

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)  
УДК 616-006.61  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-3-205-215>

Поступила в редакцию 02.04.2022  
Received 02.04.2022

**А. Н. Батян<sup>1</sup>, В. Н. Волонцевич<sup>2</sup>, Е. В. Гончарова<sup>1</sup>, П. Д. Демешко<sup>3</sup>, В. О. Лемешевский<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова  
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Брестский областной онкологический диспансер, Брест, Республика Беларусь*

<sup>3</sup>*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова, аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь*

## **ВЛИЯНИЕ ПЕРЕРЫВОВ В ПРОЦЕССЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ I–III СТАДИИ В ОТСУТСТВИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**Аннотация.** Несмотря на то что опухоли головы и шеи очень чувствительны к лучевому лечению, у пациентов, завершивших курс лучевой терапии, отмечается высокая частота рецидивов и смертности от основного заболевания.

Целью исследования являлся анализ бессобытийной выживаемости пациентов (Event-free survival – EFS), окончивших курс лучевой терапии рака головы и шеи I–III стадии по радикальной программе, под влиянием ряда независимых факторов, таких как возраст, пол, суммарная очаговая доза, стадия заболевания, длительность перерыва в расщепленном курсе лучевой терапии.

Влияние длительности перерывов на выживаемость оценивалось путем анализа схем лечения пациентов, получавших лучевую терапию по поводу рака головы и шеи I–III стадии по радикальной программе с 2016 по 2018 г. в Брестском областном онкологическом диспансере. Статистическая обработка полученных данных включала в себя анализ методом регрессии Кокса. Для оценки исхода был проведен анализ данных методом Каплана–Майера.

При многофакторном анализе установлено, что наибольшую связь с бессобытийной выживаемостью имеет стадия заболевания ( $p < 0,01$ ). Та же тенденция наблюдается и для продолжительности перерыва в лучевом лечении ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с продолжительностью перерыва в лучевом лечении менее 3 недель накопленное выживание значительно выше, чем у пациентов, завершивших лечение с перерывом более 3 недель (80,00 % против 49,06 %). При длительности перерыва менее 3 недель клиническая стадия (T1–T3) не является фактором, влияющим на выживаемость пациентов.

Учет влияния перерывов в курсе лучевой терапии и понимание влияния контролируемых факторов имеет важное значение для выбора оптимальной стратегии лечения.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, расщепленный курс лучевой терапии, опухоли головы и шеи, перерывы в лечении

**Для цитирования:** Влияние перерывов в процессе лучевой терапии на отдаленные результаты лечения опухолей головы и шеи I–III стадии в отсутствие хирургического и химиолучевого лечения / А. Н. Батян [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 205–215. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-3-205-215>

**Anatoly N. Batyan<sup>1</sup>, Vitali N. Valantsevich<sup>2</sup>, Katsiaryna V. Hancharova<sup>1</sup>, Pavel D. Dziameshka<sup>3</sup>,  
Viktar O. Lemiasheuski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Brest Regional Oncological Dispensary, Brest, Republic of Belarus*

<sup>3</sup>*N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Republic of Belarus*

## **INFLUENCE OF INTERRUPTIONS IN RADIATION THERAPY ON LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF STAGE I–III HEAD AND NECK CANCERS IN THE ABSENCE OF SURGICAL AND CHEMORADIOTHERAPY**

**Abstract.** Despite the fact that head and neck tumors are very sensitive to radiation treatment, patients who have completed a course of radiation therapy have a high rate of recurrence and mortality from the underlying disease.

The aim of the study was to analyze the event-free survival of patients who completed a course of radiation therapy for stage I–III head and neck cancer according to a radical program under the influence of a number of independent factors such as age, gender, total focal dose, disease stage, duration of a break in a split course of radiation therapy.

The effect of the duration of interruption on survival was assessed by analyzing the treatment regimens for patients who received radiation treatment for stage I–III head and neck cancer according to a radical program from 2016 to 2018 at the Brest Regional Oncological Dispensary. Statistical processing of the obtained data included the analysis by the Cox regression method. Data were analyzed using the Kaplan–Meier method to evaluate the outcome.

In the multivariate analysis, it was found that the disease stage has the greatest relationship with event-free survival ( $p < 0.01$ ). The same trend is observed for the duration of interruption in radiotherapy ( $p < 0.05$ ). The cumulative survival was significantly higher in the group of patients with treatment interruption of less than 3 weeks compared to the group of patients who completed treatment more than 3 weeks apart (80.00 % vs 49.06 %). If the duration of the break is less than 3 weeks, the clinical stage (T1–T3) is not a factor influencing patient survival.

Accounting for the effect of interruptions in the course of radiotherapy and the understanding the influence of controllable factors is essential for optimal treatment strategies.

**Keywords:** radiotherapy, split course of radiotherapy, head and neck cancer, treatment interruptions

**For citation:** Batyan A. N., Valantsevich V. N., Hancharova K. V., Dziameshka P. D., Lemiasheuski V. O. Influence of interruptions in radiation therapy on long-term results of treatment of stage I–III head and neck cancers in the absence of surgical and chemoradiotherapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 20, no. 3, pp. 205–215 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-3-205-215>

**Введение.** Лучевая терапия (ЛТ) играет важную роль в лечении опухолей головы и шеи. Рак гортани очень чувствителен к ЛТ, однако, несмотря на это, у пациентов отмечается высокая частота рецидивов и смертности от основного заболевания. В связи с этим уже с 1980-х годов и по настоящее время на мировом уровне ведется изучение факторов, влияющих на показатели выживаемости пациентов. Во многих исследованиях была показана роль общего времени курса ЛТ в местном регионарном контроле рака головы и шеи [1–4], но в то же время были получены и противоречивые результаты [5–7]. Причины перерывов в курсах ЛТ могут быть разнообразными и зависеть как от пациента и соблюдения им всех необходимых рекомендаций, так и от ситуаций, повлиять на которые ни пациент, ни лечащий врач не могут [8, 9]. Из всех факторов, которые могут оказывать влияние на исход лечения, можно выделить те, которыми можно управлять, чтобы контролировать заболевание. К ним относятся суммарная очаговая доза, время ожидания начала лучевого лечения и продолжительность курса ЛТ [8].

Для того чтобы определить стратегию действий в плане компенсации перерывов и необходимость в них, было проведено ретроспективное исследование. Нами сделано предположение, что перерывы в лучевом лечении более 3 недель будут коррелировать с худшей выживаемостью пациентов с заболеванием рака головы и шеи (злокачественные новообразования гортани, полости рта и глотки) I–III стадии в отсутствие хирургического и химиолучевого лечения.

Цель исследования – оценка прогностического эффекта при увеличении продолжительности перерыва в лечении и сравнение полученных результатов с данными аналогичных мировых исследований.

**Материалы и методы исследования.** Ретроспективный анализ схем лечения пациентов, прошедших курс ЛТ по радикальной программе (в отсутствие хирургического и химиолучевого лечения) по поводу гистологически верифицированного плоскоклеточного рака головы и шеи (злокачественные новообразования гортани, полости рта и глотки) I–III стадии, проведен с 2016 по 2018 г. в Брестском областном онкологическом диспансере. Пациенты с III стадией заболевания, включенные в данное исследование, не получали химиолучевое лечение в связи с наличием противопоказаний. Схемы лечения были восстановлены из базы 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 и о суммарно подведенной к опухоли дозе излучения. Интерес представляли также возраст пациентов, пол и стадия заболевания.

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

Условиям отбора удовлетворяли всего 68 пациентов: они 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. Мужчины составили 89,7 % пациентов, вошедших в выборку. Возраст пациентов был в пределах от 41 года до 88 лет. Среднее и медианное значения возраста на момент начала ЛТ совпадали и составили 63 и 62,5 года соответственно. ЛТ с перерывом в лучевом лечении менее 3 недель получили 15 пациентов,

у 53 пациентов перерыв в лечении составил более 3 недель. Медианное значение длительности перерыва составило 28 дней (разброс значений от 0 до 94 дней), а длительности наблюдения – 42 мес. (диапазон значений от 3 до 66 мес.).

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). Дозиметрические планы лечения создавались с использованием преимущественно 3D-CRT технологии планирования и с учетом критериев по изодозному покрытию опухоли и минимально возможным в данных условиях нагрузкам на наиболее чувствительные здоровые органы (доза облучения спинного мозга не превышала 45 Гр за все время лечения).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель	Абс. значение	Удельный вес, %
Число пациентов	68	100
Возраст, лет:		
медиана	62,5	–
разброс значений	41–88	–
Пол:		
женский	7	10,3
мужской	61	89,7
Клиническая стадия:		
T1	24	35,3
T2	34	50,0
T3	10	14,7
Категория N:		
N0	64	94,1
N1	4	5,9

Объем опухоли (GTV), включающий как первичную опухоль, так и пораженные опухолью лимфоузлы и другие анатомические структуры, определяли на основании MRI/CT и/или PET/CT изображений. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (СТ) для планирования в необходимом лечебном положении. Сканирование выполнялось на мультисрезовом компьютерном томографе модели Aquilion LB производства Toshiba. Толщина томографического слоя составляла 5 мм. Контуры целевых объемов облучения и критических органов вносились на каждом СТ-скане. Клинический объем опухоли (CTV) включал GTV плюс дополнительный объем тканей (зоны высокого риска субклинического распространения опухоли) в 0,8–1,0 см во всех направлениях, а также уровни непораженных лимфатических узлов с риском субклинического распространения опухоли. Планируемый объем облучения (PTV) включал CTV плюс 0,3–0,5 мм во всех направлениях. Предписанная доза для планируемого объема облучения при традиционном режиме облучения составляла 68–74 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 продолжали в дополнительной дозе 30–20 Гр соответственно с уменьшенных полей ( $b_{уст}$ ) с помощью дистанционного облучения.

*Статистический анализ.* Исходные данные представлены количественными и качественными признаками. Нормальность распределения проверялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Статистическая обработка полученных данных включала в себя анализ методом регрессии Кокса, что позволило выяснить связь переменных с выживаемостью объектов исследования и оценить влияние 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 отрицательного события. Таким образом отслеживалась бессобытийная выживаемость Event-free survival (EFS). За дату наступления события были взяты следующие: дата прогресса в лимфоузлах, дата прогресса в костях, смерть от основного заболевания. Если для одного и того же пациента было несколько событий, то бралась дата наступления первого. Пациенты, умершие по причинам, не связанным с основным заболеванием, для которых не наступило ни одно из событий, были исключены из анализа. Таким образом, событие наступило для 30 (44,1 %) пациентов.

Пациенты были разделены на две группы. В первой группе находились те, у которых перерыв в лечении составлял менее 3 недель (15 человек, 22,1 %), а во второй – пациенты, у которых перерыв в лечении превышал 3 недели (53 человека, 77,9 %).

При статистической обработке результатов II и III стадии заболевания были объединены в общую группу из-за малочисленности последней.

**Результаты и их обсуждение.** Однофакторный анализ показал, что прогностическое значение для бессобытийной выживаемости имели продолжительность перерывов в лучевом лечении (менее 3 недель по сравнению с 3 неделями и более), а также показатели T и N (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Однофакторный анализ переменных в регрессии Кокса (68 пациентов)

Table 2. Prognostic factors by the univariate Cox regression model (68 patients)

Переменные	EFS			
	B	SE	HR (95 % CI)	<i>p</i>
Длительность перерыва	0,021	0,006	1,021 (1,009–1,034)	<0,001
Возраст	–0,025	0,018	0,975 (0,941–1,011)	0,173
СОД	–0,019	0,067	0,981 (0,861–1,117)	0,771
Пол:				0,205
женский	1			
мужской	–0,912	0,743	2,490 (0,580–10,685)	0,220
Клиническая стадия:				0,002
T1	1			
T2–T3	1,535	0,539	4,640 (1,615–13,336)	0,004
Категория N:				0,011
N0	1			
N1	1,309	0,550	3,704 (1,260–10,889)	0,017

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3: EFS – бессобытийная выживаемость, B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка, HR – отношение рисков, *p* – уровень значимости.

Значимых корреляций между характеристиками и продолжительностью перерыва в лучевом лечении не обнаружено.

При однофакторном анализе переменных установлено, что продолжительность перерыва в курсе ЛТ имеет сильную связь с бессобытийной выживаемостью (HR = 1,021 [95 % CI, 1,009–1,034], *p* = 0,000498).

Т а б л и ц а 3. Многофакторный анализ переменных в регрессии Кокса (*n* = 68)

Table 3. Multivariate analyses of the factors based on the Cox regression model (*n* = 68)

Переменные в финальной модели	EFS			
	B	SE	HR (95 % CI)	<i>p</i>
Длительность перерыва	0,014	0,007	1,015 (1,001–1,029)	0,037
Клиническая стадия T	1,330	0,549	3,779 (1,288–11,089)	0,015
Категория N	0,494	0,632	1,638 (0,475–5,649)	0,435

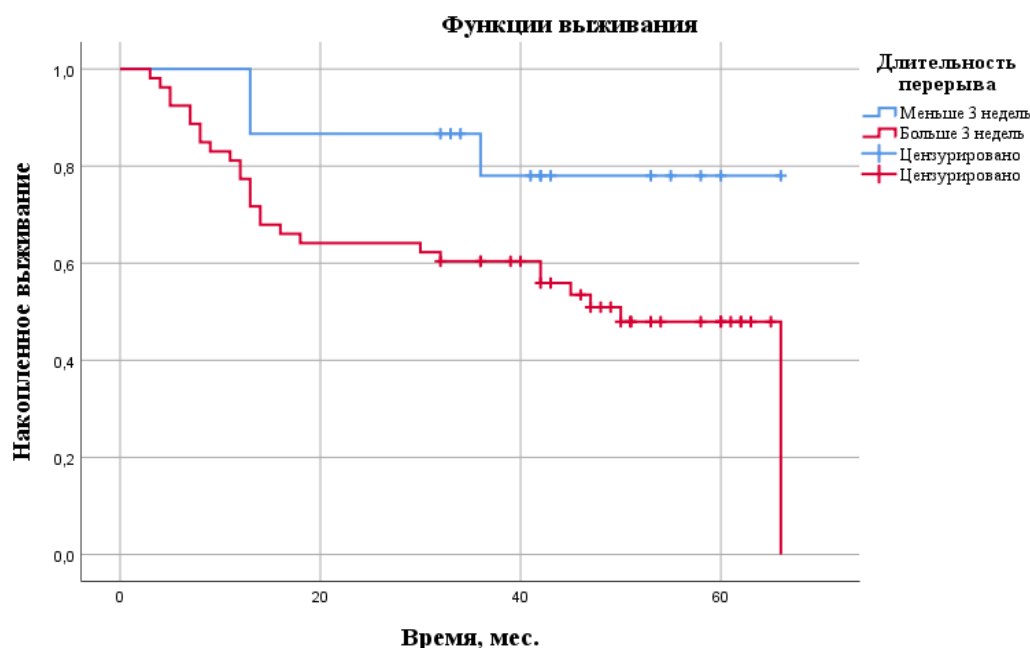


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера для EFS в зависимости от длительности перерыва ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,049$ )

Fig. 1. Kaplan–Meier curves of EFS with treatment interruption ( $p_{\log\text{-rank}} = 0.049$ )

Многофакторный анализ показал, что наибольшую связь с бессобытийной выживаемостью имеет стадия заболевания (табл. 3). Та же тенденция наблюдается и для продолжительности перерыва в лучевом лечении (HR = 1,015 [95 % CI, 1,001–1,029],  $p = 0,037343$ ).

Т а б л и ц а 4. Среднее значение времени выживания и процент накопленного выживания 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	Число пациентов	Среднее значение времени выживания, мес. ± SE	EFS, %	$p_{\log\text{-rank}}$
Перерыв менее 3 нед.	15	56,333 ± 5,034	80,000	0,049
Перерыв 3 нед. и более	53	42,095 ± 3,616	49,056	

Накопленное выживание в группе пациентов с продолжительностью перерыва в лучевом лечении менее 3 недель значительно выше, чем в группе пациентов, завершивших лечение с перерывом более 3 недель (80,00 % против 49,06 %; рис. 1, табл. 4).

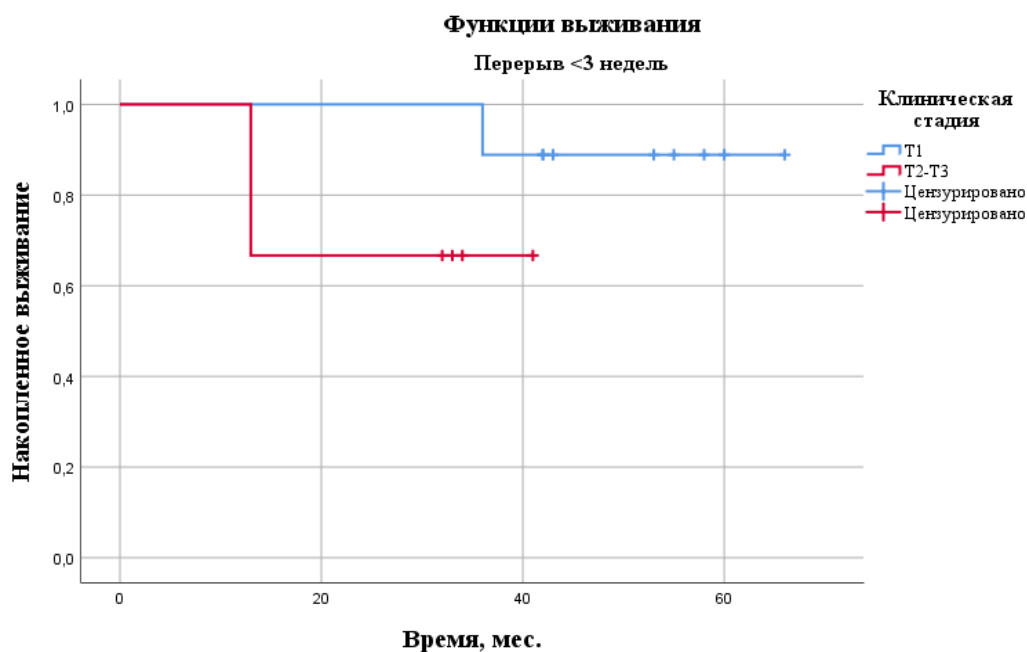
Из табл. 5 видно, что в группе пациентов с длительностью перерыва менее 3 недель не наблюдается статистически значимой выживаемости в зависимости от клинической стадии заболевания ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,133$ , см. рис. 2). В группе пациентов с длительностью перерыва 3 недели и более отмечается тенденция к накоплению выживания в зависимости от клинической стадии заболевания ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,025$ , рис. 3). Когда группирующим фактором является клиническая стадия, статистически значимой разницы в выживаемости не наблюдалось при разной продолжительности перерывов в курсе ЛТ (рис. 4, 5).

По результатам нашего исследования отдаленные результаты лучевого лечения рака головы и шеи статистически значимо коррелируют с длительностью перерывов в расщепленном курсе ЛТ.

Т а б л и ц а 5. Среднее значение времени выживания и процент накопленного выживания в зависимости от длительности перерыва в лечении и стадий заболевания

Table 5. Mean survival time and percentage of cumulative survival depending on the duration of treatment interruptions and clinical stages

Группирующий фактор	Подгруппа	Число пациентов	Ср. знач. времени выживания, мес. $\pm$ SE	EFS, %	$P_{\log\text{-rank}}$
Перерыв менее 3 нед.	T1	9	62,667 $\pm$ 3,143	88,9	0,133
	T2–T3	6	31,667 $\pm$ 5,389	66,7	
Перерыв 3 нед. и более	T1	15	51,533 $\pm$ 5,449	80,0	0,025
	T2–T3	38	37,375 $\pm$ 4,197	36,8	
T1	Перерыв менее 3 нед.	9	62,667 $\pm$ 3,143	88,9	0,524
	Перерыв 3 нед. и более	15	51,533 $\pm$ 5,449	80,0	
T2–T3	Перерыв менее 3 нед.	6	31,667 $\pm$ 5,389	66,7	0,475
	Перерыв 3 нед. и более	38	37,375 $\pm$ 4,197	36,8	

Рис. 2. Кривые Каплана–Майера для EFS при длительности перерыва менее 3 недель в зависимости от клинической стадии ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,133$ )Fig. 2. Kaplan–Meier curves for EFS with treatment interruption less than 3 weeks depending on the clinical stage ( $p_{\log\text{-rank}} = 0.133$ )

В нашем исследовании группа пациентов с длительностью перерыва менее 3 недель насчитывала в общей сложности 15 пациентов. Ее разбиение по стадиям заболевания привело к тому, что подгруппы оказались малочисленными (9 пациентов с I клинической стадией и 6 пациентов с II–III клинической стадией). Отсутствие статистической значимости может быть обусловлено малым количеством пациентов в анализируемых подгруппах, на которое повлияли ограничения, применяемые к выборке, и длительность наблюдения. Расширив длительность наблюдения и увеличив тем самым количество пациентов в подгруппах, можно было бы с большей достоверностью провести статистический анализ.

Другие исследования в плане изучения влияния длительности курса ЛТ на выживаемость пациентов демонстрируют результаты, аналогичные полученным нами, а именно статистически значимую зависимость выживаемости от наличия перерыва в курсе ЛТ. Так, в исследовании

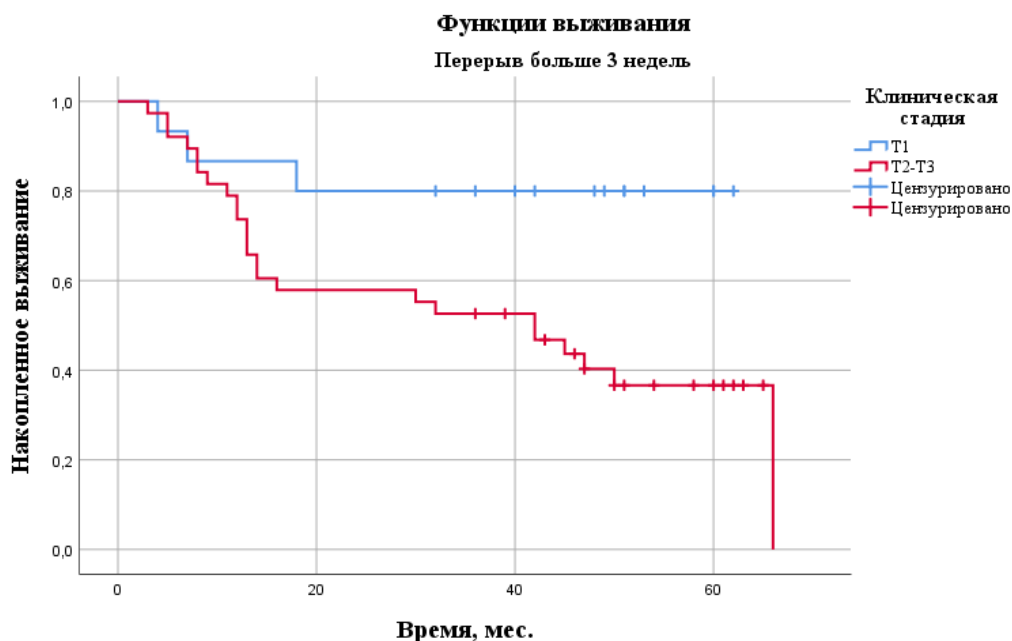


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера для EFS при длительности перерыва 3 недели и более в зависимости от клинической стадии ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,025$ )

Fig. 3. Kaplan–Meier curves for EFS with treatment interruption  $\geq 3$  weeks or more depending on the clinical stage ( $p_{\log\text{-rank}} = 0.025$ )

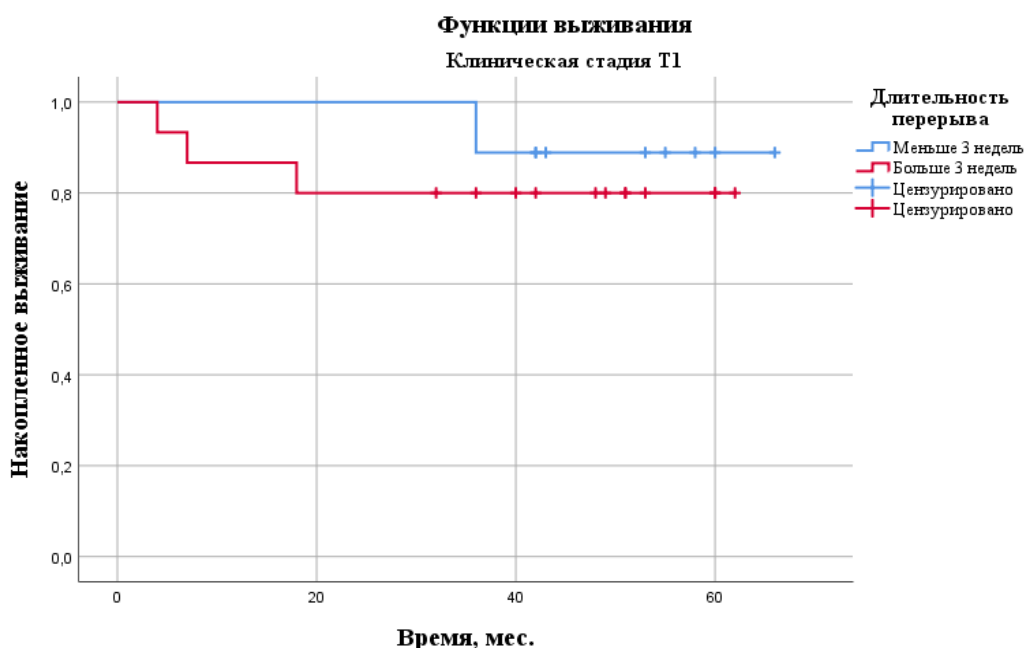


Рис. 4. Кривые Каплана–Майера для EFS при клинической стадии T1 в зависимости от длительности перерыва ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,524$ )

Fig. 4. Kaplan–Meier curves for EFS with clinical stage T1 depending on the duration of treatment interruption ( $p_{\log\text{-rank}} = 0.524$ )

Yi-Jun Hua с соавт. [10] изучалось влияние длительности курса ЛТ фотонным излучением с модуляцией интенсивности на расчетную 5-летнюю локорегионарную выживаемость пациентов с раком носоглотки I–III стадии без рецидивов, выживаемость без отдаленных метастазов, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов, прошедших курс ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ) длительностью 7 недель и менее по сравнению пациентами,

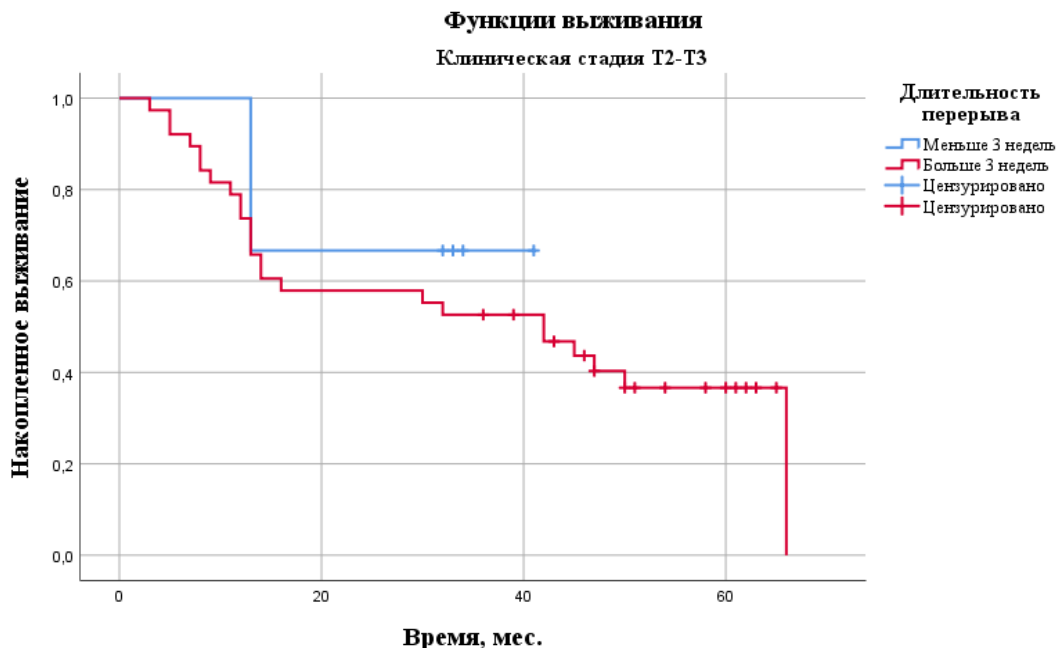


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для EFS при клинической стадии T2–T3 в зависимости от длительности перерыва

Fig. 5. Kaplan–Meier curves for EFS with clinical stage T2–T3 depending on the duration of treatment interruption ( $p_{\log\text{-rank}} = 0.475$ )

прошедшими курс ЛТМИ длительностью более 7 недель. При этом показатель выживаемости составил: 93,2 % против 87,0 % ( $p < 0,001$ ), 89,4 % против 84,4 % ( $p = 0,016$ ), 79,8 % против 70,6 % ( $p < 0,001$ ) и 87,2 % против 78,4 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. В исследовании сравнивались результаты, полученные в отсутствие перерыва в лучевом лечении и при его наличии, однако нет данных о длительности перерывов у всех пациентов, прошедших курсы химиотерапии. Похожие результаты получены в аналогичных исследованиях зарубежных авторов [11, 12].

В более ранних исследованиях по изучению зависимости выживаемости от длительности курса ЛТ, например в публикации [13], пациенты, получавшие лучевое лечение по поводу рака носоглотки I–II стадии, были разделены на группы с суммарной дозой излучения больше и меньше 75 Гр, а также с длительностью лечения больше и меньше 12 недель (медиана 11,6 недели, разброс значений от 7,8 до 20 недель). Лечение с дозой излучения более 75 Гр включало брахитерапию (5–15,5 Гр за 1–3 фракции с интервалом 1–2 недели). Пятилетние показатели составили 86,4 % для местного контроля, 84,7 % для безрецидивной выживаемости, 88,5 % для актуаральной выживаемости и 84,2 % для общей выживаемости. Группа лечения (сочетание времени и дозы облучения) была наиболее важным прогностическим фактором в соответствии с моделью пропорциональных рисков Кокса. У пациентов, получивших облучение в общей дозе  $\leq 75$  Гр, завершивших лучевое лечение менее чем за 12 недель, прогноз выживаемости был лучше, чем в других группах ( $p < 0,01$ ).

Для изучения возможности подведения доз излучения с учетом потери биологического эффекта (LQ-модель) наибольший интерес представляли те перерывы в курсе ЛТ, которые были необходимы для стихания лучевых реакций и восстановления тканей для того, чтобы по завершении курса ЛТ пациент получил предписанную дозу излучения в полном объеме. Такие перерывы могут быть контролируемы. Для этого необходимо использовать современные методы лучевой и сопроводительной терапии. К таким методам относится ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT), а также с объемной модулированной интенсивностью (VMAT), с помощью которых можно доставлять высокие дозы излучения к мишени, щадя соседние ткани и органы. Это позволит приблизиться к значениям по выживаемости пациентов, приведенным в исследовании Yi-Jun Hua и др. [10], и продолжить работу по изучению и улучшению параметров, влияющих



на качество лечения. В настоящее время во многих учреждениях такие методы облучения являются основными. За последние десятилетия с развитием визуализации и современных методов ЛТ результаты лечения опухолей головы и шеи значительно улучшились [14–17].

Внедрение в клиническую практику лечения локализаций головы и шеи учета влияния перерывов в курсе ЛТ и понимание влияния контролируемых факторов имеет важное значение для выбора оптимальных стратегий лечения.

**Заключение.** Однофакторный анализ переменных показал, что продолжительность перерыва в курсе лучевой терапии имеет сильную связь с бессобытийной выживаемостью ( $p < 0,001$ ).

Многофакторный анализ показал, что наибольшую связь с бессобытийной выживаемостью имеет стадия заболевания. Та же тенденция характерна и для продолжительности перерыва в лучевом лечении ( $p < 0,05$ ).

В группе пациентов с продолжительностью перерыва в лучевом лечении менее 3 недель накопленное выживание значительно выше, чем у пациентов, завершивших лечение с перерывом более 3 недель (80,00 % против 49,06 %).

В группе пациентов с длительностью перерыва менее 3 недель не наблюдается статистически значимой выживаемости в зависимости от клинических стадий заболевания ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,133$ ). Это говорит о том, что при длительности перерыва менее 3 недель клиническая стадия (Т1–Т3) не является фактором, влияющим на выживаемость пациентов. Другая ситуация в группе пациентов с длительностью перерыва 3 недели и более. Здесь наблюдается тенденция к накоплению выживания в зависимости от клинической стадии заболевания ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,025$ ). Инверсный анализ показал, что если группирующим фактором является клиническая стадия, то статистически значимой разницы в выживаемости при разной продолжительности перерывов не наблюдается.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Withers, H. R. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy / H. R. Withers, J. M. G. Taylor, B. Maciejewski // *Acta Oncologica*. – 1988. – Vol. 27, N 2. – P. 131–146. <https://doi.org/10.3109/02841868809090333>
2. Further analysis of the time factor in squamous cell carcinoma of the tonsillar region / J. F. Fowler [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 1990. – Vol. 19, N 3. – P. 237–244. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(90\)90150-u](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90150-u)
3. The effect of treatment duration on local control of squamous cell carcinoma of the tonsil and carcinoma of cervix / T. J. Keane [et al.] // *Seminars Radiat. Oncol.* – 1992. – Vol. 2, N 1. – P. 26–28. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(05\)80047-5](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(05)80047-5)
4. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation / Y. Nishimura [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* – 1994. – Vol. 30, N 5. – P. 1099–1105. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90315-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90315-8)
5. Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma / A. W. Lee [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 1995. – Vol. 36, N 1. – P. 24–31. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)01579-6](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)01579-6)
6. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site / B. Vikram [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* – 1985. – Vol. 11, N 8. – P. 1455–1459. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90332-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90332-3)
7. Huang, S.-C. Nasopharyngeal cancer: study II / S.-C. Huang, G.-L. Chu // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* – 1981. – Vol. 7, N 6. – P. 713–716. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90462-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90462-4)
8. Factors predict prolonged wait time and longer duration of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a multilevel analysis / P.-C. Chen [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, N 10. – P. e109930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109930>
9. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma / D. L. Kwong [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 39, N 3. – P. 703–710. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00339-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00339-8)
10. The effect of prolonged duration of intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma / Y.-J. Hua [et al.] // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. 648637. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.648637>
11. Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy / A. Fortin [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* – 2002. – Vol. 52, N 4. – P. 929–936. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02606-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02606-2)
12. Increased local failure risk with prolonged radiation treatment time in head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy / D. M. Cannon [et al.] // *Head and Neck*. – 2014. – Vol. 36, N 8. – P. 1120–1125. <https://doi.org/10.1002/hed.23419>
13. Early stage nasopharyngeal carcinoma: radiotherapy dose and time factors in tumor control / J. T. Chang [et al.] // *Jap. J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 28, N 3. – P. 207–213. <https://doi.org/10.1093/jjco/28.3.207>
14. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report / S. Jabbari [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* – 2005. – Vol. 63, N 3. – P. 725–731. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.045>

15. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? / F. Claus [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 64, N 2. – P. 205–208. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00172-x](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00172-x)
16. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience / N. Lee [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* – 2002. – Vol. 53, N 1. – P. 12–22. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02724-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02724-4)
17. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results / K. S. Chao [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* – 2001. – Vol. 49, N 4. – P. 907–916. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01441-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01441-3)

## References

1. Withers H. R., Taylor J. M. G., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncologica*, 1988, vol. 27, no. 2, pp. 131–146. <https://doi.org/10.3109/02841868809090333>
2. Fowler J. F., Tanner M. A., Bataini J. P., Asselain B., Bernier J., Lave C. Further analysis of the time factor in squamous cell carcinoma of the tonsillar region. *Radiotherapy and Oncology*, 1990, vol. 19, no. 3, pp. 237–244. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(90\)90150-u](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90150-u)
3. Keane T. J., Fyles A., O’Sullivan B., Barton M., Maki E., Sinrm J. The effect of treatment duration on local control of squamous cell carcinoma of the tonsil and carcinoma of cervix. *Seminar in Radiation Oncology*, 1992, vol. 2, no. 1, pp. 26–28. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(05\)80047-5](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(05)80047-5)
4. Nishimura Y., Ono K., Tsutsui K., Oya N., Okajima K., Hiraoka M., Abe M. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1994, vol. 30, no. 5, pp. 1099–1105. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90315-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90315-8)
5. Lee A. W., Chan D. K., Fowler J. F., Poon Y. F., Foo W., Law S. C., O S. K., Tung S. Y., Chappell R. Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 1995, vol. 36, no. 1, pp. 24–31. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)01579-6](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)01579-6)
6. Vikram B., Mishra U. B., Strong E. W., Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1985, vol. 11, no. 8, pp. 1455–1459. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90332-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90332-3)
7. Huang S.-C., Chu G.-L. Nasopharyngeal cancer: study II. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1981, vol. 7, no. 6, pp. 713–716. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90462-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90462-4)
8. Chen P.-C., Yang C.-C., Wu C.-J., Liu W.-S., Huang W.-L., Lee C.-C. Factors predict prolonged wait time and longer duration of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a multilevel analysis. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 10, p. e109930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109930>
9. Kwong D. L., Sham J. S., Chua D. T., Choy D. T., Au G. K., Wu P. M. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1997, vol. 39, no. 3, pp. 703–710. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00339-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00339-8)
10. Hua Y.-J., Ou-Yang Y.-F., Xiong Z., Xia L., Luo D.-H., Chen M.-Y. The effect of prolonged duration of intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 2021, vol. 11, art. 648637. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.648637>
11. Fortin A., Bairati I., Albert M., Moore L., Allard J., Couture C. Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2002, vol. 52, no. 4, pp. 929–936. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02606-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02606-2)
12. Cannon D. M., Geye H. M., Hartig G. K., Traynor A. M., Hoang T., McCulloch T. M., Wiederholt P. A., Chappell R. J., Harari P. M. Increased local failure risk with prolonged radiation treatment time in head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy. *Head and Neck*, 2014, vol. 36, no. 8, pp. 1120–1125. <https://doi.org/10.1002/hed.23419>
13. Chang J. T., See L. C., Liao C. T., Chen L. H., Leung W. M., Chen S. W., Chen W. C. Early stage nasopharyngeal carcinoma: radiotherapy dose and time factors in tumor control. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 1998, vol. 28, no. 3, pp. 207–213. <https://doi.org/10.1093/jjco/28.3.207>
14. Jabbari S., Kim H. M., Feng M., A. Lin, Tsien C., Elshaikh M., Terrel J. E., Murdoch-Kinch C., Eisbruch A. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2005, vol. 63, no. 3, pp. 725–731. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.045>
15. Claus F., Boterberg T., Ost P., De Neve W. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiotherapy and Oncology*, 2002, vol. 64, no. 2, pp. 205–208. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00172-x](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00172-x)
16. Lee N., Xia P., Quivry J. M., Sultanem K., Poon I., Akazawa C., Akazawa P., Weinberg V., Fu K. K. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2002, vol. 53, no. 1, pp. 12–22. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02724-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02724-4)
17. Chao K. S., Deasy J. O., Markman J., Haynie J., Perez C. A., Purdy J. A., Low D. A. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2001, vol. 49, no. 4, pp. 907–916. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01441-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01441-3)

### Информация об авторах

*Батян Анатолий Николаевич* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-2041-5575>. E-mail: ant\_b@tut.by

*Волонцевич Виталий Николаевич* – врач радиационный онколог. Брестский областной онкологический диспансер (ул. Медицинская, 6, 224027, г. Брест, Республика Беларусь). E-mail: valantsevich185@gmail.com

*Гончарова Екатерина Викторовна* – аспирант. Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-4383-2360>. E-mail: katsiaryna.hancharova@gmail.com

*Демешко Павел Дмитриевич* – д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (аг. Лесной, 223040, Минский район, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>. E-mail: pdemeshko@me.com

*Лемешевский Виктор Олегович* – канд. с.-х. наук, доцент. Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-7757-1969>. E-mail: lemeshonak@yahoo.com

### Information about the authors

*Anatoly N. Batyan* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-2041-5575>. E-mail: ant\_b@tut.by

*Vitali N. Valantsevich* – radiation oncologist. Brest Regional Oncological Dispensary (6, Meditsinskaya Str., 224027, Brest, Republic of Belarus). E-mail: valantsevich185@gmail.com

*Katsiaryna V. Hancharova* – Postgraduate student. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-4383-2360>. E-mail: katsiaryna.hancharova@gmail.com

*Pavel D. Dziameshka* – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Lesnoy, 223040, Minsk region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>. E-mail: pdemeshko@me.com

*Viktar O. Lemiasheuski* – Ph. D. (Agricuilt.), Associate Professor. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-7757-1969>. E-mail: lemeshonak@yahoo.com