

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-69-77>

# Исследование рисков возникновения лучевых реакций у пациентов, получающих облучение органов малого таза

О.В. Корытов<sup>1</sup>, Л.И. Корытова<sup>1</sup>, С.Г. Григорьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

**Контакты:** Олег Витальевич Корытов [olegkorytov@mail.ru](mailto:olegkorytov@mail.ru)

**Введение.** Онкологическая заболеваемость раком прямой кишки (РПК), раком предстательной железы (РПЖ) и раком шейки матки (РШМ) в последние 10–15 лет остается высокой. В России, как и во всем мире, поражение органов малого таза составляет до 25 % от общей заболеваемости. Лучевая терапия включается в комплекс лечебных мероприятий у 50–70 % онкологических больных. Основной особенностью лучевой терапии при злокачественных новообразованиях является воздействие как на опухолевые, так и на здоровые клетки окружающих тканей. Развитие лучевых повреждений здоровых тканей, выраженных в лучевых реакциях (ЛР) и поздних осложнениях, приводят к ухудшению качества жизни. К сожалению, прогнозировать у кого из пациентов разовьются лучевые повреждения выше I степени выраженности и на каких сроках в настоящее время не представляется возможным.

**Цель исследования** – оценить риски возникновения ЛР у пациентов с диагнозами РПК, РШМ и РПЖ, получавших лучевую терапию на область малого таза.

**Материалы и методы.** В исследование включены 759 пациентов, из них с РШМ – 387, с РПЖ – 175, с РПК – 197 человек, получавших лучевую терапию с 2011 по 2019 г. в лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

**Результаты.** Исследовано более 30 факторов, которые характеризовали пациентов, особенности опухоли и варианты сопутствующей терапии. Значимыми из них оказались 12. С целью установления основных детерминант (факторов), связанных с риском развития ЛР, проведен дискриминантный анализ. Создана формула для расчета вероятности развития ЛР. Нами проведено дополнительное исследование по изменению сроков введения гидрогелевых композиций, при которых отмечено сокращение частоты радиационно-индуцированных циститов.

**Заключение.** Дискриминантный анализ выявил предикторы ЛР у пациентов с РПК, РШМ, РПЖ из 30 исследованных факторов. Из результатов дискриминантного анализа были выведены формулы предикции вероятности развития острых ЛР у пациентов с диагнозами РПК, РШМ и РПЖ, получавших лучевую терапию. Изменение времени назначения гидрогелевых композиций до лучевой терапии, в ее процессе и после окончания таковой способствовало снижению возникновения радиационно-индуцированных циститов по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** лучевая терапия, органы малого таза, лучевые реакции, дискриминантный анализ

**Для цитирования:** Корытов О.В., Корытова Л.И., Григорьев С.Г. Исследование рисков возникновения лучевых реакций у пациентов, получающих облучение органов малого таза. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(2):69–77.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-69-77>

## Study of the risks of radiation induced reactions in patients receiving irradiation of the pelvic organs

Oleg V. Korytov<sup>1</sup>, Luiza I. Korytova<sup>1</sup>, Stepan G. Grigorjev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochny settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia

**Contacts:** Oleg Vitalievich Korytov [olegkorytov@mail.ru](mailto:olegkorytov@mail.ru)

**Background.** The oncological incidence in the world and the Russian Federation of rectal cancer (RC), prostate cancer (PC) and cervical cancer (CC) over the past 10–15 years remains high, with overall incidence of the pelvic organs cancer up to 25 % of the total. Radiation therapy is included in the complex of therapeutic measures in 50–70 % of cancer patients. The main feature of radiation therapy of patients with malignant neoplasms is the effect on both tumor and healthy cells of surrounding tissues. The development of radiation damage to healthy tissues, expressed in radiation reactions (RR) and complications lead to a deterioration in the quality of life. Unfortunately, it is currently not possible to predict which of the patients will develop radiation injuries above grade 1 and at what time.

**Aim.** To assess the risks of RR in patients with diagnoses of RC, prostate cancer and cervical cancer who underwent radiation therapy.

**Materials and methods.** The study included 759 patients, including 387 CC, 175 PC, and 197 RC, who received radiation therapy from 2011 to 2019 in the medical institutions of St. Petersburg and the Leningrad region.

**Results.** More than 30 factors that characterized patients, tumor features and concomitant therapy options were studied. Twelve of them turned out to be significant. In order to establish the main determinants (factors) associated with the risk of radiation reactions, a discriminant analysis was carried out. A formula has been created to calculate the probability of developing RR. We conducted an additional study on changing the timing of the introduction of hydrogel compositions, in which a decrease in the frequency of radiation-induced cystitis was noted.

**Conclusion.** Discriminant analysis revealed predictors of RR in patients with RC, CC, and PC out of 30 factors studied. From the results of discriminant analysis, formulas for predicting the probability of developing acute RR in patients with diagnoses of RC, CC, and PC who received radiation therapy were derived. The change in the time of administration of hydrogel compositions before, during and after the end of radiation therapy contributed to a decrease in the occurrence of radiation-induced cystitis compared with the control ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** radiation therapy, pelvic organs, radiation induced reactions, discriminant analysis

**For citation:** Korytov O.V., Korytova L.I., Grigorjev S.G. Study of the risks of radiation induced reactions in patients receiving irradiation of the pelvic organs. *Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2024;23(2):69–77. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-69-77>

## Введение

Лучевая терапия (ЛТ) наряду с лекарственной терапией и хирургическими методами являются основой лечения онкологических больных. Онкологическая заболеваемость раком прямой кишки (РПК), раком предстательной железы (РПЖ) и раком шейки матки (РШМ) в последние 10–15 лет остается высокой. В России, как и во всем мире, поражение органов малого таза достигает 25 % от общего числа заболевших [1, 2]. По данным разных авторов, ЛТ включается в комплекс лечебных мероприятий у 50–70 % онкологических больных [3–6].

Основной особенностью ЛТ при злокачественных новообразованиях является воздействие как на опухолевые, так и на здоровые клетки окружающих тканей [3–5]. Постоянное стремление специалистов к повышению эффективности ЛТ привело к увеличению продолжительности жизни и к значительному росту числа пациентов, переживших лечение. Для этой категории больных через некоторое время на первый план выходит, наряду с продолжительностью жизни, ее качество [6–8].

**Цель исследования** — оценить риски возникновения лучевых реакций (ЛР) у пациентов с диагнозами РПК, РШМ и РПЖ, получавших ЛТ на область малого таза.

## Материалы и методы

В исследование включены 759 пациентов (с РШМ — 387, с РПЖ — 175, с РПК — 197), получавших в рамках комплексного лечения ЛТ с 2011 по 2019 г. в 4 медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области. В исследование вошли 324 мужчины и 435 женщин в возрасте от 27 до 88 лет. Лечение пациентов выполнялось в соответствии с действующими на момент лечения клиническими рекомендациями Минздрава России.

Критериями включения пациентов исследование послужили:

1. Диагноз РПК, РШМ, РПЖ.
2. Запланированная изоэффективная суммарная очаговая доза (СОД) 46 Гр и более на линейном ускорителе электронов (ЛУЭ) с граничной энергией квантов до 18 МэВ и брахитерапевтических аппаратах (БТ) Vebig Multisource (Eckert & Ziegler VEBIG GmbH).
3. Подведенная изоэффективная СОД  $\geq 40$  Гр на ЛУЭ и БТ.

Критериями исключения пациентов из исследования послужили:

1. Диагностированный рак, кроме РПК, РШМ, РПЖ.
2. Запланированная изоэффективная СОД  $< 46$  Гр на ЛУЭ и БТ.

3. Подведенная изоэффективная СОД <40 Гр на ЛУЭ и БТ.

Из 759 пациентов 575 получали ЛТ в рамках комплексного лечения с использованием 3D-технологий у 141 больного с диагнозом РПК, у 261 – с диагнозом РШМ и у 173 пациентов – с диагнозом РПЖ. У остальных пациентов было 2D-планирование ЛТ. Разовые дозы колебались от 2 до 5 Гр, лечение – 5 раз в неделю до достижения СОД: у пациентов с РПК – 50–54 Гр (25 Гр при разовой очаговой дозе 5 Гр) с радиомодификацией фторпиримидинами; с РШМ – дистанционная ЛТ 40–46 Гр + БТ 3 × 7 Гр с радиомодификацией производными платины; с РПЖ – 68–70 Гр, как правило, проводили на фоне гормональной терапии.

Динамическое фракционирование применялось у больных РПК в 24 случаях, РПЖ – в 84, а у больных РШМ в 210 случаях использовали сочетанную ЛТ.

Наличие ЛР устанавливали путем ретроспективного изучения имеющейся медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт). Часть пациентов заполняли представленные опросные листы во время лечения и последующих визитов.

Статистическая обработка полученного в исследовании материала проведена с помощью пакетного программного обеспечения Statistica 10.0.

### Результаты

У 510 из 759 больных в процессе и после окончания ЛТ диагностированы ЛР со стороны органов малого таза: у больных РПК лучевой проктит зарегистрирован у 31,5 %, цистит – у 17,5 %, вагинит – у 0,1 %; у больных РШМ проктит отмечен у 18,4 %, цистит – у 14 %, вагинит – у 8,7 %; у больных РПЖ проктит фиксирован у 53,1 %, цистит – у 51 %; вне-тазовые ЛР: у больных РПК – дерматит в проекции полей облучения у 19,5 %; гематологическая токсичность (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) – у 3,1 %; прочие (энтерит, колит, энтероколит, уретрит, нейропатия и т.д.) – у 10,9 %; у больных РШМ – дерматит в проекции полей облучения – у 50,8 %; гематологическая токсичность – у 32,4 %; прочие – у 4,3 %; у больных РПЖ: дерматит – у 16,6 %; гематологическая токсичность – у 2,3 %, прочие – у 4 %.

В большинстве изученных медицинских документов ЛР начинали регистрировать со II или III степени тяжести.

С целью купирования ЛР пациентам проводили сопутствующую терапию, направленную на купирование наиболее выраженных симптомов, которая состояла из препаратов, использовавшихся на основании жалоб больных с симптоматической целью: нестероидные противовоспалительные вещества, спазмолитики, гемостатические вещества, масляные смеси и т.д. Сопроводительную терапию из 759 па-

циентов получили 288, из них: с РПК – 82, с РШМ – 97, с РПЖ – 109 больных. Сопроводительная терапия состояла из 5 и более компонентов у 85 больных. Композиционные препараты на гидрогелевой основе, или гидрогелевые композиции (ГГК), в которых в качестве носителя основного лекарственного препарата использовался альгинат натрия, назначены в процессе ЛТ по мере выявления ЛР 61 больному (из общего числа 759 пациентов), из них с РПК – 35, с РШМ – 18, с РПЖ – 8 пациентам.

Перерывы в ЛТ по разным причинам зарегистрированы у 205 из 759 пациентов, из них с РПК – у 21, с РШМ – у 114, с РПЖ – у 70 больных. Среднее значение длительности перерыва в ЛТ составило 25,3 сут. Количество дней перерывов у больных достоверно различалось: при РПК среднее количество дней составило 17,7, при РШМ – 24,6, а при РПЖ – 28,6.

С целью установления основных детерминант, связанных с риском развития ЛР, проведен дискриминантный анализ. Весь массив первичных данных случайным образом разделен на 2 группы. Первая группа, включавшая 380 наблюдений, была предназначена для выявления значимых детерминант и последующего построения на их основе решающих правил, относящих конкретного пациента к одной из возможных групп:

- с более вероятным развитием ЛР;
- менее вероятным развитием ЛР.

Вторая группа, состоявшая из данных о 379 пациентах, являлась тестовой выборкой по оценке качества разработанных решающих правил.

Отбор значимых детерминант и построение модели проводилось с помощью дискриминантного анализа, и в частности его варианта пошагового отбора наиболее значимых признаков. Исследовано более 30 факторов, которые характеризовали пациентов, особенности опухоли и варианты сопутствующей терапии. Совокупно значимыми для формирования математической модели из них оказались 12. При этом порогом отбора избран уровень значимости более 90 % ( $p < 0,1$ ), что вполне допустимо для многофакторных моделей. Указанные признаки, вошедшие в статистически значимую ( $p < 0,001$ ) модель, приведены в табл. 1. Следует особо отметить, что исключение из расчета любого признака приводит к недостоверности прогноза всей модели.

Формулы для расчета имеют следующий вид:

$$\text{ЛДФ1 (вероятность осложнения низкая)} = -31,4 + 5,5 \times X_1 - 4,5 \times X_2 - 1,5 \times X_3 - 0,5 \times X_4 + 8,9 \times X_5 - 7,6 \times X_6 + 3,7 \times X_7 + 10,5 \times X_8 - 2,6 \times X_9 + 1,1 \times X_{10} + 3,4 \times X_{11} + 0,38 \times X_{12};$$

$$\text{ЛДФ2 (вероятность осложнения высокая)} = -32,7 + 9,7 \times X_1 - 2,6 \times X_2 - 4,0 \times X_3 - 0,7 \times X_4 + 7,8 \times X_5 - 6,5 \times X_6 + 4,2 \times X_7 + 9,7 \times X_8 - 4,7 \times X_9 - 0,35 \times X_{10} + 4,0 \times X_{11} + 0,4 \times X_{12}.$$

Для получения прогноза по модели вместо кодов признаков  $X$  подставляются значения признаков, выявленных у конкретного больного в цифровом значении, которое соответствует представленному

в табл. 1 (столбец 2 «Градация признаков»), и производят решение уравнений. Обследуемого больного следует отнести в ту группу, для которой ЛДФ больше по абсолютному значению, т. е. с учетом знака. Если

**Таблица 1.** Детерминанты, составившие классификационные функции, их коэффициенты и уровни значимости для применения в формулах расчета вероятности возникновения лучевых реакций

**Table 1.** The determinants that made up the classification functions, their coefficients and significance levels for use in formulas for calculating the probability of radiation reactions

Признак Sign	Градация признаков Gradation of signs	Код признаков Sign code	ЛДФ1 – низкая вероятность ЛР от лечения LDF1 – low probability of radiation reactions from treatment	ЛДФ2 – высокая вероятность ЛР от лечения LDF 2 – high probability of radiation reactions from treatment	$p$
Применение 3D-планирования 3D planning	Да – 1 yes – 1, нет – 0 no – 0	$X_1$	5,5	9,7	<0,001
Использование сопутствующей терапии Use of concomitant therapy	Да – 1 yes – 1, нет – 0 no – 0	$X_2$	–4,5	–2,6	<0,001
Применение 5 и более компонентов для сопутствующей терапии The use of 5 or more components for concomitant therapy	Да – 1 yes – 1, нет – 0 no – 0	$X_3$	–1,5	–4,0	<0,001
Степень злокачественности опухоли Tumor grade	G1 – 1, G2 – 2, G3 – 3, недифференцированная not differentiated – 4, не указана not revealed – 9	$X_4$	–0,5	–0,7	<0,001
Гистологическое строение опухоли Histological tumor type	Плоскоклеточный рак – 1 squamous cell cancer – 1, аденокарцинома – 2 adenocarcinoma – 2, светлоклеточный рак – 3 light cell cancer – 3, недифференцированный рак – 4 nondifferentiated cancer – 4, перстневидноклеточный – 5 signet cell cancer – 5	$X_5$	8,9	7,8	0,001
Наличие незапланированных перерывов в лучевой терапии The presence of unplanned breaks in radiation therapy	Да – 1 yes – 1, нет – 0 no – 0	$X_6$	–7,6	–6,5	0,011
Диагноз с учетом пола Diagnosis and sex	РПК, женщины – 1 RC females – 1, РПК, мужчины – 2 RC males – 2, РШМ, женщины – 3 CC females – 3, РПЖ мужчины – 4 PC males – 4	$X_7$	3,7	4,2	0,015

Окончание табл. 1  
End of table 1

Признак Sign	Градация признаков Gradation of signs	Код признаков Sign code	ЛДФ1 – низкая вероятность ЛР от лечения LDF1 – low probability of radiation reactions from treatment	ЛДФ2 – высокая вероятность ЛР от лечения LDF 2 – high probability of radiation reactions from treatment	p
Количество поступлений в клинику для лучевого лечения 1 случая заболевания (в случае наличия перерыва, потребовавшего выписки, указывается количество повторных госпитализаций) The number of admissions to the clinic for radiation treatment of 1 case of the disease (in case of a break that required discharge, the number of repeated hospitalizations is indicated)	Госпитализация для лучевого лечения не прерывалась – 1 Hospitalization for radiation treatment was not interrupted – 1, госпитализация прерывалась однократно, потребовалась повторная госпитализация для завершения курса лучевой терапии – 2 hospitalization was interrupted once, re-hospitalization was required to complete the course of radiation therapy – 2, госпитализация прерывалась дважды, потребовалась повторная госпитализация для завершения курса лучевой терапии – 3 hospitalization was interrupted twice, re-hospitalization was required to complete the course of radiation therapy – 3, госпитализация прерывалась трижды, потребовалась повторная госпитализация для завершения курса лучевой терапии – 4 hospitalization was interrupted three times, re-hospitalization was required to complete the course of radiation therapy – 4, госпитализация прерывалась четырежды, потребовалась повторная госпитализация для завершения курса лучевой терапии – 5 hospitalization was interrupted four times, re-hospitalization was required to complete the course of radiation therapy – 5	$X_8$	10,5	9,7	0,018
Наличие отдаленных метастазов Presence of distant metastases	Да – 1 yes – 1, нет – 0 no – 0	$X_9$	–2,6	–4,7	0,022
Применение гидрогелевых композиций при появлении реакций The use of hydrogel compositions when reactions occur	Да – 1 yes – 1, нет – 0 no – 0	$X_{10}$	1,1	–0,35	0,023
Наличие поражения регионарных лимфоколлекторов* Regional lymph nodes involvement*	0, 1, 2	$X_{11}$	3,4	4,0	0,06
Возраст в полных годах Calendar age, in full years	Количество лет Number of years	$X_{12}$	0,38	0,4	0,11
Свободный член Free member			–31,4	–32,7	

\*В соответствии со значением параметра N по классификации TNM (tumor, nodus, metastasis).

**Примечание.** ЛДФ – линейная дискриминантная функция; ЛР – лучевые реакции.

\*As by N parameter from TNM (tumor, nodus, metastasis) system.

Note. LDF – linear discriminant function; RR – radiation reactions.

большей оказалась ЛДФ1, у больного вероятность ЛР низкая; если большая ЛДФ2, вероятность ЛР высокая.

Общая классификационная способность модели составила 80,0 %. Оценка качества модели произведена с использованием экзаменующей выборки. При разработке модели на основе ее данных при пошаговом отборе в качестве предикторов оказались аналогичные признаки, а классификационная способность модели составила 81,5 % при достаточной статистической значимости ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует в пользу адекватности разработанной модели прогноза реальным данным исследования.

Параметр «применение ГГК» был выявлен как значимый при анализе более 30 возможных факторов влияния. Нами проведено дополнительное исследование, включавшее ГГК за 1 нед до начала ЛТ, в ее процессе и в течение 3–6 нед после окончания таковой. Проводили инстилляцию ГГК в мочевого пузыря 66 пациентам (с РПК – 19, с РШМ – 22, с РПЖ – 25). Полученные результаты сравнили с частотой и степенью ЛР у 68 пациентов (с РПК – 20, с РШМ – 20, с РПЖ – 28) с идентичными основными признаками, получавших ЛТ и базовую сопроводительную терапию (биологические пары). Данные представлены в табл. 2.

Пациентам 1-й группы ( $n = 66$ ) выполняли инстилляцию ГГК + гиалуронат натрия по 10 мл до начала ЛТ, затем – 2–3 раза в неделю во время ЛТ. В случаях появления клинических и/или лабораторных проявлений радиационно-индуцированных циститов (РИЦ) ГГК с деринатом заменяли на ГГК с диоксином и лидокаином. После окончания ЛТ вводили ГГК с 1β-лейкином 2–3 раза в нед до 2–3 мес. Во 2-й группе сопроводительную терапию проводили по мере возникновения признаков цистита. Выраженность ЛР в основной группе в момент ЛТ не превышала I степени. У 7 пациентов 1-й группы отмечено более позднее начало цистита на СОД 20–34 Гр, максимальная степень выраженности не превышала I. Частота РИЦ в группе составила 9 % ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе ЛР возникали при подведении СОД от 14 до 27 Гр. РИЦ I степени диагностированы у 7 (10,3 %) пациентов, II степени – у 6 (8,8 %), III степени – у 4 (5,9 %). Общая частота РИЦ в группе контроля была 24,9 % ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

В современной литературе представлено мнение разных авторов о подходах к прогнозированию острых ЛР и поздних повреждений здоровых органов и тканей, попадающих в зону облучения при проведении ЛТ у больных со злокачественными новообразованиями. Так, T.J. Yang и соавт. решили задачу установления предикторов острой гастроинтести-

нальной токсичности в процессе химиолучевой терапии у 177 пациентов с диагнозом РПК на основании анализа клинической информации, отражающей частоту еженедельной диареи и степень токсичности химиолучевой терапии. С учетом полученных данных проведен многофакторный регрессионный анализ, сочетавший дозиметрические и клинические переменные. Создана модель, которая включала в качестве предикторов пол, возраст, наличие жалоб на диарею, тенезмы, разные объемы прямой кишки (в см<sup>3</sup>), предварительно рассчитанные авторами, и средние дозы облучения. Авторы установили, что у пациентов женского пола наблюдалась значительно более высокая частота диареи степени 2<sup>+</sup>, чем у мужчин на 4-й неделе облучения – 24 % против 11 % соответственно ( $p = 0,02$ ). Результат одномерного анализа показал значимую связь радиационно-индуцированного проктита степени 2<sup>+</sup> с возрастом пациентов [9].

C. Mirjolel и соавт. ретроспективно рассмотрели стандартные конечные точки, зависящие от дозы облучения и объема прямой кишки у 180 пациентов с РПЖ, получавших ЛТ по технологии IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy, лучевая терапия с модуляцией интенсивности). Авторы предсказывают риск возникновения ЛР и поздних лучевых осложнений прямой кишки. Они использовали метод определения отдельного параметра, полученного из графика DVH (дозообъемного распределения), который позволяет прогнозировать острую желудочно-кишечную токсичность:  $gAUC_{25-50}$  (площадь под кривой ректального DVH в диапазоне от 25 до 50 мГр), и рекомендуют, чтобы  $gAUC_{25-50}$  всего объема прямой кишки не превышала 794 сГр [10].

M.C. Massi и соавт. для подтверждения прогностических моделей и биомаркеров токсичности ЛТ у 1681 больного РПЖ, включенного в международное проспективное когортное исследование, занимающееся проверкой прогностических моделей и биомаркеров токсичности ЛТ для снижения побочных эффектов и улучшения качества жизни у выживших после рака, осуществили альтернативный подход, сравнив 5 отдельных конечных точек поздней токсичности: поздние ректальные кровотечения, частоту мочеиспускания, гемат- и никтурию, снижение скорости потока мочи. Наряду с этим в анализ включены 42 гена с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP), о которых известно, что они связаны с конечными точками радиационно-индуцированной токсичности. Данные в когорте пациентов изучены с помощью автоэнкодеров (нейронная сеть, которая копирует входные данные на выход), обученных распознавать признаки SNP (отличающие пациентов с токсичностью и без таковой). Авторы исходили из того, что радиационная токсичность представляет собой многофакторную проблему, связанную не только

**Таблица 2.** Характеристика групп больных, получавших гидрогелевые композиции в дополнение к базовой сопроводительной терапии (1-я группа, основная) и базовую сопроводительную терапию без гидрогелевых композиций (2-я группа, контрольная)

Table 2. Characteristics of groups of patients receiving hydrogel compositions as an addition to basic accompanying therapy (group 1, main) and basic accompanying therapy without hydrogel compositions (group 2, control)

Параметр Parameter	1-я группа, абс. и % Group 1, abs. and %					2-я группа, абс. и % Group 2, abs. and %				
	РПК RC	РШМ CC	РПЖ PC	Всего Total	%	РПК RC	РШМ CC	РПЖ PC	Всего Total	%
Мужчины Males	9	0	25	34	51,5	9	0	28	35	51,4
Женщины Females	10	22	0	32	48,5	11	22	0	33	48,6
18–44 лет 18–44 years	3	9	0	12	18,4	3	9	0	12	17,6
45–59 лет 45–59 years	4	10	10	24	36,6	4	6	17	27	39,7
60–74 лет 60–74 years	9	3	10	22	33,3	8	5	11	24	35,2
75–90 лет 75–90 years	2	1	5	8	12,1	0	1	4	5	7,5
T1*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T2*	4	9	7	20	33,3	0	10	15	25	35,5
T3*	13	12	18	43	60,3	10	12	20	42	61,6
T4*	1	0	0	1	1,6	1	1	0	2	2,9
N0*	11	16	24	51	77,3	10	20	23	53	76,4
N1*	0	6	2	14	21,2	7	8	0	15	22,2
N2*	1	0	0	1	1,5	1	0	0	1	1,4

\*Стадии рака по классификации TNM (tumor, nodus, metastasis).

**Примечание.** РПК – рак прямой кишки; РПЖ – рак предстательной железы; РШМ – рак шейки матки.

\*TNM (tumor, nodus, metastasis) cancer stages.

Note. RC – rectal cancer; PC – prostate cancer; CC – cervical cancer.

с кумулятивной доставленной дозой излучения, но и с внутренними процессами в тканях, реагирующих на клеточное повреждение. Индивидуальный генетический фон и характер биологической экспрессии, а также клеточное микроокружение являются важными факторами в развитии постлучевых эффектов, хотя их точный вклад не известен [3].

В нашем исследовании были учтены основные характеристики пациентов и опухолей, а также особенности режимов лечения. Появление в результате дискриминантного анализа наряду с постоянными характеристиками (пол, возраст, верифицированный диагноз и др.) биополимерных материалов для нас оказалось неожиданной находкой. Поскольку наиболее частые радиационно-индуцированные осложнения включают геморрагический цистит, стриктуры уретры и мочеточников, свищи и вторичные злока-

чественные новообразования, исследование состояния мочевыделительной системы является весьма важным. Более того, нежелательные явления значительно ухудшают качество жизни больных, а в тяжелых случаях представляют собой угрозу для жизни [11]. Нарушения функции мочеполовой системы, связанные с лучевыми повреждениями, часто требуют сложных методов лечения и реконструкции [11–13]. В связи с этим мы изучили возможность снижения частоты лучевых циститов при модернизированных по времени, продолжительности и разнообразию примененных биополимерных материалов.

По данным разных авторов, ЛТ может быть включена в комплекс лечебных мероприятий у 50–70 % больных на разных этапах лечения. Современные технологии ЛТ, такие как 3D-конформная ЛТ, SBRT (stereotactic body radiotherapy, стереотаксическая

лучевая терапия), IMRT, VMAT (volumetric modulated arc therapy, объемно-модулированная дуговая терапия), протонная терапия и другие, являются более точными в подведении очаговых доз на опухоль, ограничивая отрицательное воздействие на окружающие здоровые ткани. Однако динамика опухолевого роста, расположение окружающих органов не позволяет полностью исключить воздействие радиации на здоровые ткани [3, 13, 14].

По нашим данным, исходя из выполненного многофакторного дискриминантного анализа следует, что для корректной оценки вероятности развития ЛР необходимо учитывать все факторы, выведенные в разработанной нами формуле. Исключение любого из них приводит к недостоверности всех остальных факторов.

Крайне важным оказалось применение сопутствующей терапии, причем как сам факт ее наличия, так и факт применения в ее составе 5 и более препаратов. При этом фактор использования ГГК имел независимое влияние на расчет вероятности развития ЛР. Использование таковых до ЛТ, во время ее проведения и после ее окончания независимо от факти-

ческого развития ЛР позволило сократить частоту РИЦ в 3 раза, равно как и степень его тяжести.

### Выводы

- На основе 30 исследованных факторов с помощью дискриминантного анализа выявлено 12 из них в качестве детерминант вероятности развития ЛР. Рассчитанная дискриминантная модель обладает достаточными степенями классификационной способности (80 %) и статистической значимости ( $p < 0,001$ ).
- Из результатов дискриминантного анализа выведены формулы прогнозирования вероятности развития острых ЛР у пациентов с диагнозами РПК, РШМ и РПЖ, получавших ЛТ в рамках комплексного лечения.
- Назначение биополимерных материалов до ЛТ, в ее процессе и после окончания таковой у пациентов с диагнозами РПК, РШМ и РПЖ способствовало снижению возникновения у них РИЦ по сравнению с больными, входившими в группу контроля ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
3. Massi M.C., Gasperoni F., Ieva F. et al. A deep learning approach validates genetic risk factors for late toxicity after prostate cancer radiotherapy in a REQUITE multi-national cohort. *Front Oncol* 2020;10:541281. DOI: 10.3389/fonc.2020.541281
4. Brossard C., Lefranc A.C., Pouliet A.L. et al. molecular mechanisms and key processes in interstitial, hemorrhagic and radiation cystitis. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):972. DOI: 10.3390/biology11070972
5. Lee S., Kerns S., Ostrer H. et al. Machine learning on a genome-wide association study to predict late genitourinary toxicity after prostate radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(1):128–35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.054
6. Chorbińska J., Krajewski W., Zdrojowy R. Urological complications after radiation therapy—nothing ventured, nothing gained: A narrative review. *Transl Cancer Res* 2021;10(2):1096–118. DOI: 10.21037/ter-20-2589
7. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L. et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6
8. Choi E.P.H., Wan E.Y.F., Kwok J.Y.Y. et al. The mediating role of sleep quality in the association between nocturia and health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2019;17(1):181. DOI: 10.1186/s12955-019-1251-5
9. Yang T.J., Oh J.H., Son C.H. et al. Predictors of acute gastrointestinal toxicity during pelvic chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6(5-6):129–36. PMID: 24312686
10. Mirjoleit C., Walker P.M., Gauthier M. et al. Absolute volume of the rectum and AUC from rectal DVH between 25Gy and 50Gy predict acute gastrointestinal toxicity with IG-IMRT in prostate cancer. *Radiat Oncol* 2016;11(1):145. DOI: 10.1186/s13014-016-0721-8
11. Ma J.L., Hennessey D.B., Newell B.P. et al. Radiotherapy-related complications presenting to a urology department: A more common problem than previously thought? *BJU Int* 2018;121(Suppl. 3):28–32. DOI: 10.1111/bju.14145
12. Toia B., Seth J., Ecclestone H. et al. Outcomes of reconstructive urinary tract surgery after pelvic radiotherapy. *Scand J Urol* 2019;53(2-3):156–60. DOI: 10.1080/21681805.2019.1611631
13. Mallick S., Madan R., Julka P.K., Rath G.K. Radiation induced cystitis and proctitis – Prediction, assessment and management. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(14):5589–94. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5589
14. Tree A.C., Ostler P., van der Voet H. et al.; PACE Trial Investigators. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1308–20. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00517-4

**Вклад авторов**

О.В. Корытов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование рукописи;

Л.И. Корытова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование рукописи;

С.Г. Григорьев: статистическая обработка данных, анализ полученных данных, редактирование рукописи.

**Author's contributions**

O.V. Korytov: development of research design, data collection, data analysis, writing the text of the manuscript, editing of the manuscript;

L.I. Korytova: review of publications on the topic of the article, data analysis, editing of the manuscript;

S.G. Grigoriev: statistical data processing, data analysis, editing of the manuscript.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

О.В. Корытов / O.V. Korytov: <https://orcid.org/0000-0002-7472-9676>

Л.И. Корытова / L.I. Korytova: <https://orcid.org/0000-0003-0182-4856>

С.Г. Григорьев / S.G. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России № 01-04/2022 от 14.04.2022.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All the patients signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies No 01-04/2022 dated 14.04.2022.

Статья поступила: 02.05.2023. Принята в печать: 21.02.2024.

Article received: 02.05.2023. Accepted for publication: 21.02.2024.