



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.022>



Бардзимадзе Н.Л.✉, Моисеева О.И.

Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

Эффективность применения препарата Месакол 400 для лечения лучевых повреждений кишечника у пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бардзимадзе Н.Л. – сбор материала, анализ данных, подготовка текста статьи; Моисеева О.И. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Подана: 12.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: nikosurgeon@gmail.com

Резюме

Цель. Улучшить переносимость лучевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза при использовании препарата Месакол 400 в дозировке 2400 мг в сутки за счет снижения частоты и степени выраженности лучевых осложнений и обеспечить проведение курса лучевой терапии без перерыва.

Материалы и методы. Было выполнено ретроспективное исследование по типу «случай – контроль». Произведен анализ 137 историй болезни стационарных пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями, прошедших курс лучевой терапии на базе РЛО-1 в 2023 г., у которых в ходе лечения были выявлены признаки лучевого поражения кишечника различной локализации и степени выраженности (G1–G2). В исследование были включены 2 когорты пациентов (гинекологического профиля и со злокачественным новообразованием предстательной железы). С учетом попадания в зону облучения всех отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе терапии, классифицировались как лучевой энтероколит в когорте пациенток с раком органов женской репродуктивной системы. С учетом локального характера лучевой терапии и попадания в зону облучения только нижних отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе лечения, классифицировались как лучевой проктосигмоидит в когорте пациентов с раком простаты. Пациенты каждой когорты были разделены на 2 группы в зависимости от добавления в схему консервативного лечения лучевых реакций препарата Месакол 400.

Результаты. По данным корреляционного анализа, существует статистически значимая взаимосвязь между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого энтероколита у пациенток первой когорты ($p < 0,05$). В то же время статистически значимой взаимосвязи между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого проктосигмоидита у пациентов второй когорты выявлено не было ($p > 0,05$).

Ключевые слова: лучевая терапия, лечение ранних лучевых реакций

Bardzmadze N.✉, Moiseeva O.
Minsk City Clinical Cancer Center, Minsk, Belarus

The Efficiency of the Drug Mesacol 400 for the Treatment of Radiation Damage to the Intestine in Patients with Malignant Neoplasms of the Pelvic Organs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bardzmadze N. – collection of material, data analysis, text of the article; Moiseeva O. – development of the research concept, editing the article.

Submitted: 12.02.2025

Accepted: 17.02.2025

Contacts: nikosurgeon@gmail.com

Abstract

Purpose. To improve the tolerability of radiation treatment in patients with malignant neoplasms of the pelvic organs when using the drug Mesacol 400 at a dosage of 2400 mg per day by reducing the frequency and severity of radiation complications and ensure a course of radiation therapy without interruption.

Materials and methods. A retrospective case-control study was performed. An analysis was made of 137 case histories of inpatients with verified malignant neoplasms who underwent a course of radiation therapy based on RLD-1 in 2023, in whom during treatment signs of radiation damage to the intestine of varying localization and severity (G1–G2) were identified. Two patients (gynecological and with prostate malignancy) were included in the study. Taking into account the exposure of all parts of the intestine to the irradiation zone, early radiation reactions diagnosed during therapy were classified as radiation enterocolitis in a cohort of patients with cancer of the female reproductive system. Taking into account the local nature of radiation therapy and exposure of only the lower intestine to the irradiation zone, early radiation reactions diagnosed during treatment were classified as radiation proctosigmoiditis in a cohort of patients with prostate cancer. Patients in each cohort were divided into 2 groups depending on the addition of Mesacol 400 to the conservative treatment regimen for radiation reactions.

Results. According to the correlation analysis, there is a statistically significant relationship between the prescription of the drug Mesacol 400 and the outcomes of treatment of radiation enterocolitis in patients of the first cohort ($p < 0.05$). At the same time, there was no statistically significant relationship between the prescription of the drug Mesacol 400 and the outcomes of treatment of radiation proctosigmoiditis in patients of the second cohort ($p > 0.05$).

Keywords: radiation therapy, treatment of early radiation reactions

■ ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия (ЛТ) занимает одно из ведущих мест в лечении пациентов со злокачественными опухолями органов малого таза. ЛТ применяется как метод



радикального лечения, дополнения к хирургическому вмешательству либо химиотерапии, а также с паллиативной целью. Более 60% онкологических пациентов подвергаются ЛТ. Современные источники излучения высоких энергий (линейные ускорители) меньше повреждают нормальные ткани, чем гамма- и рентгенотерапевтические аппараты, однако даже самые высокие технические возможности современной радиотерапевтической аппаратуры не исключают повреждающего действия ионизирующего излучения на ближайшие к опухоли здоровые ткани.

При проведении ЛТ (как в самостоятельном виде, так и в комбинации с другими методами) по поводу онкологических заболеваний органов малого таза примерно у 20% пациентов [1] развиваются местные лучевые реакции разной степени интенсивности со стороны кишечника, мочевого пузыря и влагалища, которые ухудшают качество жизни пациентов, приводят к вынужденным перерывам в курсах терапии и в конечном итоге ухудшают отдаленные результаты лечения. Лучевые поражения кишечника встречаются у 3–17% пациентов [2].

При этом вопросам профилактики и лечения ранних лучевых осложнений в литературе уделяется мало внимания.

Классификация

В клинической практике используется ряд шкал, позволяющих оценить степень выраженности острой и поздней токсичности лучевой терапии:

- общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений – Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5 (CTCAE V.5);
- шкала RTOG/EORTC для оценки поздних лучевых повреждений;
- LENT-SOMA.

В данной работе оценивалось развитие и лечение ранних лучевых повреждений кишечника, поэтому вопросы клиники, патогенеза, диагностики и лечения поздних лучевых осложнений не рассматривались.

Таблица 1
Определение степени тяжести лучевых реакций со стороны нижнего отдела ЖКТ по критериям CTCAE (V5)
Table 1
Assessment of the severity of radiation reactions from the local gastrointestinal tract according to CTCAE criteria (V5)

Степень тяжести (Grade)	Недержание кала	Кровотечение	Диарея
1	Редкое использование подгузников	Кровотечение слабо выражено, не требует вмешательства	Увеличение частоты опорожнения кишечника до 4 раз в день
2	Требуется ежедневное использование подгузников	Кровотечение умеренно выражено, требует вмешательства	Увеличение частоты опорожнения кишечника на 4–6 раз в день
3	Тяжелые симптомы, в некоторых случаях требуется хирургическое вмешательство	Показано переливание компонентов крови, оперативное вмешательство	Увеличение частоты опорожнения кишечника ≥ 7 раз в день / недержание кала / госпитализация / ограничение повседневной активности
4	–	Жизнеугрожающее состояние	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия

Для оценки ранних лучевых реакций в процессе проведения ЛТ в радиологическом отделении № 1 (РЛО-1) УЗ «МГКОЦ» используется шкала общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений – CTCAE V.5 (табл. 1) [2].

При клинической оценке тяжести лучевых реакций необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии, повышающей риск развития осложнений (сахарный диабет, геморрой, андрогенная терапия, воспалительные заболевания кишечника, предшествующие оперативные вмешательства на органах брюшной полости).

Наибольшей радиочувствительностью обладает эпителий тонкой кишки, поэтому радиационный энтерит встречается несколько чаще, чем радиационный колит, но последний протекает более тяжело: для тонкой кишки толерантная доза в среднем составляет 35 Гр, для толстой – 40–50 Гр [2]. Превышение этих доз приводит к лучевым гастроэнтериту и колиту. Чаще всего поражение тонкой и толстой кишки сочетается, но нередко отмечается лишь сегментарное поражение кишечника (сегментарное поражение тонкой кишки, лучевой проктит, лучевой сигмоидит и т. д.).

Патогенез

Стенки тонкой и толстой кишки состоят из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек (рис. 1).

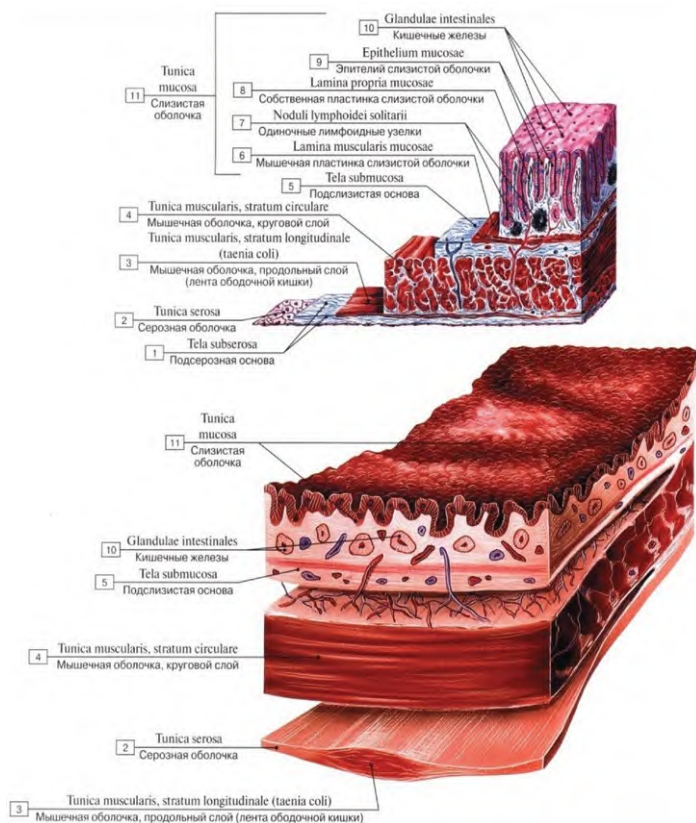
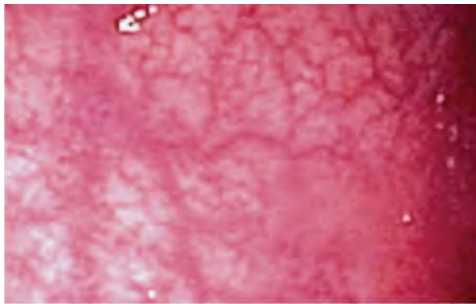


Рис. 1. Строение стенки толстой кишки
Fig. 1. The structure of the colon wall

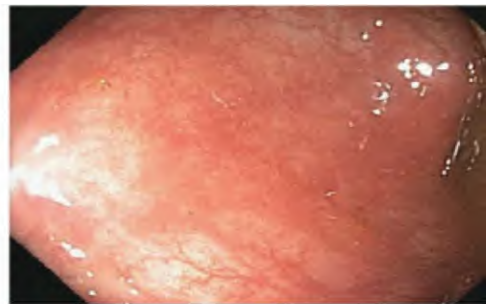


В слизистой оболочке кишечника различают эпителий, собственную пластинку и мышечную пластинку. Слизистая оболочка тонкой кишки образует ворсинки – выросты, выступающие в просвет кишечника. Кишечные ворсинки покрыты каемчатыми эпителиоцитами, выросты их плазматической мембраны формируют множество микроворсинок, благодаря чему резко увеличивается всасывающая поверхность тонкой кишки. В собственной пластинке слизистой оболочки имеются трубчатые углубления – крипты, эпителий которых состоит, в частности, из клеток, продуцирующих различные ингредиенты кишечного сока, в том числе слизь, а также гормоны и другие биологически активные вещества.

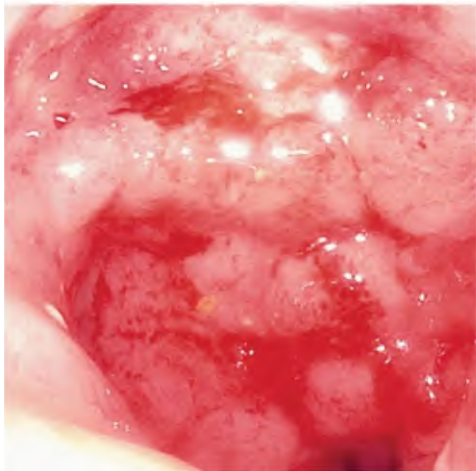
Слизистая оболочка толстой кишки лишена ворсинок, но в ней имеется большое количество крипт. В собственной пластинке слизистой оболочки кишечника находятся скопления лимфоидной ткани в виде одиночных и групповых лимфатических фолликулов.



A



B



C

Рис. 2. Эндоскопические проявления субмукозных телеангиэктазий, типичных для радиационного колита (А, В). Эндоскопический вид более острого лучевого проктита с рыхлой и зернистой слизистой оболочкой (С)

Fig. 2. Endoscopic appearance of submucosal telangiectasias typical of radiation colitis (A, B). Endoscopic appearance of more acute radiation proctitis with loose and granular mucosa (C)

Патогенез ранних лучевых повреждений кишечника до конца не изучен. Их появление связывают с нарушением пролиферации и созревания эпителия в сочетании с уменьшением митозов клеток крипт. Механизм возникновения повреждений под действием ионизирующего излучения – это прежде всего его влияние на эпителий слизистой оболочки как тонкого, так и толстого отделов кишечника, который очень чувствителен к лучевому воздействию.

Цитотоксическое действие ионизирующего излучения приводит к десквамации и преходящей атрофии эпителиальных клеток слизистой оболочки, формируется неспецифическое воспаление слизистой и подслизистого слоя (отек, гиперемия, клеточная инфильтрация (в виде выраженной нейтрофильной инфильтрации), геморрагии). При массивном облучении вовлекается и мышечная пластинка слизистой оболочки. Происходит усиленная гибель энтероцитов и колоноцитов. Облучение способствует подавлению пролиферации клеток в криптах, что приводит к укорочению и обнажению ворсинок. В результате нарушаются процессы пристеночного пищеварения и всасывания пищевых ингредиентов и воды, а также моторная функция кишечника.

Клиника

Острые поражения возникают через 10–14 дней после начала облучения и могут стихать в течение 6 недель после его окончания. Симптоматика неспецифична и напоминает клинические проявления других воспалительных заболеваний кишечника. Характерны схваткообразные боли в животе, может быть тошнота, рвота, снижение аппетита, обильный водянистый стул, вздутие, урчание, переливание, стеаторея, синдром мальабсорбции, похудание.

К сожалению, знание патогенеза и клинических проявлений ранних лучевых повреждений далеко не всегда обеспечивает надежное лечение и профилактику заболеваний. Большинство из имеющихся современных медикаментозных средств, используемых при лечении лучевых осложнений со стороны кишечника, не могут обеспечить быстрого и полного восстановления слизистых оболочек. В связи с этим поиск новых, более эффективных средств профилактики и лечения лучевых осложнений – крайне важная медико-социальная задача.

Одним из таких препаратов является Месакол 400 (действующее вещество месалазин) – производное 5-аминосалициловой кислоты.

Механизм действия:

- ингибирование липооксигеназного и циклооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты;
- торможение синтеза и освобождения простагландинов, лейкотриенов;
- ингибирование функции нейтрофильных гранулоцитов – миграции, дегрануляции, фагоцитоза и образования свободных токсичных кислородных радикалов;
- торможение синтеза фактора, активирующего тромбоциты;
- антиоксидантное действие;
- подавление образования цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, образование рецепторов ИЛ-2;
- активация γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить переносимость лучевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза при использовании препарата Месакол 400 в дозировке 2400 мг в сутки за счет снижения частоты и степени выраженности лучевых осложнений и обеспечить проведение курса лучевой терапии без перерыва.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено ретроспективное исследование по типу «случай – контроль». Произведен анализ историй болезни стационарных пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями, прошедших курс лучевой терапии на базе РЛО-1 в 2023 г., у которых в ходе лечения были выявлены признаки лучевого поражения кишечника различной локализации и степени выраженности (G1–G2). Степень тяжести лучевых реакций оценивалась по шкале CTCAE (V5).

В исследование были включены 2 когорты пациентов:

- когорта 1 – пациентки со злокачественными новообразованиями тела и шейки матки, у которых ЛТ была составной частью комбинированного лечения;
- когорта 2 – пациенты со злокачественным новообразованием предстательной железы, прошедшие курс ЛТ по радикальной программе локально на область простаты.

Пациенты каждой когорты были разделены на 2 группы в зависимости от добавления в схему консервативного лечения лучевых реакций препарата Месакол 400. В первую группу были включены пациенты с выявленными в ходе лечения признаками лучевого поражения кишечника, получавшие в комплексной терапии препарат Месакол 400 в дозировке 400 мг по 2 таблетки 3 раза в день. Во второй группе находились пациенты с лучевыми поражениями кишечника, но не получавшие во время облучения Месакол 400. С учетом отсутствия в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» рекомендаций по лечению лучевых поражений кишечника, назначение препарата Месакол 400 не считалось обязательным и являлось составной частью персонифицированного лечения.

Все пациенты проходили лечение на линейных ускорителях электронов высокой энергии с использованием методики IMRT – интенсивно-модулированной радиотерапии.

Оценивались дозозависимый эффект возникновения лучевых реакций и ранние результаты лечения (улучшение, ухудшение либо стабилизация состояния). Положительным эффектом считалось снижение степени выраженности лучевых реакций по шкале CTCAE (V5.0) с G1–2 до G0.

Анализ выполнялся с применением статистических непараметрических критериев, построением таблиц сопряженности с последующей оценкой по критерию хи-квадрат Пирсона, проведением корреляционного анализа Спирмена, с использованием программного обеспечения SPSS 27.0.

Когорта 1 – пациентки со злокачественными новообразованиями тела и шейки матки. В первую группу было включено 40 пациенток, получавших в комплексной терапии лучевого энтероколита препарат Месакол 400 в указанной выше дозировке. Средний возраст пациенток составил $64,6 \pm 11,5$ года, медиана возраста 65 лет. На первом этапе комбинированного лечения было выполнено хирургическое

вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками (11 пациенток), экстирпации матки с придатками и тазовой лимфодиссекции (29 пациенток). У 11 пациенток в ходе лечения были проведены курсы полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин. ЛТ осуществлялась на область подвздошных (общих, наружных, внутренних), пресакральных, obturatorных лимфоузлов, параметральную, паравезикальную клетчатку и культю влагалища у 33 пациенток, еще у 7 пациенток в зону облучения входили парааортальные лимфоузлы.

Во вторую группу было включено 30 пациенток с ранними лучевыми реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, но не получавших во время облучения Месакол 400. Средний возраст – $63,6 \pm 13$ лет, медиана возраста – 66 лет. На первом этапе комбинированного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками (17 пациенток), экстирпации матки с придатками и тазовой лимфодиссекции (13 пациенток). У 15 пациенток в ходе лечения были проведены курсы полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин. ЛТ осуществлялась на область подвздошных (общих, наружных, внутренних), пресакральных, obturatorных лимфоузлов, параметральную, паравезикальную клетчатку и культю влагалища у 24 пациенток, еще у 6 пациенток также облучалась зона парааортальных лимфоузлов.

Обе группы сопоставимы по возрасту и зоне облучения.

Облучение проходило в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) у пациенток обеих групп составила 44–46 Гр. С учетом попадания в зону облучения всех отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе терапии, классифицировались как лучевой энтероколит.

Когорта 2 – пациенты со злокачественным новообразованием предстательной железы. В первую группу было включено 36 пациентов, получавших в комплексной терапии препарат Месакол 400 в стандартной дозировке. Средний возраст пациентов составил $74,9 \pm 4,6$ года, медиана возраста – 75 лет. У 18 пациентов в ходе лечения применялась гормонотерапия.

Во второй группе находился 31 пациент с ранними лучевыми реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, но не получавший во время облучения Месакол 400. Средний возраст – $72,5 \pm 5,5$ года, медиана возраста – 73 года. У 17 пациентов в ходе лечения применялась гормонотерапия.

Обе группы сопоставимы по возрасту и зоне облучения.

ЛТ осуществлялась локально на область простаты и семенных пузырьков. Облучение проходило в режиме гипofракционирования с РОД 2,6–3 Гр. СОД у пациентов обеих групп составила в эквиваленте 76–78 Гр.

С учетом локального характера лучевой терапии и попадания в зону облучения только нижних отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе лечения, классифицировались как лучевой проктосигмоидит.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациенток гинекологического профиля (табл. 2) в первой группе (получавших Месакол 400) у 10 (25%) был отмечен положительный результат на фоне продолжения курса ЛТ и комплексного симптоматического лечения лучевых реакций, в состав которого входил и Месакол. У 25 пациенток (62,5%) отмечено сохранение



имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект), т. е. при продолжении ЛТ отсутствовало прогрессирование лучевых реакций. ЛТ у таких пациентов не прекращалась, полноценный курс лечения проводился без перерывов. У 5 пациенток (12,5%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

В группе контроля из 30 пациенток у 3 (10%) был отмечен положительный результат. У 26 (86,7%) пациенток отмечено сохранение имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект). У 1 пациентки (3,3%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

По данным корреляционного анализа существует статистически значимая взаимосвязь между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого энтероколита, т. е. исходы зависят от назначения препарата ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 2
Определение эффекта от назначения препарата Месакол 400 у пациенток гинекологического профиля

Table 2
Determination of the effect of prescribing the drug Mesacol 400 in gynecological patients

Группа 1			Группа 2 (контрольная)		
Улучшение	Ухудшение	Без изменений	Улучшение	Ухудшение	Без изменений
25%	12,5%	62,5%	10%	3,3%	86,7%

Таблица 3
Результаты корреляционного анализа между назначением Месакола 400 и исходами лечения лучевых реакций у пациенток гинекологического профиля

Table 3
Results of correlation analysis between the prescription of Mesacol 400 and treatment outcomes of radiation reactions in gynecological patients

Симметричные меры					
		Значение	Асимптотическая среднеквадратичная ошибка ^a	Приблизительная T ^b	Приблизительная значимость
Интервал/интервал	R Пирсона	-0,288	0,098	-2,481	,016 ^c
Порядковый/порядковый	Корреляция Спирмена	-0,308	0,100	-2,673	,009 ^c
Количество допустимых наблюдений		70			

Таблица 4
Определение эффекта от назначения препарата Месакол 400 у пациентов с раком простаты

Table 4
Determination of the effect of prescribing Mesacol 400 in patients with prostate cancer

Группа 1			Группа 2 (контрольная)		
Улучшение	Ухудшение	Без изменений	Улучшение	Ухудшение	Без изменений
27,8%	11,1%	61,1%	9,7%	12,9%	77,4%

Таблица 5
Результаты корреляционного анализа между назначением Месакола 400 и исходами лечения лучевых реакций у пациентов с раком простаты
Table 5
Results of correlation analysis between the prescription of Mesacol 400 and treatment outcomes of radiation reactions in patients with prostate cancer

Симметричные меры		Значение	Асимптотическая среднеквадратичная ошибка ^a	Приблизительная T ^b	Приблизительная значимость
Интервал/интервал	R Пирсона	-0,104	0,123	-0,843	,402 ^c
Порядковый/порядковый	Корреляция Спирмена	-0,146	0,121	-1,189	,239 ^c
Количество допустимых наблюдений		67			

Среди пациентов, проходивших лечение по поводу рака предстательной железы (табл. 4), в группе получавших Месакол 400 (лучевой проктосигмоидит) из 36 пациентов у 10 (27,8%) был отмечен положительный результат на фоне продолжения курса ЛТ и комплексного симптоматического лечения лучевых реакций, в состав которого входил и Месакол. У 22 пациентов (61,1%) отмечено сохранение имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект), т. е. при продолжении ЛТ отсутствовало прогрессирование лучевых реакций. ЛТ у таких пациентов не прекращалась, полноценный курс лечения проводился без перерывов. У 4 пациентов (11,1%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

В группе контроля из 31 пациента у 3 (9,7%) был отмечен положительный результат. У 26 (77,4%) пациентов отмечено сохранение имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект). У 4 пациентов (12,9%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

По данным корреляционного анализа, статистически значимой взаимосвязи между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого проктосигмоидита выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 5).

Следует продолжить исследование с целью увеличения выборки и повышения репрезентативности результатов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zharikov A.A., Terekhov O.V. Oncological morbidity of the pelvic organs, radiation injuries and their diagnosis (literature review). *Radiation and risk*. 2013;22(3):57–64.
2. Roitberg G.E., Strutynsky A.V. *Internal diseases. Digestive system*. M.: Med-press-inform; 2011. 560 p.
3. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. U.S. department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (accessed 27.07.2024).
4. Goncharik I.I. Radiation (radiation) colitis and enteritis. *Military medicine*. 2010;(4):119–121.
5. Moorcraft, Sing Yu, Daniel Lee, David D. *Cunningham Clinical problems in oncology: A practical guide to management*. Wiley-Blackwell; 2014. 336 p.
6. RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring schema. Available at: [https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEO RTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx](https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEO%20LateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx) (accessed 20.07.2024).