентов, у которых во время лечения развиваются или ожидаются медицинские либо психологические проблемы. Для пациентов, проходящих лечение амбулаторно, должны быть обеспечены надлежащие транспортные условия. Во многих регионах действуют волонтерские службы помощи онкологическим пациентам, которые могут доставлять пациентов на лечение. Отделения должны иметь достаточное количество персонала, а также обеспечить организацию работы таким образом, чтобы радиотерапевтические аппараты функционировали в обычном режиме в большинстве, а желательно – во все праздничные дни [103].

Каждый центр должен иметь как минимум одного сотрудника, обладающего компетенциями для выполнения радиобиологических расчётов или организовать альтернативный способ экспертного радиобиологического пересчета.

6.2. Индивидуальные напоминания при назначении и проведении лечения

Такие напоминания могут включать уведомления в электронных системах назначения лечения, а также стандартизированные формы в медицинской документации пациента. Врачи, назначающие ЛТ, должны быть заранее проинформированы о возможных перерывах, которые могут возникнуть в течение запланированного курса, чтобы при назначении лечения можно было заблаговременно определить возможные меры коррекции.

6.3. Информирование и взаимодействие

Очевидно, что эффективная коммуникация необходима не только между соответствующими сотрудниками, но и с пациентами. Сотрудники медицинских учреждений, направляющие пациентов в центр лучевой терапии, также должны получать соответствующую информацию о важности непрерывности лечения. Для того чтобы пациенты понимали

значимость этого вопроса, им следует предоставлять специальные письменные разъяснения, которые должны быть выданы не позднее визита для планирования терапии.

6.4. Аудит

Руководители медицинских учреждений, клинические директора, руководители подразделений медицинской физики в лучевой терапии, руководители служб медицинского транспорта, клиницисты и многие другие специалисты заинтересованы в доступе к данным, связанным с внедрением рекомендаций. Любая компьютеризированная система управления ЛТ должна включать программные инструменты, позволяющие проводить стандартный аудит данного аспекта проведения лечения.

6.5. Аудит ключевых показателей результатов лечения

Основным показателем эффективности радикальной лучевой терапии является локальный контроль опухоли. Пациенты, получающие радикальную ЛТ, должны регулярно включаться в программы клинического аудита. Возможное влияние незапланированного продления лечения на локальный контроль должно стать частью программы постоянного аудита. По мере совершенствования систем сбора данных о результатах лечения онкологических заболеваний Национальный набор данных по лучевой терапии (National Radiotherapy Data Set, RTDS) предоставляет возможность проводить аудит результатов радикального лечения в каждом онкологическом центре с последующей централизованной обработкой данных.

Анализ объединённой базы данных позволит регулярно пересматривать перечень типов опухолей, относящихся к категории 1.

В Руководстве по клиническим показателям для радиационной онкологии Австралии (Australian Clinical Indicator Service Manual for Radiation Oncology, версия 5) [11] рекомендуется определять планируемую продолжительность лечения для всех пациентов категории 1 на этапе назначения терапии и проводить аудит всех случаев, когда фактическая продолжительность лечения увеличивается более, чем на два дня. В Великобритании рекомендуется вести проспективный регистр всех пациентов категории 1, а случаи увеличения продолжительности лечения на два дня и более должны рассматриваться на заседаниях клинического

руководства (clinical governance) с целью анализа и извлечения уроков из подобных ситуаций.

6.6. Гарантия качества

Как и в отношении любых стандартов ГК, выполнение внутреннего протокола должно постоянно контролироваться, а при необходимости в него должны вноситься соответствующие изменения и дополнения.

6.7. Финансирование

Все контракты на оказание услуг должны предусматривать адекватное финансирование, чтобы обеспечить наличие надлежащего оборудования, гарантирующего непрерывность лечения пациентов, проходящих радикальную лучевую терапию. Бюджеты отделений должны также предусматривать средства для оплаты сверхурочной работы персонала в выходные и праздничные дни.

6.8. Надзор

В каждом отделении должен быть назначен ответственный сотрудник, который отслеживает частоту возникновения перерывов в лечении, анализирует их причины и разрабатывает меры по предотвращению подобных ситуаций.

6.9. Обучение

Крайне важно, чтобы в рамках обучения по радиационной онкологии официально рассматривалась проблема внеплановых перерывов в лечении. Существует веское основание для организации национальных образовательных курсов более высокого уровня, что позволит обеспечить более единообразные стандарты практики.

6.10. Радиобиологическая поддержка

Расчёты радиобиологических коррекций должны выполняться подготовленными медицинскими физиками или клиницистами, поскольку в Великобритании лишь немногие специалисты считают себя экспертами в этой области.

Создание национального ресурса для проверки и консультирования по радиобиологическим расчётам также было бы полезным; такой ресурс мог бы быть организован в форме электронной сети. Такая служба могла бы также давать рекомендации по коррекции лечения

в случаях, когда фактически подведённая доза оказалась выше или ниже предписанной.

7. Система клинического управления

7.1. Ответственность при применении радиобиологической коррекции режима облучения

Коррекция внеплановых перерывов в лечении приводит к изменению первоначально запланированного режима ЛТ пациента. В случаях, когда пациента переводят на другой аппарат или лечение проводится в выходной день, изменение формы информированного согласия, как правило, не требуется. Следует также учитывать, что использование двукратного облучения в день как метода компенсации может влиять как на контроль опухолевого процесса, так и на риск развития поздних осложнений.

7.2. Изменения в лечении

Применение радиобиологической коррекции приводит к изменению режима лечения и может повлиять на результаты терапии как с точки зрения излечения, так и частоты осложнений. В соответствии с требованиями “Правил по медицинскому применению ионизирующего излучения” (Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations, IR(ME)R) [112] любые изменения в тактике лечения пациента — включая режим фракционирования и дозовый режим — должны быть обоснованы и утверждены практикующим специалистом, как правило, врачом-радиотерапевтом (консультантом). Все клинические решения, касающиеся изменения лечения, должны обсуждаться с пациентом и надлежащим образом документироваться. Если лечащий врач считает, что изменения могут существенно повлиять на исход лечения или риск побочных эффектов, пациент должен повторно подписать информированное согласие после согласования изменений с медицинским физиком или другим соответствующим образом подготовленным специалистом.

Данный документ был утверждён Советом по профессиональной поддержке и стандартам клинической онкологии 21 сентября 2018 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А. Классификация уровней доказательности и рекомендаций

Типы доказательств и уровни рекомендаций, используемые в данном документе, основаны на системе, ранее предложенной Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) и успешно применявшейся в предыдущих изданиях этих рекомендаций [28] (табл. 1).

Приложение В. Примеры расчёта радиобиологической компенсации

Рекомендуемый формат проведения радиобиологической коррекции

В табл. 2 (адаптировано из работы Dale et al, 2002 [19] с небольшими изменениями) представлены основные методы компенсации перерывов в лечении после их возникновения, а также указаны связанные с ними преимущества и возможные трудности.

Таблица 1

Рекомендация		Доказательства	
Класс	Источник	Уровень	Тип доказательств
А	По крайней мере один мета-анализ, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ уровня 1 ⁺⁺ , непосредственно применимый к целевой популяции; либо совокупность доказательств, состоящая преимущественно из исследований уровня 1 ⁺ , непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую согласованность результатов.	1 ⁺⁺	Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематической ошибки (bias).
		1 ⁺	Хорошо выполненные мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематической ошибки.
		1	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематической ошибки.
В	Совокупность доказательств, включающая исследования уровня 2 ⁺⁺ , непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую согласованность результатов; либо экстраполированные данные из исследований уровня 1 ⁺⁺ или 1 ⁺ .	2 ⁺⁺	Высококачественные систематические обзоры. Высококачественные исследования типа «случай–контроль» или когортные исследования с очень низким риском смешивающих факторов (confounding) или систематической ошибки и высокой вероятностью причинно-следственной связи.
		2 ⁺	Хорошо выполненные исследования типа случай–контроль или когортные исследования с низким риском смешивающих факторов или систематической ошибки и умеренной вероятностью причинно-следственной связи.
		2	Исследования типа «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском смешивающих факторов или систематической ошибки и значительной вероятностью отсутствия причинно-следственной связи.
С	Совокупность доказательств, включающая исследования уровня 2 ⁺ , непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую согласованность результатов; либо экстраполированные данные из исследований уровня 2 ⁺⁺ .	3	Неаналитические исследования, например описания клинических случаев (case reports), серии клинических наблюдений (case series).
Д	Доказательства уровня 3 или 4; либо экстраполированные данные из исследований уровня 2 ⁺ .	4	Мнение экспертов.

Таблица 2

Метод	Преимущества	Потенциальные трудности
1) Сохранение общей продолжительности лечения и дозы за фракцию за счёт проведения лечения в выходные дни при необходимости.	Сохраняются общая продолжительность лечения, размер фракции, межфракционный интервал и терапевтический индекс.	Может быть трудно реализовано, если перерыв произошёл ближе к концу курса лечения.
2) Сохранение общей продолжительности лечения и дозы за фракцию за счёт проведения лечения дважды в день при необходимости.	Сохраняются общая продолжительность лечения и размер фракции.	Возможное увеличение поздних повреждений нормальных тканей, если требуется последовательное применение большего числа двухкратных фракций в день и/или если межфракционный интервал составляет менее шести часов.
3) Сохранение общей продолжительности лечения путём увеличения дозы за фракцию в дни лечения после перерыва, число которых соответствует числу дней перерыва.	Общая продолжительность лечения сохраняется за счёт уменьшения числа фракций. При этом по-прежнему проводится одна фракция в день.	Не подходит для схем, в которых уже используется высокая доза за фракцию. При таком подходе ухудшается терапевтический индекс: попытка сохранить радиобиологическую эквивалентность по контролю опухоли приводит к увеличению поздних лучевых реакций, тогда как сохранение эквивалентности по поздним реакциям приводит к недостаточной дозе для опухоли.
4) Сохранение общей продолжительности лечения за счёт применения меньшего числа более крупных фракций после перерыва.	Общая продолжительность лечения сохраняется. Одна фракция в день.	То же, что указано выше.
5) Признать неизбежность увеличения общей продолжительности лечения и добавить дополнительные фракции, увеличив дозу за фракцию, чтобы максимально сократить удлинения курса лечения.	Позволяет, по крайней мере, частично восстановить предписанный режим лечения.	Терапевтический индекс ухудшается. В таких ситуациях может потребоваться принятие компромисса между снижением контроля опухоли и повышением риска поздних лучевых осложнений.
6) То же, что в пункте 5, но с использованием двух фракций в день и немного более длительным увеличением продолжительности лечения.	То же, что указано выше.	Как в пункте 5, однако ухудшение терапевтического индекса может быть менее выраженным.

Процесс расчёта

Следует отметить, что все радиобиологические расчёты основаны на линейно-квадратичной модели с учётом пролиферации опухоли. Эти модели представляют собой наилучшее приближение (best-fit), полученное на основе экспериментальных данных [116]. Они обладают высокой чувствительностью к значениям параметра α/β для опухоли и нормальных тканей, оценки которого значительно варьируют при применении подобных моделей к клиническим данным.

Неопределённости в исходных параметрах неизбежно отражаются на результатах этих расчётов. Тем не менее, такие расчёты мо-

гут использоваться как ориентир для оценки величины коррекции дозы, необходимой для компенсации увеличения общего времени лечения. Окончательный выбор значений параметров, используемых в уравнениях, остаётся ответственностью конкретного клинициста.

Хотя каждый случай перерыва в лечении в определённой степени уникален и требует индивидуального решения, возможно применение стандартизированного подхода к компенсации. Предлагаемый метод заключается в том, что сначала следует сосредоточиться на значении BED для нормальных тканей, чтобы определить, какие варианты компенсации возможны без превышения допустимой толерант-

ности. После этого можно рассмотреть и оценить необходимые компромиссные решения.

После возникновения внепланового перерыва прежде всего следует определить оставшееся время терапии и число фракций, которые, согласно первоначально назначенному режиму, ещё должны быть проведены. Далее нужно оценить, существуют ли способы провести оставшиеся сеансы таким образом, чтобы сохранить изначально запланированную общую продолжительность лечения; например, за счёт проведения облучения в выходные дни или выполнения всех либо части оставшихся фракций дважды в день. Если это реализуемо, необходимость в радиобиологической коррекции отсутствует. (Примеры 1 и 2 относятся именно к такой ситуации). Если же такой вариант невозможен (то есть завершить лечение в пределах первоначально запланированного времени не удаётся), следует выполнить описанные далее шаги. Ниже приведены и соответствующие формулы, которые необходимо использовать для этого.

1. Сначала рассчитайте BED для нормальных тканей для исходно назначенного режима лечения, используя уравнение (A). При этом в расчёте следует использовать дозу, фактически получаемую критическим нормальным органом, если она отличается от предписанной дозы для опухоли.
2. Затем определите BED нормальных тканей, полученную до перерыва (pre-gap), также используя уравнение (A).
3. Разница между значениями BED, рассчитанными в пунктах (1) и (2), определяет величину BED для поздно реагирующих нормальных тканей, которую ещё можно безопасно подвести после перерыва (то есть BED, подлежащую доставке после перерыва).
4. Рассмотрите различные варианты продолжения лечения (например, проведение сеансов дважды в день, гиперфракционирование или увеличение дозы за фракцию) и определите, какой из них позволит минимально увеличить общую продолжительность лечения. После этого рассчитайте необходимую дозу за фракцию, которая позволит достичь требуемого значения BED для поздних реакций нормальных тканей.
5. Для выбранного варианта рассчитайте соответствующее BED для опухоли, используя уравнение (B), учитывая при этом увеличение общей продолжительности лечения.

(Примеры 3 и 4 демонстрируют различные варианты такой ситуации.)

6. Оцените итоговые значения BED для опухоли и нормальных тканей, которые будут получены при выбранном варианте компенсации. Если BED опухоли окажется существенно ниже первоначального предписания, может потребоваться клиническое решение для корректировки схемы компенсации, чтобы достичь разумного компромисса. (Пример 4 иллюстрирует трудности, которые становятся особенно выраженными в таких случаях.)

Обратите внимание, что приведённые шаги носят общий характер. Например, если выбранный вариант компенсации предполагает проведение нескольких фракций с небольшими интервалами после перерыва, необходимо использовать модифицированную формулу BED [19, 118], чтобы учесть возможное возрастание токсичности нормальных тканей, связанное с неполным восстановлением тканей между сеансами ЛТ. Также необходимо понимать, что если двукратное облучение в день проводится в течение двух-трёх или более последовательных дней, необходимо учитывать эффект неполного восстановления, особенно если в зоне риска находятся головной или спинной мозг.

Уравнения

Расчёт BED для нормальных тканей (при стандартном интервале между фракциями)

Уравнение (A):

$$BED = N \cdot d \times [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

где: N – число фракций (при стандартном интервале между фракциями), d – доза за фракцию.

Рекомендуемое обобщённое значение α/β для нормальных тканей принимается равным 3 Гр. Важным исключением является спинной мозг, для которого следует использовать значение 2 Гр.

Расчёт BED для опухоли

Уравнение (B):

$$BED = N \cdot d \times [1 + d/(\alpha/\beta)] - K \times (T - T_{\text{delay}})$$

где: T – общее время лечения, T_{delay} – время от начала лечения до начала ускоренной репопуляции опухолевых клеток, K – коэффициент суточной потери BED, обусловленной продолжающейся репопуляцией опухолевых клеток ($\text{Гр} \cdot \text{сут}^{-1}$).

Типичное значение α/β для опухолей обычно принимается равным 10 Гр, однако существуют исключения, важными примерами которых являются рак молочной железы и рак предстательной железы.

Дополнительные подробности и разобраные примеры приведены у Bentzen et al [11].

Примеры расчётов

В примерах 1–3 рассматриваются различные способы компенсации пятидневного перерыва в лечении. На практике большинство внеплановых перерывов, вероятно, будет составлять менее пяти дней, и поэтому такие ситуации обычно проще компенсировать. Во всех примерах в качестве исходного используется режим 70 Гр за 35 фракций в течение 46 дней, который обычно применяется для опухолей головы и шеи пациентов из категории 1. Общая продолжительность терапии 46 дней* соответствует следующему режиму: лечение начинается в понедельник, продолжается ежедневным фракционированием в течение семи недель без проведения облучения в выходные дни и завершается в пятницу. Для аналогичного режима 35 фракций, начинающегося в середине недели, общая продолжительность лечения будет больше, поскольку курс лечения продолжится и на восьмой неделе; при выполнении расчётов это необходимо учитывать.

Для других режимов ЛТ, например, для широко применяемых четырёхнедельных курсов, принцип определения способа компенсации остаётся тем же, что и в приведённых примерах семинедельного лечения. Однако в таких случаях требуется большая осторожность при использовании двукратного облучения в день, если доза за фракцию уже существенно превышает 2 Гр, поскольку возрастает вероятность неполной репарации повреждений между фракциями.

Пример 1. Потеря всей третьей недели лечения (пяти фракций) при режиме 70 Гр / 35 фракций / 46 дней.

Предположим, что лечение началось в понедельник, запланированная продолжительность терапии – 46 дней. После перерыва ЛТ возобновляется в понедельник на четвёртой неделе курса. К этому моменту проведено 10 фракций, осталось – 25. Если лечение должно быть завершено в установленный срок, то доступное число календарных дней (включая выходные) составляет 26. Таким образом, пропущенные фракции могут быть компенсированы за счёт проведения оставшейся части сеансов в будние дни (20 фракций) и в пять из шести оставшихся выходных дней. Такой способ считается хорошей компенсацией, так как доза за фракции не изменяется, а общая продолжительность лечения не увеличивается.

Если лечение в выходные дни недоступно, всё равно существует вариант хорошей компенсации: проведение сеансов дважды в день во время пяти из оставшихся 20 дней лечения. При этом важно помнить, что интервал между двумя фракциями должен составлять не менее шести часов. Кроме того, рекомендуется, чтобы дни с двукратным облучением не следовали подряд, а равномерно распределялись по всему оставшемуся периоду ЛТ. В данном примере удобным вариантом являются пятницы, поскольку это даёт больше времени для репарации повреждений тканей до возобновления сеансов на следующей неделе. Если доза за фракцию значительно превышает 2 Гр, применение двукратного облучения требует особой осторожности. В таких ситуациях особенно важно строго соблюдать межфракционный интервал и тщательно распределять дни с двукратным облучением по оставшемуся графику лечения.

Пример 2. Потеря всей шестой недели лечения (пяти фракций) при режиме 70 Гр / 35 фракций / 46 дней

После перерыва лечение возобновляется в понедельник на седьмой неделе согласно графику. К этому моменту проведено 25 фракций, осталось – 10. В идеале не отданные десять сеансов следует выполнить в течение оставшихся пяти дней терапии, чтобы не увеличивать общую продолжительность курса. В этом случае пропущенные фракции можно компенсировать, проводя оставшуюся часть ЛТ в виде двух фракций в день (с минимальным интервалом

*Примечание. В оригинальном документе день первой фракции принимается за нулевой день, поэтому курс лечения 35 фракций за 7 недель (с понедельника по пятницу) составляет 46 календарных дней. При традиционном для российской практики подсчёте, когда день первой фракции считается первым днём лечения, тот же режим составил бы 47 дней (прим. редактора перевода)

между ними не менее 6 часов) в каждый из будних дней последней недели. При этом величина разовой дозы не изменяется, и поскольку общая продолжительность лечения также не увеличивается, такой вариант считается хорошей компенсацией. Ещё более предпочтительным вариантом является использование выходных дней (по возможности) перед последней неделей лечения. Это даёт семь дней, в течение которых необходимо выполнить 10 сеансов ЛТ. В таком случае двукратное облучение можно выполнять, например, в понедельник, среду и пятницу, а в остальные четыре дня проводить по одной фракции. Преимущество такого режима заключается в том, что он снижает вероятность избыточного повреждения нормальных тканей, если между сеансами происходит неполная репарация повреждений.

Примеры 1 и 2 не предполагают изменения разовой дозы или общей продолжительности времени лечения и, при условии достаточного интервала между днями, когда проводится двукратное облучение, не требуют сложных количественных расчётов и не приводят к серьёзным радиобиологическим дилеммам.

Следующие примеры демонстрируют компромиссы, которые приходится принимать в более сложных ситуациях.

Пример 3. Потеря всей седьмой недели лечения (пяти фракций) при режиме 70 Гр / 35 фракций / 46 дней.

В этом примере внеплановый перерыв приходится на период, когда ЛТ уже должна завершиться. Поэтому любая форма компенсации неизбежно приведёт к увеличению общей продолжительности лечения сверх запланированного срока. В связи с этим необходимо выполнить расчёты, чтобы сначала определить, какой объём BED для нормальных тканей ещё может быть безопасно подведён после перерыва.

Для назначенного режима лечения BED для нормальных тканей (BED_3) по уравнению (A) равна:

$$35 \times 2 \times [1 + 2/3] = 116,7 \text{ Гр}_3$$

BED_3 , подведённая до перерыва, составляет:

$$30 \times 2 \times [1 + 2/3] = 100 \text{ Гр}_3$$

Следовательно, допустимая BED_3 , которую ещё можно подвести без превышения толерантности нормальных тканей, составляет:

$$116,7 - 100 = 16,7 \text{ Гр}_3$$

BED для опухоли (BED_{10}) для предписанного режима облучения, рассчитанная по уравнению (B) при

$K=0,9$ и $T_{\text{delay}}=28$ дней, равна:

$$35 \times 2 \times [1 + 2/10] - (46 - 28) \times 0,9 = 67,8 \text{ Гр}_{10}$$

Сначала предположим, что пропущенная доза компенсируется проведением пяти фракций по 2 Гр в течение дополнительной (восьмой) недели лечения, начиная с понедельника. В этом случае по завершении курса общее время терапии увеличивается на 7 дней по сравнению с исходным графиком. При суточной потере BED из-за репопуляции опухоли $0,9 \text{ Гр} \cdot \text{сут}^{-1}$ значение BED_{10} опухоли будет меньше запланированного на: $7 \times 0,9 = 6,3 \text{ Гр}_{10}$, то есть оно снизится до: $67,8 - 6,3 = 61,5 \text{ Гр}_{10}$, что соответствует снижению более чем на 9 %. При этом BED_3 для поздно реагирующих нормальных тканей останется такой же, как была запланирована изначально.

Если же оставшиеся фракции провести в период с субботы по среду, то общее удлинение лечения составит 5 дней. В этом случае BED_{10} опухоли уменьшится на: $5 \times 0,9 = 4,5 \text{ Гр}_{10}$, что соответствует снижению примерно на 6,6 %. Ещё один вариант – провести двукратное облучение в субботу и понедельник, а одну фракцию дать в воскресенье, что приведёт к увеличению общей продолжительности лечения всего на 3 дня. В этом случае BED_{10} опухоли уменьшится всего на: $3 \times 0,9 = 2,7 \text{ Гр}_{10}$, что составляет около 4 %. Во всех этих вариантах BED_3 для нормальных тканей остаётся на уровне изначально предписанного значения.

Дилемма появляется тогда, когда пытаются увеличить суммарную дозу, чтобы восстановить BED_{10} опухоли до первоначально запланированного уровня. Этого невозможно достичь без увеличения BED_3 для нормальных тканей сверх первоначально допустимого значения. Попытка компенсировать перерыв за счёт добавления дополнительных фракций приводит к дальнейшему увеличению общей продолжительности ЛТ, что может усугубить исходную проблему. Повышение разовой дозы частично компенсирует неблагоприятное влияние удлинения времени лечения, однако из-за высокой чувствительности поздно реагирующих нормальных тканей к изменению дозы за фракцию BED нормальных тканей увеличивается сильнее, чем BED опухоли.

Далее рассмотрим ситуацию, в которой считается принципиально важным восстановить BED_{10} опухоли до исходного значения, на первом этапе не учитывая влияние на нормальные ткани. Предположим, что будет выбран вариант дополнительного лечения в выходные дни, что приведёт к увеличению общей продолжительности лечения до: $46+5=51$ дня.

BED_{10} опухоли ($67,8 \text{ Гр}_{10}$) должна быть сохранена. Следовательно, для всего режима лечения (до перерыва и после него):

BED_{10} (до перерыва) + BED_{10} (после перерыва) – фактор репопуляции опухоли = назначенный BED_{10}

$$30 \times 2 \times [1 + 2/10] + 5 \times d \times [1 + d/10] - (51 - 28) \times 0,9 = 67,8$$

где d – новая доза за фракцию, которая будет использоваться в оставшихся пяти сеансах. Решение этого уравнения даёт: $d = 2,62 \text{ Гр}$. То есть $5 \times 2,62 \text{ Гр}$ позволяют восстановить BED_{10} опухоли до исходно назначенного уровня. Следует отметить, что требуемую дополнительную BED_{10} , равную: $5 \times 0,9 = 4,5 \text{ Гр}_{10}$ нельзя просто равномерно распределить между пятью фракциями по 2 Гр . Это связано с тем, что биологические единицы Гр_{10} и физические единицы Гр не эквивалентны и не могут складываться напрямую. В противном случае это привело бы к ещё большей дозе за фракцию – примерно $2,9 \text{ Гр}$.

Для нормальных тканей компенсированный режим лечения увеличивает BED_3 до:

BED_3 (до перерыва) + BED_3 (после перерыва)

$$100 + 5 \times 2,62 \times [1 + 2,62/3] = 124,5 \text{ Гр}_3$$

Таким образом, скорректированный режим лечения приводит к увеличению BED_3 для нормальных тканей на $6,7 \%$. Чтобы оценить, чему соответствует такая BED_3 в режиме лечения с фракциями по 2 Гр , перепишем уравнение (А):

Суммарная доза при фракциях по $2 \text{ Гр} \times [1 + 2/3] = 124,5$

Отсюда суммарная доза при фракционировании по 2 Гр составит $74,7 \text{ Гр}$. Таким образом, полученная BED_3 для нормальных тканей примерно соответствует 37 фракциям по 2 Гр .

Если такое увеличение считается чрезмерным, можно пойти на компромисс – то есть стремиться получить BED_{10} опухоли немного ниже исходно назначенной, принимая при этом небольшое увеличение BED_3 нормальных

тканей. Такого результата можно достичь, подбирая различные значения дозы за фракцию методом последовательных расчётов. Например, в приведённом выше случае промежуточная разовая доза $2,3 \text{ Гр}$ даст суммарную BED_{10} опухоли:

BED_{10} (до перерыва) + BED_{10} (после перерыва) – фактор репопуляции опухоли
 $30 \times 2 \times [1 + 2/10] + 5 \times 2,3 \times [1 + 2,3/10] - (51 - 28) \times 0,9 = 65,4 \text{ Гр}_{10}$

BED для нормальных тканей:

BED_3 (до перерыва) + BED_3 (после перерыва)

$$30 \times 2 \times [1 + 2/3] + 5 \times 2,3 \times [1 + 2,3/3] = 120,3 \text{ Гр}_3$$

Таким образом, при разовой дозе в $2,3 \text{ Гр}$ при компенсации перерыва: BED_{10} опухоли будет на $3,5 \%$ ниже, BED_3 нормальных тканей будет на $3,1 \%$ выше, чем в режиме лечения без перерыва. При необходимости можно оценить влияние альтернативных значений дозы за фракцию аналогичным способом. Важно отметить, что гипофракционирование после перерыва не всегда является наилучшим решением. В ряде случаев разумнее добавить несколько дополнительных сеансов ЛТ (например, за счёт двукратного облучения в день), чтобы избежать чрезмерного увеличения разовой дозы.

Пример расчёта для более сложного случая

Внеплановые перерывы продолжительностью более пяти дней, как правило, сложнее компенсировать, поскольку в таких ситуациях значительно меньше возможностей завершить курс без существенного увеличения общей продолжительности времени ЛТ. Следующий пример иллюстрирует подобные случаи.

Пример 4. Полная потеря шестой и седьмой недель (10 фракций) в курсе лечения $70 \text{ Гр} / 35$ фракций / 46 дней.

Как и в примере 3, внеплановый перерыв длится ровно до того момента, когда лечение должно быть завершено, хотя еще не проведена значительная часть курса. Для минимизации неизбежного увеличения общего времени лечения, при сохранении режима однократного облучения в день приходится рассматривать опцию увеличения разовой дозы.

Сначала рассмотрим вариант, при котором ЛТ завершается пятью фракциями в течение восьмой недели. В этом случае общая про-

должительность лечения увеличивается на 7 дней – до 53 дней. В первую очередь попытаемся сохранить изначально запланированную BED для поздно реагирующих нормальных тканей ($BED_3=116,7 \text{ Гр}_3$). То есть необходимо определить дозу за фракцию d , которая удовлетворяет условию:

BED_3 (до перерыва) + BED_3 (после перерыва) = требуемое значение BED_3

Отсюда: $d=3,22 \text{ Гр}$.

Та же доза за фракцию приведёт к следующему значению BED_{10} опухоли:

BED_{10} (до перерыва) + BED_{10} (после перерыва) – фактор репопуляции опухоли:

$$25 \times 2 \times [1 + 2/10] + 5 \times 3,22 \times [1 + 3,22/10] - (53 - 28) \times 0,9 = 58,8 \text{ Гр}_{10}$$

Таким образом, несмотря на использование повышенной разовой дозы для последних пяти фракций, полученное значение BED_{10} для опухоли всё равно на 13,2 % ниже запланированной. Если использовать выходные дни перед восьмой неделей лечения, то можно провести 7 фракций с разовой дозой 2,57 Гр и значению BED_{10} опухоли 60,1 Гр_{10} . Если же 11 фракций распределить на 7 доступных лечебных дней (проводя двукратное облучение в четыре из семи дней), разовая доза снизится до 1,87 Гр, а значение BED_{10} опухоли составит 61,9 Гр_{10} . Даже в этом случае значение BED_{10} остаётся на 8,7 % ниже запланированного (67,8 Гр_{10}). Поэтому может потребоваться определённый компромисс, например увеличение дозы за фракцию, как это было показано в предыдущем примере. В крайних случаях можно рассмотреть трёхкратное облучение в сутки, однако такой вариант возможен только после тщательной оценки риска повреждения тканей из-за неполной репарации между фракциями.

Если нет возможности проводить терапию в выходные или применять двукратное фракционирование в сутки, оставшуюся часть лечения можно выполнить в течение двух дополнительных полных рабочих недель, продлив курс до восьмой и девятой недели. В этом случае общее время лечения составит $46 + 14 = 60$ дней.

Тогда доза за фракцию d , необходимая для сохранения исходного BED_{10} опухоли, определяется из уравнения:

BED_{10} (до перерыва) + BED_{10} (после перерыва) – фактор репопуляции опухоли:

$$25 \times 2 \times [1 + 2/10] + 10 \times d \times [1 + d/10] - (60 - 28) \times 0,9 = 67,8 \text{ Гр}_{10}$$

Решение этого уравнения даёт: $d=2,85 \text{ Гр}$, что приводит к значению $BED_3=138,9 \text{ Гр}_3$, то есть на 19 % выше предписанного значения.

Этот результат демонстрирует другую дилемму, возникающую при попытке избежать лечения в выходные дни или двукратного облучения в сутки: продление курса до девятой недели приводит к увеличению суммарной дозы, что, в свою очередь, вызывает значительный рост BED_3 для нормальных тканей.

Дополнительные клинические соображения

1. Одновременное проведение химиотерапии также вносит вклад в биологически эквивалентную дозу (BED). Однако, этот вклад не зависит от наличия перерывов в курсе лучевой терапии, поэтому обычно не требуется дополнительной коррекции в расчётах. Тем не менее, не рекомендуется проводить химиотерапию в тот же день, когда выполняются ускоренные компенсирующие сеансы облучения.
2. В некоторых случаях необходимо стремиться к сохранению запланированной BED для опухоли, особенно если при рецидиве не существует эффективных методов спасительной терапии. Также следует учитывать мнение пациента: некоторые могут предпочесть максимальное сохранение вероятности контроля над опухолью, даже если это связано с повышенным риском тяжёлых осложнений, которые впоследствии могут потребовать хирургического или иного лечения. В случаях, когда риск тяжёлых лучевых повреждений высок и не может быть устранён хирургическим или другим способом (например, при риске лучевого миелита спинного мозга), предпочтительно выбирать более консервативный подход.
3. По возможности, на поздних этапах компенсирующего лечения можно уменьшать объёмы облучения, чтобы снизить нагрузку на нормальные ткани, получающие повышенное значение BED.
4. В некоторых случаях для предотвращения дополнительной потери времени можно изменить последовательность этапов лечения. Например, возможно более раннее введение облучения буста (Phase 2 boost) при отдельных заболеваниях (например, медуллобла-

стома, рак молочной железы), в зависимости от клинической ситуации. Если ДЛТ переносится плохо, можно рассмотреть использование более локализованного метода облучения, например брахитерапии, с несколько большей дозой.

5. В случаях, когда технически невозможно выполнить брахитерапию после курса ДЛТ, следует рассмотреть возможность проведения химиотерапии в период вынужденного перерыва.

Список литературы

1. The Royal College of Radiologists. Guidelines for the management of the unscheduled interruption or prolongation of a radical course of radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists; 1996.
2. The Royal College of Radiologists. Guidelines for the management of the unscheduled interruption or prolongation of a radical course of radiotherapy. 2nd ed. London: The Royal College of Radiologists; 2002.
3. The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions. 3rd ed. London: The Royal College of Radiologists; 2008.
4. Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1996; 8 (5): 297-307.
5. Milecki P, Kruk-Zagajewska A, Szmeja Z, Cerkaska-Gluszak B. The influence of the duration of a break in the course of postoperative radiotherapy on the results of treatment of patients with total laryngectomy due to cancer. Otolaryngol Pol. 1997; 51 (1): 37-46.
6. Hoffstetter S, Marchal C, Peiffert D, et al. Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinomas of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy. Radiother Oncol. 1997; 45 (2): 141-8.
7. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. Strahlenther Onkol. 1997; 173 (7): 379-84.
8. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 32 (5): 1275-88.
9. Jones B, Dale RG. The reduction of tumour control with increasing overall time: mathematical considerations. Br J Radiol. 1996; 69 (825): 830-8.
10. Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. Radiother Oncol. 1992; 23 (3): 137-43.
11. Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, Downing D. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. Radiother Oncol. 1996; 41 (3): 203-7.
12. Sackett DL. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1991.
13. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2008; 87 (1): 13-6.
14. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumour control are calculated for treatment prolongation and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centres. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40 (2): 319-29.
15. Hendry JH, Roberts SA, Slevin NH, et al. Influence of radiotherapy treatment time on control of laryngeal cancer: comparisons between centres in Manchester, UK and Toronto, Canada. Radiother Oncol. 1994; 31 (1): 14-22.
16. Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. Oncology. 2005; 69 (3): 214-23.
17. Bese NS, Sut PA, Sut N, Ober A. The impact of treatment interruptions on locoregional control during postoperative breast irradiation. J BUON. 2007; 12 (3): 353-9.
18. Thames HD, Peters LJ, Ang KK. Time-dose considerations for normal-tissue tolerance. Front Radiat Ther Oncol. 1989; 23: 113-30.
19. Dale RG, Hendry JH, Jones B, et al. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002; 14 (5): 382-93.
20. Cancer Research UK. Radiotherapy [Internet]. Available from: <https://www.cancerresearchuk>.

- org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/radiotherapy/about (accessed 20 Nov 2018).
21. Munro TR, Gilbert CW. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Br J Radiol.* 1961; 34: 246-51.
 22. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy: Supplement to ICRU Report 50. Bethesda, MD: ICRU; 1999.
 23. Ellis F. Time and dose relationships in radiation biology as applied to radiotherapy. In: *Proceedings of the Conference on Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiotherapy*; Carmel, California; September 1969. Brookhaven National Laboratory; 1969.
 24. Cell proliferation and growth rate of tumours. In: Steel GG, Begg AC (eds). *Basic clinical radiobiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
 25. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37 (5): 1067-70.
 26. Rew DA, Wilson GD. Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part II: clinical data. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26 (4): 405-17.
 27. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumour sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68 (3): 654-61.
 28. Pallari E, Fox AW, Lewison G. Differential research impact in cancer practice guidelines' evidence base: lessons from ESMO, NICE and SIGN. *ESMO Open.* 2018; 3 (1): e000258.
 29. Kwong DL, Sham JS, Chua DT, 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.
 30. Lindstrom MJ, Fowler JF. Re-analysis of the time factor in local control by radiotherapy of T3-T4 squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21 (3): 813-7.
 31. Skladowski K, Law MG, Maciejewski B, Steel GG. Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration. *Radiother Oncol.* 1994; 30 (2): 109-20.
 32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 1049-51.
 33. Read G. Radiotherapy: effective treatment at low cost. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995; 7 (5): 275-6.
 34. Barton MB, Gebiski V, Manderson C, Langlands AO. Radiation therapy: are we getting value for money? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995; 7 (5): 287-92.
 35. Glazerbrook GA. Radiation therapy: a long-term cost benefit analysis in a North American region. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1992; 4 (5): 302-5.
 36. Ploquin NP, Dunscombe PB. The cost of radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2008; 86 (2): 217-23.
 37. Scottish Oncology and Radiology Audit Group. An audit of the importance of fractionation regimen and treatment gaps in the treatment of carcinoma of the larynx. Report to CRAG on behalf of the Scottish Oncology and Radiology Audit Group CA94/14. Scotland; 1997.
 38. Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Johansen LV, Andersen AP. Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *Acta Oncol.* 1988; 27 (2): 147-52.
 39. Hopewell JW, Nyman J, Turesson I. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation: a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *Int J Radiat Biol.* 2003; 79 (7): 513-24.
 40. Harari PM, Fowler JF. Idealized versus realized overall treatment times. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 29 (1): 209-11.
 41. Lindberg RD, Jones K, Garner HH, et al. Evaluation of unplanned interruptions in radiotherapy treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14 (4): 811-5.
 42. Bentzen SM. Time-dose relationships for human tumours: estimation from nonrandomized studies. In: *Current topics in clinical radiobiology of tumours*. Beck-Bornholdt HP (ed.). Berlin, Heidelberg: Springer; 1993.
 43. Bentzen SM, Johansen LV, Overgaard J, Thames HD. Clinical radiobiology of squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20 (6): 1197-206.
 44. Bujko K, Sklodowska JZ, Bentzen SM, et al. A feasibility study of concomitant boost radio-

- therapy for patients with cancer of the supraglottic larynx. *Acta Oncol.* 1993; 32 (6): 637-40.
45. James ND, Robertson G, Squire CJ, et al. A national audit of radiotherapy in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003; 15 (2): 41-6.
46. James ND, Williams MV, Summers ET, et al. The management of interruptions to radiotherapy in head and neck cancer: an audit of the effectiveness of national guidelines. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008; 20 (8): 599-605.
47. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, et al. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56 (2): 399-412.
48. Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S, De Grandi P. Effect of total treatment time on event-free survival in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1996; 60 (1): 42-8.
49. Stuschke M, Pottgen C. Localized small-cell lung cancer: which type of thoracic radiotherapy and which time schedule. *Lung Cancer.* 2004; 45 (Suppl 2): S133-S137.
50. Machtay M, Hsu C, Komaki R, et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63 (3): 667-71.
51. Slevin NJ, Hendry JH, Roberts SA, Agnew-Cronqvist A. The effect of increasing the treatment time beyond three weeks on the control of T2 and T3 laryngeal cancer using radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1992; 24 (4): 215-20.
52. Van den Bogaert W, Van der Leest A, Rijnders A, et al. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol.* 1995; 36 (3): 177-82.
53. Coles CE, Burgess L, Tan LT. An audit of delays before and during radical radiotherapy for cervical cancer – effect on tumour cure probability. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003; 15 (2): 47-54.
54. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ko HL, Lin FJ. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2003; 67 (1): 69-76.
55. Hama Y, Uematsu M, Nagata I, et al. Carcinoma of the uterine cervix: twice- versus once-weekly high-dose-rate brachytherapy. *Radiology.* 2001; 219 (1): 207-12.
56. Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27 (5): 1051-6.
57. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol.* 1992; 25 (4): 273-9.
58. Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27 (3): 493-8.
59. Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2000; 28 (1): 11-9.
60. Fowler JF, Chappell R. Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46 (2): 516-7.
61. McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, et al. Radiation treatment time and overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98 (5): 1142-52.
62. Videtic GM, Fung K, Tomiak AT, et al. Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control. *Lung Cancer.* 2001; 33 (2-3): 249-58.
63. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999; 340 (4): 265-71.
64. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (8): 1116-25.
65. Kal HB, El Sharouni SY, Wijrdeman HK. Radiotherapy for oesophageal cancer. *Ann Oncol.* 1999; 10 (3): 359-60.
66. Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery. *Radiother Oncol.* 1998; 48 (1): 15-21.

67. Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, et al. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30 (5): 1099-105.
68. Powell ME, Hoskin PJ, Saunders MI, Foy CJ, Dische S. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) in localized cancer of the oesophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38 (1): 133-6.
69. del Charco JO, Bolek TW, McCollough WM, et al. Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42 (1): 147-54.
70. Santos MA, Viegas CM, et al. Timing of radiation in children with medulloblastoma/PNET. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48 (4): 416-22.
71. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (8): 1581-91.
72. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (34): 5061-6.
73. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. "Mind the gap" – the impact of variations in the duration of the treatment gap and overall treatment time in the first UK Anal Cancer Trial (ACT I). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81 (5): 1488-94.
74. Glynne-Jones R, Meadows HM, Lopes A, Adams RA, Sebag-Montefiore D. Compliance to chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance 5FU/CisP chemotherapy (CT) in squamous cell carcinoma of the anus (SCCA) according to radiotherapy (RT) dose, overall treatment time (OTT) and chemotherapy (CT) and their impact on long-term outcome: Results of ACT II. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (Suppl 15): 3518.
75. Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol.* 2007; 85 (3): 339-43.
76. Burnet NG, Jefferies SJ, Stenning SP, Kirkby NF. Mathematical modelling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18 (2): 93-103.
77. Moonen L, de Voeth J, de Nijs R, et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42 (3): 525-30.
78. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol.* 1991; 21 (3): 163-70.
79. Nđslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol.* 1994; 33 (4): 397-402.
80. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol.* 1995; 36 (3): 183-8.
81. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50 (3): 675-80.
82. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am.* 1996; 2 (4): 205-11.
83. Konski A, Garcia M Jr, John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72 (1): 114-8.
84. Perez CA, Michalski J, Mansur D, Lockett MA. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer J.* 2004; 10 (6): 349-56.
85. Amdur RJ, Parsons JT, Fitzgerald LT, Million RR. The effect of overall treatment time on local control in patients with adenocarcinoma of the prostate treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19 (6): 1377-82.
86. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43 (5): 1095-101.
87. Lai PP, Pilepich MV, Krall JM, et al. The effect of overall treatment time on the outcome of definitive radiotherapy for localized prostate carcinoma.

- noma: the Radiation Therapy Oncology Group 75-06 and 77-06 experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21 (4): 925-33.
88. Jones B, Hopewell JW, Dale RG. Radiobiological compensation for unintended treatment interruptions during palliative radiotherapy. *Br J Radiol.* 2007; 80 (960): 1006-10.
89. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23 (2): 457-67.
90. The Royal College of Radiologists. Radiotherapy dose-fractionation. 2nd ed. London: The Royal College of Radiologists; 2016.
91. Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial Management Group. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: an analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiother Oncol.* 2016; 121 (3): 420-3.
92. Robertson AG, Robertson C, Perone C, et al. Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: a linear quadratic analysis. *Radiother Oncol.* 1998; 48 (2): 165-73.
93. Herrmann T, Jakubek A, Trott KR. The importance of the timing of a gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Strahlenther Onkol.* 1994; 170 (9): 545-9.
94. Roberts SA, Hendry JH, Brewster AE, Slevin NJ. The influence of radiotherapy treatment time on the control of laryngeal cancer: a direct analysis of data from two British Institute of Radiology trials to calculate the lag period and the time factor. *Br J Radiol.* 1994; 67 (800): 790-4.
95. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48 (1): 7-16.
96. Withers HR. Biological aspects of conformal therapy. *Acta Oncol.* 2000; 39 (5): 569-77.
97. Fowler JF, Harari PM. Confirmation of improved loco-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48 (1): 3-6.
98. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, et al. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54 (1): 229-36.
99. Dale RG, Jones B, Sinclair JA, Comins C, Antoniou E. Results of a UK survey on methods for compensating for unscheduled treatment interruptions and errors in treatment delivery. *Br J Radiol.* 2007; 80 (953): 367-70.
100. Koukourakis M, Hlouverakis G, Ksomala L, et al. The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34 (2): 315-22.
101. Chen YP, Tsang NM, Tseng CK, Lin SY. Causes of interruption of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients in Taiwan. *J Clin Oncol.* 2000; 30 (6): 230-4.
102. Royal College of Physicians, Joint Collegiate Council for Oncology. Improving quality in cancer care: provision of psychological support services for cancer patients and their families. London: Royal College of Physicians and The Royal College of Radiologists; 1996.
103. National Radiotherapy Advisory Group. Radiotherapy: developing a world class service for England. London: National Radiotherapy Advisory Group; 2007.
104. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Radiother Oncol.* 1999; 52 (2): 137-48.
105. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988; 27 (2): 131-46.
106. Taylor JM, Withers HR, Mendenhall WM. Dose-time considerations of head and neck squamous cell carcinomas treated with irradiation. *Radiother Oncol.* 1990; 17 (2): 95-102.
107. Budihna M, Skrk J, Smid L, Furlan L. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie.* 1980; 156 (6): 402-8.
108. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9 (3): 321-8.
109. Rezvani M, Fowler JF, Hopewell JW, Alcock CJ. Sensitivity of human squamous cell car-

- cinoma of the larynx to fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1993; 66 (783): 245-55.
110. Roberts SA, Hendry JH. A realistic closed-form radiobiological model of clinical tumor-control data incorporating intertumor heterogeneity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 41 (3): 689-99.
111. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993; 342 (8883): 1317-22.
112. UK Government. Statutory Instrument 2017 No. 1322. The Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2017. London: Her Majesty's Stationery Office; 2017.
113. Alite F, Stang K, Balasubramanian N, et al. Local control dependence on consecutive vs. nonconsecutive fractionation in lung stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2016; 121 (1): 9-14.
114. Jain S, Poon I, Soliman H, et al. Lung stereotactic body radiation therapy (SBRT) delivered over 4 or 11 days: a comparison of acute toxicity and quality of life. *Radiother Oncol*. 2013; 108 (2): 320-5.
115. Jones B. Compensating for elapsed time: unintended treatment interruptions and re-treatments. In: *Practical radiobiology for proton therapy planning*. Vol. 1. Bristol: IOP Science; 2017.
116. Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. Radiation oncology: clinical indicator user manual. Version 5. Sydney: RANZCR; 2017.
117. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, et al. The alpha and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*. 2018; 13 (1): 96.
118. Bentzen SM. The linear quadratic approach in clinical practice. In: Joiner MC (ed.). *Basic clinical radiobiology*. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2009.