

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>  
УДК: 615.849.514



## Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології

Грязов А.Б.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1785-6705>, e-mail: grandoc61@gmail.com  
Главацький О.Я.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0889-9762>, e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com  
Чувашова О.Ю.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6767-4665>, e-mail: cho72@ukr.net  
Кручок І.В.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6418-4430>, e-mail: kruchokirina86@gmail.com  
Грязов А.А.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2210-1430>, e-mail: precisemaningame@gmail.com  
Старенький В.П.<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com  
Кулініч Г.В.<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0636-9621>, e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
Гладких Ф.В.<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com  
Земскова О.В.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9462-8330>, e-mail: oxzemska@gmail.com

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

## Aspects of hypofractionation in modern radiation oncology

Gryazov A.B.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1785-6705>, e-mail: grandoc61@gmail.com  
Glavatskyi O. Ya.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0889-9762>, e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com  
Chuvashova O. Yu.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6767-4665>, e-mail: cho72@ukr.net  
Kruchok I.V.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6418-4430>, e-mail: kruchokirina86@gmail.com  
Griazov A.A.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2210-1430>, e-mail: precisemaningame@gmail.com  
Starenkiy V.P.<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com  
Kulinich H.V.<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0636-9621>, e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
Hladkykh F.V.<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com  
Zemskova O.V.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9462-8330>, e-mail: oxzemska@gmail.com

<sup>1</sup>State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

радіаційна онкологія; променева терапія, гіпофракційна променева терапія, гіпофракціонування, рак грудної залози, рак передміхурової залози, рак легенів, злоякісні гліоми головного мозку, гліобластома, доступність онкологічної допомоги, COVID-19.

### Для кореспонденції:

Земскова Оксана Володимирівна  
Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
Національної академії медичних наук України», відділення радіонейрохірургії,  
відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи;  
вул. Платона Майбороди, буд. 32, Київ, Україна, 04050;  
e-mail: oxzemska@gmail.com

© Грязов А.Б., Главацький О.Я.,  
Чувашова О.Ю., Кручок І.В., Грязов А.А.,  
Старенький В.П., Кулініч Г.В.,  
Гладких Ф.В., Земскова О.В., 2023

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** В сучасному світі частота онкологічних захворювань стрімко зростає і є другою за поширеністю причиною смерті. Це зумовлено як кількісним зростанням населення старшого та похилого віку, так і зростанням основних факторів ризику раку, що пов'язано з соціально-економічним розвитком суспільства. Близько половини випадків онкозахворювань потребують променевої терапії (ПТ) як складової мультимодального лікування, тому її удосконалення, а саме впровадження гіпофракційних режимів опромінення розглядається сьогодні як один з найбільш ефективних напрямків збільшення доступності онкологічної допомоги та оптимізації використання ресурсів системи охорони здоров'я.

**Мета роботи** – з'ясувати клінічні та медико-соціальні переваги гіпофракційного підходу в радіаційній онкології з метою оптимізації функціонування системи охорони здоров'я шляхом збільшення доступності лікування онкологічних хворих. Висвітити значення гіпофракційної ПТ в розрізі доказової медицини для найбільш поширеної онкологічної патології та в нейроонкології. Продемонструвати вплив пандемії COVID-19 на впровадження гіпофракційної ПТ. Презентувати власний досвід використання гіпофракційних режимів опромінення у хворих на гліобластоми (ГБ).

**Матеріали та методи.** З метою пошуку даних у літературі використовували бази MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Ovid), Web of Science (Web of Knowledge). Пошук виконувався серед англійської літератури за такими ключовими словами: «Radiation», «Hypofractionation radiotherapy», «Hypofractionated radiotherapy», «Hypofractionated irradiation»; «Breast cancer»; «Prostate cancer»; «Lung cancer»; «Glioblastoma», COVID-19. Системні огляди, мета-аналізи, рандомізовані контрольовані дослідження та ретроспективні клінічні дослідження розглядалися в повному обсязі. Були зроблені зворотні посилання на першоджерела для виявлення додаткових релевантних досліджень, що стосуються гіпофракційних режимів променевого лікування. Остання дата пошуку 25.05.2023 року. Власний досвід гіпофракційного підходу в ад'ювантному променевому лікуванні хворих на ГБ представлений стисло, як відображення релевантності практичного

досвіду авторів до положень нарративного огляду, за результатами ретроспективного одноцентрового нерандомізованого дослідження, проведеного в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» у 2014–2020 роки. Зіставлені онкологічні результати 110 (69,2%) хворих групи гіпофракційної ПТ (15 фракцій, разова вогнищева доза (РВД) 3,5 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) 52,5 Гр) і 49 (30,8%) хворих групи стандартної ПТ (30 фракцій, РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр). ПТ проводилась на лінійному прискорювачі «Trilogy» (США) (6 MeV) із застосуванням методики опромінення з моделюванням інтенсивності (IMRT). Проаналізовано загальну виживаність (ЗВ) і безрецидивну виживаність (БРВ) у групах.

**Результати та їх обговорення.** Гіпофракційні підходи, які дозволяють суттєво скоротити термін променевого лікування, мають клінічні та медико-соціальні переваги, серед яких: підвищення комфорту для хворого; зниження навантаження на персонал і технологічне обладнання медичних установ; зменшення вартості лікування. Впровадження гіпофракційної ПТ дозволяє розширити доступ до онкологічної допомоги на глобальному рівні, зменшує диспропорцію в результатах лікування онкологічних хворих між країнами з низьким і середнім рівнем доходів та країнами з високим рівнем доходів. Гіпофракційні режими опромінення входять до клінічних настанов професійних спітовариств, як для найбільш розповсюджених форм раку, так і для злоякісних пухлин головного мозку, і є стандартом лікування при певних клінічних випадках.

Наш досвід застосування гіпофракційного режиму опромінення базується на ад'ювантному променевого лікуванні 110 хворих на ГБ і в розрізі клінічних результатів є релевантним положенням, представленим у нарративному огляді. Аналіз показав відсутність статистичної різниці між групами стандартного фракціонування та гіпофракційної ПТ у ЗВ (Logrank-тест  $p = 0,06757$ ) та БРВ (Logrank-тест  $p = 0,43374$ ). У групі гіпофракціонування при медіані часу спостереження 22,3 місяці медіана ЗВ склала 16,5 (95% ДІ 14,1–18,8) місяці; медіана БРВ – 9,0 (95% ДІ 8,0–10,0) місяців. У групі стандартного режиму опромінення при медіані часу спостереження 24,4 місяці медіана ЗВ склала 15,0 (95% ДІ 14,1–17,1) місяців; медіана БРВ – 9,0 (95% ДІ 9,0–10,0) місяців.

**Висновки.** Розробка і впровадження заходів, спрямованих на оптимізацію використання ресурсів лікувальних медичних установ України, є необхідною умовою для збереження високоякісної допомоги онкологічним хворим в умовах повномасштабної військової агресії, що триває з 24 лютого 2022 року. Більш широке застосування гіпофракційних підходів в радіаційній онкології може розглядатись як потенційне знаряддя оптимізації використання ресурсів системи охорони здоров'я України та зміцнення громадського здоров'я.

#### Для цитування:

Грязов А.Б., Главацький О.Я., Чувашова О.Ю., Кручок І.В., Грязов А.А., Старенький В.П., Кулінич Г.В., Гладких Ф.В., Земскова О.В. Аспекти гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31. № 2. С. 206–229. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>

#### Key words:

Radiation oncology, Radiation therapy, Hypofractionated radiation therapy, Hypofractionation, Breast cancer, Prostate cancer, Lung cancer, Malignant brain gliomas, Glioblastoma, Availability of cancer care, COVID-19.

#### For correspondence:

Zemskova Oksana Volodymyrivna  
The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Department of Radioneurosurgery Department of Adjuvant Treatment for CNS Tumors;  
32, Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;  
e-mail: oxzemskova@gmail.com

© Gryazov A.B., Glavatskyi O.Ya.,  
Chuvashova O.Yu., Kruchok I.V.,  
Griazov A.A., Starenkyi V.P., Kulinich H.V.,  
Hladkykh F.V., Zemskova O.V., 2023

#### ABSTRACT

**Background.** In the modern world, the incidence of cancer diseases is rapidly increasing and is the second most common cause of death. This is preconditioned by the quantitative growth of the senior and elderly population, as well as the growth of the main risk factors for cancer, which is related to the socio-economic development of society. About half of cancer cases require radiation therapy (RT) as a component of multimodal treatment, therefore its improvement, namely the introduction of hypofractionated radiation regimens, is considered today as one of the most effective ways to increase availability of oncological care and optimize the use of health care system resources.

**Purpose.** To find out clinical and medico-social advantages of the hypofractionated approach in radiation oncology in order to optimize the functioning of the health care system by increasing availability of treatment for cancer patients. To highlight the importance of hypofractionated RT in terms of evidence-based medicine for the most common oncological pathology and in neuro-oncology. To demonstrate the influence of the COVID-19 pandemic on the implementation of hypofractionated RT. To present our own experience of using hypofractionated radiation regimens in patients with glioblastoma (GB).

**Materials and methods.** MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Ovid), Web of Science (Web of Knowledge) databases were used to search for literature. The search was performed in the English-language sources with the following keywords: «Radiation», «Hypofractionation radiotherapy», «Hypofractionated radiotherapy», «Hypofractionated irradiation»; «Breast cancer»; «Prostate cancer»; «Lung cancer»; «Glioblastoma», COVID-19. Systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials and retrospective clinical trials were reviewed in full. The primary sources were back-referenced to identify additional relevant studies related to hypofractionated radiation treatment regimens. The last date of the search is 05.25.2023.

The authors' own experience of the hypofractionated approach in the adjuvant radiation treatment of patients with GB is presented briefly, as a reflection of the relevance of the authors' practical experience to the provisions of the narrative review, based on the results of a retrospective single-center non-randomized study conducted at the State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine» in 2014–2020. The oncological results of 110 (69.2%) patients of the hypofractionated RT group (15 fractions, single fraction dose (SFD) 3.5 Gy, total fraction dose (TFD) 52.5 Gy) and 49 (30.8%) patients of the standard RT group (30 fractions, RVD 2.0 Gy, SVD 60.0 Gy) were compared. RT was performed with Trilogy linear accelerator (USA) (6 MeV) using the intensity-modulated radiotherapy method (IMRT). Overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) in the groups were analyzed.

**Results and discussion.** Hypofractionated approaches, which allow to significantly decrease the duration of radiation treatment, have clinical, medical and social advantages, including: increased comfort for a patient; reduction of the workload on staff and technological equipment of medical facilities; reduction of the cost of treatment. The introduction of hypofractionated RT allows to increase access to cancer care at the global level, reducing disparity in the results of treatment of cancer patients between low- and middle-income countries and the countries with high income level. Hypofractionated radiation regimens are included in the clinical guidelines of professional associations, as for the most common forms of cancer and for malignant brain tumors, and represent the standard of treatment for particular clinical cases.

Our experience of using the hypofractionated radiation regimen is based on the adjuvant radiation treatment of 110 patients with GB and in terms of clinical results is a relevant concept presented in a narrative review. The analysis showed no statistical difference between the groups of standard fractionation and hypofractionated RT in OS (Logrank test  $p = 0.06757$ ) and RFS (Logrank test  $p = 0.43374$ ). In the hypofractionation group, with an observation time median of 22.3 months, the OS median was 16.5 (95% CI 14.1–18.8) months; median RFS was 9.0 (95% CI 8.0–10.0) months. In the standard radiation regimen group, with a median of observation time of 24.4 months, the median OS was 15.0 (95% CI 14.1–17.1) months; median RFS is 9.0 (95% CI 9.0–10.0) months.

**Conclusion.** Development and implementation of the measures designed to optimize the use of resources of medical facilities of Ukraine is a necessary condition for maintaining high-quality care for cancer patients in the conditions of full-scale military aggression, which has been ongoing since February 24, 2022. Increased application of hypofractionated approaches in radiation oncology can be considered as a potential tool for optimization of the use of resources of the healthcare system of Ukraine and enhancing public health.

#### For citation:

Gryazov AB, Glavatskyi OYa, Chuvashova OYu, Kruchok IV, Griazov AA, Starenkyi VP, Kulnich HV, Hladkykh FV, Zemskova OV. Aspects of hypofractionation in modern radiation oncology. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023;31(2):206–229. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>

#### Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» «Дослідити ефективність ад'ювантних імунотерапевтичних та радіотерапевтичних технологій в комплексному лікуванні зл�якісних гліальних пухлин головного мозку», номер державної реєстрації №0119U03900, прикладна, термін виконання 2020–2022 рр., керівник теми – доктор медичних наук, професор О.Я. Главацький.

#### Relationship with academic programs, plans and themes

The work was performed as a part of the planned research project of the State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Investigation of the effectiveness of adjuvant immunotherapeutic and radiotherapeutic technologies in the complex treatment of malignant glial brain tumors», state registration number №0119U03900, applied, implementation term 2020–2022, head of the program Doctor of Medical Sciences, Professor O.Ya. Glavatskyi.

#### ВСТУП

За оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2019 році, рак є першою або другою основною причиною смерті осіб віком до 70 років у 112 з 183 країн і посідає третє або четверте місце ще у 23 країнах [1]. Міжнародні дані, взяті з Globocan, демонструють, що кількість випадків захворювань на рак зростає з 19 мільйонів у 2020 році до майже 29 мільйонів до 2040 року. Приблизно кожна шоста смерть у 2020 році

#### INTRODUCTION

According to the assessment of World Health Organization (WHO) in 2019, cancer is the first or second leading cause of death under the age of 70 in 112 of 183 countries and ranks third or fourth place in 23 countries [1]. The world's data taken from Globocan show that the number of cancer cases will increase from 19 million in 2020 to almost 29 million by 2040. Approximately one in six deaths in 2020 was caused by cancer pathology [2].

була спричинена онкологічною патологією [2]. Вочевидь, захворюваність та смертність від раку стрімко зростає в усьому світі, це зумовлено як кількісним зростанням населення старшого та похилого віку, так і зростанням основних факторів ризику раку, що пов'язано з соціально-економічним розвитком суспільства. Найшвидше, кількість нових випадків онкологічних захворювань збільшується в країнах з таким низьким інтегральним показником, як індекс людського розвитку (ІЛР), враховуючи, що на популяційному рівні такі чинники, як низький соціально-економічний рівень розвитку, забруднення навколишнього середовища, незбалансоване харчування, обмежена доступність до високоякісної медичної допомоги є факторами ризику виникнення онкологічних захворювань. ВООЗ визначає ІЛР як комбінований показник того, наскільки добре країна розвивається в таких категоріях: очікувана тривалість життя при народженні; освіта та знання; рівень життя та фінансовий добробут. За оцінкою Globocan, у період з 2020 по 2040 рік кількість випадків онкологічної патології зростає на 96% у країнах з низьким ІЛР, тоді як у країнах з дуже високим ІЛР вона збільшиться лише на 32,2%. Як і захворюваність, смертність від раку зростає найшвидше в країнах з низьким ІЛР. У 2020–2040 роках смертність від раку в цих країнах зростає на 98,4% порівняно з 42,5% у країнах з дуже високим ІЛР [3]. Відповідно, тягар смертності від онкологічних захворювань непропорційно падає на країни з низьким і середнім рівнем доходу (КНСД), які мають більш високі показники смертності від раку [4, 5]. Існують значні відмінності по всьому світу в тому, хто може отримати доступ до діагностики і лікування онкологічних захворювань, насамперед, через обмеження, пов'язані із відсутністю або слабким розвитком інфраструктури системи охорони здоров'я (перш за все, за рахунок недостатньої кількості високотехнологічної апаратури та висококваліфікованих спеціалістів). Диспропорція в доступності до високотехнологічної медичної допомоги, що співвідноситься з рівнем життя, розглядається сьогодні в розрізі актуальних глобальних загроз для світу, перш за все, військової агресії та пандемії. Оскільки ця диспропорція є одним із драйверів посилення глобальної нестабільності та негативного впливу на сталий розвиток, міжнародними організаціями докладається чимало зусиль, аби оптимізувати інфраструктуру охорони здоров'я на глобальному рівні, перш за все, за рахунок збільшення інвестицій. Водночас, гостро постає питання, яким чином можливо більш ефективно використовувати вже наявні ресурси для збільшення доступності онкологічної допомоги, забезпечення мультимодального лікування та поліпшення онкологічних результатів.

Променева терапія відноситься до найбільш вживаних нехірургічних методів лікування в онкології і застосовується щонайменше одного разу протягом перебігу онкозахворювання приблизно у 50% всіх хворих [6, 7]. Тому сьогодні більш широке впровадження гіпофракційних режимів опромінення розглядається як один з найбільш ефективних напрямків збільшення доступності онкологічної допомоги. Крім того, гіпофракційні підходи пов'язують із певними клінічними перевагами щодо відновлення ресурсів і потенціалу охорони здоров'я, які були підірвані пандемією COVID-19 [8].

В цій роботі представлено актуальний погляд на гіпофракційне опромінення у розрізі прийнятної

Obviously, the incidence and mortality from cancer is rapidly increasing all over the world, it is preconditioned both by the quantitative growth of the senior and elderly population, and the growth of the major risk factors for cancer, which is associated with the socio-economic development of society. The number of new cases of cancer disease is increasing most rapidly in countries with a low integral indicator such as the Human Development Index (HDI), given that at the population level, such factors as a low socio-economic level of development, environmental pollution, unbalanced nutrition, limited access to high-quality medical care are risk factors for the development of oncological diseases. WHO defines HDI as a combined indicator of country development progress in the following categories: life expectancy at birth; education and knowledge; standard of living and financial well-being. According to Globocan, in the period between 2020 and 2040, the number of cancer pathologies will increase by 96% in the countries with low HDI, while it will increase by only 32.2% in countries with very high HDI. Similar to the incidence, cancer mortality is increasing most rapidly in low HDI countries. Between 2020 and 2040, cancer mortality in these countries will increase by 98.4% compared to 42.5% in the countries with a very high HDI [3]. Accordingly, the burden of cancer mortality lies disproportionately on low- and middle-income countries (LMIC), which demonstrate higher cancer mortality rates [4, 5]. There are significant differences around the world regarding those who can access cancer diagnosis and treatment, primarily due to limitations associated with the absence or weak development of the infrastructure of the healthcare system (primarily due to the insufficient amount of high-tech equipment and highly qualified specialists). The disparity in access to high-tech medical care, which correlates with the standard of living, is considered today in the context of current global threats to the world, first of all, military aggression and pandemics. Since this disparity is one of the drivers of increasing global instability and negative impact on sustainable development, international organizations are making a lot of efforts to optimize health infrastructure at the global level, primarily through increased investments. At the same time, there is an urgent issue concerning the way in which existing resources can be used more effectively to increase availability of cancer care, provide multimodal treatment and improve oncological outcomes.

RT belongs to the most used non-surgical treatment methods in oncology and is used at least once during the course of cancer disease in approximately 50% of all patients [6, 7]. Therefore, today, the wider implementation of hypofractionated radiation regimens is considered one of the most effective ways to increase availability of oncological care. In addition, hypofractionated approaches have been associated with certain clinical benefits in terms of restoring health care resources and capacities that have been compromised by the COVID-19 pandemic [8].

This work presents a current view of hypofractionated radiation as an acceptable alternative to standard irradiation and the potential of the former to optimize the functioning of the health care system in the world; the author's own experience in the use of hypofractionated RT on the example of hypofractionated radiation therapy of patients with GB has been demonstrated.

In 2021, according to the HDI indicator, Ukraine ranked 77th (HDI 0.773), which corresponds to a high level of development [9]. At the same time, in terms of accessibility to high-tech RT (first of all, in terms of the number



альтернативи стандартному опроміненню та потенціалу першого щодо оптимізації функціонування системи охорони здоров'я у світі; продемонстровано власний досвід застосування гіпофракційної ПТ на прикладі гіпофракційного променевого лікування хворих на ГБ.

У 2021 році за показником ІЛР Україна посідала 77 місце (ІЛР 0,773), який відповідає високому рівню розвитку [9]. Водночас, за доступністю до високотехнологічної ПТ (перш за все, за кількістю функціонуючих високотехнологічних променевих прискорювачів) Україна могла бути зіставлюваною з країнами, що мають нижчий показник ІЛР (КНСД). Повномасштабні військові дії, які розпочалися 24 лютого 2022 року, призвели до суттєвого популяційного переміщення та ізоляції онкоцентрів, що знаходяться на окупованих територіях або поблизу лінії бойових дій. Це призводить до значних обмежень в доступності до високотехнологічного спеціалізованого лікування, зокрема, ПТ. Тому розробка і впровадження заходів, спрямованих на оптимізацію використання ресурсів лікувальних установ України, в тому числі центрів радіаційної онкології, є необхідною умовою для збереження високоякісної онкологічної допомоги в умовах повномасштабної військової агресії.

**Мета роботи** – з'ясувати клінічні та медико-соціальні переваги гіпофракційного підходу в радіаційній онкології з метою оптимізації функціонування системи охорони здоров'я шляхом збільшення доступності лікування онкологічних хворих. Висвітлити значення гіпофракційної ПТ в розрізі доказової медицини для найбільш поширеної онкологічної патології та в нейроонкології. Презентувати власний досвід використання гіпофракційних режимів опромінення у хворих на гліобластому (ГБ).

of functioning high-tech beam accelerators), Ukraine could be comparable to the countries with a lower HDI index (LMIC). Full-scale hostilities, which began on February 24, 2022, led to significant displacement of population and isolation of oncology centers located in the occupied territories or near the combat lines. This leads to significant limitations in access to high-tech specialized treatment, in particular, RT. Therefore, development and implementation of measures intended to optimize the use of resources of medical facilities in Ukraine, including radiation oncology centers, is a necessary prerequisite for maintaining high-quality oncological care in the context of full-scale military aggression, which has been ongoing since February 24, 2022.

**Objective** – to find out clinical, medical and social advantages of the hypofractionated approach in radiation oncology in order to optimize the functioning of the health care system by increasing the availability of treatment for cancer patients. To highlight the importance of hypofractionated RT in terms of evidence-based medicine for the most common oncological pathology and in neuro-oncology. To present our own experience of using hypofractionated radiation regimens in patients with glioblastoma (GB).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

З метою пошуку даних у літературі використовували бази MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Ovid), Web of Science (Web of Knowledge). Пошук виконувався серед англійської літератури за наступними ключовими словами: «Radiation», «Hypofractionation radiotherapy», «Hypofractionated radiotherapy», «Hypofractionated irradiation», «Breast cancer», «Prostate cancer», «Lung cancer», «Glioblastoma», «COVID-19». Системні огляди, мета-аналізи, рандомізовані контрольовані дослідження та ретроспективні клінічні дослідження розглядалися в повному обсязі. Були зроблені зворотні посилання на першоджерела для виявлення додаткових релевантних досліджень, що стосуються гіпофракційних режимів променевого лікування. Остання дата пошуку 25.05.2023 року.

З метою стислої демонстрації узгодженості нашої практичної діяльності та нарративного огляду, наведено дані ретроспективного одноцентрового нерандомізованого дослідження, проведеного в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» у 2014–2020 р. [10].

Критерії включення хворих у дослідження:

- вік  $\geq 18$  років;
- усвідомлена та добровільна інформована письмова згода на лікування і участь у дослідженні, бажання та здатність дотримуватись процедур дослідження й подальшого спостереження;

MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Ovid), Web of Science (Web of Knowledge) databases were used to search for literature. The search was performed in the English-language sources with the following keywords: «Radiation», «Hypofractionation radiotherapy», «Hypofractionated radiotherapy», «Hypofractionated irradiation»; «Breast cancer»; «Prostate cancer»; «Lung cancer»; «Glioblastoma», «COVID-19». Systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials and retrospective clinical trials were reviewed in full. The primary sources were back-referenced to identify additional relevant studies related to hypofractionated radiation treatment regimens. The last date of the search was 05/25/2023.

In order to briefly demonstrate the consistency of our practical activities and narrative review, we present the data from the retrospective single-center non-randomized study conducted at the State Institute «Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine» in 2014–2020 [10].

Criteria for inclusion of patients in the study:

- age  $\geq 18$  years;
- conscious and voluntary informed written consent for treatment and participation in research, desire and ability to comply with research procedures and follow-up;
- life expectancy  $> 3$  months;
- histopathologically confirmed diagnosis of GB;
- functional status according to the Karnofsky index (KI)  $\geq 60$  points;

- очікувана тривалість життя > 3 місяців;
- патогістологічно підтверджений діагноз ГБ;
- функціональний статус за індексом Карновського (К)  $\geq$  60 балів;

- гіпофракційний режим опромінення 15 фракцій, РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр або стандартний режим опромінення 30 фракцій, РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр.

Критерії виключення хворих із дослідження:

- небажання брати участь у дослідженні або нездатність дотримуватись процедур дослідження та подальшого спостереження;

- коморбідні захворювання в стадії декомпенсації, вагітність, інший рак, наявний або в анамнезі;

- будь-який інший режим ад'ювантної ПТ, окрім як СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій або СВД 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій.

У роботі були зіставлені онкологічні результати гіпофракційного та стандартного режимів опромінення при дослідженні когорти хворих на ГБ, де 110 (69,2%) хворих опромінювали за допомогою гіпофракційної ПТ (група ГПТ) і 49 (30,8%) хворих опромінювали за стандартним режимом (група СПТ). Усім хворим діагноз ГБ 4 ступеня злоякісності за ВООЗ був верифікований патоморфологічно після хірургічного втручання, спрямованого на видалення пухлини. ПТ виконувалась в післяопераційному періоді як етап ад'ювантного лікування. Гіпофракційний режим опромінення (ГПТ група, n = 110 хворих): 15 фракцій, РВД 3,5 Гр, СВД 52,5 Гр. Стандартний режим опромінення (СПТ група, n = 49 хворих): 30 фракцій, РВД 2,0 Гр, СВД 60,0 Гр. Детальна характеристика досліджуваної когорти представлена у вищезазначеній публікації. Висококонформне прецизійне опромінення проводилось на лінійному прискорювачі «Trilogy» (США) (6 MeV) із застосуванням у всіх випадках методики опромінення з модулюванням інтенсивності (IMRT). Аналіз виживаності у досліджуваних групах проводився із застосуванням методу Каплана–Майєра, логарифмічного рангового тесту (Logrank-test) та методу Пірсона (Pearson Chi-square test). Показник загальної виживаності (ЗВ) визначався як час від дати хірургічної операції до дати смерті або дати останнього спостереження; показник безрецидивної виживаності (БРВ) – від дати хірургічної операції до клініко-радіологічного підтвердження прогресування або смерті. Прийняття рішень щодо статистичної значущості результатів здійснювалося порівнянням визначених в роботі показників p-value з встановленим критичним рівнем прийняття/відхилення статистичних гіпотез  $\alpha = 5\%$ . Статистичні розрахунки проводили за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

У всіх випадках була отримана письмова інформована згода на проведення дослідження, згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України із змінами № 690 від 23.09.2009 р.

- hypofractionated irradiation regimen of 15 fractions, SFD 3.5 Gy, TFD 52.5 Gy or a standard radiation regimen of 30 fractions, SFD 2.0 Gy, TFD 60.0 Gy.

Criteria for exclusion of patients from the study:

- unwillingness to participate in the study or inability to comply with the study and follow-up procedures;

- comorbid diseases in the stage of decompensation, pregnancy, other cancer, present or in the history;

- any other regimen of adjuvant RT, except TFD 52.5 Gy, delivered in 15 fractions or TFD 60.0 Gy, delivered in 30 fractions.

In this study, oncological results of hypofractionated and standard radiation regimens were compared in the study of a cohort of patients with GB, where 110 (69.2%) patients were irradiated with the help of hypofractionated RT (HRT group) and 49 (30.8%) patients were irradiated according to the standard regimen (SRT group). In all patients, the diagnosis of GB of grade 4 malignancy according to WHO was confirmed histopathologically after surgical treatment. RT was performed postoperatively as the stage of adjuvant treatment. Hypofractionated radiation regimen (HRT group, n = 110 patients): 15 fractions, SFD 3.5 Gy, TFD 52.5 Gy. Standard radiation regimen (SRT group, n = 49 patients): 30 fractions, SFD 2.0 Gy, TFD 60.0 Gy. A detailed description of the cohort studied is presented in the above-mentioned publication. Highly conformal precision irradiation was performed with a Trilogy linear accelerator (USA) (6 MeV) using intensity modulated radiation (IMRT) in all cases. Analysis of survival in the studied groups was made using the Kaplan-Meier method, the Logrank-test and the Pearson Chi-square test. Overall survival (OS) was defined as the time from the date of surgery to the date of death or the date of last follow-up; the rate of recurrence-free survival (RFS) – from the date of surgery to clinical and radiological confirmation of progression or death. Decisions regarding statistical significance of the results were made by comparison of the p-value indicators determined in the work with the established critical level of acceptance/rejection of statistical hypotheses  $\alpha = 5\%$ . Statistical calculations were performed using specialized software STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

In all cases, written informed consent for the study was obtained in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation (1964–2008), European Society Directive 86/609 on the Participation of Humans in Medical and Biological Research, as well as the order of the Ministry of Health of Ukraine with amendments No. 690 of September 23, 2009.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

## RESULTS AND DISCUSSION

### Переваги гіпофракційного підходу в радіаційній онкології

Словник Національного інституту раку США визначає гіпофракційну ПТ таким чином: «ПТ, при якій загальна доза опромінення ділиться на великі дози, а процедури проводяться один раз на день або рідше. Гіпофракціонована ПТ проводиться протягом коротшого періоду часу (менше днів або тижнів), ніж стандартна ПТ» [11]. Під стандартною (конвенційною) ПТ розуміють фракціонування із разовою вогнищевою дозою (РВД) 2,0 Гр на кожну фракцію опромінення, 5 днів на тиждень, протягом декількох тижнів [12]. Відповідно, основною перевагою гіпофракційної ПТ є менша тривалість променевого лікування у порівнянні із стандартними схемами. Тому наступні клінічні і медико-соціальні переваги можуть вважатись похідними від скорочення терміну опромінення: збільшення комфорту хворого протягом курсу променевого лікування; зменшення епідеміологічних ризиків; зниження навантаження на персонал і устаткування медичних установ; зменшення вартості лікування. Оскільки гіпофракційне опромінення пов'язане із зменшенням кількості фракцій ПТ й, відповідно, вимагає збільшення дози за фракцію опромінення, що підводиться до мішені, однією із найбільших пересторог щодо більш широкого впровадження гіпофракційного підходу є питання променевої токсичності. Тому зрозуміло, що гіпофракційні режими опромінення вимагають наявності високотехнологічного обладнання, яке завдяки високій конформності і прецизійності створює умови для суттєвої мінімізації небажаних променевих ефектів. За даними Rodin D. та співавт., можливість застосування радіотерапії, модельованої за інтенсивністю (IMRT), є одним з найсильніших предикторів використання гіпофракційних режимів в непаліативному променевому лікуванні [13]. У свою чергу, потреба у високотехнологічних апаратах у радіаційній онкології є вкрай гострою сьогодні в країнах, економіка яких розвивається чи є перехідною, або зазнає негативних впливів глобальних загроз, задовольнити який можливо лише шляхом потужних інвестиційних проектів та консолідованих міжнародних зусиль, які не можуть бути реалізовані в короткостроковій перспективі. Натомість наслідки обмеженого доступу до ПТ найкраще ілюструє звіт з Бразилії від 2016 року, який показав, що обмежений доступ до ПТ призвів до понад 5000 смертей серед хворих на рак передміхурової залози, грудної залози, товстої кишки, легенів та шийки матки [14]. Відомо, що міжнародне агентство з атомної енергії (МАГАТЕ), з моменту свого створення у 1957 році, зі своїми державами-членами та численними партнерами по всьому світу, спрямовує значні зусилля на розширення обсягу променевого лікування та переходу на інноваційні технології в радіаційній онкології [15], проте проблема забезпечення високотехнологічними апаратами променевої терапії все ще залишається актуальною для значної кількості країн світу. Аналізуючи переваги гіпофракційного підходу, особливої уваги заслуговує питання його впливу на оптимізацію функціонування системи охорони здоров'я шляхом можливості покращення доступності до променевого лікування. Цьому аспекту присвячена серія публікацій [16–18]. Покращення доступу до ПТ є першим ключовим кроком до усунення диспро-

### Advantages of the hypofractionated approach in radiation oncology

The dictionary of The National Cancer Institute (NCI) defines hypofractionated RT as follows: «RT in which the total radiation dose is divided into large doses, and the procedures are performed once a day or less often. Hypofractionated RT is performed over a shorter period of time (fewer days or weeks) than standard RT» [11]. Standard (conventional) RT refers to fractionation with a single focal dose (SFD) of 2.0 Gy for each radiation fraction, 5 days a week, for several weeks [12]. Accordingly, the main advantage of hypofractionated RT is a shorter duration of radiation treatment, compared to standard schemes. Therefore, the following clinical and medico-social advantages can be considered derived from the reduction of radiation exposure time: increased comfort of a patient during the course of radiation treatment; reduction of epidemiological risks; reduction of the workload on staff and equipment of medical institutions; reduction of the cost of treatment. Since hypofractionated radiation is associated with a reduction in the number of RT fractions and, accordingly, requires an increased dose per fraction of radiation delivered to the target, one of the biggest concerns about the wider implementation of the hypofractionated approach is the issue of radiation toxicity. Therefore, it becomes clear that hypofractionated radiation regimens require the presence of high-tech equipment, which, due to high conformity and precision, creates conditions for significant minimization of undesirable radiation effects. According to Rodin, D. et al., availability of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) is one of the strongest predictors of the use of hypofractionated regimens in non-palliative radiation therapy [13]. In turn, the demand for high-tech devices in radiation oncology is extremely high today in the countries with developing or emerging economies, or economies negatively affected by global threats. The latter can only be met through powerful investment projects and consolidated international efforts which cannot be implemented in the short term. Instead, the effects of limited access to RT are best illustrated by the 2016 report from Brazil, which showed that limited access to RT resulted in more than 5,000 deaths among the patients with prostate, breast, colon, lung, and cervical cancer [14]. It is known that the International Atomic Energy Agency (IAEA), since its establishment in 1957, with its member states and numerous partners around the world, has made significant efforts to expand the scope of radiation treatment and transition to innovative technologies in radiation oncology [15]. However, the problem of providing high-tech radiation therapy devices still remains topical for a significant number of countries around the world. Analyzing advantages of the hypofractionated approach, the issue of its impact on optimization of the functioning of the health care system by possible improvement of accessibility to radiation treatment deserves special attention. This aspect is the subject of a series of publications, which focuses on the following [16–18]. Improving access to RT is the first key step toward eliminating disparities in cancer outcomes between low-, middle-income and high-income countries. However, if planned courses of RT cannot be actually completed by patients, the clinical benefit of improved access is significantly limited. Two of the most influential risk factors

порцій в онкологічних результатах між країнами з низьким та середнім рівнем доходу та країнами з високим рівнем доходу. Однак, якщо заплановані курси ПТ не можуть бути реально завершеними хворими, то клінічна користь від покращення доступу значно обмежується. Два з найбільш впливових факторів ризику того, що хворі або не завершують ПТ або переривають променеве лікування, є довготривалість курсів ПТ та нижчий соціально-економічний статус [19–21]. За оцінкою Datta NR. та співавт., лише тільки впровадження гіпофракціонованих підходів в радіаційній онкології надає можливість покращити доступ до ПТ в Азії з 62% до 78%. Гіпофракційна ПТ дозволяє зменшити кількість необхідних апаратів для променевого лікування в КНСД з 5987 до 4284, що значно зменшує інвестиції, необхідні для покращення доступу до ПТ [22]. Водночас, за даними, отриманими з найбільших країн Південної Америки (Бразилія) та Африки (Нігерія), збільшення пропускної здатності за рахунок впровадження гіпофракційної ПТ передміхурової залози дозволило б усім цим хворим отримати лікування без збільшення кількості лінійних прискорювачів. Скорочення загального часу лікування за допомогою гіпофракціонування дозволяє кожному лінійному прискорювачу пролікувати більше хворих на рік, а час для лікування стає доступнішим частіше. Хворим, яким в іншому випадку довелося б чекати кілька тижнів своєї черги на лікування, тепер можуть отримати його в більш стислі терміни, без затримки початку ПТ, оскільки затримка ПТ може призводити до гірших онкологічних результатів [23, 24].

Оцінка клінічних наслідків широкого впровадження гіпофракційної ПТ у хворих на рак грудної залози в Пакистані продемонструвала 7% збільшення у 15-річній загальній виживаності (ЗВ). Отже, ці дані щодо країни, яка у 2017 році мала лише 15 лінійних прискорювачів на 180 мільйонів населення, чітко ілюструють, як покращення доступності до ПТ завдяки впровадженню гіпофракційної ПТ може привести до поліпшення результатів лікування онкологічних хворих [25].

Окремо слід обговорити вплив гіпофракційного опромінення на спроможність хворого дотримуватись схеми променевого лікування. Більш короткий термін ПТ може зробити більш реальним дотримання запланованого курсу опромінення з боку хворого завдяки зменшенню витрат на житло та транспортні витрати, а також зменшити час відсутності на роботі і в сім'ї. Слід зазначити, що цей важливий медико-соціальний аспект залишається і досі мало вивченим. Сьогодні відомо, що широке впровадження гіпофракційної ПТ в клінічну практику збільшує кількість завершених курсів променевого лікування та покращує контроль над пухлиною на популяційному рівні [26]. Це є обнадійливим з точки зору спроможності позитивного впливу гіпофракційної ПТ на зменшення диспропорції результатів лікування онкологічних хворих між країнами з низьким і високим рівнем доходів. Важливим аспектом, який характеризує переваги гіпофракційного підходу в радіаційній онкології, є економічна ефективність. Численні дослідження показали, що гіпофракційна ПТ є найбільш економічно ефективним режимом опромінення при багатьох клінічних варіантах [27–31]. Слід зазначити, що більшість досліджень, які присвячені економічній ефективності променевого лікування, проведені у країнах з високим рівнем доходів. Хоча це питання залишається сьогодні менш вивченим в КНСД, існують переконливі свідчення

for patients either not completing RT or interrupting radiation treatment are long duration of RT courses and lower socioeconomic status [19–21]. According to Datta NR. et al., only implementation of hypofractionated approaches in radiation oncology provides an opportunity to improve access to RT in Asia from 62% to 78%. Hypofractionated RT reduces the number of required radiotherapy machines in LMICs from 5,987 to 4,284, which significantly reduces the investment required to improve access to RT [22]. At the same time, according to the data obtained from the largest countries in South America (Brazil) and Africa (Nigeria), increasing capacity by the introduction of hypofractionated RT of the prostate gland would allow all these patients to receive treatment without increasing the number of linear accelerators. Reducing overall treatment time through hypofractionation allows each linear accelerator to treat more patients per year, and treatment hours become available more frequently. Patients, who would otherwise have to wait several weeks for their turn for treatment, can now receive it in a shorter time frame, without delaying the start of RT, as a delay in RT can lead to worse oncological outcomes [23, 24]. An evaluation of the clinical consequences of widespread implementation of hypofractionated RT in breast cancer patients in Pakistan demonstrated a 7% increase in 15-year overall survival (OS). Therefore, these data for the country that had only 15 linear accelerators per 180 million population in 2017, clearly illustrate how better access to RT through the implementation of hypofractionated RT can lead to improved outcomes for cancer patients [25].

The impact of hypofractionated radiation on the patient's ability to comply with the radiation treatment regimen should be discussed separately. A shorter period of RT can make it more realistic for the patient to comply with the planned radiation course by reducing housing and transportation costs, as well as reducing time away from work and family. It should be noted that this important medical and social aspect remains poorly studied. Today, it is known that widespread implementation of hypofractionated RT in clinical practice increases the number of completed courses of radiation treatment and improves tumor control at the population level [26]. This is encouraging in terms of the potential for a positive impact of hypofractionated RT to reduce the disparity of treatment outcomes for cancer patients between low- and high-income countries. An important aspect that characterizes the advantages of the hypofractionated approach in radiation oncology is economic efficiency. Numerous studies have shown that hypofractionated RT is the most cost-effective radiation regimen for many clinical options [27–31]. It should be mentioned that most of the studies on the economic efficiency of radiation treatment were conducted in high-income countries. Although this issue remains less studied in LMICs today, there is convincing evidence of the positive impact of hypofractionated RT on health care expenses in countries with limited economic resources. Iabor O.S. et al. estimate that reducing radiation treatment for breast cancer from 25 to 15 fractions in Africa would save approximately US\$ 1.1 billion between 2019 and 2025, while reducing radiation exposure to prostate cancer patients from 39 to 20 fractions would save additional US\$ 606 million over the same time period. This represents significant funds that could be further invested in health infrastructure [17]. The study conducted in Hungary showed that moderately hypofractionated RT with IMRT (25 radiation



позитивного впливу гіпофракційної ПТ на видатки в системі охорони здоров'я в країнах із обмеженими економічними ресурсами. За оцінками Iragor O.C. та співавт., скорочення променевого лікування раку грудної залози з 25 до 15 фракцій в Африці дозволяє заощадити приблизно 1,1 мільярда доларів США в період з 2019 по 2025 рік, тоді як скорочення опромінення хворих на рак передміхурової залози з 39 до 20 фракцій заощадило б додатково 606 мільйонів доларів США за той самий період часу. Це значні кошти, які можна було б додатково інвестувати в інфраструктуру охорони здоров'я [17]. Дослідження, проведене в Угорщині показало, що помірно гіпофракціонована ПТ за допомогою IMRT (25 фракцій опромінення) для лікування хворих на рак передміхурової залози дозволяє заощаджувати 1141 євро у порівнянні з курсом 35–39-фракційної 3D конформної ПТ, незважаючи на додаткові витрати на планування та технологічні витрати і вимоги, пов'язані з IMRT. Крім того, помірне гіпофракціонування привело до збільшення на 10% кількості хворих, які могли бути проліковані завдяки збільшенню пропускної здатності апарата [23]. За даними китайських дослідників, гіпофракційне опромінення асоціюється із 11% рівнем зниження витрат при ад'ювантній ПТ після мастектомії з приводу раку грудної залози [32]. За даними іншого аналізу, неoad'ювантна 10-фракційна ПТ у хворих на рак стравоходу приводить до зниження витрат на 41% у порівнянні із 20-фракційним режимом ПТ [31].

Слід зазначити, що можливість позитивно впливати на економічну ефективність лікування є важливою не тільки для усєї системи охорони здоров'я, але і в контексті фінансової обтяжливості для конкретного хворого та його родини. За даними нещодавно проведених досліджень, більша кількість нігерійських хворих на рак шийки матки та грудної залози (68%) помірно або значно втратили дохід через неможливість працювати, причому третина з них повідомили, що члени їхніх сімей також зазнали втрат у доходах (32%). З огляду на ці фінансові проблеми, 23% нігерійських хворих з цієї когорти брали кредити, аби покрити витрати на медичну допомогу та щоденні потреби [33]. Подібні проблеми продемонстровано серед аргентинських хворих на рак шийки матки із такими негативними соціальними наслідками, як скорочення робочого часу (45%), частіші перерви в роботі (25%), втрата сімейного доходу (39%), зменшення кількості їжі, яку споживає їхня сім'я (37%), затримка в оплаті основних послуг, таких як електроенергія (43%), продаж майна або використання заощаджень для покриття базових потреб (38%), а також перебої у навчанні дітей (28%). Повідомляється, що хворі, які втратили дохід сім'ї в результаті лікування раку з меншою ймовірністю дотримувалися графіка ПТ, що також вказує на взаємозв'язок між соціально-економічними факторами та онкологічними результатами [20].

### **Роль гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології**

Незважаючи на переваги, пов'язані з гіпофракційною ПТ, рівень впровадження гіпофракційного лікування в різних країнах дуже відрізняється. Нещодавно було опубліковано звіт Європейського товариства радіотерапії та онкології «Гіпофракційна променева терапія в реальних умовах: Міжнародне дослідження ESTRO-GIRO» результатів опитування 2316 радіаційних онкологів з усього світу, проведеного у 2018–2019 роках [13].

fractions) for the treatment of prostate cancer patients saved €1,141 compared to the course of 35–39 fraction 3D conformal RT, despite additional planning and technological costs and requirements associated with IMRT. In particular, moderate hypofractionation led to a 10% increase in the number of patients who could be treated as a result of increased capacity of the device [23]. According to Chinese researchers, hypofractionated radiation is associated with an 11% cost reduction in adjuvant RT after mastectomy for breast cancer [32]. According to another analysis, neoadjuvant 10-fraction RT in patients with esophageal cancer leads to a 41% reduction in costs compared with 20-fraction RT regimen [31].

It should be noted that an ability to positively influence the economic efficiency of treatment is important not only for the entire health care system, but also in the context of financial burden for a particular patient and his family. According to recent studies, a higher number of Nigerian cervical and breast cancer patients (68%) experienced moderate or significant loss of income due to inability to work, with a third of them reporting that their family members also experienced income loss (32%). Given these financial challenges, 23% of Nigerian patients in this cohort took out loans to cover medical expenses and daily needs [33]. Similar problems have been demonstrated among Argentinian patients with cervical cancer with negative social consequences such as reduced working hours (45%), more frequent breaks from work (25%), loss of family income (39%), a decrease in the amount of food consumed by their family (37%), delayed payment for basic services such as electricity (43%), selling property or using savings to cover basic needs (38%), as well as interruptions in children's education (28%). Patients who lost family income as a result of cancer treatment were reported to be less likely to comply with the RT schedule, further indicating a relationship between socioeconomic factors and cancer outcomes [20].

### **The role of hypofractionation in modern radiation oncology**

Despite the advantages associated with hypofractionated RT, the level of implementation of hypofractionated treatment varies greatly from country to country. Recently, the European Society for Radiotherapy and Oncology published a report «Hypofractionated radiotherapy in the real-world setting: An international ESTRO-GIRO survey» of the results of a study of 2,316 radiation oncologists from around the world conducted in

За результатами опитування оцінено рівень застосування гіпофракційного опромінення для лікування хворих із метастазами у кістках, раком грудної залози, раком передміхурової залози та раком шийки матки. Виявлено, що, хоча гіпофракційний підхід широко застосовується для паліативного опромінення, використання гіпофракціонування для дефінітивного лікування має значні регіональні відмінності. Наприклад, гіпофракційна ПТ хворих на рак передміхурової залози низького ризику частіше використовується в Північній Америці (94%) порівняно з Європою (67%), Латинською Америкою (44%), Азійсько-Тихоокеанським регіоном (42%), Близьким Сходом (31%) та Африкою (19%). Для хворих на рак передміхурової залози середнього та високого ризику, рак грудної залози з негативними лімфовузлами після лампектомії, аналогічні тенденції зберігались. За даними цього опитування основними перешкодами до застосування гіпофракційного опромінення визнано обмежений доступ до сучасних високотехнологічних апаратів, відсутність даних щодо результатів довготривалого спостереження, занепокоєння щодо ефективності локального контролю та токсичності. Автори вважають, що для більш ефективного використання схем фракціонування променевого лікування необхідні більш цілеспрямовані системні та регіональні зусилля, які поліпшують обізнаність фахівців щодо науково обґрунтованих схем фракціонування та сприяють оптимізації процесу прийняття клінічних рішень в радіаційній онкології. Зазначається, що впровадження гіпофракціонування на глобальному рівні є важливим кроком в бік розширення доступу до онкологічного лікування.

Нещодавня публікація Cher B. та співавт. представляє собою особливий інтерес з точки зору демонстрації тенденції щодо впровадження гіпофракційних режимів опромінення в рамках однієї академічної установи за період 2010–2020 роки [34]. Важливо зазначити, що цей аналіз є цікавим не лише через отримані результати у розрізі гіпофракційної ПТ, а й є вдалим прикладом методології проведення подібних досліджень, яких вкрай бракує сьогодні. Відповідно, це дослідження можна вважати моделлю для того, як інші медичні установи могли б оцінити власну практику щодо визначення певних тенденцій, зокрема, адаптації режимів гіпофракційної ПТ.

Автори демонструють динаміку змін у фракціонуванні застосованих режимів ПТ в університетській клініці м. Мічиган (США) за 22865 курсів опромінення із загальною кількістю 375446 фракцій, для 4 категорій хворих: всіх випадків онкологічних захворювань, що опромінювались; окремо для раку грудної залози; раку передміхурової залози і метастазів раку в кістці.

Середня кількість фракцій за курс опромінення для всіх видів онкопатології знизилась із 17,5 в 2010 році до 13,6 в 2020 році. Відмічено зростання впровадження гіпофракційних режимів опромінення у хворих на всі види раку, причому ця тенденція найбільш сильно проявилась для хворих на рак грудної залози та передміхурової залози. Що стосується хворих із метастазами в кістки, то гіпофракціонування в основному було впроваджено ще до початку періоду дослідження. Цікавими виявилися дані цього аналізу щодо потенційного впливу пандемії COVID-19 на тенденцію до більш інтенсивного залучення у клінічну практику гіпофракційних режимів опромінення. Виявилося, що для більшості захворювань перехід на гіпофракційне променеве лікування відбувся ще до

2018–2019 [13]. Based on the results of the survey, the level of use of hypofractionated radiation for the treatment of patients with bone metastases, breast cancer, prostate cancer, and cervical cancer was evaluated. It was found that although the hypofractionation approach is widely used for palliative radiation, the use of hypofractionation for definitive treatment has significant local differences. For example, hypofractionated RT in patients with low-risk prostate cancer is more commonly used in North America (94%) compared to Europe (67%), Latin America (44%), Asia Pacific (42%), Middle East (31%), and Africa (19%). For patients with medium- and high-risk prostate cancer, breast cancer with negative lymph nodes after lumpectomy, similar tendencies remained. According to the data of this survey, the main obstacles to the use of hypofractionated irradiation are recognized as limited access to modern high-tech devices, lack of data on the results of long-term follow-up, concerns about effectiveness of local control and toxicity. The authors believe that more targeted systemic and regional efforts are necessary for more effective use of radiation treatment fractionation schemes. They increase professional skills of the specialists in scientifically based fractionation schemes and contribute to the optimization of the clinical decision-making process in radiation oncology. It is emphasized that the introduction of hypofractionation at the global level is an important step towards improving access to cancer treatment.

A recent publication by Cher B. et al. is of particular interest from the point of view of demonstrating the trend of implementation of hypofractionated radiation regimens within one academic facility for the period 2010–2020 [34]. It is important to note that this analysis is interesting not only from the point of view of the obtained results in hypofractionated RT, but also is a good example of the methodology of conducting similar studies, which are extremely limited today. Therefore, this study can be considered a model for other medical facilities to evaluate their own practice in terms of identifying certain trends, in particular, the adaptation of hypofractionated RT regimens.

The authors demonstrate the dynamics of changes in the fractionation of RT regimens applied in the University Clinic of Michigan (USA) for 22,865 radiation courses with a total number of 375,446 fractions, for 4 categories of patients: all cases of cancer being irradiated; separately for breast cancer; prostate cancer and bone metastases.

The average number of fractions per radiation course for all types of oncopathology decreased from 17.5 in 2010 to 13.6 in 2020. An increase in the implementation of hypofractionated radiation regimens in patients with all types of cancer was found, and this trend was most pronounced for patients with breast and prostate cancer. As for patients with bone metastases, hypofractionation was mainly implemented before the beginning of the study period. The data of this analysis regarding the potential impact of the COVID-19 pandemic on the trend of more intensive involvement in clinical practice of hypofractionated radiation regimens turned out to be interesting. It was found that for most diseases, transition to hypofractionated radiation treatment took place even before the beginning of the COVID-19 pandemic. Bone metastases were the only pathology where an increase in the use of hypofractionated RT caused by the COVID-19 pandemic cannot be excluded. At the same time, in the professional community, the opinion regarding an increasing impact of the COVID-19 pandemic on the implemen-

початку пандемії COVID-19. Метастази у кістки були єдиною патологією, де не можна виключити зростання застосування гіпофракційної ПТ, спричинене пандемією COVID-19. Водночас, у фаховому середовищі думка про посилення тиску пандемії COVID-19 на впровадження гіпофракціонування отримала широку підтримку [8, 35–40]. Враховуючи, що за оцінками МАГАТЕ понад 50% хворих у країнах з низькими та середніми доходами мають низькі шанси на доступ до своєчасної ПТ [41], очевидним є суттєве посилення цієї проблеми внаслідок пандемії COVID-19.

Таким чином, сьогодні існує чітке розуміння доцільності більш широкого впровадження гіпофракційних режимів опромінення в радіаційній онкології, оскільки таке лікування пов'язане із цілим рядом факторів, які позитивно впливають на певні медико-соціальні аспекти, які проявляються на глобальному рівні.

В останні роки результати досліджень свідчать про значний прогрес у застосуванні гіпофракційного підходу, що приводить до скорочення загальної тривалості лікування, підвищення комфорту хворих без погіршення результатів їх лікування, а також оптимізації навантаження на відділення радіаційної онкології.

Досі існують занепокоєння щодо співвідношення ефективності та побічних ефектів гіпофракціонування, а з огляду на те, що багато експертів залишаються скептично налаштованими, досягнення консенсусу потребує подальших зусиль.

Слід зазначити, що численні рандомізовані клінічні дослідження та мета-аналізи порівнювали клінічні результати конвенціональної ПТ та гіпофракційної ПТ у хворих із найбільш поширеними формами раку [42–48]. Найбільш помітного прогресу в гіпофракційному опроміненні досягнуто на сьогодні для хворих на рак грудної залози, рак передміхурової залози та рак легенів, які є найбільш поширеними формами раку і, відповідно, найчастіше потребують ПТ [4, 49]. Нещодавно опубліковані рекомендації професійних спітовариств демонструють необхідний рівень доказовості для обґрунтування доцільності застосування гіпофракційних режимів в променевому лікуванні хворих на рак передміхурової залози, рак грудної залози та недрібноклітинний рак легенів: «Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline» (2022) [50], «Evidence-based guidelines for hypofractionated radiation in breast cancer: conclusions of the Catalan expert working group» [51], «GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer» [52].

### **Вплив пандемії COVID-19 на впровадження гіпофракційної променевої терапії**

Пандемія COVID-19 стала одним із найбільш вагомим драйверів впровадження гіпофракційного підходу в радіаційній онкології, з огляду на переваги такого лікування в скороченні термінів лікування, зменшенні навантаження на устаткування і персонал медичних закладів та мінімізації епідеміологічних ризиків [53, 54].

У системному огляді Piras A. та співавт. (2022) проаналізовано зміни клінічних підходів щодо променевого лікування, що відбулися протягом 2 років після початку пандемії COVID-19 [55]. У базах даних PubMed, Medline та Embase з використанням пошукових термінів «COVID and Radiotherapy» із 2733 публікацій було відібрано 281 статтю. В результаті цього масштабного пошуку були зроблені висновки, що клінічні переваги, пов'язані з гіпофракційними режимами опромінення,

tation of hypofractionation received wide support [8, 35–40]. Considering that, according to IAEA estimates, more than 50% of patients in low- and middle-income countries have low chances of having access to timely RT [41], it is obvious that this problem has significantly increased due to the COVID-19 pandemic.

Hence, today there is a clear understanding of the feasibility of a wider implementation of hypofractionated radiation regimens in radiation oncology, since such treatment is associated with a number of factors that positively affect certain medical and social aspects that are manifested at the global level. In recent years, research results indicate significant progress in the use of the hypofractionated approach, which leads to reduction of the overall duration of treatment, an increase in the comfort of patients without compromising treatment outcomes, as well as optimization of the workload on the radiation oncology departments. There are still concerns about the efficacy and side effects of hypofractionation, and since many experts remain skeptical, further efforts are required to reach a consensus. It should be noted that numerous randomized clinical trials and meta-analyses compared the clinical results of conventional RT and hypofractionated RT in patients with the most common forms of cancer [42–48]. The most significant progress in hypofractionated irradiation has been achieved today for the patients with breast cancer, prostate cancer and lung cancer, which are the most common forms of cancer and, accordingly, most often require RT («Erratum: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and [4, 49]. Recently published guidelines from professional associations demonstrate the necessary level of evidence to prove the feasibility of using hypofractionated regimens in radiation treatment of patients with prostate cancer, breast cancer, and non-small cell lung cancer: «Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline» (2022) [50], «Evidence-based guidelines for hypofractionated radiation in breast cancer: conclusions of the Catalan expert working group» [51], «GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer» [52].

### **Impact of the COVID-19 pandemic on the implementation of hypofractionated radiation therapy**

The COVID-19 pandemic has become one of the most significant drivers for the implementation of the hypofractionated approach in radiation oncology, given the advantages of such treatment in shortening the duration of treatment, reducing the load on the equipment and staff of medical centers, and minimizing epidemiological risks [53, 54]. In a systematic review, Piras, A. et al. (2022) analyzed changes in clinical approaches to radiotherapy that occurred within 2 years after the onset of the COVID-19 pandemic [55]. The 281 articles were selected from 2,733 publications in PubMed, Medline, and Embase databases using search keywords «COVID and Radiotherapy». As a result of this extensive search, it was concluded that the clinical advantages associated with hypofractionated radiation regimens

дозволили променевому лікуванню відіграти ключову роль при пандемії COVID-19, оскільки цей вид онкологічного лікування виявився більш стійким, ніж хірургічне втручання та хіміотерапія. Автори вважають, що гіпофракційна променева терапія та телемедицина будуть основними стратегіями і в постпандемічний період.

В опублікованому в 2023 році системному огляді Мука Т. та співавт., розглянуто вплив пандемії COVID-19 на профілактику онкологічних захворювань, менеджмент в онкологічній галузі та потреби онкологічних хворих [56]. Важливо зазначити, що колектив авторів є інтернаціональним, до складу якого входять фахівці із США, Швейцарії, Гонконгу, в тому числі представляють університет Стенфорда. За даними цього аналізу спостерігається значний, але неоднорідний, вплив пандемії COVID-19 на онкологічну допомогу. Всі проаналізовані в огляді публікації послідовно повідомляли про зміни в лікуванні, причому найбільше зміни стосувались зменшення планів лікування онкологічних хворих, що спостерігалось в 65% медичних центрів за даними Di Cosimo S. та співавт., 2022 [57]. Рекомендації щодо більш широкого використання нехірургічного лікування замість хірургічного були основними загальними змінами, які стосувались клінічних рекомендацій [56]. Слід підкреслити, що викладені авторами загальні клінічні положення перш за все повноважні щодо екстраполяції саме на гіпофракційну променеву терапію. Це підтверджується даними огляду щодо суттєвого зміщення в бік гіпофракційних підходів у радіаційній онкології, спричиненого пандемією COVID-19. Зазначається, що порівняно із часом, що передував пандемії, рекомендації щодо гіпофракційного променевого лікування ґрунтуються на нижчому рівні доказовості і часто презентують експертну думку [53]. Отже, майбутні високоякісні дослідження з більшим популяційним охопленням та належним дизайном, є нагальною необхідністю у цій галузі.

#### Гіпофракціонування в нейроонкології

ГБ (гліома 4 ступеня злоякісності за ВООЗ) є найбільш агресивною первинною пухлиною головного мозку серед дорослого населення, якій притаманний вкрай песимістичний прогноз із медіаною ЗВ 12–18 місяців [58].

Захворюваність на ГБ є низькою порівняно з іншими онкологічними захворюваннями [59], такими як рак легенів, грудної залози, передміхурової залози та товстої кишки, але вона перевершує ці інші типи пухлин за показником «середніх втрачених років життя» (20,1 р. проти 6,1 р. для раку передміхурової залози і 11,8 р. для раку легенів) [60].

За оцінками Miller K. та співавт. (2021) за останні 4 десятиліття для хворих із ГБ досягнення у профілактиці, ранньому виявленні та лікуванні є найменшими серед усіх злоякісних пухлин головного мозку [61]. У той час, як п'ятирічна виживаність для всіх злоякісних гліом головного мозку разом зросла з 1975 по 1977 рік і з 2009 по 2015 рік з 23% до 36% (з більшим зростанням серед молодших вікових груп), п'ятирічна виживаність для ГБ зросла лише з 4% до 7% за той же період.

Отже, ГБ залишається гострою проблемою в онкології, при цьому прогноз для цих хворих змінився несуттєво протягом останніх 50 років [62, 63].

Променеве лікування є невід'ємною складовою мультимодальної терапії хворих на ГБ, яке широко продемонструвало ефективність. Слід зазначити, що

allowed radiation therapy to play a key role during the COVID-19 pandemic, as this type of cancer treatment proved to be more stable than surgery and chemotherapy. The authors believe that hypofractionated radiation therapy and telemedicine will be the main strategies in the post-pandemic period as well.

A systematic review published in 2023 by Muka T. et al. analyzed the impact of the COVID-19 pandemic on cancer prevention, management in oncology, and needs of cancer patients [56]. It is important to note that the group of authors is international, including specialists from the USA, Switzerland, Hong Kong, and representing Stanford University. According to this analysis, there is a significant but heterogeneous impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. All of the publications analyzed in the review consistently reported changes in treatment, with the major change related to reduction in treatment plans for cancer patients, which was observed in 65% of medical centers according to Di Cosimo S. et al., 2022 [57]. Recommendations for extended use of non-surgical treatment rather than surgical treatment were the main overall changes related to clinical guidelines [56]. It should be emphasized that general clinical provisions presented by the authors are primarily authoritative for extrapolation to hypofractionated radiation therapy. This is supported by the review data on the significant shift toward hypofractionated approaches in radiation oncology caused by the COVID-19 pandemic. However, it is stated that compared to the time before the pandemic, recommendations for hypofractionated radiation therapy are based on a lower level of evidence and often represent expert opinion [53]. Therefore, further high-quality studies with larger population coverage and appropriate designs are urgently required in this field.

#### Hypofractionation in neuro-oncology

GB (grade 4 glioma according to WHO) is the most aggressive primary brain tumor in the adult population, and is characterized by an extremely pessimistic prognosis with a median OS of 12–18 months [58].

The incidence of GB is relatively low compared to other oncological diseases [59], such as lung, breast, prostate, and colon cancer, but it exceeds these other tumor types in terms of «average years of life lost» (20, 1 years versus 6.1 years for prostate cancer and 11.8 years for lung cancer) [60].

According to Miller K. et al. over the past 4 decades, advances in prevention, early detection, and treatment for patients with GB have been the least among all malignant brain tumors [61]. Whereas the five-year survival rate for all malignant brain gliomas combined increased from 1975 to 1977 and from 2009 to 2015 from 23% to 36% (with a greater increase in younger age groups), the five-year survival rate for GB increased only from 4% to 7% over the same period. Therefore, GB remains a serious problem in oncology, while the prognosis for these patients has changed slightly over the past 50 years [62, 63]. Radiation therapy is an integral component of multimodal therapy for GB patients, which has successfully demonstrated its efficacy. It should be noted that until the late 1960s, there were no prospective randomized trials available focusing on postoperative treatment of malignant gliomas [64].

до кінця 1960-х років не було доступних проспективних рандомізованих досліджень, які б були присвячені післяопераційному лікуванню злоякісних гліом [64].

У 1966 році Група з вивчення пухлин головного мозку (the Brain Tumor Study Group (BTSG)) ініціювала клінічне дослідження, в якому мітраміцин став першим препаратом, що оцінювався в лікуванні анапластичної гліоми в ході мультицентрового клінічного дослідження [65].

Результати цього дослідження не показали покращення виживаності хворих, які отримували мітраміцин, але важливим висновком цього дослідження стало те, що хворі, які отримували післяопераційну ПТ, мали довшу виживаність, ніж ті, хто її не отримував. Хоча дослідження не мало на меті оцінити ефективність ад'ювантної ПТ, його результати дали поштовх до подальшого визначення впливу ПТ на виживаність хворих із злоякісними гліомами, яке на той час було незрозумілим [64].

Відповідно, у 1969 році BTSG ініціювала знакове клінічне дослідження BTSG 69-01, в яке входило 303 хворих із злоякісними гліомами [66]. Це контрольоване, проспективне, рандомізоване дослідження оцінювало застосування 1,3-біс(2-хлоретил)-1-нітросечовини (BCNU) та/або ПТ у лікуванні хворих, які були прооперовані та мали гістологічне підтвердження анапластичної гліоми і були розподілені на чотири випадкові групи, які отримували кармустин (BCNU) та/або ПТ, або найкраще підтримує лікування без хіміотерапії чи ПТ. Кожна з двох груп, які отримували ПТ, мала кращі показники виживання порівняно з групами без ПТ. Медіана ЗВ хворих становила для підтримуючого лікування 14 тижнів; BCNU – 18,5 тижня; ПТ – 35 тижнів; BCNU в поєднанні з ПТ – 34,5 тижня. Слід зазначити, що ПТ проводилася за допомогою опромінення всього мозку із загальною дозою від 5000 до 6000 рад методом зустрічних полів; в дослідженні зазначається прийнятний рівень токсичності ПТ.

Отже, вищевказані рандомізовані клінічні дослідження започаткували підґрунтя доказовості щодо визначення доцільності ПТ в лікуванні нейроонкологічних хворих. У подальшому кількість клінічних досліджень, які продемонстрували ефективність ПТ при злоякісних гліомах, стрімко зростає [67–70].

Саме дослідження Walker M. та співавт., опубліковане у 1979 році, яке представляло собою ретроспективний аналіз хворих, які були залучені у протокол дослідження BTSG, продемонструвало взаємозв'язок між збільшенням виживаності та збільшенням дози ПТ. За результатами цього дослідження сумарна доза 60,0 Гр була встановлена як стандарт при ПТ хворих на ГБ [68].

Слід підкреслити, що стандартні дозові режими для ПТ нейроонкологічних хворих були концептуально розроблені з урахуванням їх застосування при опроміненні всього головного мозку. З часом відбувся зсув у бік більш конформних і прецизійних методів опромінення, що пов'язано з модернізацією технологій променевого лікування та покращенням розуміння біологічної поведінки злоякісних гліом і, зокрема, закономірностей невдач після лікування [71–75]. Тому відповідні технологічному прогресу спроби модифікації стандартних режимів опромінення, якими в радіаційній онкології користуються принаймні більше, ніж чотири десятиліття, є обґрунтованими. Слід враховувати, що результат після застосування довготривалих схем опромінення може бути скомпромето-

In 1966, the Brain Tumor Study Group (BTSG) initiated a clinical study in which mithramycin became the first drug to be evaluated in the treatment of anaplastic glioma in a multicenter clinical trial [65].

The results of this study did not show improvement in survival of patients who received mithramycin, but an important finding of this study was that patients who received postoperative RT had longer survival than those who did not. Although the study was not designed to assess the effectiveness of adjuvant RT, its results gave rise to further determination of the impact of RT on survival of patients with malignant gliomas, which was unclear at the time [64]. Consequently, in 1969 the BTSG initiated the landmark clinical study BTSG 69-01, which included 303 patients with malignant gliomas [66]. This controlled, prospective, randomized trial evaluated the use of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and/or RT in the treatment of patients who underwent surgery, had histologically confirmed anaplastic gliomas and were randomized into four groups, which received carmustine (BCNU) and/or RT, or best supportive treatment without chemotherapy or RT. Each of two RT groups had better survival rates compared to the groups without RT. The OS median of patients was 14 weeks for supportive treatment; BCNU – 18.5 weeks; RT – 35 weeks; BCNU combined with RT – 34.5 weeks. It should be mentioned that RT was performed with the help of irradiation of the entire brain with a total dose of 5000 to 6000 rads by the method of opposing fields; the study reported an acceptable level of RT toxicity.

Therefore, the above-mentioned randomized clinical trials provided the evidence base to determine the expediency of RT in the treatment of neuro-oncology patients. Subsequently, the number of clinical studies that demonstrated the effectiveness of RT in malignant gliomas increased rapidly [67–70].

It was the study by Walker M. et al., published in 1979, which provided a retrospective analysis of the patients enrolled in the BTSG study protocol, and demonstrated the relationship between increased survival and increased RT dose. According to the results of this study, a total dose of 60.0 Gy was established as the standard for RT for patients with GB [68].

It should be emphasized that the standard dose regimens for RT of neuro-oncology patients were conceptually developed taking into account their administration during whole brain irradiation. Over time, there has been a shift towards more conformal and precise irradiation methods, which is associated with modernization of radiation treatment technologies and improved knowledge of the biological behavior of malignant gliomas and, in particular, the failure patterns after treatment [71–75]. Therefore, consistent with technological progress, attempts to modify standard radiation regimens, which have been used in radiation oncology for at least more than four decades, are reasonable. It should be taken into account that the result after the use of long-term radiation schemes can be compromised by the repopulation of tumor cells in such tumors as GB, which is characterized by a rapid rate of repopulation [76].

According to Loeffler J. et al., from 12% to 37.5% of patients with malignant gliomas may progress clinically at the end of standard radiation treatment [77]. Modification of the dose and fractionation regimen of RT as a potential option to reduce toxicity and improve disease control and survival of patients with malignant gliomas has attracted attention of many researchers who have



ваний репопуляцією пухлинних клітин при таких пухлинах, як ГБ, для якої притаманний швидкий темп репопуляції [76]. За оцінкою Loeffler J. та співавт., від 12% до 37,5% хворих із злоякісними гліомами можуть клінічно прогресувати наприкінці стандартного променевого лікування [77]. Модифікація дози та режиму фракціонування ПТ, як потенційний варіант зменшення токсичності та покращення контролю захворювання і виживання хворих на злоякісні гліоми, привернула увагу багатьох дослідників, які зосередили свої зусилля на покращенні лікування нейроонкологічних хворих [78–83]. Відтоді гіпофракційний підхід розглядається як прийнятна альтернатива стандартному променевому лікуванню у хворих на злоякісні гліоми. Сьогодні продовжується дискусія щодо місця гіпофракціонування в нейроонкології, що чітко демонструють нещодавно опубліковані системні огляди та мета-аналізи [84–88]. Зростає досвід застосування гіпофракційного опромінення у хворих на злоякісні гліоми, причому не тільки як терапевтичної опції для «хворих похилого віку та/або з поганим прогнозом» [89–95], але в межах когорт «молодих і збережених хворих» [96–99].

Сьогодні гіпофракційна ПТ як терапевтична модальність при певних клінічних випадках у нейроонкологічних хворих (хворі похилого віку і/та з поганим прогнозом) внесена в провідні настанови професійних спілтовариств США та Європейського Союзу (NCCN, ASCO, ESMO, EANO), але слід відмітити, що існують певні розбіжності між цими рекомендаціями. Нещодавно було проведено узагальнення поточних рекомендацій щодо лікування ГБ у людей похилого віку [94, 100, 101].

Таким чином, зіставлюваний рівень онкологічних результатів та прийнятний профіль токсичності гіпофракційного опромінення дозволяє обнадійливо дивитись у бік більш широкого впровадження такого підходу у нейроонкологічних хворих, особливо, враховуючи вищезгадані переваги гіпофракціонування системного характеру, а не пов'язаного лише з певною онкологічною патологією. Дослідники підкреслюють нагальну необхідність розширення наукового пошуку, присвяченого гіпофракційному променевому лікуванню хворих із пухлинами головного мозку та наголошують на необхідності збільшення кількості проспективних рандомізованих клінічних досліджень, гармонізації їх дизайну, залучення якомога більшої кількості фахівців та регіонів до таких випробувань, аби зменшити упередження щодо гіпофракційної ПТ та подолати прогалини в інфраструктурі.

Окремої уваги заслуговує питання розробки нових радіобіологічних моделей, які б дозволяли більш точно оцінювати біологічну ефективність різних режимів опромінення. На сьогодні це вважають однією з найбільш суттєвих перешкод до більш широкого впровадження гіпофракціонування. Модель LQ найчастіше використовується для прогнозування радіобіологічних ефектів опромінення при низьких і середніх дозах за фракцію, для яких вона, як видається, досить добре відповідає клінічним даним [102]. Водночас, існують дані, які свідчать про меншу спроможність цієї моделі передбачати ефекти опромінення при гіпофракціонуванні, особливо ультрагіпофракціонуванні, що використовується при стереотаксичній променевій терапії або стереотаксичній радіохірургії [103–107]. Отже, гіпофракціонування вимагає розробки більш надійних інструментів розрахунку ізоефекту. Універсальна крива виживання, модифікована лінійна квад-

focused their efforts on improving treatment of neuro-oncology patients [78–83]. Since then, the hypofractionated approach has been considered as an acceptable alternative to standard radiotherapy in patients with malignant gliomas. Today, there is an ongoing discussion about the place of hypofractionation in neuro-oncology, as clearly demonstrated by recently published systematic reviews and meta-analyses [84–88]. The experience of the use of hypofractionated irradiation in patients with malignant gliomas is expanding, and not only as a therapeutic option for «elderly patients and/or those with poor prognosis» [89–95], but within the cohorts of «young and surviving patients» [96–99].

Today, hypofractionated RT as a therapeutic modality in certain clinical cases in neuro-oncology patients (elderly patients and/or patients with a poor prognosis) is included in the leading guidelines of the professional associations of the USA and the European Union (NCCN, ASCO, ESMO, EANO), but it should be mentioned that there are certain discrepancies between these recommendations. Current guidelines for the management of GB in the elderly have recently been summarized [94, 100, 101].

Thus, the comparable level of oncological results and acceptable toxicity profile of hypofractionated radiation allow us to look forward to the wider implementation of this approach in neuro-oncology patients, especially considering the above-mentioned advantages of hypofractionation of systemic nature, and not associated only with certain oncological pathology. The researchers emphasize an urgent need to expand scientific research focused on hypofractionated radiation therapy for patients with brain tumors and underline the importance of increasing the number of prospective randomized clinical trials, optimizing their design, involving as many specialists and regions as possible in such trials, in order to reduce prejudice regarding hypofractionated RT and overcome infrastructure deficiencies.

Special attention should be paid to the development of new radiobiological models that would allow more accurate assessment of the biological effectiveness of different radiation regimens. Today, this is considered to be one of the most significant obstacles to the wider implementation of hypofractionation. The LQ model is most commonly used to predict radiobiological effects of radiation at low and medium doses per fraction, for which it seems to be quite well consistent with clinical data [102].

At the same time, some evidence suggests that this model is less capable of predicting the effects of irradiation during hypofractionation, especially ultrahypofractionation used in stereotactic radiation therapy or stereotactic radiosurgery [103–107]. Therefore, hypofractionation requires development of more reliable tools of isoeffect calculation. The universal survival curve, the modified linear-quadratic model (LQL) and the generalized LQ model showed better radiobiological modeling of high dose per fraction than the LQ model. These models primarily predict tumor control in case of hypofractionated irradiation, but assessment of radiation toxicity to normal tissues at higher doses per fraction remains a challenging task [102, 105, 108–110].

In this publication, we briefly demonstrate the results of our study, the purpose of which was to analyze the oncological results of hypofractionated RT in the adjuvant treatment of patients with GB. The details of this analysis are presented in another publication [10]. Within the framework of this study, we consider it necessary to confirm the relevance of our practical experience to the above-mentioned statements in terms of clinical results.

ратична модель (LQL) і узагальнена модель LQ показали краще радіобіологічне моделювання високої дози за фракцією, ніж модель LQ. Ці моделі в першу чергу прогноують контроль пухлини при гіпофракційному опроміненні, однак оцінка променевої токсичності щодо нормальних тканин при більших дозах на фракцію залишається складним завданням [102, 105, 108–110].

В нашій роботі ми лише стисло демонструємо результати проведеного нами дослідження, метою якого було проаналізувати онкологічні результати гіпофракційної ПТ в ад'ювантному лікуванні хворих на ГБ, деталізація цього аналізу представлена в іншій публікації [10]. В рамках даної роботи ми вбачаємо необхідність засвідчити релевантність нашого практичного досвіду вище розглянутим положенням в розрізі клінічних результатів. За результатами статистичного аналізу в групі хворих на ГБ, яким застосовувався гіпофракційний режим опромінення при медіані часу спостереження 22,3 міс. медіана ЗВ склала 16,5 (95% ДІ 14,1–18,8) міс. В групі стандартного режиму опромінення при медіані часу спостереження 24,4 міс. медіана ЗВ склала 15,0 (95% ДІ 14,1–17,1) місяців. Аналіз за Logrank-тестом продемонстрував відсутність статистично значущої різниці між показниками ЗВ груп стандартної та гіпофракційної ПТ ( $p = 0,06757$ ).

Аналіз виживаності без прогресування груп СПТ і ГПТ не зафіксував статистичної різниці за БПВ між цими групами (Logrank-тест  $p = 0,43374$ ). Відповідно, в групі СПТ медіана БПВ була 9,0 (95% ДІ 9,0–10,0) міс.; в групі ГПТ медіана БПВ була 9,0 (95% ДІ 8,0–10,0) міс. В обох групах протягом періоду спостереження не було зареєстровано жодного випадку небажаних променевих реакцій та ускладнень  $\geq 3$ -го ступеня відповідно до Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 5.0), які би викликали погіршення стану хворого, що потребує госпіталізації та інтенсивної терапії, загрожували життю хворого. Променеві реакції були контрольованими стероїдною та симптоматичною терапією.

According to the results of the statistical analysis, in the group of patients with GB who received a hypofractionated radiation regimen with a median follow-up time of 22.3 months, the median OS was 16.5 (95% CI 14.1–18.8) months. In the standard radiation regimen group, with a median follow-up time of 24.4 months, the median OS was 15.0 (95% CI 14.1–17.1) months. The Logrank test analysis demonstrated the absence of a statistically significant difference between OS indicators of the standard and hypofractionated RT groups ( $p=0.06757$ ).

The analysis of progression-free survival of SRT and HRT groups did not show any statistical difference in RFS between these groups (Logrank test  $p=0.43374$ ). Respectively, in the SRT group, the median OS was 9.0 (95% CI 9.0–10.0) months; in the HRT group, the median OS was 9.0 (95% CI 8.0–10.0) months. In both groups, during the observation period, there were no cases of adverse radiation reactions and complications of  $\geq 3$ rd grade according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 5.0), which could cause deterioration of the patient's condition, requiring hospitalization and intensive care, or threaten the patient's life. Radiation reactions were controlled by steroid and symptomatic therapy.

## ВИСНОВКИ

Гіпофракційний підхід, який дозволяє знизити тривалість променевого лікування, дає можливість покращення результатів лікування онкологічних хворих шляхом зменшення термінів очікування ПТ; зменшення випадків переривання курсу опромінення; збільшення випадків проведення ПТ в запланованому обсязі.

Гіпофракційні режими опромінення дозволяють збільшувати комфорт хворого протягом променевого лікування, знижувати економічне навантаження на хворого та членів його родини.

Впровадження гіпофракційного променевого лікування пов'язано зі зниженням навантаження на медичний персонал і устаткування відділень радіаційної онкології, збільшенням економічної ефективності лікування, що оптимізує функціонування інфраструктури системи охорони здоров'я.

Впровадження гіпофракційних підходів в клінічну практику відбулося ще до початку пандемії COVID-19. Проте саме пандемія COVID-19 завдала найбільш суттєвого поштовху до широкої адаптації гіпофракційних режимів опромінення, оскільки скорочення відвідувань хворими медичних установ та зменшення обсягу лікування дозволяє мінімізувати епідеміологічні ризики.

## CONCLUSIONS

The hypofractionated approach, which allows to reduce the duration of radiation treatment, makes it possible to improve the results of treatment of oncological patients by reducing waiting time for RT; reduction of cases of interruption of the irradiation course; increase of RT cases in the scheduled amount.

Hypofractionated irradiation regimens allow to increase a patient's comfort during radiation treatment, reduce the economic burden on the patient and his family members.

The introduction of hypofractionated radiation treatment is associated with a smaller workload on medical personnel and equipment of radiation oncology departments, an increase in cost-effectiveness of treatment, which optimizes functioning of the infrastructure of the healthcare system.

The introduction of hypofractionated approaches into clinical practice occurred even before the start of the COVID-19 pandemic. However, it was the COVID-19 pandemic that gave the most significant boost to the wide adaptation of hypofractionated radiation regimens, since the reduction of patient visits to medical facilities and reduction of the therapy scope allow to minimize epidemiological risks.

Hypofractionated radiation is promising in the context of bringing low- and middle-income countries closer to

Гіпофракційне опромінення є обнадійливим з точки зору наближення країн з низьким і середнім рівнем доходів до країн з високим рівнем доходів за онкологічними результатами. На глобальному рівні впровадження гіпофракційної ПТ пов'язують з можливістю збільшення доступності онкологічної допомоги.

Рекомендації професійних спітовариств демонструють необхідний рівень доказовості для обґрунтування доцільності застосування гіпофракційних режимів у променевому лікуванні хворих із найбільш частою онкологічною патологією (рак передміхурової залози, рак грудної залози, рак легенів).

Гіпофракційна ПТ внесена в провідні настанови професійних товариств США та Європейського Союзу (NCCN, ASCO, ESMO, EANO) щодо лікування нейроонкологічної патології. Застосування цього підходу рекомендується при певних клінічних випадках (перш за все, хворі похилого віку та з поганим прогнозом). Проте сьогодні накопичується досвід гіпофракціонування у молодих та збережених нейроонкологічних хворих, який свідчить про сумнівну доцільність в обмеженні застосування такої терапевтичної модальності лише хворими похилого віку та поганим прогнозом.

За результатами власного дослідження гіпофракційний режим ад'ювантної ПТ хворих на ГБ продемонстрував зіставлюваність онкологічних результатів із групою порівняння, де застосований стандартний режим ПТ.

Підвищення рівня доказовості щодо гіпофракційних режимів опромінення вимагає збільшення кількості проспективних мультицентрових рандомізованих досліджень, гармонізації їх дизайну, якомога більш широкому залученню фахівців та збільшенню регіонального охоплення.

Найбільш оптимальне застосування гіпофракційних підходів у радіаційній онкології вимагає багатогранного підходу, що включає інвестиції в інфраструктуру та технології, навчальні центри та програми для клініцистів і фізиків, розширення клінічних досліджень, міжнародну співпрацю з глобальними партнерами.

Розробка і впровадження заходів, спрямованих на оптимізацію використання ресурсів лікувальних установ України, є необхідною умовою для збереження високоякісної онкологічної допомоги в умовах повномасштабної військової агресії, що триває з 24 лютого 2022 року. Більш широке застосування гіпофракційних підходів в радіаційній онкології може розглядатись як потенційне знаряддя оптимізації використання ресурсів системи охорони здоров'я України та зміцнення громадського здоров'я.

high-income countries in terms of cancer outcomes. At the global level, introduction of hypofractionated RT is associated with the possibility of increasing access to oncological care.

The recommendations of professional associations demonstrate the required level of evidence to substantiate the feasibility of implementation of hypofractionated regimens in the radiation treatment of patients with the most common oncological pathology (prostate cancer, breast cancer, lung cancer).

Hypofractionated RT is included in the main guidelines of professional associations of the USA and the European Union (NCCN, ASCO, ESMO, EANO) regarding the treatment of neuro-oncological pathology. The implementation of this approach is recommended in certain clinical cases (primarily, elderly patients and/or patients with a poor prognosis). However, today accumulating experience of hypofractionation in young and surviving neuro-oncological patients indicates the dubious expediency of limited use of such therapeutic modality only to elderly patients and/or patients with a poor prognosis.

According to the results of our research, the hypofractionated regimen of adjuvant RT for patients with GB demonstrated comparable oncological results with the comparison group, in which the standard regimen of RT was used.

Improving the level of evidence regarding hypofractionated radiation regimens requires an increase in the number of prospective multicenter randomized studies, harmonization of their design, wider involvement of specialists and increased regional coverage.

The most appropriate use of hypofractionated approaches in radiation oncology demands a multifaceted approach, which includes investments in infrastructure and technologies, training centers and programs for clinicians and physicists, expansion of clinical research, international cooperation with global partners.

The development and implementation of measures aimed at optimizing the use of resources of medical centers of Ukraine is a necessary condition for maintaining high-quality oncological care in the context of full-scale military aggression, which has been ongoing since February 24, 2022. The wider use of hypofractionated approaches in radiation oncology can be considered as a potential tool for optimizing the use of resources of the healthcare system of Ukraine and strengthening public health.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

## REFERENCES

1. Rao C., Bundhamcharoen K., Kelly M., Tangcharoensathien V. Mortality estimates for WHO SEAR countries: problems and prospects. *BMJ global Health*. 2021. Vol. 6. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007177>
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71. P. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Gordon-Dseagu V., Vlad I. Differences in cancer incidence and mortality across the globe. URL: <https://www.wcrf.org/differences-in-cancer-incidence-and-mortality-across-the-globe/>
4. Atun R., Jaffray D.A., Barton M.B., Bray F., Baumann M., Vikram B. et al. Expanding global access to radiotherapy. *The Lancet. Oncology*. 2015. Vol. 16. P. 1153–1186. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00222-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00222-3)

1. Rao C., Bundhamcharoen K., Kelly M., Tangcharoensathien V. Mortality estimates for WHO SEAR countries: problems and prospects. *BMJ global Health*. 2021;6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007177>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71:209–49. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Gordon-Dseagu V, Vlad I. Differences in cancer incidence and mortality across the globe. (In English). URL: <https://www.wcrf.org/differences-in-cancer-incidence-and-mortality-across-the-globe/>
4. Atun R, Jaffray DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B et al. Expanding global access to radiotherapy. *The Lancet. Oncology*. 2015;16:1153–86. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00222-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00222-3)

5. Wong M.C.S., Goggins W.B., Wang H.H.X., Fung F.D.H., Leung C., Wong S.Y.S. et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *European urology*. 2016. Vol. 70. P. 862–874. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euro.2016.05.043>
6. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005. Vol. 104. P. 1129–1137. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21324>
7. Begg A.C., Stewart F.A., Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nature reviews. Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 239–253. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3007>
8. DiFranco R., Borzillo V., D'Ippolito E., Scipilliti E., Petito A., Facchini G. et al. COVID-19 and radiotherapy: potential new strategies for patients management with hypofractionation and telemedicine. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020. Vol. 24. P. 12480–12489. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurev\\_202012\\_24044](https://doi.org/10.26355/eurev_202012_24044)
9. United Nations. Human Development Index. Human Development Reports. [cited 23 May 2023]. URL: <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index>
10. Gryazov A.B., Glavatskyi O.Y., Chuvashova O.Y., Zemskova O.V., Andriuchenko O.G., Kruchok I.V. et al. Hypofractionated radiotherapy of patients with glioblastoma: the first experience in Ukraine and prospects view. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2023. Vol. 29. P. 38–47. DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.270580>
11. NCI dictionary of Cancer Terms. In: National Cancer Institute [cited 25 May 2023]. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hypofractionated-radiation-therapy>
12. Hypofractionated radiotherapy. [cited 25 May 2023]. URL: <https://www.bir.org.uk/media-centre/position-statements-and-responses/hypofractionated-radiotherapy.aspx>
13. Rodin D., Tawk B., Mohamad O., Grover S., Moraes F.Y., Yap M.L. et al. Hypofractionated radiotherapy in the real-world setting: An international ESTRO-GIRO survey. *Radiotherapy and oncology*. 2021. Vol. 157. P. 32–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.003>
14. Rosenblatt E., Fidarova E., Zubizarreta E.H., Barton M.B., Jones G.W., Mackillop W.J. et al. Radiotherapy utilization in developing countries: An IAEA study. *Radiotherapy and oncology*. 2018. Vol. 128. P. 400–405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.014>
15. Abdel-Wahab M., Zubizarreta E., Polo A., Meghziene A. Improving Quality and Access to Radiation Therapy – An IAEA Perspective. *Seminars in radiation oncology*. 2017. Vol. 27. P. 109–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.11.001>
16. Kraus R.D., Weil C.R., Abdel-Wahab M. Benefits of Adopting Hypofractionated Radiotherapy as a Standard of Care in Low-and Middle-Income Countries. *JCO global oncology*. 2022. Vol. 8. e2200215 p. DOI: <https://doi.org/10.1200/GO.22.00215>
17. Irabor O.C., Swanson W., Shaikat F., Wirtz J., Mallum A.A., Ngoma T. et al. Can the Adoption of Hypofractionation Guidelines Expand Global Radiotherapy Access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy. *JCO Glob Oncol*. 2020. Vol. 6. P. 667–678. DOI: <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00261>
18. Gupta T., Ghosh-Laskar S., Agarwal J.P. Resource-sparing curative-intent hypofractionated-accelerated radiotherapy in head and neck cancer: More relevant than ever before in the COVID era. *Oral oncology*. 2020. Vol. 111. 105045 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105045>
19. Ohri N., Rapkin B.D., Guha D., Haynes-Lewis H., Guha C., Kalnicki S. et al. Predictors of radiation therapy noncompliance in an urban academic cancer center. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015. Vol. 91. P. 232–238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.030>
20. Arrossi S., Matos E., Zengarini N., Roth B., Sankaranayanan R., Parkin M. The socio-economic impact of cervical cancer on patients and their families in Argentina, and its influence on radiotherapy compliance. Results from a cross-sectional study. *Gynecologic oncology*. 2007. Vol. 105. P. 335–340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.010>
21. Yarn C., Wakefield D.V., Spencer S., Martin M.Y., Pisu M., Schwartz D.L. Insurance status and head and neck radiotherapy interruption disparities in the Mid-Southern United States. *Head & neck*. 2020. Vol. 42. P. 2013–2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.26128>
22. Datta N.R., Datta S., Samiei M. Strategies to maximize available resources with minimum cost escalation for improving radiation therapy accessibility in the post-Coronavirus disease 2019 era: An analysis for Asia. *Advances in radiation oncology*. 2021. Vol. 6. 100565 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.09.005>
23. Zemplényi A.T., Kaló Z., Kovács G., Farkas R., Beöthe T., Bányai D. et al. Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. *European journal of cancer*. 2018. Vol. 27. DOI: <https://doi.org/10.1111/ecc.12430>
24. Bese N.S., Sut P.A., Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*. 2005. Vol. 69. P. 214–223. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087909>
5. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *European urology*. 2016;70:862–74. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euro.2016.05.043>
6. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104:1129–37. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21324>
7. Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nature reviews. Cancer*. 2011;11:239–53. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3007>
8. Di Franco R, Borzillo V, D'Ippolito E, Scipilliti E, Petito A, Facchini G et al. COVID-19 and radiotherapy: potential new strategies for patients management with hypofractionation and telemedicine. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020;24:12480–9. (In English). DOI: [https://doi.org/10.26355/eurev\\_202012\\_24044](https://doi.org/10.26355/eurev_202012_24044)
9. United Nations. Human Development Index. *Human Development Reports*. [cited 23 May 2023]. (In English). URL: <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index>
10. Gryazov AB, Glavatskyi OY, Chuvashova OY, Zemskova OV, Andriuchenko OG, Kruchok IV et al. Hypofractionated radiotherapy of patients with glioblastoma: the first experience in Ukraine and prospects view. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2023;29:38–47. (In English). DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.270580>
11. NCI dictionary of Cancer Terms. In: National Cancer Institute [Internet]. 2 Feb 2011 [cited 25 May 2023]. (In English). URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hypofractionated-radiation-therapy>
12. Hypofractionated radiotherapy. [cited 25 May 2023]. (In English). URL: <https://www.bir.org.uk/media-centre/position-statements-and-responses/hypofractionated-radiotherapy.aspx>
13. Rodin D, Tawk B, Mohamad O, Grover S, Moraes FY, Yap ML et al. Hypofractionated radiotherapy in the real-world setting: An international ESTRO-GIRO survey. *Radiotherapy and oncology*. 2021;157:32–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.003>
14. Rosenblatt E, Fidarova E, Zubizarreta EH, Barton MB, Jones GW, Mackillop WJ et al. Radiotherapy utilization in developing countries: An IAEA study. *Radiotherapy and oncology*. 2018;128:400–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.014>
15. Abdel-Wahab M, Zubizarreta E, Polo A, Meghziene A. Improving Quality and Access to Radiation Therapy – An IAEA Perspective. *Seminars in radiation oncology*. 2017;27:109–17. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.11.001>
16. Kraus RD, Weil CR, Abdel-Wahab M. Benefits of Adopting Hypofractionated Radiotherapy as a Standard of Care in Low-and Middle-Income Countries. *JCO global oncology*. 2022;8:e2200215. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/GO.22.00215>
17. Irabor OC, Swanson W, Shaikat F, Wirtz J, Mallum AA, Ngoma T et al. Can the Adoption of Hypofractionation Guidelines Expand Global Radiotherapy Access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy. *JCO global oncology*. 2020;6:667–78. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00261>
18. Gupta T, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Resource-sparing curative-intent hypofractionated-accelerated radiotherapy in head and neck cancer: More relevant than ever before in the COVID era. *Oral oncology*. 2020;111:105045. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105045>
19. Ohri N, Rapkin BD, Guha D, Haynes-Lewis H, Guha C, Kalnicki S et al. Predictors of radiation therapy noncompliance in an urban academic cancer center. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91:232–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.030>
20. Arrossi S, Matos E, Zengarini N, Roth B, Sankaranayanan R, Parkin M. The socio-economic impact of cervical cancer on patients and their families in Argentina, and its influence on radiotherapy compliance. Results from a cross-sectional study. *Gynecologic oncology*. 2007;105:335–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.010>
21. Yarn C, Wakefield DV, Spencer S, Martin MY, Pisu M, Schwartz DL. Insurance status and head and neck radiotherapy interruption disparities in the Mid-Southern United States. *Head & neck*. 2020;42:2013–20. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.26128>
22. Datta NR, Datta S, Samiei M. Strategies to maximize available resources with minimum cost escalation for improving radiation therapy accessibility in the post-Coronavirus disease 2019 era: An analysis for Asia. *Advances in radiation oncology*. 2021;6:100565. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.09.005>
23. Zemplényi AT, Kaló Z, Kovács G, Farkas R, Beöthe T, Bányai D et al. Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. *European journal of cancer*. 2018;27. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/ecc.12430>
24. Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*. 2005;69:214–23. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000087909>

25. Khan A.J., Rafique R., Zafar W., Shah C., Haffty B.G., Vicini F. et al. Nation-Scale Adoption of Shorter Breast Radiation Therapy Schedules Can Increase Survival in Resource Constrained Economies: Results From a Markov Chain Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017. Vol. 97. P. 287–295. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.10.002>
26. Lamm R., Woodward S.G., Varshney K., Lyons W., Anne P.R., George B.J. et al. A comparison of timely completion of hypofractionated and traditionally adjuvant radiation therapy in early-stage breast cancer: Evidence of impact on reducing racial and socioeconomic disparities. *Surgery*. 2022. Vol. 172. P. 31–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.03.019>
27. Parthan A., Pruttivarasin N., Davies D., Taylor D.C.A., Pawar V., Bijlani A. et al. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Frontiers in oncology*. 2012. Vol. 2. 81 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00081>
28. Deshmukh A.A., Shirvani S.M., Lal L., Swint J.M., Cantor S.B., Smith B.D. et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017. Vol. 109. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx068>
29. Monten C., Lievens Y. Adjuvant breast radiotherapy: How to trade-off cost and effectiveness? *Radiotherapy and oncology*. 2018; Vol. 126. P. 132–138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.11.005>
30. Hunter D., Mauldon E., Anderson N. Cost-containment in hypofractionated radiation therapy: a literature review. *Journal of medical radiation sciences*. 2018. Vol. 65. P. 148–157. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmrs.273>
31. Lyu J., Liu T., Li T., Li F., Wang Q., Wang J. et al. Comparison of efficacy, safety, and costs between neoadjuvant hypofractionated radiotherapy and conventionally fractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer medicine*. 2019. Vol. 8. P. 3710–3718. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2250>
32. Yang J., Qi S-N., Fang H., Song Y-W., Jin J., Liu Y-P. et al. Cost-effectiveness of postmastectomy hypofractionated radiation therapy vs conventional fractionated radiation therapy for high-risk breast cancer. *Breast*. 2021. Vol. 58. P. 72–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.04.002>
33. Ohaeri J.U., Campbell O.B., Ilesanmi A.O., Omigbodun A.O. The psychosocial burden of caring for some Nigerian women with breast cancer and cervical cancer. *Social science & medicine*. 1999. Vol. 49. P. 1541–1549. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(99\)00223-3](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00223-3)
34. Cher B.A.Y., Dykstra M., Wang C., Schipper M., Hayman J.A., Mayo C.S. et al. Trends in Radiation Oncology Treatment Fractionation at a Single Academic Center, 2010 to 2020. *Advances in radiation oncology*. 2022. Vol. 7. 101032 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101032>
35. Wallis C.J.D., Catto J.W.F., Finelli A., Glaser A.W., Gore J.L., Loeb S. et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Genitourinary Cancer Care: Re-envisioning the Future. *European urology*. 2020. Vol. 78. P. 731–742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.030>
36. Martell K., McGeachy P., Quon H., Quirk S., Roumeliotis M., Husain S. et al. Rapid implementation of extreme hypofractionation protocols in prostate cancer using RapidPlan® in response to COVID-19. *Radiotherapy and oncology*. 2020. Vol. 151. P. 296–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.08.031>
37. Noticewala S.S., Ludmir E.B., Bishop A.J., Chung C., Ghia A.J., Grosshans D. et al. Radiation for Glioblastoma in the Era of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patient Selection and Hypofractionation to Maximize Benefit and Minimize Risk. *Advances in radiation oncology*. 2020. Vol. 5. P. 743–745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.040>
38. Portaluri M., Barba M.C., Musio D., Tramacere F., Pati F., Bambace S. Hypofractionation in COVID-19 radiotherapy: A mix of evidence based medicine and of opportunities. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020. P. 191–194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.036>
39. Mukundan H., Vats P. Advances in radiotherapy in 2020: Hypofractionation – less is more in times of COVID-19. *Indian journal of cancer*. 2021. Vol. 58. P. 41–44. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijc.IJC\\_1345\\_20](https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_1345_20)
40. Barra S., Guarnieri A., di Monale e Bastia M.B., Marcenaro M., Tornari E., Belgioia L. et al. Short fractionation radiotherapy for early prostate cancer in the time of COVID-19: long-term excellent outcomes from a multicenter Italian trial suggest a larger adoption in clinical practice. *La Radiologia medica*. 2021. Vol. 126. P. 142–146. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01216-9>
41. Zubizarreta E.H., Fidarova E., Healy B., Rosenblatt E. Need for radiotherapy in low and middle income countries – the silent crisis continues. *Clinical oncology*. 2015. Vol. 27. P. 107–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.10.006>
42. Guo W., Sun Y-C., Bi J-Q., He X-Y., Xiao L. Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with intermediate- to high-risk localized prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19. 1063 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6285-x>
25. Khan AJ, Rafique R, Zafar W, Shah C, Haffty BG, Vicini F et al. Nation-Scale Adoption of Shorter Breast Radiation Therapy Schedules Can Increase Survival in Resource Constrained Economies: Results From a Markov Chain Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;97:287–95. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.10.002>
26. Lamm R, Woodward SG, Varshney K, Lyons W, Anne PR, George BJ et al. A comparison of timely completion of hypofractionated and traditionally adjuvant radiation therapy in early-stage breast cancer: Evidence of impact on reducing racial and socioeconomic disparities. *Surgery*. 2022;172:31–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.03.019>
27. Parthan A, Pruttivarasin N, Davies D, Taylor DCA, Pawar V, Bijlani A et al. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Frontiers in oncology*. 2012;2:81. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00081>
28. Deshmukh AA, Shirvani SM, Lal L, Swint JM, Cantor SB, Smith BD et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx068>
29. Monten C, Lievens Y. Adjuvant breast radiotherapy: How to trade-off cost and effectiveness? *Radiotherapy and oncology*. 2018;126:132–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.11.005>
30. Hunter D, Mauldon E, Anderson N. Cost-containment in hypofractionated radiation therapy: a literature review. *Journal of medical radiation sciences*. 2018;65:148–57. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/jmrs.273>
31. Lyu J, Liu T, Li T, Li F, Wang Q, Wang J et al. Comparison of efficacy, safety, and costs between neoadjuvant hypofractionated radiotherapy and conventionally fractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer medicine*. 2019;8:3710–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2250>
32. Yang J, Qi S-N, Fang H, Song Y-W, Jin J, Liu Y-P et al. Cost-effectiveness of postmastectomy hypofractionated radiation therapy vs conventional fractionated radiation therapy for high-risk breast cancer. *Breast*. 2021;58: 72–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.04.002>
33. Ohaeri JU, Campbell OB, Ilesanmi AO, Omigbodun AO. The psychosocial burden of caring for some Nigerian women with breast cancer and cervical cancer. *Social science & medicine*. 1999;49:1541–9. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(99\)00223-3](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00223-3)
34. Cher BAY, Dykstra M, Wang C, Schipper M, Hayman JA, Mayo CS et al. Trends in Radiation Oncology Treatment Fractionation at a Single Academic Center, 2010 to 2020. *Advances in radiation oncology*. 2022;7:101032. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101032>
35. Wallis CJD, Catto JWF, Finelli A, Glaser AW, Gore JL, Loeb S et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Genitourinary Cancer Care: Re-envisioning the Future. *European urology*. 2020;78:731–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.030>
36. Martell K, McGeachy P, Quon H, Quirk S, Roumeliotis M, Husain S et al. Rapid implementation of extreme hypofractionation protocols in prostate cancer using RapidPlan® in response to COVID-19. *Radiotherapy and oncology*. 2020;151:296–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.08.031>
37. Noticewala SS, Ludmir EB, Bishop AJ, Chung C, Ghia AJ, Grosshans D et al. Radiation for Glioblastoma in the Era of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patient Selection and Hypofractionation to Maximize Benefit and Minimize Risk. *Advances in radiation oncology*. 2020;5:743–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.040>
38. Portaluri M, Barba MC, Musio D, Tramacere F, Pati F, Bambace S. Hypofractionation in COVID-19 radiotherapy: A mix of evidence based medicine and of opportunities. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020;191–4. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.036>
39. Mukundan H, Vats P. Advances in radiotherapy in 2020: Hypofractionation – less is more in times of COVID-19. *Indian journal of cancer*. 2021;58:41–4. (In English). DOI: [https://doi.org/10.4103/ijc.IJC\\_1345\\_20](https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_1345_20)
40. Barra S, Guarnieri A, di Monale e Bastia MB, Marcenaro M, Tornari E, Belgioia L et al. Short fractionation radiotherapy for early prostate cancer in the time of COVID-19: long-term excellent outcomes from a multicenter Italian trial suggest a larger adoption in clinical practice. *La Radiologia medica*. 2021;126:142–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01216-9>
41. Zubizarreta EH, Fidarova E, Healy B, Rosenblatt E. Need for radiotherapy in low and middle income countries – the silent crisis continues. *Clinical oncology*. 2015;27:107–14. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.10.006>
42. Guo W, Sun Y-C, Bi J-Q, He X-Y, Xiao L. Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with intermediate- to high-risk localized prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2019;19:1063. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6285-x>



43. Hickey B.E., James M.L., Daly T., Soh F.-Y., Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Library*. 2019. Vol. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011462.pub2>
44. Gu L., Dai W., Fu R., Lu H., Shen J., Shi Y. et al. Comparing Hypofractionated With Conventional Fractionated Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in oncology*. 2021. Vol. 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.753209>
45. Koushik A.S.K., Alva R.C. Radiotherapy in Oral Cancers: Current Perspective and Future Directions. *Oral Cancer-Current Concepts and Future Perspectives. IntechOpen*; 2021. URL: [https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=a7ZaEAAQ-BAJ&oi=fnd&pg=PA101&dq=Lacas+B+Bourhis+J+Overgaard+J+Zhang+Q+Gr%C3%A9goire+V+Nankivell+M+Zackrisson+B+Szutkowski+Z+Suwi%C5%84ski+R+Poulsen+M+O+Sullivan+B+Corv%C3%B2+R+Laskar+S+G+Fallai+C+Yamazaki+H+Dobrowsky+W+Cho+K+H+Beadle+B+Langendijk+J+A+Viegas+C+M+P+%E2%80%A6+MARCH+Collaborative+Group+\(2017\)&ots=6xDttu-Dl0&sig=SGI6awJDq93ckmAES-ln478xHtMg](https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=a7ZaEAAQ-BAJ&oi=fnd&pg=PA101&dq=Lacas+B+Bourhis+J+Overgaard+J+Zhang+Q+Gr%C3%A9goire+V+Nankivell+M+Zackrisson+B+Szutkowski+Z+Suwi%C5%84ski+R+Poulsen+M+O+Sullivan+B+Corv%C3%B2+R+Laskar+S+G+Fallai+C+Yamazaki+H+Dobrowsky+W+Cho+K+H+Beadle+B+Langendijk+J+A+Viegas+C+M+P+%E2%80%A6+MARCH+Collaborative+Group+(2017)&ots=6xDttu-Dl0&sig=SGI6awJDq93ckmAES-ln478xHtMg)
46. Merlotti A., Bruni A., Borghetti P., Ramella S., Scotti V., Trovò M. et al. Sequential chemo-hypofractionated RT versus concurrent standard CRT for locally advanced NSCLC: GRADE recommendation by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *La Radiologia medica*. 2021. Vol. 126. P. 1117–1128. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01362-8>
47. Grosche S., Bogdanova N.V., Ramachandran D., Lüdeking M., Stenwedel K., Christiansen H. et al. Effectiveness of hypofractionated and normofractionated radiotherapy in a triple-negative breast cancer model. *Frontiers in oncology*. 2022. Vol. 12. 852694 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852694>
48. Marta G.N., Riera R., Pacheco R.L., Cabrera Martimbiano A.L., Meattini I., Kaidar-Person O. et al. Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast*. 2022. Vol. 62. P. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.018>
49. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020. Vol. 70. 313 p. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
50. Eastham J.A., Auffenberg G.B., Barocas D.A., Chou R., Crispino T., Davis J.W. et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *The Journal of urology*. 2022. Vol. 208. P. 10–18. DOI: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002757>
51. Eraso A., Sanz J., Mollà M., Reyes V., Pedro A., Arenas M. et al. Evidence-based guidelines for hypofractionated radiation in breast cancer: conclusions of the Catalan expert working group. *Clinical & translational oncology*. 2022. Vol. 24. P. 1580–1587. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02798-8>
52. Rodríguez De Dios N., Navarro-Martin A., Cigarral C., Chicas-Sett R., García R., García V. et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World journal of clinical oncology*. 2022. Vol. 13. P. 237–266. DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i4.237>
53. Thomson D.J., Yom S.S., Saeed H., ElNaqal I., Ballas L., Bentzen S.M. et al. Radiation Fractionation Schedules Published During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of the Quality of Evidence and Recommendations for Future Development. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020. Vol. 108. P. 379–389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.054>
54. Airth A., Whittle J.R., Dimou J. How has the COVID-19 pandemic impacted clinical care and research in Neuro-Oncology? *Journal of clinical neuroscience*. 2022. Vol. 105. P. 91–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.09.004>
55. Piras A., Venuti V., D'Aviero A., Cusumano D., Pergolizzi S., Daidone A. et al. Covid-19 and radiotherapy: a systematic review after 2 years of pandemic. *Clinical and translational imaging*. 2022. Vol. 10. P. 611–630. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00513-9>
56. Muka T., Li J.J.X., Farahani S.J., Ioannidis J.P.A. An umbrella review of systematic reviews on the impact of the COVID-19 pandemic on cancer prevention and management, and patient needs. *Elife*. 2023. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.85679>
57. Di Cosimo S., Susca N., Apolone G., Silvestris N., Racanelli V. The worldwide impact of COVID-19 on cancer care: A meta-analysis of surveys published after the first wave of the pandemic. *Frontiers in oncology*. 2022. Vol. 12. 961380 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.961380>
58. Kotecha R., Odia Y., Khosla A.A., Ahluwalia M.S. Key Clinical Principles in the Management of Glioblastoma. *JCO oncology practice*. 2023. OP2200476 p. DOI: <https://doi.org/10.1200/OP.22.00476>
59. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014. Vol. 64. P. 9–29. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
43. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh F-Y, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Library*. 2019;2019. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011462.pub2>
44. Gu L, Dai W, Fu R, Lu H, Shen J, Shi Y et al. Comparing Hypofractionated With Conventional Fractionated Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in oncology*. 2021;11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.753209>
45. Koushik ASK, Alva RC. Radiotherapy in Oral Cancers: Current Perspective and Future Directions. *Oral Cancer-Current Concepts and Future Perspectives. IntechOpen*; 2021. (In English). URL: [https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=a7ZaEAAQ-BAJ&oi=fnd&pg=PA101&dq=Lacas+B+Bourhis+J+Overgaard+J+Zhang+Q+Gr%C3%A9goire+V+Nankivell+M+Zackrisson+B+Szutkowski+Z+Suwi%C5%84ski+R+Poulsen+M+O+Sullivan+B+Corv%C3%B2+R+Laskar+S+G+Fallai+C+Yamazaki+H+Dobrowsky+W+Cho+K+H+Beadle+B+Langendijk+J+A+Viegas+C+M+P+%E2%80%A6+MARCH+Collaborative+Group+\(2017\)&ots=6xDttu-Dl0&sig=SGI6awJDq93ckmAES-ln478xHtMg](https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=a7ZaEAAQ-BAJ&oi=fnd&pg=PA101&dq=Lacas+B+Bourhis+J+Overgaard+J+Zhang+Q+Gr%C3%A9goire+V+Nankivell+M+Zackrisson+B+Szutkowski+Z+Suwi%C5%84ski+R+Poulsen+M+O+Sullivan+B+Corv%C3%B2+R+Laskar+S+G+Fallai+C+Yamazaki+H+Dobrowsky+W+Cho+K+H+Beadle+B+Langendijk+J+A+Viegas+C+M+P+%E2%80%A6+MARCH+Collaborative+Group+(2017)&ots=6xDttu-Dl0&sig=SGI6awJDq93ckmAES-ln478xHtMg)
46. Merlotti A, Bruni A, Borghetti P, Ramella S, Scotti V, Trovò M et al. Sequential chemo-hypofractionated RT versus concurrent standard CRT for locally advanced NSCLC: GRADE recommendation by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *La Radiologia medica*. 2021;126:1117–28. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01362-8>
47. Grosche S, Bogdanova NV, Ramachandran D, Lüdeking M, Stenwedel K, Christiansen H et al. Effectiveness of hypofractionated and normofractionated radiotherapy in a triple-negative breast cancer model. *Frontiers in oncology*. 2022;12:852694. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852694>
48. Marta GN, Riera R, Pacheco RL, Cabrera Martimbiano AL, Meattini I, Kaidar-Person O et al. Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast*. 2022;62:84–92. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.018>
49. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020;70:313. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
50. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *The Journal of urology*. 2022;208:10–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002757>
51. Eraso A, Sanz J, Mollà M, Reyes V, Pedro A, Arenas M et al. Evidence-based guidelines for hypofractionated radiation in breast cancer: conclusions of the Catalan expert working group. *Clinical & translational oncology*. 2022;24:1580–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02798-8>
52. Rodríguez De Dios N, Navarro-Martin A, Cigarral C, Chicas-Sett R, García R, García V et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World journal of clinical oncology*. 2022;13:237–66. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i4.237>
53. Thomson DJ, Yom SS, Saeed H, El Naqa I, Ballas L, Bentzen SM et al. Radiation Fractionation Schedules Published During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of the Quality of Evidence and Recommendations for Future Development. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108:379–89. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.054>
54. Airth A, Whittle JR, Dimou J. How has the COVID-19 pandemic impacted clinical care and research in Neuro-Oncology? *Journal of clinical neuroscience*. 2022;105:91–102. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.09.004>
55. Piras A, Venuti V, D'Aviero A, Cusumano D, Pergolizzi S, Daidone A et al. Covid-19 and radiotherapy: a systematic review after 2 years of pandemic. *Clinical and translational imaging*. 2022;10:611–30. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00513-9>
56. Muka T, Li JXX, Farahani SJ, Ioannidis JPA. An umbrella review of systematic reviews on the impact of the COVID-19 pandemic on cancer prevention and management, and patient needs. *Elife*. 2023;12. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.85679>
57. Di Cosimo S, Susca N, Apolone G, Silvestris N, Racanelli V. The worldwide impact of COVID-19 on cancer care: A meta-analysis of surveys published after the first wave of the pandemic. *Frontiers in oncology*. 2022;12:961380. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.961380>
58. Kotecha R, Odia Y, Khosla AA, Ahluwalia MS. Key Clinical Principles in the Management of Glioblastoma. *JCO oncology practice*. 2023;OP2200476. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/OP.22.00476>
59. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64:9–29. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21208>

60. Burnet N.G., Jefferies S.J., Benson R.J., Hunt D.P., Treasure F.P. Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden and should be considered when allocating research funds. *British journal of cancer*. 2005. Vol. 92. P. 241–245. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602321>
61. Miller K.D., Ostrom Q.T., Kruchko C., Patil N., Tihan T., Cioffi G. et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71. P. 381–406. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21693>
62. Kleihues P., Burger P.C., Collins V.P., Newcomb E.W. Glioblastoma. Kleihues P., Cavenee W.K. editors. of *Tumours of the Nervous System*....
63. Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, Sandhu N, Knox SJ. A Review of Newly Diagnosed Glioblastoma. *Frontiers in oncology*. 2020; Vol. 10. 574012 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574012>
64. Corso C.D., Bindra R.S., Mehta M.P. The role of radiation in treating glioblastoma: here to stay. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017. P. 479–485. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2348-x>
65. Walker M.D., Alexander E.Jr., Hunt W.E., Leventhal C.M., Mahaley M.S.Jr, Mealey J. et al. Evaluation of mithramycin in the treatment of anaplastic gliomas. *Journal of neurosurgery*. 1976. Vol. 44. P. 655–667. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1976.44.6.0655>
66. Walker M.D., Alexander E.Jr., Hunt W.E., MacCarty C.S., Mahaley M.S.Jr., Mealey J.Jr. et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *A cooperative clinical trial. Journal of neurosurgery*. 1978. Vol. 49. P. 333–343. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0333>
67. Andersen A.P. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta radiologica: oncology, radiation, physics, biology*. 1978. Vol. 17. P. 475–484. DOI: <https://doi.org/10.3109/02841867809128178>
68. Walker M.D., Strike T.A., Sheline G.E. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1979. Vol. 5. P. 1725–1731. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(79\)90553-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(79)90553-4)
69. Walker M.D., Green S.B., Byar D.P., Alexander E., Batzdorf U., Brooks W.H. et al. Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1980. P. 1323–1329. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198012043032303>
70. Chang C.H., Horton J., Schoenfeld D., Salazar O., Perez-Tamayo R., Kramer S. et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. *Cancer*. 1983. P. 997–1007. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830915\)52:6<997::aid-cnrcr2820520612>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830915)52:6<997::aid-cnrcr2820520612>3.0.co;2-2)
71. Hochberg F.H., Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 1980. Vol. 30. P. 907–911. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.30.9.907>
72. Shapiro W.R., Green S.B., Burger P.C., Stephen Mahaley M., Selker R.G., VanGilder J.C. et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *Journal of Neurosurgery*. 1989. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.1.0001>
73. Wallner K.E., Galicich J.H., Krol G., Arbit E., Malkin M.G. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989. Vol. 16. P. 1405–1409. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90941-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90941-3)
74. Garden A.S., Maor M.H., Yung W.K., Bruner J.M., Woo S.Y., Moser R.P. et al. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *La Radiologia medica*. 1991. Vol. 20. P. 99–110. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(91\)90143-5](https://doi.org/10.1016/0167-8140(91)90143-5)
75. Liang B.C., Thornton A.F.Jr., Sandler H.M., Greenberg H.S. Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *Journal of Neurosurgery*. 1991. Vol. 75. P. 559–563. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.4.0559>
76. Budach W., Gioioso D., Taghian A., Stuschke M., Suit H.D. Repopulation capacity during fractionated irradiation of squamous cell carcinomas and glioblastomas in vitro. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997. Vol. 39. P. 743–750. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00362-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00362-3)
77. Loeffler J.S., Alexander E. 3rd, Shea W.M., Wen P.Y., Fine H.A., Kooy H.M. et al. Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *Journal of clinical oncology*. 1992. Vol. 10. P. 1379–1385. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.9.1379>
78. Hercbregs A.A., Tadmor R., Findler G., Sahar A., Brenner H. Hypofractionated radiation therapy and concurrent cisplatin in malignant cerebral gliomas. Rapid palliation in low performance status patients. *Cancer*. 1989. Vol. 64. P. 816–820. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890815\)64:4<816::aid-cnrcr2820640409>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890815)64:4<816::aid-cnrcr2820640409>3.0.co;2-q)
79. Kapp D.S., Wagner F.C., Lawrence R. Glioblastoma multiforme: treatment by large dose fraction irradiation and metronidazole. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1982. Vol. 8. P. 351–355. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90638-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90638-1)
60. Burnet NG, Jefferies SJ, Benson RJ, Hunt DP, Treasure FP. Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden and should be considered when allocating research funds. *British journal of cancer*. 2005;92:241–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602321>
61. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71:381–06. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21693>
62. Kleihues P, Burger PC, Collins VP, Newcomb EW. Glioblastoma. Kleihues P, Cavenee WK, editors. of *Tumours of the Nervous System*....(In English).
63. Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, Sandhu N, Knox SJ. A Review of Newly Diagnosed Glioblastoma. *Frontiers in oncology*. 2020;10:574012. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574012>
64. Corso CD, Bindra RS, Mehta MP. The role of radiation in treating glioblastoma: here to stay. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;479–85. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2348-x>
65. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, Leventhal CM, Mahaley MS Jr, Mealey J et al. Evaluation of mithramycin in the treatment of anaplastic gliomas. *Journal of neurosurgery*. 1976;44:655–67. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1976.44.6.0655>
66. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *A cooperative clinical trial. Journal of neurosurgery*. 1978;49:333–43. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0333>
67. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta radiologica: oncology, radiation, physics, biology*. 1978;17:475–84. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3109/02841867809128178>
68. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1979;5:1725–31. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(79\)90553-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(79)90553-4)
69. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH et al. Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1980;1323–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198012043032303>
70. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Perez-Tamayo R, Kramer S et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. *Cancer*. 1983;997–1007. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830915\)52:6<997::aid-cnrcr2820520612>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830915)52:6<997::aid-cnrcr2820520612>3.0.co;2-2)
71. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 1980;30:907–11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.30.9.907>
72. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Stephen Mahaley M, Selker RG, VanGilder JC et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *Journal of Neurosurgery*. 1989;1–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.1.0001>
73. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989;16: 1405–9. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90941-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90941-3)
74. Garden AS, Maor MH, Yung WK, Bruner JM, Woo SY, Moser RP et al. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *La Radiologia medica*. 1991;20:99–110. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(91\)90143-5](https://doi.org/10.1016/0167-8140(91)90143-5)
75. Liang BC, Thornton AF Jr, Sandler HM, Greenberg HS. Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *Journal of Neurosurgery*. 1991;75:559–63. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.4.0559>
76. Budach W, Gioioso D, Taghian A, Stuschke M, Suit HD. Repopulation capacity during fractionated irradiation of squamous cell carcinomas and glioblastomas in vitro. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39:743–50. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00362-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00362-3)
77. Loeffler JS, Alexander E 3rd, Shea WM, Wen PY, Fine HA, Kooy HM et al. Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *Journal of clinical oncology*. 1992;10:1379–85. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.9.1379>
78. Hercbregs AA, Tadmor R, Findler G, Sahar A, Brenner H. Hypofractionated radiation therapy and concurrent cisplatin in malignant cerebral gliomas. Rapid palliation in low performance status patients. *Cancer*. 1989;64:816–20. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890815\)64:4<816::aid-cnrcr2820640409>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890815)64:4<816::aid-cnrcr2820640409>3.0.co;2-q)
79. Kapp DS, Wagner FC, Lawrence R. Glioblastoma multiforme: treatment by large dose fraction irradiation and metronidazole. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1982;8:351–5. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90638-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90638-1)

80. Le Bourgeois J.P., Schlienger M., Constans J.P., Askenazy S. Concentrated irradiation of malignant astrocytoma and glioblastoma. *Bulletin du cancer*. 1977. Vol. 64. P. 145–150. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/193598>
81. Marcial-Vega V.A., Wharam M.D., Leibel S., Clark A., Zweig R., Order S.E. Treatment of supratentorial high grade gliomas with split course high fractional dose postoperative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989. Vol. 16. P. 1419–1424. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90943-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90943-7)
82. Lang O., Liebermeister E., Liesegang J., Sautter-Bihl M-L. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *Strahlentherapie und Onkologie*. 1998. P. 629–632. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf03038511>
83. Floyd N.S., Woo S.Y., Teh B.S., Prado C., Mai W-Y., Trask T. et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004. P. 721–726. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)01623-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)01623-7)
84. Amelio D., Lorentini S., Schwarz M., Amichetti M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed high-grade gliomas: Potential, evidence and perspectives. [cited 27 May 2023]. URL: [https://www.novapublishers.com/wp-content/uploads/2019/07/978-1-61470-444-7\\_ch6.pdf](https://www.novapublishers.com/wp-content/uploads/2019/07/978-1-61470-444-7_ch6.pdf)
85. Hanna C., Lawrie T.A., Rogozińska E., Kernohan A., Jefferies S., Bulbeck H. et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 3. CD013261 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013261.pub2>
86. Nassiri F., Taslimi S., Wang J.Z., Badhiwala J.H., Dalcourt T., Ijad N. et al. Determining the Optimal Adjuvant Therapy for Improving Survival in Elderly Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical cancer research*. 2020. Vol. 26. P. 2664–2672. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3359>
87. Trone J-C., Vallard A., Sotton S., Ben Mrad M., Jmour O., Magné N. et al. Survival after hypofractionation in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiation oncology*. 2020. Vol. 15. 145 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01584-6>
88. Melo SM de., Marta G.N., Latorraca C de O.C., Martins C.B., Efthimiou O., Riera R. Hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed elderly glioblastoma patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. e0257384 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257384>
89. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Fraunholz I, Weiss C, et al. Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. *Radiation oncology* 2010; Vol. 97: 382–386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.014>
90. Cao J.Q., Fisher B.J., Bauman G.S., Megyesi J.F., Watling C.J., Macdonald D.R. Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. *Journal of Neuro-Oncology*. 2012. P. 395–405. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0766-3>
91. Perry J.R., Laperriere N., O'Callaghan C.J., Brandes A.A., Menten J., Phillips C. et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017. Vol. 376. P. 1027–1037. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>
92. Zhao R., Zeng J., DeVries K., Proulx R., Krauze A.V. Optimizing management of the elderly patient with glioblastoma: Survival prediction online tool based on BC Cancer Registry real-world data. *Neuro-oncology advances*. 2022. Vol. 4. v04052 p. DOI: <https://doi.org/10.1093/nojnl/vdac052>
93. Malmstrom A., Cantagallo E., Callaghan C.O., Wick W., Gronberg B.H., Laperriere N. et al. First report from the meta-analysis of the randomized trials NORDIC, NOA-8 and CE.6 on elderly patients with glioblastoma. *WFNOS 2022 Abstract Book*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.10.f-1185>
94. Wee C.W. Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma in the Elderly: What Is the Standard? *Brain tumor research and treatment*. 2022. Vol. 10. P. 12–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.10.e34>
95. Matsui J.K., Perlow H.K., Facer B.D., McCalla A., Marrazzo L., Detti B. et al. Radiotherapy for elderly patients with glioblastoma: an assessment of hypofractionation and modern treatment techniques. *Chinese Clinical Oncology*. 2022. P. 28–38. DOI: <https://doi.org/10.21037/cco-22-76>
96. Mallick S., Kunhiparambath H., Gupta S., Benson R., Sharma S., Laviraj M.A. et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial). *Journal of neuro-oncology*. 2018. Vol. 140. P. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2932-3>
97. Gondi V., Pugh S., Tsien C., Chenevert T., Gilbert M., Omuro A. et al. Radiotherapy (RT) Dose-intensification (DI) Using Intensity-modulated RT (IMRT) versus Standard-dose (SD) RT with Temozolomide (TMZ) in Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): Preliminary Results of NRG Oncology BN001. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2020. P. S22–S23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2109>
80. Le Bourgeois JP, Schlienger M, Constans JP, Askenazy S. Concentrated irradiation of malignant astrocytoma and glioblastoma. *Bulletin du cancer*. 1977;64: 145–50. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/193598>
81. Marcial-Vega VA, Wharam MD, Leibel S, Clark A, Zweig R, Order SE. Treatment of supratentorial high grade gliomas with split course high fractional dose postoperative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989;16:1419–24. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90943-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90943-7)
82. Lang O, Liebermeister E, Liesegang J, Sautter-Bihl M-L. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *Strahlentherapie und Onkologie*. 1998;629–32. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/bf03038511>
83. FloydNS, WooSY, TehBS, PradoC, MaiW-Y, TraskT et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004;721–6. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)01623-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)01623-7)
84. Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, Amichetti M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed high-grade gliomas: Potential, evidence and perspectives. [cited 27 May 2023]. (In English). URL: [https://www.novapublishers.com/wp-content/uploads/2019/07/978-1-61470-444-7\\_ch6.pdf](https://www.novapublishers.com/wp-content/uploads/2019/07/978-1-61470-444-7_ch6.pdf)
85. Hanna C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Jefferies S, Bulbeck H et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;3:CD013261. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013261.pub2>
86. Nassiri F, Taslimi S, Wang JZ, Badhiwala JH, Dalcourt T, Ijad N et al. Determining the Optimal Adjuvant Therapy for Improving Survival in Elderly Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical cancer research*. 2020;26:2664–72. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3359>
87. Trone J-C, Vallard A, Sotton S, Ben Mrad M, Jmour O, Magné N et al. Survival after hypofractionation in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiation oncology*. 2020;15:145. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01584-6>
88. Melo SM de, Marta GN, Latorraca C de OC, Martins CB, Efthimiou O, Riera R. Hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed elderly glioblastoma patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0257384. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257384>
89. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Fraunholz I, Weiss C et al. Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. *Radiation oncology*. 2010;97:382–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.014>
90. Cao JQ, Fisher BJ, Bauman GS, Megyesi JF, Watling CJ, Macdonald DR. Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. *Journal of Neuro-Oncology*. 2012;395–405. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0766-3>
91. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376:1027–37. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>
92. Zhao R, Zeng J, DeVries K, Proulx R, Krauze AV. Optimizing management of the elderly patient with glioblastoma: Survival prediction online tool based on BC Cancer Registry real-world data. *Neuro-oncology advances*. 2022;4:vdac052. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/nojnl/vdac052>
93. Malmstrom A, Cantagallo E, Callaghan CO, Wick W, Gronberg BH, Laperriere N et al. First report from the meta-analysis of the randomized trials NORDIC, NOA-8 and CE.6 on elderly patients with glioblastoma. *WFNOS 2022 Abstract Book*. 2022. (In English). DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.10.f-1185>
94. Wee CW. Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma in the Elderly: What Is the Standard? *Brain tumor research and treatment*. 2022;10:12–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.10.e34>
95. Matsui JK, Perlow HK, Facer BD, McCalla A, Marrazzo L, Detti B et al. Radiotherapy for elderly patients with glioblastoma: an assessment of hypofractionation and modern treatment techniques. *Chinese Clinical Oncology*. 2022;28–38. (In English). DOI: <https://doi.org/10.21037/cco-22-76>
96. Mallick S, Kunhiparambath H, Gupta S, Benson R, Sharma S, Laviraj MA et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial). *Journal of neuro-oncology*. 2018;140:75–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2932-3>
97. Gondi V, Pugh S, Tsien C, Chenevert T, Gilbert M, Omuro A et al. Radiotherapy (RT) Dose-intensification (DI) Using Intensity-modulated RT (IMRT) versus Standard-dose (SD) RT with Temozolomide (TMZ) in Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): Preliminary Results of NRG Oncology BN001. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2020;S22–3. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2109>

98. Khan L., Soliman H., Sahgal A., Perry J., Xu W., Tsao M.N. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 5. CD011475 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub3>
99. Chidley P., Shanker M., Phillips C., Haghghi N., Pinkham M.B., Whittle J.R. et al. Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy with temozolomide for young and fit patients with glioblastoma: an institutional experience and meta-analysis of literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2022. P. 361–374. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04151-z>
100. Kim Y.Z., Kim C-Y., Lim D.H. The Overview of Practical Guidelines for Gliomas by KSN0, NCCN, and EANO. *Brain tumor research and treatment*. 2022. Vol. 10. P. 83–93. DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.0001>
101. Chahal M., Thiessen B., Mariano C. Treatment of Older Adult Patients with Glioblastoma: Moving towards the Inclusion of a Comprehensive Geriatric Assessment for Guiding Management. *Current oncology*. 2022. Vol. 29. P. 360–376. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29010032>
102. Wang J.Z., Huang Z., Lo S.S., Yuh W.T.C., Mayr N.A. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. *Science translational medicine*. 2010. Vol. 2. 39ra48 p. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000864>
103. Guerrero M., Li X.A. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Physics in medicine and biology*. 2004. Vol. 49. P. 4825–4835. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/20/012>
104. Astrahan M. Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation. *Medical Physics*. 2008. Vol. 35. P. 4161–4172. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.2969065>
105. Kirkpatrick J.P., Meyer J.J., Marks L.B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiation oncology*. 2008. Vol. 18. P. 240–243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.04.005>
106. Mason K., Sheu T., Molkenline J., Transtrum M.K., Buchholz T.A., Withers H.R. et al. Possible Failure of the LQ Model With Large Fraction Sizes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013. S636 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.1682>
107. Sheu T., Molkenline J., Transtrum M.K., Buchholz T.A., Withers H.R., Thames H.D. et al. Use of the LQ model with large fraction sizes results in underestimation of isoeffect doses. *Radiation oncology*. 2013. Vol. 109. P. 21–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.027>
108. Wolbarst A.B., Chin L.M., Svensson G.K. Optimization of radiation therapy: integral-response of a model biological system. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1982. Vol. 8. P. 1761–1769. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90299-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90299-1)
109. Fowler J.F. Development of radiobiology for oncology – a personal view. *Physics in medicine and biology*. 2006. Vol. 51. 263 p. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R16>
110. Park C., Papiez L., Zhang S., Story M., Timmerman R.D. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008. Vol. 70. P. 847–852. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.059>
98. Khan L., Soliman H., Sahgal A., Perry J., Xu W., Tsao M.N. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;5:CD011475. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub3>
99. Chidley P., Shanker M., Phillips C., Haghghi N., Pinkham M.B., Whittle J.R. et al. Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy with temozolomide for young and fit patients with glioblastoma: an institutional experience and meta-analysis of literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2022;361–74. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04151-z>
100. Kim YZ, Kim C-Y, Lim DH. The Overview of Practical Guidelines for Gliomas by KSN0, NCCN, and EANO. *Brain tumor research and treatment*. 2022;10:83–93. (In English). DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.0001>
101. Chahal M., Thiessen B., Mariano C. Treatment of Older Adult Patients with Glioblastoma: Moving towards the Inclusion of a Comprehensive Geriatric Assessment for Guiding Management. *Current oncology*. 2022;29:360–76. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29010032>
102. Wang JZ, Huang Z, Lo SS, Yuh WTC, Mayr NA. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. *Science translational medicine*. 2010;2:39ra48. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000864>
103. Guerrero M, Li XA. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Physics in medicine and biology*. 2004;49:4825–35. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/20/012>
104. Astrahan M. Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation. *Medical Physics*. 2008;35:4161–72. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1118/1.2969065>
105. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiation oncology*. 2008;18:240–3. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.04.005>
106. Mason K, Sheu T, Molkenline J, Transtrum MK, Buchholz TA, Withers HR et al. Possible Failure of the LQ Model With Large Fraction Sizes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;S636. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.1682>
107. Sheu T, Molkenline J, Transtrum MK, Buchholz TA, Withers HR, Thames HD et al. Use of the LQ model with large fraction sizes results in underestimation of isoeffect doses. *Radiation oncology*. 2013;109:21–25. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.027>
108. Wolbarst AB, Chin LM, Svensson GK. Optimization of radiation therapy: integral-response of a model biological system. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1982;8:1761–9. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90299-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90299-1)
109. Fowler JF. Development of radiobiology for oncology – a personal view. *Physics in medicine and biology*. 2006;51:R263. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R16>
110. Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70:847–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.059>

### Перспективи подальших досліджень

### Prospects for further research

Застосування гіпофракційної променевої терапії дозволяє знизити тривалість курсу променевого лікування, що надає можливість покращити результати лікування онкологічних хворих шляхом зменшення часу очікування, випадків переривання та тривалості курсу опромінення, а також збільшення випадків проведення лікування в запланованому обсязі. Гіпофракційні режими надають можливість підвищувати комфорт хворого протягом променевого лікування, знизити економічне навантаження на хворого та членів його родини, знизити навантаження на медичний персонал і устаткування відділень радіаційної онкології, збільшити економічну ефективність онкологічного лікування, мінімізувати епідеміологічні ризики, в тому числі, пов'язані з пандемією COVID-19. Розробка і впровадження заходів, спрямованих на оптимізацію використання ресурсів лікувальних медичних установ України дозволить зберегти високоякісну допомогу онкологічним хворим в умовах повномасштабної військової агресії, що триває з 24 лютого 2022 року. Більш широке застосування гіпофракційних підходів в радіаційній онкології може розглядатись як потенційне знаряддя оптимізації використання ресурсів системи охорони здоров'я України та зміцнення громадського здоров'я.

The use of hypofractionated radiation therapy allows to reduce the duration of radiation treatment, makes it possible to improve the results of treatment of oncological patients by reducing waiting time and cases of interruption of the radiation course; reduction of the radiation course; increased cases of treatment in the scheduled volume. Hypofractionated radiation regimens allow to increase a patient's comfort during radiation treatment, reduce the economic burden on a patient and his family members, reduce the burden on medical personnel and equipment of radiation oncology departments, increase economic efficiency of treatment, minimize epidemiological risks, namely those caused by the COVID-19 pandemic. The development and implementation of measures aimed at optimizing the use of resources of medical facilities of Ukraine will allow the maintenance of high-quality care for cancer patients in the conditions of full-scale military aggression, which has been ongoing since February 24, 2022. Wider application of hypofractionated approaches in radiation oncology can be considered as a potential tool for optimizing the use of resources of the healthcare system of Ukraine and strengthening public health.

### Конфлікт інтересів

### Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously declare the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations, the products, services, financial support of which may be related to the subject of the provided materials or which sponsored the research.

### Інформація про фінансування

### Funding information

Робота фінансується з Державного бюджету України.

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Грязов Андрій Борисович** – доктор медичних наук, старший дослідник, завідувач відділення радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;  
e-mail: grandoc61@gmail.com  
моб.: +38 (097) 280-71-50

**Внесок автора:** концепція та дизайн дослідження.

**Главацький Олександр Якович** – доктор медичних наук, професор, начальник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;  
e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com  
моб.: +38 (067) 466 34 73

**Внесок автора:** концепція та дизайн дослідження.

**Чувашова Ольга Юріївна** – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, начальник відділу нейрорадіології та радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;  
e-mail: cho72@ukr.net  
моб.: +38 (050) 331-45-52

**Внесок автора:** збір та обробка даних.

**Кручок Ірина Володимирівна** – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення радіонейрохірургії, молодший науковий співробітник відділу нейрорадіології та радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;  
e-mail: kruchokirina86@gmail.com  
моб.: +38 (097) 696-91-10

**Внесок автора:** збір та обробка даних.

**Грязов Андрій Андрійович** – лікар з променевої терапії відділення радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;  
e-mail: precisemaningame@gmail.com  
моб.: +38 (093) 054-08-95

**Внесок автора:** збір та обробка даних.

**Старенький Віктор Петрович** – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com  
моб.: +38 (067) 578-21-47

**Внесок автора:** розробка концепції дослідження.

**Gryazov Andrii Borisovich** – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Department of Radioneurosurgery, The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 32, Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;  
e-mail: grandoc61@gmail.com  
mob.: +38 (097) 280-71-50

**Author's contribution:** the concept and design of research.

**Glavatskyi Oleksandr Yakovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Adjuvant Treatment of CNS Tumors, The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;  
e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com  
mob.: +38 (067) 466-34-73

**Author's contribution:** the concept and design of research.

**Chuvashova Olga Yuriivna** – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery, The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;  
e-mail: cho72@ukr.net  
mob.: +38 (050) 331-45-52

**Author's contribution:** data collecton.

**Kruchok Iryna Volodymyrivna** – Candidate of Medical Sciences, RadiationTherapist, Department of Radioneurosurgery, Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery, The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;  
e-mail: kruchokirina86@gmail.com  
mob.: +38 (097) 696-91-10

**Author's contribution:** data collecton.

**Griazov Andrii Andriiovych** – Radiation Therapist, Department of Radioneurosurgery, The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;  
e-mail: precisemaningame@gmail.com  
mob.: +38 (093) 054-08-95

**Author's contribution:** data collecton.

**Starenkiy Viktor Petrovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiology of the State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com  
mob.: +38(067) 578-21-47

**Author's contribution:** Study concept development.



**Кулініч Галина Василівна** – кандидат медичних наук, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;  
e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
моб.: +38 (067) 799-08-36

**Внесок автора:** розробка дизайну дослідження.

**Гладких Федір Володимирович** – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), молодший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com  
моб.: +38 (099) 782-78-72

**Внесок автора:** збір і обробка інформації.

**Земскова Оксана Володимирівна** – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення радіонейрохірургії, науковий співробітник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: oxzemszkova@gmail.com  
моб.: +38 (095) 575-05-75

**Внесок автора:** аналіз літератури, концепція та дизайн дослідження, збір даних та інтерпретація отриманих результатів, написання статті.

**Kulinich Galina Vasilivna** – Candidate of Medical Sciences, Head of Promeneutic Pathology and Palliative Medicine, Senior Scientific Specialist of the State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
mob.: +38 (067) 799-08-36

**Author's contribution:** Study design development.

**Hladkikh Fedir Volodimirovich** – Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy in the Department of Health Protection for the specialty «Medicine») of the State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com  
mob.: +38 (099) 782-78-72

**Author's contribution:** Collecting and procesing information.

**Zemskova Oksana Volodymyrivna** – Candidate of Medical Sciences, RadiationTherapist, Department of Adjuvant Treatment of CNS Tumors, Radioneurosurgery Department, The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radioneurosurgery, Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery; 32, Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: oxzemszkova@gmail.com  
mob.: +38 (095) 575-05-75

**Author's contribution:** analysis of the literature, the concept and design of research, data collection, interpretation of the results, writing an article.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
18.04.2023

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
03.05.2023

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
30.05.2023

Опубліковано  
*Published*  
15.06.2023