



© М.В. Крупина^{1,2}, А.Ю. Мотков³, Т.Н. Трофимова⁴, М.Ю. Вальков²

Факторы прогноза выживаемости больных раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии (углубленное популяционное исследование)

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства», г. Архангельск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Marina V. Krupina^{1,2}, Andrei Yu. Motkov³, Tatiana N. Trofimova⁴, Mikhail Yu. Valkov²

Prognostic Factors for Survival of Prostate Cancer Patients after Radical External-Beam Radiotherapy (In-Depth Population Study)

¹Northern Medical Clinical Center named after N.A. Semashko of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Arkhangelsk, the Russian Federation

²Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, the Russian Federation

³Arkhangelsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, the Russian Federation

⁴St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценка факторов прогноза выживаемости при раке предстательной железы (РПЖ) у больных, получавших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в 2016–2022 гг. (углубленное популяционное исследование); сравнение исходов конформной и неконформной радиотерапии РПЖ.

Материалы и методы. Всего для анализа из популяционного регистра Архангельской области отобрано 1 118 записей о больных РПЖ 1–4 стадий, получавших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в период с 2016 по 2022 гг. Сведения о деталях патоморфологического исследования и ДЛТ извлекали путем совмещения базы данных популяционного регистра с базами данных патологоанатомического отделения и госпитального регистра Архангельского онкологического диспансера. Выживаемость без биохимического прогрессирования (ВББП) оценивали актуарным методом с оценкой 1- и 5-летней выживаемости и лог-ранговым методом для сравнения выживаемости в подгруппах. Для оценки степени влияния на опухолеспецифическую выживаемость прогностических факторов использована регрессионная модель пропорциональных рисков Cox.

Результаты. Общая и РПЖ-специфическая 5-летняя выживаемость в когорте составила 71,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 66,8–75,3 %) и 91,1 % (95 % ДИ 87,6–93,6 %), соответственно. К моменту анализа у 145 больных был выявлен биохимический рецидив. Пятилетняя ВББП составила 81,2 % (95 % ДИ 77,8–84,1 %). В многофакторной регрессионной модели ВББП Cox после поправки на все изучаемые факторы значимое влияние на прогноз оказывают стадия (ОР при II–IV стадиях 5,28, $p = 0,019$), группа риска (при промежуточном и высоком риске ОР 3,83, $p = 0,033$ и 4,67, $p = 0,015$) и группа Глисон (ОР 3,50

Aim. Assessment of prognostic factors for survival in prostate cancer (PC) patients after external beam radiation therapy (EBRT) from 2016 to 2022 (an in-depth population study); comparison of outcomes of conformal and non-conformal radiotherapy for PC.

Materials and Methods. A total of 1 118 records of stage 1-4 PC patients who received EBRT between 2016 and 2022 were selected for analysis from the population registry of the Arkhangelsk region. Details of pathomorphological examination and EBRT were extracted by combining the population registry database with the databases of the pathology department and hospital registry of the Arkhangelsk Oncology Dispensary. Biochemical relapse-free survival (BRFS) was assessed using an actuarial method with an assessment of 1- and 5-year survival and a log-rank method to compare survival in subgroups. A Cox proportional hazards regression model was used to assess the degree of influence of prognostic factors on cancer-specific survival.

Results. The overall and cancer-specific 5-year survival in the cohort was 71.3 % (95 % confidence interval (CI) 66.8–75.3 %) and 91.1 % (95 % CI 87.6–93.6 %), respectively. By the time of the analysis, 145 patients had a biochemical relapse. The five-year BRFS was 81.2 % (95 % CI 77.8–84.1 %). In the multivariate Cox regression model, after adjusting for all the studied factors, the prognosis is significantly influenced by the stage (HR at stage II-IV 5.28, $p = 0.019$), the risk group (with intermediate and high risk HR 3.83, $p = 0.033$ and 4.67, $p = 0.015$) and the Gleason group (HR 3.50 for groups 2–5, $p < 0.0001$) compared with

для групп 2–5, $p < 0,0001$) сравнительно с референтными I стадией, группой низкого/очень низкого риска и 1 группой Глисон. Использование конформной ДЛТ приводило к снижению риска биохимического прогрессирования на 45 % сравнительно с неконформным облучением.

Выводы. В эпидемиологическом исследовании высокого разрешения установлено, что независимыми факторами прогноза ВББП при радиотерапии по поводу локализованного РПЖ являются стадия, группа Глисон и возраст. Современная конформная радиотерапия вдвое снижает риск прогрессирования.

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; выживаемость; популяционное исследование; факторы прогноза выживаемости

Для цитирования: Крупина М.В., Мотков А.Ю., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Факторы прогноза выживаемости больных раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии (углубленное популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 643-651. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-643-651

✉ Контакты: Крупина Марина Валериевна, marine-tomilova@yandex.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,5 млн случаев РПЖ, а 397 тыс. мужчин ежегодно погибают от этой патологии [1, 2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 15,1 % от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого [3].

В настоящее время больных РПЖ разделяют на группы риска и на основании этого определяют подходы ведения — активно-выжидательная тактика, радикальное лечение (простатэктомия, лучевая терапия (ЛТ)), паллиативная терапия. Лучевая терапия является одним из ведущих консервативных методов лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ. В сочетании с гормонотерапией ДЛТ также применяется в лечении РПЖ с лимфогенными метастазами, а также у больных с рецидивом РПЖ после простатэктомии [4]. В лечении РПЖ применяется дистанционная (2D, 3D-конформная, ЛТ с модуляцией интенсивности, протонная, нейтронная), внутритканевая ЛТ (брахитерапия), а также их сочетания (сочетанная ЛТ). Внедрение в практику современного радиотерапевтического оборудования, улучшение планирования и подведение оптимальной дозы ЛТ позволяют обеспечить прецизионное облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие органы и ткани. Использование лучевой терапии связано с более благоприятными показателями опухолеспецифической выживаемости, по сравнению с наблюдением у больных РПЖ высокого риска [5], в т. ч. пожилых больных [6].

the reference stage I, low/very low risk group and Gleason group 1. The use of conformal EBRT led to a 45 % reduction in the risk of biochemical progression compared with non-conformal irradiation.

Conclusion. In a high-resolution epidemiological study, stage, Gleason group and age were found to be independent prognostic factors of BRFS in radiotherapy for localized PC. Modern conformal radiotherapy halves the risk of progression.

Keywords: prostate cancer; radiation therapy; survival; population-based research; survival prognosis factors

For Citation: Marina V. Krupina, Andrei Yu. Motkov, Tatiana N. Trofimova, Mikhail Yu. Valkov. Factors of prognosis of survival of patients with prostate cancer after radical external-beam radiotherapy (in-depth population study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 643-651. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-643-651

В целом выживаемость при РПЖ высокая. При локализованном РПЖ показатели 5-летней выживаемости в клинических исследованиях приближаются к 100 % [7–9]. Популяционные оценки более скромные, уровни относительной (нетто-) выживаемости в экономически развитых странах выше 90 %, в менее развитых странах — 60–80 %, по данным исследования CONCORD-3, в России в 2010–2014 гг. 5-летняя нетто-выживаемость при РПЖ составляла 79 % [10].

Факторы прогноза выживаемости больных РПЖ, такие как стадия, возраст, уровень простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови до начала лечения, оценка Глисон, вид лечения оценены во многих клинических исследованиях [11–13]. Однако недостатком клинических исследований является слабая мощность выборки для статистического анализа. Кроме того, выборка может оказаться нерепрезентативной, т. к., как правило, включает отобранных больных, получающих лучшее доступное лечение.

Популяционные регистры рака позволяют оценивать выживаемость на уровне всей популяции больных определенным видом рака. При этом набор факторов прогноза выживаемости в них ограничен и представлен, как правило, возрастом, местом проживания больных, стадией, иногда — морфологией, видом лечения, в то время как определенные клинические данные, детали лечения на популяционном уровне недоступны [14]. Решением является совмещение баз данных популяционных регистров с госпитальными и патологическими в рамках эпидемиологических исследований высокого разрешения (high resolution studies [15]) или углубленных эпидемиологических исследований.

В РФ углубленного анализа факторов прогноза выживаемости при РПЖ после дистанционной ЛТ на основе данных ракового регистра ранее опубликовано не было. Тем не менее данный анализ особенно важен, т. к. позволит оценить и усовершенствовать качество организации онкологической помощи при РПЖ и определить группы больных, нуждающихся в улучшении доступа к квалифицированному лечению. Цель исследования — провести оценку факторов прогноза выживаемости при РПЖ у больных, получавших ЛТ в 2016–2022 гг., на основе совмещения данных популяционного канцер-регистра Архангельской области (АОКР) с базами данных госпитального и патологоанатомического регистров (эпидемиологическое исследование высокого разрешения). Другой целью нашего анализа является сравнение исходов конформной и неконформной радиотерапии РПЖ.

Материалы и методы

На проведение исследования получено одобрение комитета по этике Северного государственного медицинского университета (выписка из протокола заседания локального этического комитета № 05/06-18).

Характеристика наблюдений:

Из электронной базы данных АОКР, который находится на базе ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД), были извлечены деперсонифицированные данные о больных локализованным РПЖ, получавших ЛТ в 2016–2022 гг. Включали также больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы (N1M0, стадия IVA), которым наряду с системным лечением (гормонотерапия +/- химиотерапия), согласно клиническим рекомендациям [4], проводилась локо-регионарная радиотерапия. Переменные для анализа включали идентификационный номер в регистре, полную дату рождения, место жительства (город/село), дату установления диагноза, стадию. Чтобы избежать разночтений между действовавшими в период анализа 7 и 8 редакциями TNM, использовали разделение на 1, 2, 3, и 4 стадию. Для оценки выживаемости извлекали также сведения о дате начала ЛТ, дате и причине смерти.

Из госпитальной базы данных «Самсон» и патологоанатомической базы данных АКОД извлечены и совмещены по уникальному идентификатору дополнительные данные — вид лучевой терапии (неконформная, конформная), данные о гормонотерапии, оценка по Глисон, уровни ПСА (до ЛТ, после ЛТ), доза ЛТ, дата биохимического рецидива (БХР). Были отобраны только больные, получившие радикальную мелкофракционную ЛТ до суммарной очаговой дозы не

менее 68 Гр, подведенной при дистанционном облучении, либо ее эквивалента при проведении стереотаксической радиотерапии, в т. ч. и протонной терапии. Дополнительно, с учетом данных о стадии, исходного уровня ПСА и Глисон была сформирована переменная «Группа риска», включавшая значения «очень низкий/низкий», «промежуточный» и «высокий/очень высокий».

По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивали по 5-балльной шкале: 1 балл — наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов — наиболее низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, выделяли наиболее распространенную гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получали сумму Глисона. Классификация Глисона имеет особое прогностическое значение для оценки результатов лечения РПЖ [4].

Методы анализа выживаемости. Всего для анализа отобрано 1 118 записей о больных РПЖ 1–4 стадий, получавших ДЛТ в период с 2016 по 2022 гг. Мы оценивали выживаемость до биохимического рецидива — промежуток времени между датой начала ЛТ и датой выявления биохимического рецидива, доступной в госпитальной базе данных. Выбор даты начала ЛТ вместо даты морфологического подтверждения РПЖ был обусловлен торпидным течением заболевания у значительной части больных и частым выбором активного наблюдения вместо лечения в таких случаях. Согласно классификации Феникс (Phoenix, надир+2), биохимическим рецидивом считают повышение уровня ПСА на 2 нг/мл и более по отношению к минимальному значению, достигнутому в процессе проведения лучевой терапии (к надире) [16]. Выживаемость оценивали актуарным методом с оценкой 1- и 5-летней выживаемости и лог-ранговым методом для сравнения выживаемости в подгруппах. Для оценки степени влияния на опухолевоспецифическую выживаемость прогностических факторов использована регрессионная модель пропорциональных рисков Сох. Все значения рассчитывали с 95 % доверительным интервалом (ДИ), статистически значимыми различия считались при показателе $p < 0,05$. Анализ проведен с помощью статистического пакета Stata 15, StataCorpLLC.

Результаты

Исходные характеристики больных анализируемой популяционной когорты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные характеристики больных раком предстательной железы. Данные Архангельского областного канцер регистра 2016-2022 гг.

Table 1. Baseline characteristics of patients with PC. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry 2016-2022

Характеристика Characteristics	N	%
<i>Возраст</i> <i>Age</i>		
50-59 лет 50-59 years	76	6,8
60-69 лет 60-69 years	401	35,9
70-79 лет 70-79 years	580	51,9
80 лет и старше 80 years and older	61	5,5
<i>Место проживания</i> <i>Place of residence</i>		
Город Urban	857	76,7
Село Rural	261	23,3
<i>Стадия</i> <i>Stage</i>		
1	221	19,8
2	588	52,6
3	231	20,7
4	78	7,0
<i>Группа Глисон</i> <i>Gleason score</i>		
1 (3+3)	172	15,4
2 (3+4)	300	26,8
3 (4+3)	37	3,3
4 (4+4)	437	39,1
5 (4+5, 5+4, 5+5)	129	11,5
Неизвестно unknown	43	3,9
<i>Группы риска</i> <i>Risk group</i>		
Очень низкий/низкий Very low/low	118	10,6
Промежуточный Intermediate	281	25,1
Высокий/очень высокий High/very high	713	63,8
Неизвестна Unknown	6	0,5
<i>Вид ДЛТ</i> <i>Type of radiotherapy</i>		
3D-конформная и интенсивно-модулированная 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy	445	39,8
Неконформная Nonconformal	650	58,1
Неизвестно Unknown	23	2,1
<i>Гормонотерапия</i> <i>Hormone therapy</i>		
Проведена Conducted	851	76,1
Нет сведений о проведении No information about conducting	267	23,9

Средний возраст больных составил 68,9 лет. У большинства больных определялась локализованная стадия РПЖ, признаки распространения за пределы капсулы выявлены у 21 % больных, метастазы в регионарные лимфоузлы малого таза у 7 %. Опухоли более половины больных из анализируемой когорты имели морфологические характеристики агрессивного процесса, отнесенными в 4–5 группы Глисон, треть больных была отнесена в группу высокого риска. Подавляющее большинство больных получили дистанционную радиотерапию неконформным пучком либо трехмерную конформную/модулированную по интенсивности радиотерапию. Семь больных, облученных методами брахитерапии (n = 2), протонной терапии (n = 2) и стереотаксической терапии (n = 3) отнесены в группу конформной/ модулированной по интенсивности радиотерапии.

Общая и РПЖ-специфическая 5-летняя выживаемость в когорте составила 71,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 66,8–75,3 %) и 91,1 % (95 % ДИ 87,6–93,6 %) соответственно. К моменту анализа у 145 больных был выявлен биохимический рецидив. Пятилетняя выживаемость без биохимического прогрессирования (ВББП) составила 81,2 % (95 % ДИ 77,8–84,1 %). Распределение 5-летней ВББП в зависимости от исходных факторов прогноза представлено в табл. 2.

Вероятность биохимического рецидива была связана со стадией и определяющими ее факторами. Пятилетняя ВББП варьировала от 97,2 % при I стадии до 48,7 % при IV стадии, от 92,7 % в группе Глисон 1 до 60,9 % в группе 5, от 96,9 % в прогностической группе очень низкого/низкого риска до 74,6 % в группе высокого/очень высокого риска (p < 0,0001). Выживаемость больных, получавших конформную ЛТ и не получавших гормонотерапию в нескорректированной модели была достоверно выше, чем у тех, кто получал неконформную ЛТ и гормонотерапию. Место жительства больных и возраст не влияли на прогноз.

Результаты многофакторного регрессионного анализа выживаемости представлены в табл. 3.

В многофакторной регрессионной модели ВББП Соx после поправки на все изучаемые факторы значимое влияние на прогноз сохранили стадия (ОР при II–IV стадии 5,28, p = 0,019), группа риска (при промежуточном и высоком риске ОР 3,83, p = 0,033 и 4,67, p = 0,015) и группа Глисон (ОР 3,50 для групп 2–5, p < 0,0001) сравнительно с референтными I стадией, группой низкого/очень низкого риска и 1 группой Глисон. Риск биохимического прогрессирования у больных моложе 60 лет был существенно выше, чем у больных более старшего

Таблица 2. Показатели выживаемости больных раком предстательной железы, получавших радикальную лучевую терапию без биохимического рецидива в зависимости от факторов прогноза. Данные Архангельского областного канцер регистра 2016-2021 гг.

Table 2. Survival rates of PC patients after radical RT without biochemical recurrence according to prognostic factors. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry 2016-2021

Характеристика Characteristics	Пятилетняя ВББП % (95% ДИ) Five-year BRFS % (95% CI)	P
<i>Стадия</i> <i>Stage</i>		
1	97,2 (89,2-99,3)	< 0,0001
2	86,8 (82,8-89,9)	
3	72,8 (65,0-79,2)	
4	48,7 (32,5-63,1)	
<i>Место проживания</i> <i>Place of residence</i>		
Город Urban	78,3 (70,5-84,2)	0,369
Село Rural	82,1 (78,3-85,3)	
<i>Возраст</i> <i>Age</i>		
50-59 лет 50-59 years	67,6 (32,6-87,3)	0,41
60-69 лет 60-69 years	81,5 (74,4-86,8)	
70-79 лет 70-79 years	81,8 (77,5 (85,4)	
80 лет и старше 80 years and older	81,1 (65,0-90,3)	
<i>Группа Глисон</i> <i>Gleason score</i>		
1 (3+3)	92,7 (86,3-96,2)	<0,0001
2 (3+4)	82,9 (76,1-87,9)	
3 (4+3)	78,5 (59,9-89,2)	
4 (4+4)	78,6 (71,2-84,3)	
5 (4+5, 5+4, 5+5)	60,9 (48,9-70,9)	
<i>Группы риска</i> <i>Risk group</i>		
Очень низкий/низкий Very low/low	96,9 (90,8-99,0)	<0,0001
Промежуточный Intermediate	88,1 (82,3-92,1)	
Высокий/очень высокий High/very high	74,6 (69,5-78,9)	
<i>Вид ДЛТ</i> <i>Type of radiotherapy</i>		
3D-конформная и интенсивно-модулированная 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy	87,2 (81,1-91,5)	0,004
Неконформная Nonconformal	78,0 (73,7-81,7)	
<i>Гормонотерапия</i> <i>Hormone therapy</i>		
Проведена Conducted	78,7 (74,7-82,1)	0,005
Нет сведений о проведении No information about conducting	91,8 (86,7-95,0)	

Примечание: ВББП — выживаемость без биохимического прогрессирования
Note. BRFS — biochemical relapse-free survival.

Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного анализа выживаемости без биохимического прогрессирования больных раком предстательной железы (регрессия Cox). Данные Архангельского областного канцер регистра, 2016-2022 гг.
Table 3. Results of single-factor and multivariate analysis of BRFS of PC patients (Cox regression). Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2016-2022

Фактор Factor	Отношение рисков, ОР (95 % ДИ) Hazard ratio, HR (95 % CI)	
	Однофакторный Univariate	Многофакторный Multivariate
<i>Возраст</i> <i>Age</i>		
50-59 лет 50-59 years	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
60-69 лет 60-69 years	0,58 (0,30-1,14)	0,65 (0,33-1,28)
70-79 лет 70-79 years	0,61 (0,32-1,15)	0,65 (0,34-1,25)
80 лет и старше 80 years and older	0,71 (0,29-1,73)	0,59 (0,24-1,47)
<i>Место проживания</i> <i>Place of residence</i>		
Город Urban	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
Село Rural	1,19 (0,82-1,71)	1,04 (0,72-1,52)
<i>Группа Глисон</i> <i>Gleason score</i>		
1 (3+3)	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
2 (3+4)	2,53 (1,25-5,10)	1,86 (0,89-3,88)
3 (4+3)	3,64 (1,44-9,23)	2,46 (0,95-6,42)
4 (4+4)	3,01 (1,53-5,96)	1,91 (0,92-3,96)
5 (4+5, 5+4, 5+5)	7,33 (3,64-14,74)	3,51 (1,57-7,82)
<i>Стадия</i> <i>Stage</i>		
1	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
2	3,42 (0,84-13,99)	2,71 (0,35-21,28)
3	7,34 (1,80-30,32)	4,05 (0,50-32,76)
4	16,55 (3,92-69,77)	10,58 (1,29-86-79)
<i>Группы риска</i> <i>Risk group</i>		
Очень низкий/низкий Very low/low	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
Промежуточный Intermediate	4,22 (1,28-13,96)	3,83 (1,11-13,21)
Высокий/очень высокий High/very high	8,77 (2,78-27,61)	4,67 (1,35-16,23)
<i>Вид ДЛТ</i> <i>Type of radiotherapy</i>		
Неконформная Nonconformal	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
3D-конформная и интенсивно-модулированная 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy	0,56 (0,38-0,83)	0,55 (0,37-0,83)
<i>Гормонотерапия</i> <i>Hormone therapy</i>		
Проведена Conducted	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
Нет сведений о проведении No information about the conduct	2,04 (1,23-3,39)	1,12 (0,66-1,91)

возраста как в однофакторной (на 41–72 %), так и многофакторной (на 54–69 %) моделях, но эти различия не достигли статистической значимости в связи с недостаточным числом больных в референтной группе. Поправка на другие факторы оставила статистически значимым более низкий риск (на 45 %) биохимического прогрессирования у больных, получавших конформную радиотерапию.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые в России на основе совмещения баз данных популяционного регистра рака и госпитально-патологоанатомических баз данных проведен углубленный эпидемиологический анализ факторов прогноза выживаемости при РПЖ. На российской популяции подтверждено, что, наряду со стадией, группа Глисон оказывает независимое влияние на прогноз ВББП: риск прогрессирования у больных с 2–5 группами Глисон выше в 1,8–3,5 раза, по сравнению с Глисон 3 + 3. Несмотря на то, что у больных в возрасте старше 60 лет риск биохимического прогрессирования был на 35 % ниже сравнительно с более молодыми больными, это различие не достигло статистической значимости. Также впервые на популяционном уровне в России было показано, что конформная ЛТ улучшает 5-летнюю выживаемость без признаков биохимического рецидива на 9 %, со снижением риска биохимического прогрессирования на 45 % ($p = 0,005$).

Наши результаты согласуются с данными других исследований. Так, в популяционном исследовании M. Bandini, по данным американской базы данных SEER, показано, что проведение специфического лечения, в т. ч. ЛТ, обеспечивает более высокую выживаемость у пожилых больных с локализованным РПЖ группы Глисон 2–5, по сравнению с тактикой без использования локального лечения [6]. В популяционном исследовании Nervas et al. и соавт., по данным многоцентровой испанской базы данных RECAP, были проанализированы долговременные исходы 1 754 больных РПЖ промежуточного риска после дистанционной ЛТ в сочетании или без андроген-депривационной терапией (АДТ). Пациенты с неблагоприятными характеристиками риска имели значительно более низкие показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости. Доза лучевой терапии ≥ 74 Гр была значимым предиктором исхода лечения. В отличие от нашего анализа, гормональная терапия была также связана с улучшением прогноза [17].

В популяционном исследовании F. Abdollah, включавшем 68 797 больных локализованным

РПЖ, установлено, что ЛТ улучшает РПЖ-специфическую, по сравнению с наблюдением у больных высокого риска, и не влияет на выживаемость у больных низкого и умеренного риска [5]. В исследовании М.А. Шабанова, включавшем 53 больных РПЖ, установлено, что безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РПЖ, получавших конформную ЛТ, 4 и 5 групп Глисон достоверно ниже, чем 1–3 групп (44,4 % и 100 % соответственно) [13]. В исследовании Р.Д. Андреевой, включавшем 2 535 больных локализованным РПЖ, показано, что опухоли с меньшим индексом Глисона выступают независимым фактором в пользу лучшей выживаемости, а с увеличением исследуемого показателя прогноз заболевания ухудшается [19].

В нашем исследовании отбор больных для анализа был ограничен минимальной дозой 68 Гр, либо ее эквивалента. Однако среди больных, получавших модулированную по интенсивности/конформную терапию доля облученных в суммарной дозе 74 Гр и более была выше — 14 % против 9 %, сравнительно с получившими неконформное облучение. В популяционном исследовании J. Oh и соавт., включавшем 568 больных РПЖ промежуточного и высокого риска, получавших ДЛТ и брахитерапию низкой мощности дозы, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости были выше, а риск метастазирования ниже, чем у больных, которым брахитерапия была не показана в связи с высоким риском осложнений [18]. Это подтверждает важность подведения высокой локальной дозы к первичной опухоли для обеспечения высокого уровня биохимического контроля, что возможно только при использовании конформных методик облучения. С другой стороны, в исследовании NRG Oncology RTOG 0126 [20] повышение локальной дозы с 70,2 до 79,2 Гр, несмотря на улучшение биохимического контроля и снижение частоты отдаленных метастазов у больных локализованным РПЖ, при медиане наблюдения 8,4 года не привело к улучшению общей выживаемости.

Преимуществами нашего исследования являются большая мощность и репрезентативность выборки больных РПЖ, а также использование в анализе выживаемости клинических данных, извлеченных из госпитальной и патологоанатомической баз данных, недоступных в популяционном раковом регистре. Однако и в госпитальной базе данных некоторые клинические данные также недоступны. Так, в совмещенной базе данных нашего исследования мало сведений о сопутствующих заболеваниях, детальных данных о гормонотерапии, видах хирургического лечения, а также осложнениях лечения, что характерно для ретроспективных анализов.

Учитывая то, что конформная лучевая терапия главным образом дает преимущество в распределении дозы, что приводит к уменьшению лучевой нагрузки на здоровые ткани, окружающие мишень, необходимы дальнейшие анализы для объяснения столь существенного улучшения показателей биохимического контроля опухоли, полученного в нашем исследовании при этом подходе. Мы планируем привлечение данных о сопутствующей патологии (медицинские заключения неонкологических клиник) больных нашей когорты из регионального Медицинского информационно-аналитического центра для изучения влияния этого фактора на прогноз.

Заключение

В эпидемиологическом исследовании высокого разрешения установлено, что современная трехмерная конформная радиотерапия при локализованном РПЖ дает преимущество в выживаемости без биохимического прогрессирования сравнительно с неконформным облучением. Требуются дальнейшие исследования для объяснения возможных причин. Другими независимыми факторами прогноза ВББП являются стадия, группа Глисон, возраст.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

На проведение исследования получено одобрение комитета по этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания локального этического комитета № 05/06-18).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the ethics committee of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (extract from the minutes of the meeting of the local ethics committee No. 05/06-18).

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Крупина М.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста рукописи; Мотков А.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста рукописи;

Вальков М.Ю. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Трофимова Т.Н. — окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Krupina M.V. — developed the research design, obtained data for analysis, analyzed the data obtained, reviewed publications on the topic, and wrote the text of the manuscript;

Motkov A.Y. — obtained data for analysis, analyzed the data obtained, reviewed publications on the topic, and wrote the text of the manuscript;

Valkov M.Y. — contributed to the development of the research design, obtained data for analysis, analyzed the data obtained, wrote the text of the manuscript, and provided final approval of the version to be published;

Trofimova T.N. — provided final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global cancer observatory. WHO IARC.-URL: <https://gco.iarc.fr/> (18.02.2024).
2. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(12): a030361.-DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году. Заболеваемость и смертность. М.: 2022: 252. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021. Morbidity and mortality. M.: 2022: 252. (In Rus)].
4. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Российское общество урологов. Ассоциация онкологов России. Российское общество онкоурологов. Российское общество клинической онкологии. 2021. [Clinical recommendations. Prostate cancer. The Russian Society of Urologists. Association of Oncologists of Russia. The Russian Society of Oncurologists. Russian Society of Clinical Oncology. 2021. (In Rus)].
5. Abdollah F., Sun M., Schmitges J. Competing-risks mortality after radiotherapy vs. observation for localized prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(1): 95-103.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.034>.
6. Bandini M., Pompe R.S., Marchioni M. Radical prostatectomy or radiotherapy reduce prostate cancer mortality in elderly patients: a population-based propensity score adjusted analysis. *World J Urol.* 2018; 36(1): 7-13.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2102-9>.
7. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии: анализ пятилетних результатов. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(4): 404-412.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412>. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. Brachytherapy of prostate cancer as a source of high dose rate in monotherapy mode: an analysis of five-year results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(4): 404-412.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412>. (In Rus)].

8. Киприянов Е.А., Карнаух П.А., Вазенин И.А. Эффективность применения лучевых методов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы в условиях одного стационара. *Онкоурология*. 2017; 13(2): 74-78.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-74-78>. [Kipriyanov E.A., Karnauh P.A., Vazhenin I.A. The effectiveness of radiotherapy in patients with localized prostate cancer in a single hospital setting. *Oncourology*. 2017; 13(2): 74-78.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-74-78>. (In Rus)].
9. Wang Y., Gieschen H., Greenberger M. Survival after robotic-assisted prostatectomy for localized prostate cancer: an epidemiologic study. *Ann Surg*. 2021; 274(6): e507-e514.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003637>.
10. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 17; 391(10125): 1023-1075.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
11. Жаринов Г.М., Зимин А.А., Самойлова К.А. Выживаемость больных раком предстательной железы после дистанционной лучевой терапии и низкоинтенсивной фототерапии ближним инфракрасным светом. *Вопросы онкологии*. 2011; 57(4): 457-461. [Zharinov G.M., Zimin A.A., Samoilova K.A. Survival of patients with prostate cancer after remote radiation therapy and low-intensity phototherapy with near infrared light. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2011; 57(4): 457-461. (In Rus)].
12. Wallis C.J.D., Saskin R., Choo R. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *EurUrol*. 2016; 70(1): 21-30.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.010>.
13. Шабанов М.А., Потапова А.В., Гладилина И.А. Морфологические факторы риска прогрессирования у больных раком предстательной железы после лучевой терапии. *Урология*. 2020; 1: 68-75.-DOI: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.68-74>. [Shabanov M.A., Potapova A.V., Gladilina I.A. Morphological risk factors for progression in patients with prostate cancer after radiation therapy. *Urology*. 2020; 1: 68-75.-DOI: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.68-74>. (In Rus)].
14. Pearlstein K.A., Basak R., Chen R.C. Comparative effectiveness of prostate cancer treatment options: limitations of retrospective analysis of cancer registry data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103(5): 1053-1057.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.08.001>.
15. Fowler M., Davies L., Oberst S. European Groundshot-addressing Europe's cancer research challenges: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2023; 24(1): 11-56.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00540-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00540-X).
16. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H.Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(4): 965-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.
17. Hervás A., Pastor J., González C. Outcomes and prognostic factors in intermediate-risk prostate cancer: multi-institutional analysis of the Spanish RECAP database. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(7): 900-909.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02000-y>.
18. Oh J., Morris W.J., Spadinger I. After ASCENDE-RT: Biochemical and survival outcomes following combined external beam radiotherapy and low-dose-rate brachytherapy for high-risk and unfavourable intermediate-risk prostate cancer, a population-based analysis. *Brachytherapy*. 2022; 21(5): 605-616.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2022.05.002>.
19. Андреева Р.Д., Низамова Р.С., Корабельников А.С. Влияние индекса Глисона на выживаемость больных локализованным раком предстательной железы в Самарской области. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022; 12(2): 90-97.-DOI: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.2>. [Andreeva R.T., Nizamova R.S., Korabelnikov A.S. The effect of the Gleason index on the survival of patients with localized prostate cancer in the Samara region. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2022; 12(2): 90-97.-DOI: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.2>. (In Rus)].
20. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncology*. 2018; 4(6): e180039.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0039>.

Поступила в редакцию / Received / 27.02.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Валериевна Крупина / Marina V. Krupina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7186-3722>.

Андрей Юрьевич Мотков / Andrei Yu. Motkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8215-6599>.

Татьяна Николаевна Трофимова / Tatiana N. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>.

