



Батын А.Н.¹✉, Гончарова Е.В.¹, Демешко П.Д.², Домашникова Т.А.³, Крень М.В.³,
Лемешевский В.О.¹

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

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

³Брестский областной онкологический диспансер, Брест, Беларусь

Влияние перерывов в процессе лучевой терапии на отдаленные результаты лечения аденокарциномы предстательной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Батын А.Н., Демешко П.Д.; сбор материала, обработка, написание текста – Гончарова Е.В., Батын А.Н., Крень М.В., Домашникова Т.А.; написание и подготовка текста – Гончарова Е.В., Лемешевский В.О.

Финансирование: исследования выполнены при финансовой поддержке БРФФИ НИР, гос. регистрация № 20221115 от 08.07.2022.

Подана: 05.02.2024

Принята: 11.03.2024

Контакты: ant_b@tut.by, katsiaryna.hancharova@gmail.com, pdemeshko@me.com, domashnikova.t@mail.ru, mw-89@bk.ru, lemeshonak@yahoo.com

Резюме

Аденокарцинома предстательной железы обычно характеризуется медленным темпом пролиферации опухолевых клеток. В научной литературе имеется недостаточно данных о воздействии общей длительности лучевого лечения на локальный контроль данного вида опухоли.

Цель. Анализ раково-специфической выживаемости у пациентов, завершивших радикальное лучевое лечение аденокарциномы предстательной железы, с учетом продолжительности перерывов в адаптивном курсе лучевой терапии. Также рассматривались другие независимые факторы, такие как возраст, сумма Глисона и уровень простат-специфического антигена.

Влияние длительности перерывов в курсе лучевой терапии на выживаемость было оценено на основе анализа схем лучевого лечения пациентов РНПЦ ОМР им. Александра (2008–2012 гг.) и Брестского областного онкологического диспансера (2012–2016 гг.). Статистическая обработка данных включала в себя использование методов регрессии Кокса и Каплана – Майера.

Результаты однофакторного анализа показали, что как продолжительность перерывов в лучевом лечении, так и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости ($p < 0,05$). Та же тенденция прослеживается в отношении уровня простат-специфического антигена и возраста пациентов (возраст менее 70 лет по сравнению с возрастом 70 лет и старше).

Сравнительный анализ раково-специфической выживаемости пациентов с низким и промежуточным риском рецидива заболевания, завершивших лучевое лечение

с перерывом менее 3 недель, по сравнению с теми, у кого перерыв был 3 недели и более, не показал статистически значимых различий (89,2% против 92,5%, $p_{\log\text{-rank}}=0,612$). В то время как в группе пациентов с высоким и крайне высоким риском наблюдается статистически значимая разница (96,1% против 89,1%, $p_{\log\text{-rank}}=0,026$).

Ключевые слова: лучевая терапия, расщепленный курс лучевой терапии, аденокарцинома предстательной железы, перерывы в лечении, отдаленные результаты лечения, раково-специфическая выживаемость

Batyan A.¹, Hancharova K.¹, Dziameshka P.², Damashnikava T.³, Kren M.³, Lemiasheuski V.¹

¹ International Sakharov Environmental Institute of BSU, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

³ Brest Regional Oncological Dispensary, Brest, Belarus

Influence of Interruptions in the Course of Radiotherapy on Treatment Outcomes in Prostate Adenocarcinoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Batyan A., Dziameshka P.; collection of material, processing, writing of the text – Hancharova K., Batyan A., Kren M., Damashnikava T.; writing and preparation of the text – Hancharova K., Lemiasheuski V.

Funding: the research was carried out with the financial support of RFBR Research, state registration № 20221115 от 08.07.2022.

Submitted: 05.02.2024

Accepted: 11.03.2024

Contacts: ant_b@tut.by, katsiaryna.hancharova@gmail.com, pdemeshko@me.com, domashnikova.t@mail.ru, mw-89@bk.ru, lemeshonak@yahoo.com

Abstract

Prostate adenocarcinoma is typically characterized by a slow proliferation rate of tumor cells. The scientific literature lacks sufficient data on the impact of the overall duration of radiation therapy on the local control of this type of tumor.

Purpose. To analyze cancer-specific survival in patients who completed radical radiation therapy for prostate adenocarcinoma, taking into account the duration of breaks in the adaptive course of radiation therapy. Other independent factors, such as age, Gleason score, and prostate-specific antigen (PSA) level, were also considered.

The influence of the duration of breaks in the course of radiation therapy on survival was assessed by analyzing the radiation therapy schemes of patients at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Alexandrov (2008–2012) and the Brest Regional Oncological Dispensary (2012–2016). Statistical data processing included the use of Cox regression and Kaplan – Meier methods.

Results of univariate analysis showed that both the duration of breaks in radiation therapy and the Gleason score had prognostic significance for cancer-specific survival ($p<0.05$). A similar trend was observed concerning the level of prostate-specific antigen and patients' age (age less than 70 years compared to age 70 years and older).

Comparative analysis of cancer-specific survival in patients with low and intermediate risk of disease recurrence who completed radiation therapy with breaks less than 3 weeks

compared to those with breaks of 3 weeks or more showed no statistically significant differences (89.2% vs 92.5%, $p_{\log\text{-rank}}=0.612$). However, in the group of patients with high and very high risk, a statistically significant difference was observed (96.1% vs 89.1%, $p_{\log\text{-rank}}=0.026$).

Keywords: radiation therapy, split course of radiation therapy, prostate adenocarcinoma, treatment interruptions, long-term treatment outcomes, cancer-specific survival

■ ВВЕДЕНИЕ

При изучении вопросов влияния общего времени лучевого лечения на локальный контроль опухолей, которые обычно считаются медленно пролиферирующими, например, таких как аденокарцинома предстательной железы, можно столкнуться с недостаточным количеством научных данных, которые зачастую оказываются противоречивыми.

В идеале предписанная общая доза излучения должна быть реализована в течение определенного времени. Однако в повседневной клинической практике предсказуемы перерывы в лучевом лечении, которые могут приводить к увеличению общего времени курса лучевой терапии (ЛТ).

В доступных в литературе научных исследованиях можно встретить разные значения коэффициента пролиферации рака предстательной железы (РПЖ). Существуют исследования, в которых говорится, что для некоторых видов РПЖ репопуляция сопоставима с плоскоклеточным раком головы и шеи. Поэтому предположения о том, что РПЖ требует менее срочного лечения, могут быть необоснованными.

Биологическое поведение медленно растущих типов опухолей может различаться для разного количества дней перерыва в лучевом лечении. Так, по данным исследования [1], продление на пять дней времени общего курса ЛТ не оказывает существенного влияния на исход лечения (местные контроль и выживаемость) пациента с аденокарциномой предстательной железы. Но в то же время, когда продолжительность курса ЛТ по радикальной программе локализованной аденокарциномы предстательной железы составляет 9 недель, наблюдается уменьшение выживаемости, по сравнению с показателями при более коротких перерывах в лечении [2]. Также есть исследования, в которых говорится о том, что увеличение до двух недель общего курса лучевого лечения РПЖ не оказывает существенного влияния на долгосрочные результаты ЛТ [3, 4]. Но даже уже при продлении общего времени лечения более чем на пять дней рассматривают определенные формы компенсации такого перерыва [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ раково-специфической выживаемости (PCV) пациентов, окончивших курс ЛТ аденокарциномы предстательной железы по радикальной программе, в зависимости от длительности перерыва в расщепленном курсе ЛТ, а также под влиянием ряда независимых факторов (возраст, сумма Глисона, ПСА).



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ лечения пациентов, прошедших курс ЛТ по радикальной программе по поводу гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы, проведен с использованием данных пациентов, окончивших лучевое лечение в 2012–2016 годах в Брестском областном онкологическом диспансере и в 2008–2012 годах в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Схемы лечения были восстановлены из баз данных планирующей системы Eclipse и сверены с реально реализованными на аппаратах ЛТ. Таким образом, нами были получены данные о фактических датах начала и окончания лечения на радиотерапевтических аппаратах, о длительности перерывов между этапами расщепленного курса ЛТ. Также интерес представляли возраст пациентов, стадия заболевания, сумма Глисона, ПСА.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике УЗ «Брестский областной онкологический диспансер», протокол № 29 от 04.06.2021.

Всего 360 пациентов удовлетворяли условиям отбора: проходили только ЛТ при классическом фракционировании (2 Гр на очаг опухолевого поражения за сеанс, 5 сеансов облучения в неделю). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов
Table 1
Patient characteristics

Показатель	Значение
Число пациентов	360
Медиана возраста (разброс значений), годы	71 (36–89)
– <70, абс. (%)	147 (40,8)
– ≥70, абс. (%)	182 (50,6)
– данные отсутствуют	31 (8,6)
Клиническая стадия	
– T1-T2, абс. (%)	110 (30,6)
– T3-T4, абс. (%)	250 (69,4)
Медиана перерывов (разброс значений), недели	3 (0–11)
– <3, абс. (%)	191 (53,1)
– ≥3, абс. (%)	169 (46,9)
ПСА	
– ≤10, абс. (%)	110 (30,6)
– 10–20, абс. (%)	82 (22,8)
– ≥20, абс. (%)	121 (33,6)
– данные отсутствуют	47 (13,1)
Категория N	
– N0, абс. (%)	348 (96,7)
– N1, абс. (%)	12 (3,3)
Сумма Глисона	
– ≤6, абс. (%)	180 (50,0)
– 7, абс. (%)	120 (33,3)
– ≥8, абс. (%)	30 (8,3)
– данные отсутствуют	30 (8,3)
Медиана СОД	74 Гр
Медиана длительности наблюдения (разброс значений), месяцы	60 (6–131)
Группы риска	
– низкая и промежуточная, абс. (%)	77 (24,1)
– высокая и крайне высокая, абс. (%)	283 (78,6)

Методика проведения дистанционной лучевой терапии. В Брестском областном онкологическом диспансере ЛТ проводилась с использованием современных высокоэнергетических линейных ускорителей Synergy производства Elekta Ltd и Clinac iX фирмы Varian, а также радиотерапевтического кобальтового облучателя Terabalt тип 80 модель ACS. В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова ЛТ проводилась на линейном ускорителе Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems). Дозиметрические планы лечения создавались на специализированной системе планирования Eclipse с использованием 3D-CRT-технологии планирования с выполнением критериев по изодозному покрытию опухоли и минимально возможным в данных условиях нагрузкам на органы риска согласно рекомендациям QUANTEC [5].

Контурирование объемов мишени и предписание дозы излучения. Определяемый объем опухоли (GTV), включающий как первичную опухоль, так и пораженные опухолью лимфоузлы и другие анатомические структуры, был получен на основании MRI/CT и/или PET/CT изображений. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (CT) для планирования в лечебном положении. Сканирование проводилось на мультисрезовом компьютерном томографе. Толщина томографического слоя составляла 3–5 мм. Контуры целевых объемов облучения и критических органов вносились на каждом CT-скане. Клинический объем опухоли (CTV) включал GTV плюс дополнительный объем тканей (зоны высокого риска субклинического распространения опухоли) в 0,5–1,0 см во всех направлениях. Планируемый объем облучения (PTV) включал CTV плюс 0,8–1,0 см во всех направлениях. Предписанная доза для планируемого объема облучения при традиционном режиме облучения составляла 68–76 Гр с применением расщепленного курса: после подведения к запланированному объему дозы облучения 40–50 Гр делался 2–4-недельный перерыв в лучевом лечении, после которого ЛТ продолжалась в дополнительной дозе 30–20 Гр соответственно.

Стратификация на группы риска рецидива заболевания. На основании комбинации уровня ПСА, суммы Глисона в биоптате и клинической степени уровня распространенности, согласно действующему протоколу лечения [6, 7], была определена степень онкологического риска, то есть вероятности развития рецидива заболевания после проведенного лучевого лечения.

Статистический анализ. Исходные данные представлены количественными и качественными признаками. Статистическая обработка полученных данных включала в себя анализ методом регрессии Кокса, что позволило выяснить, являются ли переменные связанными с выживаемостью объектов исследования, и провести оценку уровня значимости независимых переменных на вероятность наступления события. Далее для оценки исхода относительно времени был проведен анализ данных методом Каплана – Майера. В качестве конечной точки отслеживания было выбрано наступление смерти от основного заболевания. Отслеживалась раково-специфическая выживаемость. Таким образом, событие наступило для 27 пациентов, что составляет 7,5% от общего количества.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однофакторный анализ показал, что продолжительность перерывов в лучевом лечении и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости (уровень значимости, $p < 0,05$) (табл. 2). Та же тенденция



прослеживается для уровня ПСА и возраста пациентов (<70 против ≥70 лет). Между клиническими стадиями статистически значимой разницы не наблюдалось.

Далее в многофакторный анализ были включены те показатели, которые оказали наиболее сильное влияние на выживаемость, а именно продолжительность перерывов в лучевом лечении и сумма Глисона.

Многофакторный анализ показал, что наибольшую связь с раково-специфической выживаемостью имеет сумма Глисона (уровень значимости $p<0,05$) (табл. 3).

Несмотря на то, что длительность перерыва в лучевом лечении при многофакторном анализе не показала статистически значимого влияния на выживаемость пациентов, был проведен дополнительный анализ влияния этого параметра в условиях, когда сумма Глисона, ПСА и стадии заболевания оказывают одинаковое влияние на отдаленные результаты лечения – при стадировании пациентов.

Нами был проведен анализ методом Каплана – Майера отдельно для двух групп пациентов. К первой группе были отнесены пациенты низкого и промежуточного риска рецидива заболевания (табл. 1). Ко второй группе – высокого и крайне высокого. В группах пациентов с низким и промежуточным риском зафиксировано наступление 7 событий. В группах высокого и крайне высокого риска – 20 событий.

Результаты анализа говорят о том, что перерывы в лучевом лечении рака предстательной железы не оказывают статистически значимого влияния на выживаемость пациентов низкой и промежуточной групп риска ($p_{\text{log-rank}}=0,612$) (рис. 1, табл. 4).

Таблица 2
Однофакторный анализ переменных в регрессии Кокса (n=360) для анализа раково-специфической выживаемости
Table 2
Prognostic factors by univariate Cox regression model (n=360)

Переменные	Отношение рисков, HR (95% CI)	Уровень значимости, p_{Cox}
Возраст (годы) <70 против ≥70	0,478 (0,209–1,092)	0,080
Клиническая стадия T1-T2 против T3-T4	1,053 (0,461–2,406)	0,903
Длительность перерыва	1,027 (1,000–1,054)	<0,05
ПСА <10 против 10–20 <10 против >20	0,313 (0,088–1,110) 0,645 (0,264–1,579)	0,072 0,337
Сумма Глисона <6 против 7 <6 против ≥8	2,053 (0,809–5,208) 3,678 (1,103–12,266)	0,130 <0,05

Таблица 3
Многофакторный анализ переменных в регрессии Кокса (n=360) для анализа раково-специфической выживаемости
Table 3
Multivariate analyses of factors based on the Cox regression model (n=360)

Переменные	Отношение рисков, HR (95% CI)	Уровень значимости, p_{Cox}
Сумма Глисона	1,835 (1,026–3,283)	<0,05
Длительность перерыва	1,027 (0,996–1,058)	0,086

Таблица 4
Среднее значение времени РСВ и процент накопленной РСВ в зависимости от длительности перерыва в лечении
Table 4
Mean survival time and percentage of cumulative survival depending on the duration of treatment interruption

Группирующий фактор	Подгруппы	Количество пациентов	Медиана времени выживания	Накопленная доля выживших, %±SE	Уров. знач. (p _{log-rank})
Низкий и промежуточный риск рецидива	Перерыв <3 недель	37	Не достигнута	88,20±5,6	0,612
	Перерыв ≥3 недель	40	Не достигнута	89,70±5,7	
Высокий и крайне высокий риск рецидива	Перерыв <3 недель	154	Не достигнута	95,90±1,6	0,026
	Перерыв ≥3 недель	129	Не достигнута	87,70±3,3	

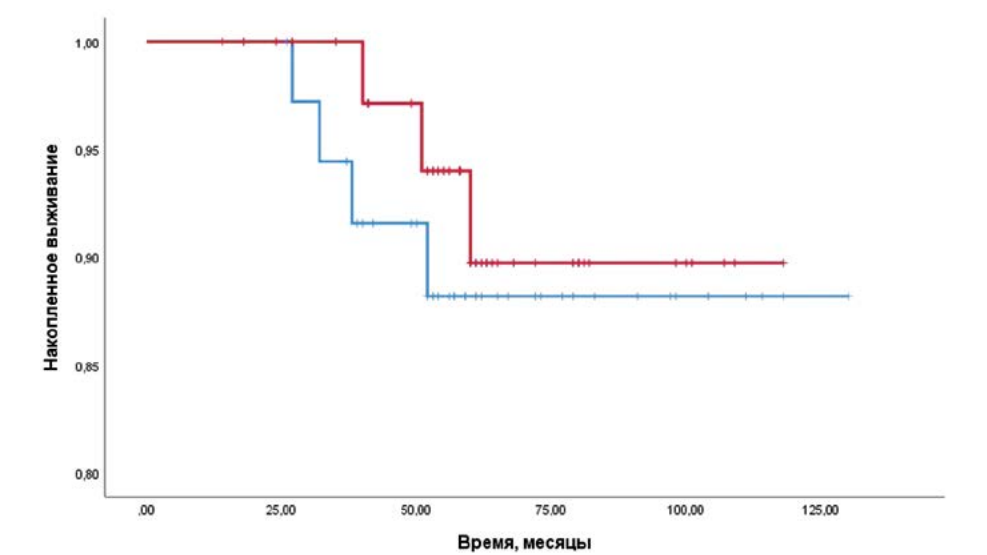


Рис. 1. Раково-специфическая выживаемость для I группы пациентов в зависимости от перерывов в лучевом лечении, p_{log-rank}=0,612. Синяя линия соответствует перерывам меньше 3 недель, красная – больше
Fig. 1. Cancer-specific survival for group I patients depending on interruptions in radiation treatment, p_{log-rank}=0,612. The blue line corresponds to breaks of less than 3 weeks, the red line to more

В случае лучевого лечения аденокарциномы предстательной железы пациентов из групп высокого и крайне высокого рисков перерывы в лучевом лечении оказывают влияние на выживаемость пациентов (p_{log-rank}=0,026) (рис. 2, табл. 4).

По результатам анализа можно сделать вывод о том, что исследование влияния перерывов в ЛТ на долгосрочные результаты лучевого лечения целесообразно проводить в условиях стратификации пациентов на группы риска рецидива заболевания. Для групп низкого и промежуточного риска биология процессов, протекающих

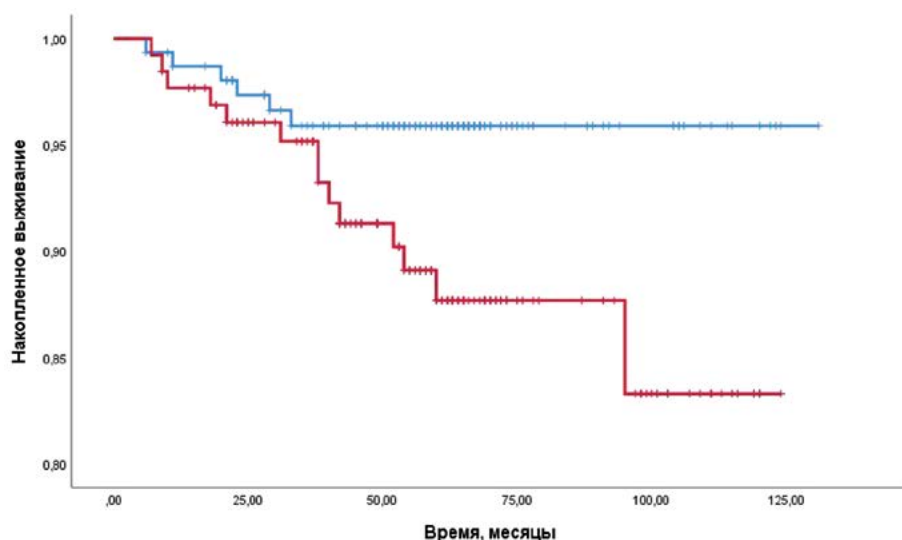


Рис. 2. Раково-специфическая выживаемость для II группы пациентов в зависимости от перерывов в лучевом лечении, $p_{\log\text{-rank}}=0,026$. Синяя линия соответствует перерывам меньше 3 недель, красная – больше

Fig. 2. Cancer-specific survival for group II patients depending on interruptions in radiation treatment, $p_{\log\text{-rank}}=0.026$. The blue line corresponds to breaks of less than 3 weeks, the red line to more

в опухоли, различна в сравнении с группами высокого и крайне высокого риска, что является причиной столь широкого диапазона значений коэффициента пролиферации РПЖ – от 0,24 до 0,52 Гр/день [8–10].

Таким образом, при планировании ЛТ пациентам групп высокого и крайне высокого риска для получения лучших результатов контроля над опухолью необходимо соблюдать дозо-временные характеристики и по возможности исключить либо минимизировать последствия влияния перерывов в курсе ЛТ. В случае необходимости перерыва в лучевом лечении целесообразно провести оценку снижения эффективности подведенной к опухоли дозы излучения, используя теорию линейно-квадратичной радиобиологической модели в качестве инструмента оценки [11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительность перерывов в курсе ЛТ и сумма Глисона имеют важное прогностическое значение для раково-специфической выживаемости пациентов с аденокарциномой предстательной железы. Эти факторы также коррелируют с уровнем простат-специфического антигена и возрастом пациентов. В многофакторном анализе выявлено, что сумма Глисона оказывает наибольшее влияние на раково-специфическую выживаемость.

Накопленные данные о раково-специфической выживаемости в группе пациентов с низким и промежуточным риском рецидива, завершивших лучевое лечение с перерывом менее 3 недель, не показали статистически значимых различий

по сравнению с теми, у кого перерыв был более 3 недель (89,2% против 92,5%, $p_{\log\text{-rank}}=0,612$). Однако в группе пациентов с высоким и крайне высоким риском отмечается статистически значимое улучшение раково-специфической выживаемости при продолжительности перерыва в ЛТ менее 3 недель, по сравнению с перерывом более 3 недель (96,1% против 89,1%, $p_{\log\text{-rank}}=0,026$).

Результаты данного исследования могут иметь важные клинические и практические применения в области лучевого лечения аденокарциномы предстательной железы. Учет продолжительности перерывов в курсе ЛТ и суммы Глисона может способствовать разработке индивидуализированных терапевтических стратегий на основании принятия более обоснованных решений, учитывающих прогностические факторы конкретного пациента. Исследование подчеркивает важность адаптивных стратегий в ЛТ. Более гибкое управление перерывами в курсе ЛТ и индивидуальный подход при выборе схем лучевого лечения могут стать ключевыми направлениями будущих клинических практик и исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Royal College of Radiologists. *The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, fourth edition*. London: The Royal College of Radiologists, 2019. Ref No. BFCO(19)1.
2. Perez C.A., Michalski J., Mansur D. and Lockett M.A. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer J.* 2004;10(6):349–356.
3. Haustermans K., Hofland I., Van H.P., et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1067–1070.
4. Lai P.P., Pilepich M.V., Krall J.M. et al. The effect of overall treatment time on the outcome of definitive radiotherapy for localized prostate carcinoma: the Radiation Therapy Oncology Group 75-06 and 77-06 experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(4):925–933.
5. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):1–120.
6. *Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol*. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: Professional publications, 2019;616 p.
7. Dziameshka P., Krasny S., Leusik E. *Radiation diagnosis and radiotherapy of prostate cancer*. Minsk: Biznesofset. 2016;160 p.
8. Thames D., Hendry H. *Fractionation in radiotherapy*. Taylor and Francis Ltd., London, New York. 1987;232–233 and 246–251.
9. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):17–24.
10. Pedicini P., Strigari L., Benassi M. Estimation of a self-consistent set of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):231–237.
11. Batyan A., Dziameshka P., Hancharova K., Lemiasheuski V., Orgish A. Linear Quadratic Model in the Clinical Practice Via the Web-Application. *Radiation Therapy*. IntechOpen, 2023.