

АНАЛИЗ РАКОВО-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ЗАВЕРШИВШИХ КУРС ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ANALYSIS OF CANCER-SPECIFIC SURVIVAL IN PATIENTS COMPLETING A COURSE OF EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER

П. Д. Демешко¹, А. Н. Батян², Е. В. Гончарова^{1,2}

P. D. Demeshko¹, A. N. Batyan², E. V. Hancharova^{1,2}

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
п. Лесной, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
katsiaryna.hancharova@gmail.com

¹State Institution "N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", Lesnoy, Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Исследование основано на анализе данных лечения пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы, проходивших лучевое лечение в период с 2008 по 2016 год. Использовались данные о длительности перерывов в радиотерапии, возрасте пациентов, стадии заболевания, сумме Глисона и уровне ПСА. Всего анализировались 360 пациентов, прошедших курс лучевой терапии. Результаты однофакторного анализа показали, что длительность перерывов и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости. Многофакторный анализ выявил, что сумма Глисона имеет наибольшее влияние на выживаемость. Дополнительный анализ методом Каплана-Майера для разных групп риска подтвердил статистически значимое улучшение раково-специфической выживаемости при продолжительности перерыва в лучевой терапии менее 3 недель у пациентов с высоким и крайне высоким риском рецидива заболевания.

This study is based on the analysis of treatment data for patients with histologically verified adenocarcinoma of the prostate who underwent radiation therapy between 2008 and 2016. The analysis considered data on the duration of breaks in radiotherapy, patients' age, disease stage, Gleason score, and PSA level. A total of 360 patients who completed a course of radiation therapy were included in the analysis. Results of the univariate analysis indicated that the duration of breaks and Gleason score have prognostic significance for cancer-specific survival. Multifactorial analysis revealed that the Gleason score has the greatest impact on survival. Additional Kaplan-Meier analysis for different risk groups confirmed a statistically significant improvement in cancer-specific survival with a break duration in radiation therapy of less than 3 weeks for patients with high and very high risk of disease recurrence.

Ключевые слова: лучевая терапия, расщеплённый курс лучевой терапии, аденокарцинома предстательной железы, перерывы в лечении, раково-специфическая выживаемость.

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

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-6-9>

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым заболеванием и занимает второе место по смертности среди мужчин пожилого возраста. В настоящее время в Республике Беларусь РПЖ занимает лидирующее место по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований у мужчин.

По данным материалов Белорусского канцер-регистра о заболеваемости и смертности от РПЖ за 20 лет, в 2010 году РПЖ в структуре заболеваемости Республики Беларусь составил 14% и занимал второе ранговое место среди других злокачественных новообразований у мужчин. За период с 1990 года по 2010 год результаты анализа свидетельствуют о неуклонном росте этого заболевания.

Интенсивный показатель заболеваемости на 100 000 мужского населения увеличился с 11,5 до 66,0 ($R^2=0,913$). Рост этого показателя в значительной мере определен неблагоприятным направлением демографических процессов в Беларуси и обусловлен постарением населения.

Стандартизированный показатель, позволяющий нивелировать влияние постарения населения на рост заболеваемости, свидетельствующий об увеличении влияния экологических и других факторов риска, увеличился среди мужчин с 10,5 до 46,2 ($R^2=0,899$).

Опухоли предстательной железы редко возникают в молодом возрасте. Увеличение вероятности их возникновения начинается с 50–54 лет. Основную часть среди заболевших раком предстательной железы составляют лица в возрасте 60 лет и старше. Тем не менее, по сравнению с 1990-1994 гг., наблюдается увеличение в 2,5 раза заболеваемости и среди лиц моложе 50 и 60 лет.

В 1990-1994 годах по Республике Беларусь в I стадии выявлялось 3,3% случаев РПЖ, в 2006-2010 годах этот показатель составил 3,4%. Это говорит об отсутствии тенденции к более раннему выявлению РПЖ. При этом выявление пациентов с III увеличилось с 28,1% до 39,6%, а пациентов с IV стадиями с 20,8% до 23,0%. Доля пациентов с неустановленной стадией снизилась с 15,2% до 1,6%. Что говорит об улучшении методов диагностики (трансректальное ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

Несмотря на медленные темпы прироста заболеваемости, уровень смертности за данный период увеличился почти в 3 раза. Однако, соотношение показателей смертности и заболеваемости уменьшилось. В 1990 году оно составляло 0,66, а в 2010 году – 0,31. Это говорит о существенных успехах в результатах лечения и значительном отставании смертности от роста заболеваемости. Основной причиной ранней смерти пациентов является «запущенность опухолевого процесса при выявлении заболевания».

Указанные факты обосновывают необходимость проведения подробного анализа отдаленных результатов в зависимости от различных факторов прогноза у пациентов с РПЖ без отдаленных метастазов.

Применение лучевой терапии (ЛТ) в лечении рака простаты имеет более чем столетнюю историю. В 1910 году была предпринята первая попытка использования радия путем его введения в простатическую часть уретры. В 1928 году началось применение дистанционной ЛТ в виде низкоэнергетического киловольтного излучения. Значительным шагом в современной эпохе ЛТ стало изобретение линейного ускорителя электронов в конце 1950-х годов, что является началом современного использования ионизирующего излучения (ИИ) при облучении пациентов с нерезектируемыми опухолями.

Дистанционная ЛТ является ключевым методом лечения РПЖ. При лучевом лечении применяют стандартные дозы излучения (70-76 Гр). Однако при высоком онкологическом риске для обеспечения долгосрочных результатов конформную ЛТ проводят с суммарной дозой 76 Гр. В этом случае 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования наблюдается у 26% пациентов. Эскалация дозы до 78 Гр для пациентов с клинически локализованным РПЖ и уровнем простат-специфического антигена (ПСА) >10 нг/мл приводит к статистически значимому повышению 6-летней выживаемости до биохимического рецидива до 62% [1].

Для преодоления радиорезистентности аденокарциномы простаты используют эскалацию дозы ИИ. Риск биохимического рецидива снижается на 1,8% при увеличении дозы на 1 Гр. Таким образом для достижения 100%-ного долгосрочного биохимического контроля в когорте пациентов с промежуточным и высоким риском необходимо применять суммарные дозы, равные 90,4 Гр и 95,5 Гр соответственно.

Однако увеличение дозы ЛТ связано с повышением риска лучевых реакций в нормальных тканях [2]. Например, эскалация дозы с 70 Гр до 78 Гр приводит к снижению частоты рецидивов, но сопровождается увеличением частоты поздних лучевых реакций II степени тяжести и выше со стороны прямой кишки на 30%.

Для снижения негативных последствий использования более высоких доз, используют современные методики ЛТ, такие как методика модулированной интенсивности и объемно-модулированной ЛТ. Применение этих методов может снизить токсичность для здоровых тканей, так что процент поздней токсичности со стороны прямой кишки и мочевого пузыря в группе IMRT/VMAT составляет 5,8% и 29,7% соответственно.

Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4–23 МВ) с использованием техники 3D-CRT, IMRT или VMAT. Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять дозо-объемным ограничениям для органов риска.

3D-CRT – размеры поля облучения и их конфигурация формируются с помощью многопластинчатой диафрагмы и соответствует контуру мишени в плоскости, перпендикулярной центральной оси пучка фотонов для данного поля облучения.

IMRT – характеризуется изменяющейся мощностью поглощенной дозы излучения по полю облучения с каждого направления пучка фотонов.

VMAT – комплексная методика ротационного динамического облучения, где при помощи объемной модуляции интенсивности фотонного излучения за один или несколько полных оборотов штатива линейного ускорителя к мишени подводится запланированная доза излучения.

Эффективность лечения рака зависит от соотношения α/β для клеток опухоли и критических органов. Предстательная железа считается относительно радиорезистентным органом [3]. Гипофракционные режимы облучения эффективны при лучевом лечении рака простаты из-за низкого α/β для клеток опухоли [4]. Однако при высоком α/β и гипоксии опухолей, например для более развитых опухолей ($\alpha/\beta \approx 8,3$ Гр и PSA >20 нг/мл) такие режимы могут привести к менее эффективному контролю над опухолью по сравнению с традиционными режимами облучения.

После облучения в СОД 45-50 Гр при отсутствии РПЖ, уровень ПСА в среднем снижается до 0,5 нг/мл. В ответ на ионизирующее излучение ткани подвергаются патологическим изменениям, таким как атрофия железистых структур, фиброз, и характерные радиационно-индуцированные сосудистые нарушения. После

подверженности высоким дозам излучения примерно у 50% пациентов отмечается существенное уменьшение объема предстательной железы. Эти изменения обычно не сопровождаются выраженными нарушениями мочеиспускания, но в некоторых случаях возможно затруднение, требующее проведения трансуретральной резекции. Структура уретры как осложнение является редким случаем и обычно проявляется у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию до начала лучевой терапии.

Токсичные эффекты при ЛТ, в основном, ориентированы на мочевой пузырь и прямую кишку, но также при планировании учитывается дозовая нагрузка на головки бедренных костей.

Острые лучевые реакции мочевого пузыря, проявляющиеся во время лечения и в течение 1-6 месяцев после его завершения, могут вызывать никтuriю, дизурию, учащение мочеиспускания, спастические явления, а также гематурию и недержание мочи. Болезненная эякуляция может возникнуть во второй половине курса ДЛТ.

Острая токсичность прямой кишки может проявляться учащением стула, болями при дефекации, тенезмами и кровотечением из прямой кишки. Эти реакции, как правило, разрешаются или ослабевают в первые 1-3 месяца после окончания лучевого лечения. В отдельных случаях возникают поздние лучевые реакции, особенно у пациентов с выраженной острой токсичностью, которые могут привести к геморрагическому циститу и рецидивирующим ректальным кровотечениям. Тяжелые послеобразовательные изменения, требующие хирургического вмешательства, в настоящее время редки.

Существует мало данных о влиянии общего времени лучевого лечения на локальный контроль после облучения опухолей, которые обычно считаются медленно пролиферирующими, и зачастую они довольно противоречивы [5].

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 привести к увеличению общего времени курса ЛТ.

Целью исследования являлся 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.

Материалом исследования послужили данные о лечении пациентов, прошедших курс ЛТ по радикальной программе, по поводу гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы, получавших 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, 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.

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). Медиана возраста пациентов составила 71 (36–89) год, распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 3.1. ЛТ с перерывом в лучевом лечении менее 3 недель получили 191 пациент, у 169 пациентов перерыв в лечении составил более 3 недель. Медианное значение длительности перерыва составило 3 недели (разброс значений от 0 до 11 недель), а длительности наблюдения 60 месяцев (диапазон значений от 6 до 131 месяца).

Однофакторный анализ показал, что продолжительность перерывов в лучевом лечении и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости (уровень значимости, $p_{\text{Cox}} < 0,05$). Та же тенденция прослеживается для уровня ПСА и возраста пациентов (< 70 против ≥ 70 лет). Между клиническими стадиями статистически значимой разницы не наблюдалось.

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, $p_{\text{Cox}} < 0,05$).

Несмотря на то, что длительность перерыва в лучевом лечении при многофакторном анализе не показала статистически значимого влияния на выживаемость пациентов, был проведен дополнительный анализ методом Каплана-Майера отдельно для двух групп пациентов для того, чтобы определить влияние этого параметра в условиях, когда сумма Глисона, ПСА и стадии заболевания оказывают одинаковый эффект на отдаленные результаты лечения – при стадировании пациентов.

К первой группе были отнесены пациенты низкого и промежуточного риска рецидива заболевания. Ко второй группе – высокого и крайне высокого. В Группе пациентов с низким и промежуточным риском зафиксировано наступление 7 событий. В группе высокого и крайне высокого риска – 20 событий.

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%, $p_{\text{loglog rank}} = 0,612$). 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%, $p_{\text{loglog rank}} = 0,026$).

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.

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

1. Prostate cancer radiation dose-response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial / A. Pollack [et al.] // *Int J Radiat. Oncol. Bio. Phys.* – 2002. – Vol. 53. – P. 1097-1105.
2. Батян, А.Н. Радиационные эффекты на различных уровнях организации биологических систем: монография / А.Н. Батян [и др.]. – Минск : ИВЦ Минфина, 2024. – 200 с.
3. Демешко, П.Д. Лучевая диагностика и лучевая терапия рака предстательной железы / П.Д. Демешко, С.А. Красный, Е.А. Леусик – Минск: Бизнесофсет, 2016. – 160 с.
4. Поляков С.Л., Комплексное лечение рака предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов / С.Л. Поляков, П.Д. Демешко, С.А. Красный. – Минск : Профессиональные издания, 2021. – 112 с.
5. Демешко П.Д., Батян А.Н., Гончарова Е.В. Методы оценки отдалённых результатов лучевой терапии злокачественных новообразований с высоким и низким пролиферативным потенциалом. // 21-я международная научная конференция «Сахаровские чтения 2021 года: экологические проблемы XXI века», 20–21 мая 2021 года, Минск: ИВЦ Минфина, 2021. – Ч.1. – С. 249–252.

ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕЧИЦКОМ РАЙОНЕ И РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

LUNG CANCER INCIDENCE TRENDS IN THE RECHITSA DISTRICT AND THE REPUBLIC OF BELARUS

A. A. Tуханович, B. B. Шилов
A. Tihanovich, V. Shylau

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
tihanovich2001@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Рак легкого в настоящее время является важной проблемой для всего человечества. Уже который год заболевание лидирует как по количеству случаев, так и по показателям смертности среди всех онкологических заболеваний. Целью исследования является изучение динамики заболеваемости раком легкого в Речицком районе и Республике Беларусь, а также и их связь с мировыми тенденциями в развитии этого заболевания.

Lung cancer is currently an important problem for all mankind. The disease has been leading both in the number of cases and mortality rates among all oncologic diseases for a number of years already. The aim of the study is to examine the dynamics of lung cancer incidence in Rechitsa district and the Republic of Belarus, as well as their relationship with global trends in the development of this disease.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость раком легкого, статистика заболеваемости раком легкого

Keywords: lung cancer, lung cancer morbidity, statistics of lung cancer morbidity

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-9-13>