

УДК 616-006.66

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПЕРЕРЫВОВ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Н. БАТЯН¹⁾, П. Д. ДЕМЕШКО²⁾, Е. В. ГОНЧАРОВА²⁾, Т. А. ДОМАШНИКОВА³⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
223040, поселок Лесной, Минский р-н, Беларусь

³⁾Брестский областной онкологический диспансер,
ул. Медицинская, 6, 224027, Брест, Беларусь

В исследовании проведен анализ влияния перерывов в лучевой терапии на раково-специфическую выживаемость пациентов с аденокарциномой предстательной железы при учете таких факторов, как возраст, сумма Глисона и уровень простатического специфического антигена. В ретроспективное изучение включены данные 360 пациентов, прошедших курс радикальной лучевой терапии в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова и Брестском областном онкологическом диспансере с 2008 по 2016 г. Для стратификации пациентов использовалась классификация риска рецидива: первая группа включала пациентов с низким и промежуточным риском, вторая – пациентов с высоким и крайне высоким риском. Медиана наблюдения составила 60 месяцев. Статистический анализ проведен методами регрессии Кокса и Каплана – Мейера.

Образец цитирования:

Батян АН, Демешко ПД, Гончарова ЕВ, Домашникова ТА. Ретроспективный анализ влияния перерывов в лучевой терапии на долгосрочные результаты лечения аденокарциномы предстательной железы. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2025;1:48–55.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2025-1-48-55>

For citation:

Batyan AN, Demeshko PD, Hancharova EV, Damashnikova TA. Retrospective analysis of the impact of interruptions in radiation therapy on long-term treatment outcomes for prostate adenocarcinoma. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2025;1:48–55. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2025-1-48-55>

Авторы:

Анатолий Николаевич Батян – доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой экологической медицины и радиобиологии.

Павел Дмитриевич Демешко – доктор медицинских наук, профессор; главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии.

Екатерина Викторовна Гончарова – младший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии.

Татьяна Александровна Домашникова – врач-радиационный онколог.

Authors:

Anatoly N. Batyan, doctor of science (medicine), full professor; head of the department of environmental medicine and radiobiology.

Pavel D. Demeshko, doctor of science (medicine), full professor; chief researcher at the laboratory of radiation therapy.

pdemeshko@me.com

Katsiaryna V. Hancharova, junior research at the laboratory of radiation therapy.

katsiaryna.hancharova@gmail.com

Tatsiana A. Damashnikova, radiation oncologist.
domashnikova.t@mail.ru

Установлено, что длительность перерывов в лучевой терапии и сумма Глисона являются значимыми прогностическими факторами ($p < 0,05$). У пациентов с низким и промежуточным риском различия в выживаемости при перерывах менее 3 недель и более 3 недель не были статистически значимыми (89,2 % против 92,5 %, $p_{\logrank} = 0,612$). В группах высокого и крайне высокого риска более длительные перерывы (≥ 3 недель) ассоциировались со снижением раково-специфической выживаемости (96,1 % против 89,1 %, $p_{\logrank} = 0,026$). Полученные результаты подчеркивают важность строгого контроля сроков проведения лучевой терапии, особенно у пациентов с высокой степенью риска рецидива заболевания. Индивидуализированный подход к лечению, использование таких современных методов ЛТ, как IMRT и VMAT, а также компенсация перерывов в лучевой терапии могут способствовать улучшению долгосрочных клинических исходов.

Ключевые слова: лучевая терапия; аденокарцинома предстательной железы; перерывы в лечении; раково-специфическая выживаемость.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE IMPACT OF INTERRUPTIONS IN RADIATION THERAPY ON LONG-TERM TREATMENT OUTCOMES FOR PROSTATE ADENOCARCINOMA

A. N. BATYAN^a, P. D. DEMESHKO^b, E. V. HANCHAROVA^b, T. A. DAMASHNIKAVA^c

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^bN. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,
Village Lesnoy 23040, Minsk District, Belarus

^cBrest Regional Oncological Dispensary,
6 Mediczinskaja Street, Brest 224027, Belarus
Corresponding author: A. N. Batty (bat@iseu.by)

The aim of this study was to analyze the impact of interruptions in radiation therapy on cancer-specific survival in patients with prostate adenocarcinoma, taking into account factors such as age, Gleason score, and prostate-specific antigen level. The retrospective study included data from 360 patients who underwent radical radiation therapy at the N. N. Alexandrov National Cancer Center and the Brest Regional Oncology Dispensary between 2008 and 2016. Patients were stratified according to recurrence risk classification: the first group included patients with low and intermediate risk, while the second group consisted of those with high and very high risk. The median follow-up period was 60 months. Statistical analysis was performed using Cox regression and the Kaplan-Meier method. It was found that the duration of treatment interruptions and the Gleason score were significant prognostic factors ($p < 0.05$). Among patients with low and intermediate recurrence risk, differences in survival between those with treatment interruptions of less than or more than three weeks were not statistically significant (89,2 % versus 92,5 %, $p_{\logrank} = 0,612$). In the high and very high-risk groups, longer interruptions (≥ 3 weeks) were associated with decreased cancer-specific survival (96,1 % versus 89,1 %, $p_{\logrank} = 0,026$). The obtained results emphasize the importance of strict adherence to radiation therapy schedules, especially for patients at high risk of disease recurrence. An individualized treatment approach, the use of modern radiation therapy techniques such as IMRT and VMAT, as well as compensation for treatment interruptions, may contribute to improved long-term clinical outcomes.

Keywords: radiation therapy; prostate adenocarcinoma; treatment interruptions; cancer-specific survival.

Введение

Изучая влияние общей продолжительности лучевой терапии (ЛТ) на локальный контроль опухолей в случаях заболеваний, характеризующихся таким медленным пролиферативным процессом, как аденокарцинома предстательной железы, исследователи часто сталкиваются с ограниченным объемом научных данных, нередко отмечаемых противоречиями.

В идеале суммарная общая доза излучения должна быть подведена к опухоли в рамках строго определенных временных интервалов. Однако в рутинной клинической практике перерывы в ЛТ не являются редкостью, что может привести к увеличению общей продолжительности курса лучевого лечения.

Литературные данные содержат различные оценки скорости пролиферации клеток рака предстательной железы (РПЖ). Некоторые исследования показывают, что репопуляция РПЖ аналогична таковой при плоскоклеточном раке головы и шеи, что ставит под сомнение представления о менее срочном лечении рака простаты.

Биологическое поведение медленно растущих опухолей может варьировать в зависимости от длительности перерывов в ЛТ. Например, исследование [1] показало, что увеличение общей продолжительности ЛТ на пять дней не оказывает влияния на результат лечения (локальный контроль и выживаемость)

у пациентов с РПЖ. В то же время удлинение курса лечения до 9 недель ведет к снижению выживаемости по сравнению с более короткими перерывами [2]. Некоторые ученые утверждают, что увеличение продолжительности лечения на две недели не имеет существенного воздействия на долгосрочные результаты ЛТ [3; 4], но даже в случае продления общего времени лечения более чем на пять дней, рассматриваются специальные методы компенсации таких перерывов [1].

Цель данного исследования заключалась в анализе раково-специфической выживаемости при РПЖ у пациентов, завершивших курс радикальной ЛТ. В ходе анализа учитывались продолжительность перерывов в фракционированной ЛТ и влияние таких различных независимых факторов, как возраст, сумма Глисона и уровень ПСА.

В нашем исследовании использовался метод фракционированной 3D-CRT, который был принят в клинической практике и согласован с протоколами ЛТ. Стоит отметить, что фракционированные курсы лечения иногда применяются для снижения тяжести побочных эффектов у пациентов, особенно пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями. Причины перерывов в ЛТ могут быть различными: они могут быть частью заранее спланированной лечебной стратегии или возникать по совершенно иным причинам. Эти перерывы могут зависеть от соблюдения пациентом медицинских рекомендаций или быть вызваны непредсказуемыми обстоятельствами, на которые ни пациент, ни врач не могут повлиять (например, сложная эпидемиологическая обстановка, поломки оборудования и т. д.). Следует отметить, что некоторые клиники до сих пор используют традиционные протоколы лечения. Это может быть связано с отсутствием современных линейных ускорителей и невозможностью применения методов IMRT и VMAT, которые позволяют значительно снизить дозу излучения для органов риска и подвести более высокие дозы излучения к опухоли в режиме гипофракционирования.

Материалы и методы исследования

Нами был проведен ретроспективный анализ пациентов, прошедших курс ЛТ в рамках радикальной программы при гистологически подтвержденной аденокарциноме предстательной железы. В исследовании использованы данные пациентов, завершивших ЛТ в период с 2012 по 2016 г. в Брестском областном онкологическом диспансере и с 2008 по 2012 г. в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Схемы лечения были восстановлены на основе данных из базы данных планирующей системы Eclipse и сопоставлены с фактическим выполнением на аппаратах ЛТ. Этот процесс позволил получить информацию о фактических датах начала и окончания лечения на радиотерапевтических устройствах, а также о продолжительности перерывов между этапами фракционированной ЛТ. Кроме того, были учтены возраст пациента, стадия заболевания, сумма Глисона и уровень ПСА.

Всего 360 пациентов соответствовали критериям отбора: они прошли только ЛТ с обычным фракционированием (2 Гр на опухолевую мишень за сеанс, пять сеансов облучения в неделю). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Методология дистанционной лучевой терапии. ЛТ проводилась с использованием современных высокоэнергетических линейных ускорителей: *Synergy* производства компании *Elekta* и *Clinac iX* производства компании *Varian*, а также радиотерапевтического кобальтового облучателя типа *Terabalt* модели *ACS*. Для создания дозиметрических планов лечения использовалась технология планирования 3D-CRT, с соблюдением критериев изодозного покрытия опухоли и минимизации возможных нагрузок на органы, находящиеся в зоне риска, согласно рекомендациям QUANTEC [5].

Контурирование объемов облучения и назначение дозы радиации. Определенный объем опухоли (GTV), включая как первичную опухоль, так и лимфатические узлы, пораженные опухолью, а также другие анатомические структуры, основывался на МРТ/КТ- и/или ПЭТ/КТ-изображениях. Все пациенты проходили компьютерную томографию (КТ) для планирования лечения, выполненную на многослойном КТ-сканере с толщиной среза 3–5 мм. Контуров объемов облучения и критических органов выполнялись на каждом КТ-снимке.

Клинический объем опухоли (CTV) включал GTV плюс дополнительный объем тканей (зоны высокого риска субклинического распространения опухоли) на 0,5–1,0 см во всех направлениях, а также уровни непораженных лимфатических узлов, находящихся в зоне риска субклинического распространения опухоли. Планируемый объем облучения (PTV) включал CTV плюс 0,8–1,0 см во всех направлениях. Назначенная доза для планируемого объема облучения в обычной схеме радиотерапии составляла 68–74 Гр с использованием фракционированного курса: после подведения запланированной дозы 40–50 Гр делался перерыв в лучевом лечении на 2–4 недели, после чего ЛТ продолжалась с дополнительной дозой 30–20 Гр соответственно. Лимфатические узлы малого таза лечились выборочно у пациентов с N1 и N0, имеющих высокий риск субклинического распространения опухоли (по формуле Роача для прогнозирования вовлеченности лимфатических узлов). Доза для лимфатических узлов малого таза обычно составляла 45–50 Гр. Андрогенная депривационная терапия (АДТ) была назначена 83,9 % пациентам с неблагоприятным высоким или очень высоким риском рецидива РПЖ.

Таблица 1

Характеристики 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)
Андрогенная депривационная терапия	
Группа без АДТ, абс. (%)	58 (16,1)
Группа с АДТ, абс. (%)	302 (83,9)

Стратификация по группам риска рецидива заболевания. На основе данных об уровне ПСА, суммы Глисона в биопсии и клинической стадии распространения заболевания, согласно действующему протоколу лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и классификацией NCCN [6; 7], пациенты были разделены на две группы. В первую группу включены пациенты с низким и промежуточным риском рецидива заболевания, определяемым по следующим критериям: ПСА < 10 нг/мл и сумма Глисона ≤ 6 (сT1–сT2a) или ПСА 10–20 нг/мл, сумма Глисона = 7 (сT2b). Во вторую группу вошли пациенты с высоким и крайне высоким риском рецидива, характеризующиеся ПСА > 20 нг/мл или суммой Глисона > 7 (сT2c), а также любыми показателями ПСА и суммы Глисона при сT3–T4 или N1. Разделение пациентов по этим группам позволило провести сравнительный анализ влияния перерывов в ЛТ на раково-специфическую выживаемость с учетом прогностических факторов.

Статистический анализ. Исходные данные включали как количественные, так и качественные характеристики. Статистическая обработка полученных данных включала анализ регрессии Кокса, проведенный с целью определения того, связаны ли переменные с выживаемостью исследуемых и для оценки влияния независимых переменных на вероятность наступления события. Для оценки результатов по времени был проведен анализ данных с использованием метода Каплана – Мейера. В качестве конечной точки для отслеживания было выбрано наступление смерти от основного заболевания с акцентом на раково-специфическую выживаемость. Таким образом, событие произошло у 27 пациентов, что составило 7,5 % от общего числа пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Однофакторный анализ показал, что длительность перерывов в ЛТ и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости (уровень значимости, $p < 0,05$) (табл. 2). Тот же тренд наблюдался для уровней ПСА и возраста пациентов (< 70 лет против ≥ 70 лет). Статистически значимых различий между клиническими стадиями не было обнаружено.

Таблица 2

Прогностические факторы однофакторной модели регрессии Кокса ($n = 360$)

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
АДТ Группа с АДТ против без АДТ	1,129 (0,390–3,267)	0,823

Многофакторный анализ включил те показатели, которые оказали наибольшее влияние на выживаемость: длительность перерывов в ЛТ и сумму Глисона (табл. 3).

Таблица 3

Многофакторный анализ на основе модели регрессии Кокса ($n = 360$)

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

Многофакторный анализ свидетельствует, что сумма Глисона имеет наибольшее влияние на раково-специфическую выживаемость (уровень значимости, $p < 0,05$). Хотя длительность перерывов в ЛТ не показала статистически значимого влияния на выживаемость пациентов в многофакторном анализе, было проведено дополнительное исследование для оценки влияния этого параметра в условиях, когда сумма Глисона, уровень ПСА и стадия заболевания оказывают равное влияние на долгосрочные результаты лечения – при стратификации пациентов по группам риска.

Мы провели анализ Каплана – Мейера отдельно для двух групп пациентов. Первая группа включала пациентов с низким и промежуточным риском рецидива заболевания (см. табл. 1), а во вторую группу входили пациенты с высоким и крайне высоким риском. В группах с низким и промежуточным риском было зафиксировано 7 событий. В группах с высоким и крайне высоким риском произошло 20 событий.

Результаты анализа показывают, что перерывы в ЛТ РПЖ не оказывают статистически значимого влияния на выживаемость пациентов в группах с низким и промежуточным риском ($\rho_{logrank} = 0,612$) (табл. 4, рис. 1). Однако в случае ЛТ РПЖ в группах с высоким и крайне высоким риском перерывы в лучевом лечении оказывают влияние на выживаемость пациентов ($\rho_{logrank} = 0,026$) (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4

Среднее время выживаемости и процент накопленной выживаемости
в зависимости от продолжительности перерывов 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, % $\pm$ SE	Уровень знач. ($p_{\logrank}$)
Низкий и промежуточный риск рецидива	Перерыв < 3 недель	37	не достигнута	88,20 $\pm$ 5,6	0,612
	Перерыв $\geq$ 3 недель	40	не достигнута	89,70 $\pm$ 5,7	
Высокий и крайне высокий риск рецидива	Перерыв < 3 недель	154	не достигнута	95,90 $\pm$ 1,6	0,026
	Перерыв $\geq$ 3 недель	129	не достигнута	87,70 $\pm$ 3,3	

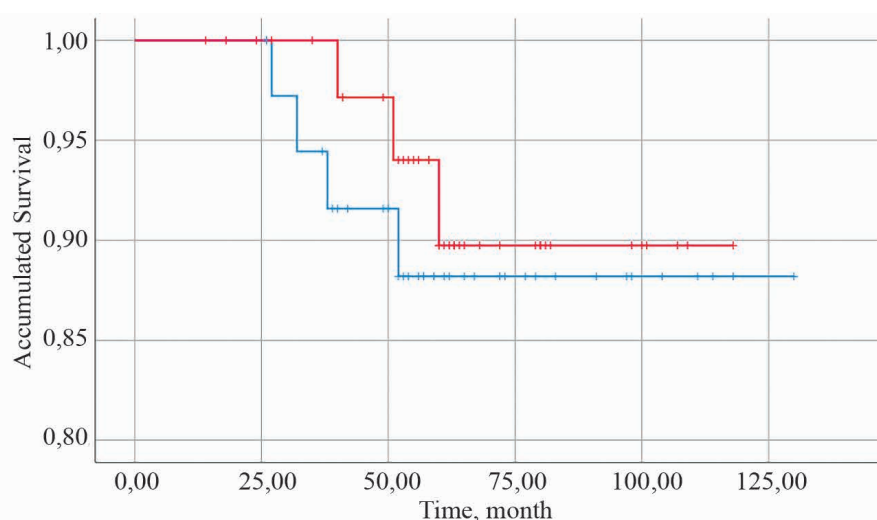


Рис. 1. Раково-специфическая выживаемость для I группы пациентов в зависимости от перерывов в лучевом лечении, $p_{\logrank} = 0,612$. Синяя линия соответствует перерывам < 3 нед., красная линия – $\geq$ 3 нед.

Fig. 1. Cancer-specific survival for group I patients depending on interruptions in radiation treatment, $p_{\logrank} = 0,612$. The blue line corresponds to breaks of less than 3 weeks, the red line to more

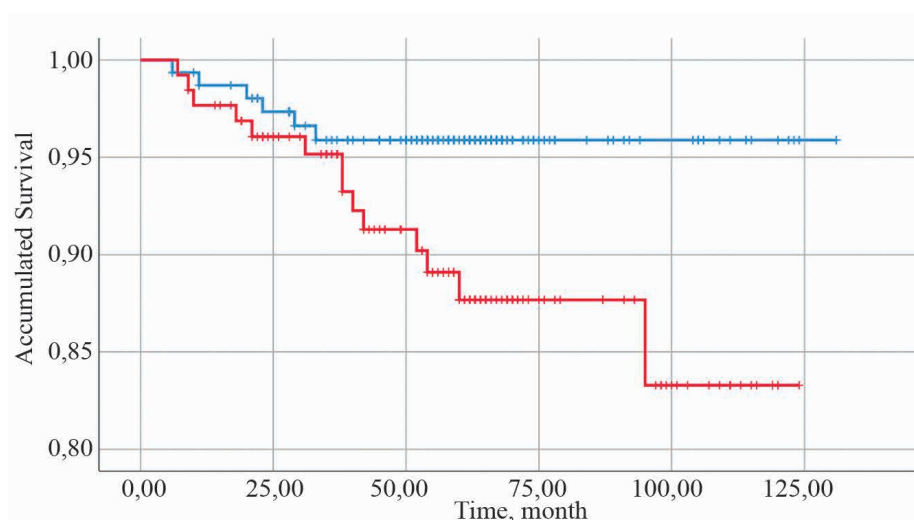


Рис. 2. Раково-специфическая выживаемость для II группы пациентов в зависимости от перерывов в лучевом лечении, $p_{\logrank} = 0,026$. Синяя линия соответствует перерывам < 3 нед., красная линия – $\geq$ 3 нед.

Fig. 2. Cancer-specific survival for group II patients depending on interruptions in radiation treatment, $p_{\logrank} = 0,026$. The blue line corresponds to breaks of less than 3 weeks, the red line to more

Однофакторный анализ выявил прогностическое значение длительности перерывов в ЛТ и суммы Глисона для раково-специфической выживаемости ($p < 0,05$). Подобные закономерности наблюдались также для уровней ПСА и возраста пациентов (< 70 лет против ≥ 70 лет), при этом статистически значимых различий по клиническим стадиям не было обнаружено.

В многофакторном анализе сумма Глисона показала наиболее выраженную связь с раково-специфической выживаемостью ($p < 0,05$). Хотя длительность перерывов в ЛТ не оказала статистически значимого влияния на выживаемость пациентов в многофакторном анализе, было проведено дополнительное исследование при условии, когда сумма Глисона, уровень ПСА и стадия заболевания оказывают равное влияние на долгосрочные результаты лечения при стратификации пациентов по группам риска рецидива заболевания. Было выявлено, что перерывы в ЛТ РПЖ не оказывали значительного влияния на выживаемость пациентов в группах с низким и промежуточным риском ($\rho_{\logrank} = 0,612$). Однако для ЛТ РПЖ в группах с высоким и крайне высоким риском перерывы в ЛТ оказали влияние на выживаемость пациентов ($\rho_{\logrank} = 0,026$).

Исходя из результатов анализа, можно сделать вывод, что исследования влияния перерывов в ЛТ на долгосрочные результаты лечения целесообразно проводить при стратификации пациентов на группы риска рецидива заболевания. Для групп с низким и промежуточным риском биология процессов, происходящих в опухоли, отличается от таковой в группах с высоким и крайне высоким риском, что объясняет широкий диапазон значений коэффициента пролиферации рака предстательной железы от 0,24 до 0,52 Гр/день [8–10].

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что при планировании ЛТ для пациентов с высоким и крайне высоким риском особое внимание следует уделить не только соблюдению дозово-временных параметров, но и минимизации воздействия возможных перерывов в ходе ЛТ. В случае необходимости перерыва в ЛТ рекомендуется тщательно оценить снижение эффективности доставленной дозы радиации опухоли с использованием инструментов для такой оценки, например веб-приложения «Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и врачей радиационных онкологов» [11–13]. Методика разработана авторами и зарегистрирована как объект авторского права (Свидетельство о регистрации объекта авторского права № 1487-КП от 25.03.2022 г.)¹. Это подчеркивает важность индивидуализированного подхода к лечению, основанного на уникальных характеристиках каждого пациента и особенностях их опухоли.

Заключение

В однофакторном анализе переменных было установлено, что длительность перерывов в ЛТ и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости при раке простаты ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась для уровней ПСА и возраста пациентов (менее 70 лет против более 70 лет). Статистически значимых различий по клиническим стадиям не было выявлено.

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

Накопленная раково-специфическая выживаемость у группы с низким и промежуточным риском с длительностью перерывов в ЛТ < 3 недели по сравнению с группой пациентов, завершивших лечение с перерывом более 3 недель, не показала статистически значимой разницы (89,2 % против 92,5 %, $\rho_{\logrank} = 0,612$).

Накопленная раково-специфическая выживаемость у группы с высоким и крайне высоким риском с длительностью перерывов в ЛТ < 3 недели по сравнению с группой пациентов, завершивших лечение с перерывом более 3 недель, имеет статистически значимую разницу (96,1 % против 89,1 %, $\rho_{\logrank} = 0,026$).

Таким образом, влияние перерывов в ходе ЛТ и понимание воздействия контролируемых факторов важно учитывать при выборе оптимальных стратегий лечения.

Библиографические ссылки

1. The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, 4th edition. London: The Royal College of Radiologists; 2019. 39 p.
2. Perez CA, Michalski J, Mansur D, et al. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer*. 2004;10(6):349–356.
3. Haustermans K, Hofland I, Poppel HV, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997;37(5):1067–1070.
4. Lai PP, Pilepich MV, Krall JM, 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1991;21(4):925–933.

¹Свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права № 1487-КП. Линейно-квадратичная модель для медицинских физиков и радиационных онкологов / А. Н. Оргиш, А. Н. Батын, П. Д. Демешко [и др.]: заявлено 26.02.2022; зарегистрировано 25.03.2022. Контрольная сумма файлов: 7F3A4537220CB96c4968CC50EBD493A5.

5. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010;76(3):S1–S120.
6. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол. Минск : Профессиональные издания; 2019. 616 с.
7. Демешко ПД, Красный СА, Леусик ЕА. Лучевая диагностика и лучевая терапия рака предстательной железы. Минск: Бизнесофсет; 2016. 160 с.
8. Thames HD, Kuban D, Levy LB, et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: An analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96:6–12.
9. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012;82(1):e17–24.
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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;85(5):e231–237.
11. Batyan A, Dziameshka P, Hancharova K, Lemiasheuski V, Orgish A. Linear Quadratic Model in the Clinical Practice via the Web-Application [Internet, cited 2025 January 24]. Radiation Therapy. IntechOpen. 2023. 146 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.10962112>.
12. Батын АН, Гончарова ЕВ, Гайда АВ, и др. Веб-приложение исследования эффективности доз излучения при изменении графика лучевого лечения. *Здравоохранение*. 2024;2(923):45–52.
13. Batyan AN, Hancharova KV, Dziameshka PD. Utilizing the linear-quadratic model for optimizing radiation therapy in clinical practice through a web application. In: Actual environmental problems. Proceedings of the XVI International Scientific Conference of young scientists, graduates, master and PhD students, 2024 December 5–6. Minsk: [publisher unknown]; 2023. p. 82–83.

References

1. The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, 4th edition. London: The Royal College of Radiologists; 2019. 39 p.
2. Perez CA, Michalski J, Mansur D, et al. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer*. 2004;10(6):349–356.
3. Haustermans K, Hofland I, Poppel HV, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997;37(5):1067–1070.
4. Lai PP, Pilepich MV, Krall JM, 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010;76(3):S1–S120.
6. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол [Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol]. Минск: Professional publications; 2019. 616 p. Russian.
7. Dziameshka PD, Krasny SA, Leusik EA. Лучевая диагностика и лучевая терапия рака предстательной железы [Radiation diagnosis and radiotherapy of prostate cancer]. Минск: Бизнесофсет; 2016. 160 p. Russian.
8. Thames HD, Kuban D, Levy LB, et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: An analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96:6–12.
9. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012;82(1):e17–24.
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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;85(5):e231–237.
11. Batyan A, Dziameshka P, Hancharova K, Lemiasheuski V, Orgish A. Linear Quadratic Model in the Clinical Practice via the Web-Application [Internet, cited 2025 January 24]. Radiation Therapy. IntechOpen. 2023. 146 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.10962112>.
12. Batyan AN, Hancharova KV, Haida AV, et al. Веб-приложение исследования эффективности доз излучения при изменении графика лучевого лечения [Web Application for Studying the Effectiveness of Radiation Doses with modified Radiotherapy Schedules]. *Healthcare (Minsk)*. 2024;2(923):45–52.
13. Batyan AN, Hancharova KV, Dziameshka PD. Utilizing the linear-quadratic model for optimizing radiation therapy in clinical practice through a web application. In: Actual environmental problems. Proceedings of the XVI International Scientific Conference of young scientists, graduates, master and PhD students, 2024 December 5–6. Minsk: [publisher unknown]; 2023. p. 82–83.

Статья поступила в редакцию 28.01.2025.