

УДК 616.65-006.6-08-06:615.849.1:616.718.19
<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-109-114>

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИДРОГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О. В. Корытов^{✉*}, Л. И. Корытова[✉]

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Заболеваемость раком прямой кишки (РПК) в разных странах в последние 10 лет имеет тенденцию к повышению. В РФ на РПК приходится около 4,5% общей онкологической заболеваемости, III и IV стадии составляют 25,9 и 23% соответственно. В свете современных тенденций национальные клинические рекомендации разных стран рекомендуют начинать лечение местнораспространенного РПК с лучевой либо химиолучевой терапии. Лучевая терапия, как правило, сопровождается лучевыми реакциями и осложнениями. Последние 10–15 лет для лечения лучевых реакций наряду с базовыми лекарственными средствами применяют гидрогелевые композиции.

ЦЕЛЬ: Изучить влияние использования гидрогелевых композиций для профилактики и лечения лучевых реакций при облучении больных раком прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследование включено 257 пациентов, из них 146 мужчин и 111 женщин в возрасте от 27 до 88 лет (медиана 59 лет), проживавших в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и в иных регионах Российской Федерации, получавших лучевую терапию с 2013 по 2019 г. по поводу рака прямой кишки. Степень выраженности лучевых реакций оценивалась по текущей RTOG/EORTC. Базовая лекарственная терапия, включавшая нестероидные противовоспалительные вещества, спазмолитики, гемостатические средства, масляные смеси и др., применялись у 47% больных. В процессе лучевой терапии 35 больным были назначены композиционные препараты на гидрогелевой основе с деринатом, диоксидином и лидокаином.

Статистика: Обработка данных осуществлена с помощью табличного редактора Excel, а также пакета программ по статистической обработке данных Statistica 10 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Лучевой проктит зарегистрирован у 81 (31,5%), дерматит — у 50 (19,5%), цистит — у 45 (17,5%), энтероколит, энтерит или колит — у 28 (10,9%), гематологическая токсичность — у 8 (3,1%), вагинит — у 8 (3,1%), прочие реакции — у 7 (2,7%), пациентов.

Принимая во внимание, что мочевой пузырь является наиболее часто облучаемым органом в случаях, когда таргетная опухоль локализуется в смежных органах малого таза, а также отсутствие стандартов профилактики и лечения лучевых циститов (радиационно-индуцированных циститов — РИЦ), отравляющих жизнь условно здоровых пациентов, было проведено исследование влияния гидрогелевых композиций при назначении этих средств до, в процессе и после окончания лучевой терапии по сравнению с контролем. В исследуемой группе (n=19) отмечено более позднее начало РИЦ (при СОД от 20 до 34 Гр), частота его составила 9%, выраженность не превышала 1 степени. В контрольной группе (n=34) лучевые реакции возникли при подведении СОД от 14 до 27 Гр. РИЦ 1 степени диагностированы у 10,3%, 2 степени — у 8,8%, 3 степени — у 5,9% больных. Общая частота РИЦ в группе контроля составила 25% (p<0,05). Таким образом, частота РИЦ в контрольной группе достоверно превышала таковую в основной группе. Дальнейшие наблюдения показали, что у больных с диагнозом РПК, получавших гидрогелевые композиции, общая частота поздних осложнений в 2 раза ниже, чем у остальных пациентов, — 8,2% против 17,2% соответственно (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ: Влияние лучевых реакций и осложнений на качество жизни пациентов РПК активно обсуждается в РФ и за рубежом. При этом заболеваемость РПК в мире растет, равно как и потребность в лучевой терапии. Лучевой цистит является признанным осложнением лучевой терапии органов малого таза. Частота РИЦ, по данным разных авторов, колеблется от 23 до 80%. Одним из доказанных эффективных средств борьбы с лучевыми повреждениями являются гидрогелевые композиции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: наличие лучевых реакций при пред/послеоперационной лучевой терапии по поводу РПК достоверно способствует снижению пятилетней выживаемости пациентов. Частота лучевых циститов достоверно снижается на фоне назначения гидрогелевых композиций до, во время и после проведения лучевой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лучевая терапия, рак прямой кишки, лучевые реакции

*Для корреспонденции: Кoryтов Олег Витальевич, e-mail: olegkorytov@mail.ru

Для цитирования: Кoryтов О.В., Кoryтова Л.И. Профилактика и лечение лучевого цистита с использованием гидрогелевых композиций у больных раком прямой кишки: ретроспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 4. С. 109–114, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-109-114>.

RADIATION INDUCED CYSTITIS PROPHYLACTICS AND TREATMENT WITH HYDROGEL COMPOSITIONS IN RECTAL CANCER PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

Oleg V. Korytov^{✉*}, Luiza I. Korytova[✉]

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg

INTRODUCTION: The incidence of rectal cancer in different countries tends to increase over the past 10 years. In the Russian Federation, the incidence of rectal cancer accounts for about 4.5% of the total oncological incidence, where stage III–IV is 25.9% and 23%, respectively. In the light of current trends, national clinical guidelines from different countries recommend starting the treatment of locally advanced rectal cancer with radiation or chemoradiotherapy. Radiation therapy is usually accompanied by radiation reactions and complications. For the last 10–15 years, hydrogel compositions have been included in the treatment of radiation reactions along with basic drugs.

OBJECTIVE: To study the effect of the use of hydrogel compositions for the prevention and treatment of radiation reactions during irradiation of patients with rectal cancer.

MATERIALS AND METHODS: The study included 257 patients, including 146 men and 111 women aged 27 to 88 years, the median was 59 years old, who lived in St. Petersburg, the Leningrad Region and in other regions of the Russian Federation, who received radiation therapy since 2013 to 2019 for rectal cancer. The severity of radiation reactions was assessed by the current RTOG/EORTC. Basic drug therapy, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, antispasmodics, hemostatic agents, oil mixtures, etc., was used in 47% of patients. In the course of radiation therapy, 35 patients were prescribed hydrogel-based composite preparations with derinat, dioxidine and lidocaine.

Statistics: Data processing was carried out using the Excel spreadsheet editor, as well as the Statistica 10 for Windows statistical data processing software package.

RESULTS: Radiation proctitis was registered in 81 (31.5%), dermatitis in 50 (19.5%), cystitis in 45 (17.5%), enterocolitis, enteritis or colitis in 28 (10.9%), hematological toxicity in 8 (3.1%), vaginitis in 8 (3.1%), other in 7 (2.7%) patients. Taking into account that the bladder is the most frequently irradiated organ in cases where the target tumor is localized in adjacent organs of the small pelvis, as well as the lack of prevention and treatment standards (golden standard), radiation cystitis, which poisons the lives of apparently healthy patients, was carried out study of the effect of hydrogel compositions in the appointment of these drugs before, during and after the end of radiation therapy compared with the control. In the study group, a later onset of cystitis was noted (with SD from 20 to 34 Gy), the frequency of cystitis was 9% ($p < 0.05$), the severity did not exceed 1 degree. In the control group, radiation reactions occurred when SD reached 14 to 27 Gy. RIC grade 1 was diagnosed in 10.3%, grade 2 in 8.8%, grade 3 in 5.9%. The overall frequency of RIC in the control group was 25%. Thus, the frequency of RIC in the control group significantly exceeded that in the main group. Further observations showed that patients, diagnosed with rectal cancer, who received hydrogel compositions suffered from overall incidence of late radiotherapy complications 2 times lower — 8.2% vs. 17.2%, respectively ($p < 0.05$).

DISCUSSION: The impact of radiation reactions and complications on the quality of life of rectal cancer patients is actively discussed in the Russian Federation and abroad. At the same time, the incidence of rectal cancer in the world is growing, as well as the need for radiation therapy.

Radiation cystitis is a recognized complication of radiation therapy of the pelvic organs. The frequency of RIC, according to various authors, ranges from 23 to 80%. Hydrogel compositions are one of the proven effective means of combating radiation damage.

CONCLUSION: the presence of radiation reactions during pre/postoperative radiation therapy for rectal cancer significantly contributes to a decrease in the five-year survival rate of patients. The frequency of radiation cystitis significantly decreases against the background of the appointment of hydrogel compositions before, during and after radiation therapy.

KEYWORDS: radiotherapy, rectal cancer, RT complications

*For correspondence: Oleg V. Korytov, e-mail: olegkorytov@mail.ru

For citation: Korytov O.V., Korytova L.I. Radiation induced cystitis prophylactics and treatment with hydrogel compositions in rectal cancer patients: a retrospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022. Vol. 13, No. 4. P. 109–114, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-109-114>.

Введение. Онкологическая заболеваемость продолжает неуклонно возрастать. При этом рак в России за последние 10 лет по ряду локализаций прямой кишки (РПК) составляет 4,5% всего онко-

контингента. Распространенность рака на 100 000 населения составляла в 2021 г. 2675,4, что на 41% выше, чем в 2009 г. Поздние стадии РПК (III–IV) регистрируются в 46,9% случаев [1, с. 78].

Тенденции к повышению заболеваемости РПК и росту смертности отмечаются в Китае и США с 2011 г. по настоящее время. Перспектив снижения заболеваемости и прорыва в лечении рака китайские специалисты в ближайшие 40 лет не видят [2, с. 13; 3, с. 572; 4, с. 115].

Поскольку облучение больных РПК сопровождается лучевыми реакциями и осложнениями, имеется настоятельная потребность в пристальном изучении частоты лучевых реакций, причин их возникновения, профилактики и лечения. По мнению некоторых авторов, на возникновение лучевых осложнений влияет индивидуальная радиочувствительность конкретных пациентов, а успех лучевой терапии (ЛТ) зависит не только от способа облучения, характеристик терапевтических установок, суммарных доз, исходного состояния пациентов, но и от степени выраженности ранних и поздних лучевых осложнений со стороны здоровых тканей [5, с. 167].

Проблема индивидуальной чувствительности к лучевому фактору находится в поле зрения онкологов и клинических радиобиологов. Чувствительность клеток и тканей организма человека к ионизирующему излучению связана с особенностями генетических, иммунных, метаболических и других сложных ответных изменений. Установлено, что 14–20% людей радиорезистентны от природы; 10–20% — имеют повышенную чувствительность к лучевому фактору, 7–10% — обладают абсолютной радиочувствительностью. Около 1% от человеческой популяции являются гомозиготами в отношении мутации в генах репарации. Их радиочувствительность в 2–3 раза выше по сравнению со среднепопуляционными значениями индивидуальной радиочувствительности [6, с. 244].

Таким образом, у онкологических пациентов опухоль может иметь иной профиль радиочувствительности, чем у окружающих здоровых тканей, более того, у разных пациентов первичная радиочувствительность также может существенно различаться. Следовательно, частота лучевых реакций зависит от сочетания многих факторов.

J. L. Ma и соавт. высказали предположение, что лучевые осложнения, которые приходится лечить у пациентов в урологических отделениях, имеют намного больше общих проблем, кроме профильных урологических (циститы, атония мочевого пузыря, фиброз мочеточников и т.д.), например, наличие множественных лучевых осложнений: ректиты, дерматиты, фиброз тканей малого таза и т.д. Среднее время появления осложнений, по данным авторов, составляет 4 года (от 1 до 9 лет), частота хирургических вмешательств у этих пациентов — 67%, из них 15,8% — дилатация мочеточников и у аналогичной

части дилатация шейки мочевого пузыря, кроме того, выполнялись две цистпростатэктомии и отведение мочи по Брикеру [7, с. 30].

Диагностика частоты лучевых реакций при РПК является исключительно важной проблемой для определения периода восстановления функции прямой кишки и исключения их влияния на послеоперационный период [8, с. 57].

Для лечения местнораспространенного РПК в клинических рекомендациях Минздрава России предписывается химиолучевая терапия в неoadьювантном режиме до СОД 50 Гр при РОД 2 Гр, или до СОД 25 Гр при РОД 5 Гр. В случае, если в силу объективных причин лучевая терапия не выполнена в предоперационном периоде, показано проведение послеоперационной ЛТ до СОД 56 Гр.

В отечественной и зарубежной литературе в последние 10–15 лет наиболее часто представлены результаты ЛТ (ХЛТ) местнораспространенного РПК до/после операции. В зарубежной печати продолжается дискуссия о последовательности ЛТ, химиотерапии и необходимости оперативного вмешательства [9, с. 29].

Локальный контроль над опухолями прямой кишки с использованием конформной лучевой терапии, IMRT с последующим хирургическим вмешательством находится в диапазоне 90–95%. В то же время частота осложнений тяжелой степени варьируется от 5 до 10% [10, с. 252].

К ранним лучевым реакциям относят нарушения, возникающие в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца (100 дней) после нее. Такое ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологических исследований. Авторы показали, что 100 дней являются крайним сроком для восстановления сублетально поврежденных клеток [5, с. 91].

Таким образом, мочевой пузырь является наиболее часто облучаемым органом в случаях, когда таргетная опухоль локализуется в смежных органах малого таза. При этом до настоящего времени остаются неразработанными стандарты профилактики и лечения, лучевых реакций и осложнений, отравляющих жизнь условно здоровых пациентов.

Материалы и методы. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова, протокол № 01-04, от 14.04.2022 г. Информированное согласие получено от каждого пациента. В исследование включено 257 пациентов, из них 146 мужчин и 111 женщин в возрасте от 27 до 88 лет, (медиана 59 лет), проживавших в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и в иных регионах Российской Федерации, получавших лучевую терапию с 2013 по 2019 г. по поводу рака прямой кишки.

Критериями включения пациентов в исследование послужили:

1) гистологически верифицированный диагноз РПК;

2) запланированная и подведенная изоэффективная суммарная очаговая доза 40 Гр и более на ЛУЭ в пред-, послеоперационном режиме или для лечения рецидивов;

3) отсутствие вторых опухолей;

4) общее состояние ECOG 0–1.

Критериями исключения пациентов из исследования послужили:

1) диагноз ЗНО, кроме РПК;

2) запланированная или подведенная суммарная очаговая доза менее 40 Гр на ЛУЭ;

3) ECOG >1.

Проведение ЛТ соответствовало требованиям действующих рекомендаций на момент лечения.

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных осуществлялись с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel из состава офисного приложения Windows. Математико-статистическая обработка данных осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы), ANOVA (дисперсионный анализ), Discriminant Analysis (дискриминантный анализ), и Survival Analysis (анализ выживания) пакета программ по статистической обработке данных Statistica 10 for Windows.

Результаты. У пациентов с диагнозом РПК злокачественные опухоли стадии Т3–4 составили 96,5%, опухоли остальных стадий — 3,5%; у 50,1% больных установлено поражение регионарных лимфоколлекторов. Следовательно, у большинства включенных в исследование был диагностирован местнораспространенный процесс, для лечения которого, согласно рекомендациям МЗ РФ, использовалась лучевая/химиолучевая терапия.

Гистологическая структура опухоли у пациентов с РПК была представлена в основном аденокарциноматозными структурами (80%): умереннодифференцированный рак наблюдался в 185 случаях; высокодифференцированный — у 24 пациентов; низкодифференцированный рак встретился у 26 больных; недифференцированная форма составила 14 случаев. Не установлена степень злокачественности опухоли у 8 пациентов.

Облучение пациентов проводилось на линейных ускорителях с граничной энергией квантов 5 МэВ, 18 МэВ и 20 МэВ разовыми дозами 2, 3 или 5 Гр, СОД 40–56 Гр. Радиомодификация осуществлялась препаратами фторпиримидинового ряда.

Базовая лекарственная терапия состояла из различных препаратов, использовавшихся на основании жалоб пациентов с симптоматической целью. Основные группы препаратов включали: нестероидные противовоспалительные вещества, спазмолитики, гемостатические вещества, масляные смеси и т.д.

Выживаемость больных с диагнозом РПК достоверно отличалась в старшей возрастной группе от таковой в более молодых когортах ($p=0,31$).

Применение сопутствующей терапии в процессе облучения не повлияло на отдаленную выживаемость общей популяции пациентов ($p=0,9$).

Композиционные препараты на гидрогелевой основе были назначены в процессе лучевой терапии по мере выявления лучевых реакций у 35 из 257 больных РПК.

Частота лучевых реакций составила: проктит — у 31,5% больных; дерматит — у 19,5%; цистит — у 17,5%; энтероколит, энтерит или колит — у 10,9%; гематологическая токсичность — у 3,1%; вагинит — у 3,1%; прочие — у 2,7%.

При сравнительной оценке пятилетняя выживаемость женщин с диагнозом РПК в группе, не имевшей лучевых реакций, составила 98,2%, а в группе с зарегистрированными реакциями — 42,1% ($p<0,001$). Пятилетняя выживаемость мужчин, страдавших РПК, в группе, не имевшей лучевых реакций, 5-летнюю выживаемость составила 94,1%, а с зарегистрированными реакциями — 36,3% ($p<0,001$).

При изучении степени выраженности лучевых реакций, зарегистрированных во время лечения, было обнаружено, что с увеличением фракционной дозы до 3 Гр возрастает степень выраженности острых лучевых реакций. Дальнейшая эскалация разовой дозы до 5 Гр уменьшает время пребывания пациента под контролем радиотерапевта, однако в исследуемой группе пациентов выраженность лучевых реакций не могла быть зафиксирована (большая часть пациентов с РОД 5 Гр была прооперирована в течение 72 часов после окончания курса лучевой терапии с удалением органа-мишени до начала собственно лучевых реакций) ($p<0,05$).

Для повышения качества жизни 19 пациентам нами было проведено лечение по новой схеме, включавшей лицензированные гидрогелевые композиции, содержащие деринат, диоксидин, лидокаин, 1 β -лейкин. Применение указанных гидрогелевых композиций осуществляли до, во время и после окончания лучевой терапии.

В качестве контроля были подобраны биологические пары больным основной группы — 34 пациента, получавших базовую сопроводительную терапию. Подбор в группы осуществлялся по идентичности основных признаков, приведенных в таблице.

Пациентам группы 1 ($n=19$) выполняли внутрипузырные инстилляции гидрогелевых композиций + гиалуронат натрия по 10 мл 2 раза в неделю до начала ЛТ и во время ЛТ. В случаях появления клинических и/или лабораторных проявлений РИЦ гидрогелевую композицию с деринатом заменяли гелем с диоксидином и лидокаином. После окончания ЛТ вводили гидрогель 1-лейкин 2–3 раза в неделю до 2–3 месяцев. В контрольной группе сопроводи-

Таблица

Характеристика основной и контрольной групп больных, получавших гидрогелевую (группа 1) и базовую (группа 2) сопровождающую терапию

Table

Characteristics of study ((hydrogel treated) 1) and control ((basic supporting therapy treated) 2) groups

Показатель	Группа 1, основная (получали гидрогелевые композиты), n=19		Группа 2, контроль (получали базовую сопровождающую терапию), n=34	
	РПК	%	РПК	%
Мужчины	9	47,3	18	53
Женщины	10	52,7	16	47
18–44 года	3	15,8	4	11,8
45–59 лет	4	21,1	8	23,5
60–74 года	10	52,6	18	52,9
75–90 лет	2	10,5	4	11,8
T2	5	26,3	8	23,5
T3	13	68,4	22	64,7
T4	1	5,3	4	11,8
N0	11	57,9	21	63,1
N1	7	36,8	10	30
N2	1	5,3	3	7

тельную терапию проводили по мере возникновения признаков РИЦ.

Частота РИЦ в основной группе во время проведения лучевой терапии не превышала 9%, а выраженность — 1 степени, отмечено более позднее начало цистита на СОД от 20–34 Гр.

В контрольной группе РИЦ возникали при подведении суммарных доз от 14 до 27 Гр. РИЦ 1 степени диагностирован у 4 пациентов — 10,3%, 2 степени — у 3 пациентов (8,8%), 3 степени — у 2 (5,9%). Общая частота РИЦ в группе контроля составила 25%.

Таким образом, частота РИЦ в контрольной группе достоверно превышала таковую в основной группе ($p < 0,05$).

Дальнейшие наблюдения показали, что у больных с диагнозом РПК, получавших гидрогелевые композиции, общая частота поздних осложнений в 2 раза ниже, чем у остальных пациентов, — 8,2% против 17,2% соответственно ($p < 0,05$). Характерными поздними лучевыми осложнениями явились хронический цистит — 2,3%, атония мочевого пузыря — 4,7%, свищи и язвы — 1,2%.

Обсуждение. Патогенез лучевых циститов состоит из многих, не до конца изученных патологических процессов. Влияние лучевых реакций и осложнений на качество жизни пациентов РПК активно обсуждается в РФ и за рубежом. При этом заболеваемость РПК в мире растет, равно как и потребность в лучевой терапии. Одним из доказанных эффективных средств борьбы с лучевыми повреждениями являются гидрогелевые композиции [11, с. 17; 12, с. 29]. Однако единых принципов

и стандарта лечения и профилактики РИЦ в мире и РФ не существует.

Лучевой цистит является признанным осложнением лучевой терапии органов малого таза. Частота РИЦ, по данным разных авторов, колеблется от 23 до 80%. Ткани мочевого пузыря чувствительны даже к небольшим приращениям дозы облучения [13, с. 1]. Большинство иностранных публикаций, касающихся РИЦ, отражают попытки борьбы с повреждениями 3–4 степени, описываются способы применения и степень эффективности большого круга нехирургических методик и препаратов: ботулотоксин, гиалуроновая кислота, формалин, хондроитинсульфат и др. Обсуждение частоты лучевых реакций проводится в контексте различных современных методик ЛТ. Однако начало лучевых повреждений закладывается при первых сеансах облучения независимо от конкретных методик и наличия клинических проявлений, следовательно изучение закономерностей возникновения лучевых реакций является основой для прогнозирования частоты и тяжести РИЦ и прочих лучевых реакций.

Заключение. Таким образом, наличие лучевых реакций при пред/послеоперационной лучевой терапии по поводу РПК достоверно способствует снижению пятилетней выживаемости пациентов. Применение гидрогелевых композиций в качестве сопроводительной терапии снижает частоту осложнений в 2 раза.

Частота лучевых циститов достоверно снижается на фоне назначения гидрогелевых композиций до, во время и после проведения лучевой терапии.

Сведения об авторах:

Корытов Олег Витальевич — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; ORCID 0000-0002-7472-9676; SPIN 1013-7837;

Корытова Луиза Ибрагимовна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; ORCID 0000–0003–0182–4856; SPIN 5360–1252.

Information about authors:

Oleg V. Korytov — Cand. of Sci. (Med.), Radiotherapist, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg, Leningradskaya d 70, Russia; ORCID 0000–0002–7472–9676; SPIN 1013–7837;

Luiza I. Korytova — Dr. of Sci. (Med.), prof, Senior researcher, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg, Leningradskaya d 70, Russia; ORCID 0000–0003–0182–4856; SPIN 5360–1252.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом. Концепция и план исследования — О. В. Корытов, Л. И. Корытова. Сбор и математический анализ данных — О. В. Корытов. Подготовка рукописи — Л. И. Корытова, О. В. Корытов.

Authors' contribution: All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study: OVK, LIK; provided collection and mathematical analysis of data: OVK; preparation of the manuscript: LIK, OVK.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики: Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова, протокол № 01-04, от 14.04.2022, информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of the Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (protocol No. 01-04 from 14.04.2022), informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 16.11.2022.

Принята к печати/Accepted: 09.12.2022.

Опубликована/Published: 29.12.2022.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2020 godu / pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A. O. Shakhzadovoy. Moskva: MNIIOI im. P. A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2021. 239 s. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020 / ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITs Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.)].*
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // *CA Cancer J. Clin.* 2022. Vol. 72, No. 1. P. 7–33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970–2014 // *JAMA.* 2017. Vol. 318, No. 6. P. 72–74. doi:10.1001/jama.2017.7630.
4. Chen W., Zheng R., Baade P.D. et al. Cancer statistics in China, 2015 // *CA. Cancer J. Clin.* 2016. Vol. 66, No. 2. P. 115–132. doi: 10.3322/caac.21338. Epub 2016, Jan. 25. PMID: 26808342.
5. Александров С. Н. *Отдаленная лучевая патология млекопитающих: неопухольевые и опухолевые проявления отдаленной лучевой патологии, основы профилактики отдаленной лучевой патологии и терапии радиационных поражений.* СПб.: РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова Минздрава России, 2019. 258 с. [Aleksandrov S.N. *Remote radiation pathology in mammals: non-tumor and tumor manifestations of remote radiation pathology, the basics of prevention of remote radiation pathology and treatment of radiation injuries.* St. Petersburg: RNTSRKHt im. acad. A. M. Granov of the Ministry of Health of Russia, 2019. 258 p. (In Russ.)].
6. Аклев А. В. Радиобиологические закономерности реакций нормальных тканей при лучевой терапии опухолей // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т. 54, № 3. С. 241–255. Akleev A.V. Akleyev A.V. Radiobiologicheskiye zakonomernosti reaktsiy normal'nykh tkaney pri luchevoy terapii opukholey // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2014. T. 54, No. 3. S. 241–255 [Akleev A.V. Radiobiological patterns of reactions of normal tissues during radiation therapy of tumors. *Radiation biology. Radioecology*, 2014, Vol. 54, No. 3, pp. 241–255 (In Russ.)].
7. Ma J.L., Hennessey D.B., Newell B.P., Bolton D.M., Lawrentschuk N. Radiotherapy-related complications presenting to a urology department: a more common problem than previously thought? // *BJU Int.* 2018. Vol. 121 (Suppl. 3). P. 28–32. doi: 10.1111/bju.14145. Epub 2018, Feb. 27. PMID: 29360286.
8. Гордеев С. С., Иванов В. А., Расулов А. О. и др. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2016. Т. 61, № 6. С. 57–63. Gordeev S.S., Ivanov V.A., Rasulov A.O. Khimioluchevaya terapiya oslozhnennogo mestnorasprostrannennogo i retsidivnogo raka pryamoy kishki // *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'.* 2016. T. 61, No. 6. S. 57–63 [Gordeev S.S., Ivanov V.A., Rasulov A.O. Chemoradiation therapy for complicated locally advanced and recurrent rectal cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*, 2016, Vol. 61, No. 6, pp. 57–63 (In Russ.)].
9. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., Marijnen C.A.M., Putter H., Kranenbarg E.M., Roodvoets A.G.H., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G.H., Blomqvist L.K., Fokstuen T., Ten Tije A.J., Capdevila J., Hendriks M.P., Edhemovic I., Cervantes A., Nilsson P.J., Glimelius B., van de Velde C.J.H., Hospers G.A.P.; RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2021. Vol. 22, No. 1. P. 29–42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Feb; 22, No. 2. e42. PMID: 33301740.
10. Huang C.M., Huang M.Y., Tsai H.L. et al. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma // *J. Radiat. Res.* 2017. Vol. 58, No. 2. P. 247–259. doi: 10.1093/jrr/rrw098.
11. Олтаржевская Н. Д., Кричевский Г. Е., Коровина М. А., Гусев И. В. Биополимеры в медицине. Успехи, проблемы, будущее. Лечебные депо-материалы на основе биополимера альгината натрия. Принципы создания и применения (обзор) // *Биофармацевтический журнал.* 2017. Т. 9, № 2. С. 3–25. Oltarzhetskaya N.D., Krichevsky G.E., Korovina M.A., Gusev I.V. Biopolimery v meditsine. Uspekhi, problemy, budushcheye. Lechebnyye depo-materialy na osnove biopolimera al'ginata natriya. Printsipy sozdaniya i primeneniya (obzor) // *Biofarmatsevticheskiy zhurnal.* 2017. T. 9, No. 2. S. 3–25 [Oltarzhetskaya N.D., Krichevsky G.E., Korovina M.A., Gusev I.V. Biopolymers in medicine. Successes, problems, future. Therapeutic depot materials based on sodium alginate biopolymer. Principles of creation and application (Principle review). *Biopharmaceutical journal*, 2017, Vol. 9, No. 2, pp. 3–25 (In Russ.)].
12. Щедрина М. А., Олтаржевская Н. Д., Коровина М. А., Решетов И. В., Гусев И. В. Возможности биополимерных композиций на основе полисахаридов для стимуляции регулируемой атипичной репаративной регенерации мягких тканей // *Российский биотерапевтический журнал.* 2018. Т. 17, № 5. С. 84–85. Shchedrina M.A., Oltarzhetskaya N.D., Korovina M.A., Reshetov I.V., Gusev I.V. Vozmozhnosti biopolimernykh kompozitsiy na osnove polisakharidov dlya stimulyatsii reguliruyemoy atipichnoy reparativnoy regeneratsii myagkikh tkaney // *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2018. T. 17, No. 5. S. 84–85 [Shchedrina M.A., Oltarzhetskaya N.D., Korovina M.A., Reshetov I.V., Gusev I.V. Capabilities of biopolymer compositions based on polysaccharides for stimulation of possibly controlled atypical reparative evaluation of soft tissues. *Russian Journal of Biotherapy*, 2018, Vol. 17, No. 5, pp. 84–85 (In Russ.)].
13. Browne C., Davis N.F., Mac Craith E., Lennon G.M., Mulvin D.W., Quinlan D.M., Mc Vey G.P., Galvin D.J. A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis // *Adv. Urol.* 2015. Vol. 2015. P. 346812. doi: 10.1155/2015/346812. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26798335; PMID: PMC4700173.