

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего образования «Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

**Новиков С. Н., Новиков Р. В., Перова Н. В.,
Арсеньев А. И., Самарцева Е. Е., Лушина П. А.,
Рогачев М. В., Протошак В. В., Карандашев В. К.**

**Применение биodeградируемого гидрогеля
на основе животного коллагена для оптимизации
лучевого лечения рака предстательной железы**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2023

УДК:616.65-006.6-08:615.849.19(07)
ББК:55.6я7

Новиков С. Н., Новиков Р. В., Перова Н. В., Арсеньев А. И., Самарцева Е. Е., Лушина П. А., Рогачев М. В., Протошак В. В., Карандашев В. К. Применение биodeградируемого гидрогеля на основе животного коллагена для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 84 с.

ISBN 978-5-6048249-1-7

Рецензент: Петров Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Учебное пособие является учебным руководством по практическому применению биополимерного гетерогенного гидрогеля на примере медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» на основе коллагена животного происхождения, обладающего объемобразующими свойствами, в качестве «спейсера» для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы. Использование «Сферо®СПЕЙСЕР» позволяет увеличить пространство между прямой кишкой и предстательной железой, что снижает частоту и выраженность прямокишечной лучевой токсичности. Помимо этого, введение «спейсера» оказывает благоприятное влияние на точность подведения дозы и вероятность сохранения эректильной функции после окончания лечения.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, врачей-радиотерапевтов, врачей-урологов, врачей, работающих с онкологическими больными с целью широкого клинического внедрения биополимерного гетерогенного гидрогеля в качестве «спейсера» при лучевом лечении рака предстательной железы, а также для обучающихся по программам высшего и дополнительного профессионального образования.

Утверждено в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 1 от 31 января 2023 г.

ISBN 978-5-6048249-1-7

© Новиков С. Н. Коллектив авторов, 2023

Авторы

Новиков Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий отделением радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Новиков Роман Владимирович – доктор медицинских наук, радиотерапевт отделения радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Перова Надежда Викторовна – доктор биологических наук, генеральный директор Акционерного общества «БИОМИР сервис», г. Москва

Арсеньев Андрей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, радиотерапевт отделения радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Самарцева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения радиотерапии федерального государ-

ственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Лушина Полина Анатольевна – врач-онкоуролог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Рогачев Михаил Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделом учебно-методической работы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Протоцак Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры урологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Карандашев Василий Кириллович – начальник онкоурологического отделения клиники урологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Содержание

Список сокращений	7
Введение	8
Глава 1. Актуальность проблемы, определение понятия «спейсер» и история применения	10
1.1. Актуальность проблемы	10
1.2. Определение понятия «спейсер»	15
1.3. История применения «спейсеров»	16
Глава 2. Характеристики медицинского изделия «Сферо®-СПЕЙСЕР»	22
2.1. Наименование	22
2.2. Состав и форма выпуска	22
2.3. Область применения	24
2.4. Свойства	24
2.5. Срок и условия хранения, утилизация	25
Глава 3. Показания и противопоказания к применению медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»	29
3.1. Показания для имплантации медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»	29
3.2. Противопоказания для имплантации медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»	30
Глава 4. Методика применения медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»	33
4.1. Способ применения и дозировка медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»	33
4.2. Меры предосторожности (безопасности) и ограничения при использовании медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»	40
Глава 5. Эффективность использования «спейсеров» при лучевом лечении РПЖ	43
5.1. Снижение прямокишечной лучевой токсичности	43
5.2. Обеспечение иммобилизации предстательной железы	46

5.3. Влияние на частоту радиационно-индуцированной эректильной дисфункции	47
Глава 6. Осложнения, обусловленные введением «спейсеров»	50
Глава 7. Погрешности процедуры имплантации	54
Заключение	62
Контрольные вопросы	64
Тестовые задания	68
Список литературы	77

Список сокращений

БДС	– биodeградируемая субстанция
Гр	– грей (грэй) (русское обозначение, международное – Gy) – единица поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ)
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПЖ	– предстательная железа
ПЭГ	– полиэтиленгликоль
РПЖ	– рак предстательной железы
РОД	– разовая очаговая доза
РПЭ	– радикальная простатэктомия
СНП	– сосудисто-нервный пучок
СОД	– суммарная очаговая доза
СТЛТ	– стереотаксическая лучевая терапия
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭД	– эректильная дисфункция
EAU	– European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)
Gr	– Grade (степень)
IGRT	– Image-guided radiation therapy (лучевая терапия под визуальным контролем)
IMRT	– Intensity-modulated radiation therapy (моделированная по интенсивности лучевая терапия)
QoL	– Quality of life (качество жизни)
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network (национальная всесторонняя раковая сеть)
RUSSCO	– Russian Society of Clinical Oncology (Российское общество клинической онкологии)
VMAT	– Volume-modulated radiation therapy (модулированная по объему лучевая терапия)

Введение

Основные принципы лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) в последние годы были подвергнуты существенному пересмотру.

Современные методики лучевой терапии, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность в рамках длительных рандомизированных исследований, начинают занимать лидирующие позиции в лечении РПЖ в подавляющем числе клинических сценариев (NCCN 2023).

Несмотря на очевидные успехи радиационной онкологии, остается нерешенным целый ряд важных проблем, в первую очередь – необходимость снижения показателей лучевых осложнений. Топография органов малого таза определяет клинически значимые виды лучевой токсичности, регистрируемые после облучения предстательной железы (ПЖ).

Ранние и поздние осложнения со стороны прямой кишки занимают одно из первых мест в структуре радиационно-индуцированных нарушений.

Длительное время в радиотерапевтической практике использовались два способа повышения безопасности лучевой терапии, которые заключались в выборе оптимального режима фракционирования дозы, основанного на особенностях радиобиологии опухолевой и нормальных тканей, а также в применении радиомодификаторов.

В последнее десятилетие отмечается стремительно растущий интерес к использованию другого способа оптимизации лучевого лечения – механическому увеличению расстояния между облучаемой предстательной железой и передней стенкой прямой кишки.

Решение этой задачи достигается введением биodeградируемых субстанций (БДС) или «спейсеров», которые создают временный дополнительный объем между мишенью и прилежащими нормальными тканями.

Анатомия ПЖ создает чрезвычайно благоприятные условия для реализации такого подхода.

Предшествующие десять лет ознаменованы значительной интенсификацией исследовательской работы за рубежом, направленной на

клиническую апробацию ряда биополимерных композиций и изделий по использованию в качестве механических разделителей или «спейсеров» между облучаемыми структурами и здоровыми тканями.

Накопленный опыт позволил впервые рассматривать возможность их применения при лучевом лечении РПЖ в рамках последних рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU guidelines 2021).

Глава 1.

Актуальность проблемы, определение понятия «спейсер» и история применения

Рассмотрим актуальность применения «спейсеров» в радиационной онкологии, дадим им определение, а также разберем основные исторические аспекты развития этого подхода.

1.1. Актуальность проблемы

РПЖ занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире [55]. В Российской Федерации по итогам 2020 года РПЖ был выявлен в 14,9% случаев (второе место) от общего числа первично диагностированных неоплазий у мужской части населения, уступив первую позицию раку трахеи, бронхов и легкого (16,5%) [1].

На сегодняшний день применяются два равно эффективных метода радикального лечения РПЖ – радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия. За последние два десятилетия в сфере хирургического лечения пройден большой путь от открытой (позадилонная или промежностная) до робот-ассистированной РПЭ. Несмотря на то, что актуальный вариант РПЭ представляет собой высокотехнологическое вмешательство, ее реальные онкологические и функциональные результаты существенно не изменились с тех пор, как P. Walsh и P. Donker (1982) детально описали хирургическую анатомию предстательной железы, заложив тем самым основы современной техники операции [56].

Помимо послеоперационного недержания мочи значительной проблемой радикального лечения РПЖ является эректильная дисфункция (ЭД). Ее частота в послеоперационных сериях с длительными сроками наблюдения по данным рандомизированных исследований достигает 85-95% [23]. Представления о центральной роли повреждения кавернозных нервов, идущих в составе сосудисто-нервных пучков (СНП), в патогенезе ЭД привели к разработке нервосберегающей РПЭ. Предложено большое число методик нервосбережения [22],

равно как и методов интраоперационной идентификации элементов СНП [19].

Это свидетельствует о том, что реализация этапа сохранения СНП в реальных клинических условиях еще далека от совершенства. Не менее важным негативным моментом, связанным с нервосберегающей техникой РПЭ является значимый компромисс онкологической эффективности лечения из-за повышенного риска оставления позитивного хирургического края даже у пациентов, исходно отнесенных к группе низкого риска рецидива [32].

Конкурирующим относительно РПЭ методом лечения является лучевая терапия. Еще 20 лет назад лучевое лечение РПЖ уступало по своей эффективности хирургическому. Причиной этого отставания было технологическое несовершенство большинства радиотерапевтических аппаратов, позволяющих безопасно подводить к предстательной железе субоптимальную, с точки зрения достижения локального контроля над опухолевым процессом, суммарную очаговую дозу (СОД) порядка 60-66 Гр.

Даже внедрение в клиническую практику 3-D конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), справедливо считавшейся настоящим прорывом в радиационной онкологии, не позволило в полной мере решить эту проблему.

Фундаментальные радиобиологические исследования, проведенные в 70-80-хх годах прошлого столетия, определили два важных практических момента радиационного воздействия при РПЖ: величину эффективной СОД и преимущество гипофракционных режимов облучения.

Возможности современных методик лучевой терапии напрямую связаны с эскалацией дозы. Так, в соответствии с современными рекомендациями, минимально допустимой является СОД, равная 74 Гр [33]. В реальной практике эта цифра достигает при стандартном фракционировании 80 Гр, а в эквиваленте (гипофракционное облучение) еще более, то есть минимум на 10-15 Гр выше «исторической» суммарной дозы.

Расчеты показали, что повышение СОД на каждый Гр дает прирост в биохимическом контроле порядка 1,8% [53]. Таким образом,

общий выигрыш составляет около 20-25%, что обеспечивает при эскалационном облучении высокие онкологические показатели, не уступающие таковым при РПЭ.

Гипофракционное облучение РПЖ, то есть увеличение величины разовой очаговой дозы (РОД) с одновременным уменьшением общего числа фракций имеет целый ряд радиобиологических преимуществ при лечении поздно-реагирующих опухолей.

Технологические достижения в области радиационной онкологии – модулированная по интенсивности и объему ДЛТ (IMRT, VMAT) наряду с разработкой целого ряда методик on-line и off-line визуального контроля (IGRT) позволило критически снизить дозу на здоровые ткани, а значит обеспечить необходимый задел для эскалации дозы в области мишени.

Высокая эффективность лучевой терапии РПЖ нашла подтверждение в клинической практике. Результаты широко известного длительного (около 10 лет) рандомизированного исследования PROTECT, или как его часто называют – «исследования века», наглядно демонстрируют схожие показатели онкологической результативности лучевых и хирургических методов лечения больных РПЖ групп низкого и промежуточного риска [14].

Большое число других работ различного дизайна указывают на эквивалентность исходов у больных после РПЭ и различных вариантов лучевого лечения у больных низкого риска рецидива, в то время как в группах промежуточного и высокого риска эффективность облучения выше. На сайте www.prostatecancerfree.org представлены совокупные результаты радикальных методов лечения РПЖ, помогающие пациентам сделать информированный выбор относительно своего лечения (рис. 1, 2).

В соответствии с рекомендациями NCCN (2023) различные варианты лучевого лечения рассматриваются в качестве приоритетных в подавляющем большинстве клинических ситуаций, и только у больных промежуточного риска неблагоприятного прогноза с предполагаемой продолжительностью жизни более 10 лет в перечне возможных лечебных опций РПЭ стоит на первом месте. Аналогичные положения прописаны в актуальных отечественных рекомендациях RUSSCO (2022) (табл. 1).



Рис. 1. Сравнение эффективности хирургического и лучевого лечения РПЖ промежуточного риска рецидива (NCCN) по состоянию на конец 2022 г. [с сайта Prostatecancerfree.org 2022].



Рис. 2. Сравнение эффективности хирургического и лучевого лечения РПЖ высокого риска рецидива (NCCN) по состоянию на конец 2022 г. [с сайта Prostatecancerfree.org 2022].

Сводные рекомендации по лечению РПЖ
[NCCN (2023), RUSSCO (2022)]

Группа риска РПЖ	Предполагаемая продолжительность жизни	Варианты лечения РПЖ
Очень низкий	более 20 лет	Активное наблюдение (предпочтительно) ДЛТ, брахитерапия (монорежим) РПЭ
	10-20 лет	Активное наблюдение
	менее 10 лет	Наблюдение
Низкий	более 10 лет	Активное наблюдение (предпочтительно) ДЛТ, брахитерапия (монорежим) РПЭ
	менее 10 лет	Наблюдение
Промежуточный благоприятный	более 10 лет	Активное наблюдение ДЛТ, брахитерапия (монорежим) РПЭ
	менее 10 лет	ДЛТ, брахитерапия (монорежим) Наблюдение
Промежуточный неблагоприятный	более 10 лет	РПЭ ДЛТ+гормональная терапия (4 мес.) ДЛТ+брахитерапия+гормональная терапия (4 мес.)
	менее 10 лет	ДЛТ+гормональная терапия (4 мес.) ДЛТ+брахитерапия+гормональная терапия (4 мес.) Наблюдение
Высокий и очень высокий	более 5 лет или симптомные пациенты	ДЛТ+гормональная терапия (1,5-3 года) ДЛТ+брахитерапия+гормональная терапия (1,5-3 года) РПЭ
	менее 5 лет и бессимптомные пациенты	Наблюдение Гормональная терапия ДЛТ

Схожие тенденции демонстрируются не только за рубежом, но и во многих онкологических центрах на территории Российской Федерации. Этому способствуют реализация программы по развитию ядерной медицины в нашей стране, начатая в 2019 году. Одним из приоритетных направлений в рамках этой программы является оснащение не только национальных федеральных, но и областных и районных онко-

логических лечебных учреждений современными брахитерапевтическими комплексами и линейными ускорителями электронов, что делает доступным данный вид помощи широкому кругу пациентов.

1.2. Определение понятия «спейсер»

Термин «спейсер» является транслитерацией от английского *a spacer*, означающего разделитель (заполнитель). Название определяет цель использования «спейсера», заключающаяся в создании дополнительного пространства между структурой интереса (в случае лучевой терапии – мишени облучения) и окружающими тканями (критическими органами). В соответствии с определением, представленном в Федеральном законе № 323-ФЗ от 21.11.2011 (в редакции от 11.06.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вещества (устройства), используемые в качестве импланта (спейсера) и имеющие определенные характеристики, классифицируются как изделия медицинского назначения.

Термины «спейсер» и «медицинский имплант» во многом близки. В свободной электронной энциклопедии (Википедии) дано определение медицинского импланта (имплантата): это изделия медицинского назначения, используемые для вживления в организм либо в роли протезов (заменителей отсутствующих органов человека), либо в качестве идентификатора.

Получила широкое клиническое применение отдельная группа инъекционных имплантов, или «филлеров» (от англ. *«to fill»* – «заполнить»). Эти препараты используются в косметологии и позволяют выполнять контурную пластику без хирургического вмешательства. Упоминание «филлеров» не случайно, так как первый опыт успешного применения биodeградируемого «спейсера» в лечении РПЖ связан именно с «филлерами» на основе гиалуроановой кислоты, о чем более подробно будет сказано ниже.

В зависимости от степени биodeградации выделяют «филлеры»:

- биodeградируемые
- перманентные (синтетические)
- биосинтетические.

Потребность увеличения расстояния или разделения анатомических зон существует не только в радиационной онкологии. Так, хорошо известна роль «спейсеров» при протезировании суставов [9].

Состав, физико-химические и биологические свойства «спейсеров» делают их близкими к другому типу изделий медицинского назначения, имеющих широкое применение в урологии – объем-образующим препаратам (лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса и стрессовой инконтиненции).

1.3. История применения «спейсеров»

Первый описанный клинический опыт применения механического устройства в качестве «спейсера» при дистанционном облучении имеет без малого 40-летнюю историю. Так, в 1983 году Р.Н. Sugarbaker использовал удаляемый силиконовый протез, разработанный для реконструктивной хирургии груди, в качестве разделителя при облучении тазовой опухоли для защиты от радиационного воздействия петель тонкой кишки [49].

Годом позже аналогичную работу опубликовали М. Dürig et al., также применившие удаляемый тазовый протез для защиты радиочувствительного эпителия тонкой кишки у онкогинекологических больных [12].

В этом же 1984 году К. Niwa et al. описали методику предотвращения радиационно-индуцированного остеонекроза нижней челюсти в ходе брахитерапии за счет введения в ротовую полость изделия из композитного материала у больного раком языка [35].

А. Sezeur et al. осуществили несколько клинических исследований, включающих применение силиконового баллона при тазово-абдоминальных новообразованиях для снижения показателей интестинальной токсичности [46, 47].

Очевидно, что существенным недостатком, объединяющим большинство из вышеописанных работ, является чрезмерная хирургическая травматичность процесса установки и последующего удаления синтетического «спейсера», делающая такой подход малопривлекательным для пациентов.

Идея использовать в качестве пространственного разделителя биодеградируемых субстанций, не требующих их последующей эвакуации, открыла новые горизонты клинического применения «спейсеров» в радиационной онкологии.

В 1986 году исследователем из США D.F. Devereux апробирован способ снижения лучевой нагрузки на тонкую кишку при тазовом облучении за счет использования рассасывающейся синтетической сетки [11].

Этот подход, заключающийся в создании сетчатого гамака или суспензория, ограничивающего миграцию петель тонкой кишки в зону высокой дозы, был с успехом реализован и другими исследователями в более поздние сроки [41, 50].

Несмотря на то, что дальнейшее техническое совершенствование методик ДЛТ фактически нивелировало целесообразность применения сетчатых суспензориев, этот опыт послужил важным этапом на пути разработки современных БДС.

Преимущества использования «спейсеров» наиболее ярко были продемонстрированы в рамках лучевого лечения РПЖ. Это объясняется особенностями анатомии данной области:

- близкое прилегание передней стенки прямой кишки к облучаемой мишени (простата ± семенные пузырьки) и ее гарантированное попадание в зону высокой дозы;
- наличие мезоректальной клетчатки между апоневрозом Денонвиллье (Denonvilliers) и кишкой, обеспечивающее ее легкую смещаемость относительно железы;
- возможность технически простого введения биополимеров посредством промежностного доступа.

Автором, описавшим трансперинеальное введение «спейсера» на основе гиалуроновой кислоты, был P.J. Prada et al. [40].

Годом позже, в 2008 году T.J. Morancy et al. оценили возможность использования в качестве спейсера сгустков крови при брахитерапии РПЖ источником низкой мощности дозы [31]. Методика подразумевала введение 20 мл аутологичной крови в промежутки между простатой и прямой кишкой, что приводило к формированию пространства между ними, равного в среднем 3,86 мм. Существенным недостатком такого подхода являлось непродолжительное время нахождения

сгустков в необходимом объеме в тканях, ограничивая его применение в случае пролонгированных курсов лучевого лечения.

Для протекции прямой кишки от радиационного повреждения был предложен целый ряд органических и синтетических субстанций [8, 36, 57].

«Спейсер» на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), со временем стал рассматриваться в качестве своего рода «золотого стандарта» биополимерной защиты в мировой радиотерапевтической практике. Первичный опыт использования ПЭГ-гидрогеля при лучевой терапии РПЖ связан с препаратом «Duraseal», применяющимся нейрохирургами для закрытия дефектов твердой мозговой оболочки. T.J. Strom et al. опубликовали результаты исследования, начавшегося в 2009 году и включавшего в себя материалы 200 пациентов, которым выполнялась брахитерапия РПЖ после предварительного введения 10 мл геля «Duraseal®» [48].

В 2011 году M. Pinkawa et al. опубликовали данные об эффективности и безопасности промежуточного введения нового, разработанного исключительно для этих целей, ПЭГ-гидрогелевого препарата «SpaceOAR®» [38]. В настоящее время именно этот БДС имеет максимальный по длительности и объему выполненных имплантаций опыт применения, подтвержденный целым рядом рандомизированных исследований III фазы [15, 20, 51].

В последнее время отмечен существенный интерес к «спейсерам» на основе гиалуроновой кислоты, что во многом обусловлено разработкой большого числа полностью синтетических аналогов, характеризующихся высокой степенью биосовместимости. Первые исследования по оценке возможности промежуточного введения гиалуроната натрия связаны с филлерами, применяемыми в косметологии для контурной пластики лица и тела [38].

В конце 2020 года был разрешен для клинического применения в Австралии и странах Европы первый коммерческий «спейсер» на основе гиалуроновой кислоты – «Barrigel®». Сравнение ПЭГ (SpaceOAR®) и гиалуроновой кислоты (Barrigel®) указывает на целый ряд критически важных преимуществ последней, позволяя определять препарат на ее основе, фактически, в качестве спейсера второго поколения.

Единственное сообщение об использовании в качестве «спейсера» другого распространенного биополимера – коллагена, опубликовано в 2012 году [36]. В данной работе авторы описали методику введения и фармакокинетику препарата «Суметра®» (измельченная форма «AlloDerm®») у 11 пациентов с РПЖ, получивших лечение в виде дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза 75,6 Гр).

«Суметра®» – инъекционный материал, изготовленный из кожи трупа человека, полученный посредством специальной технологии обработки, обеспечивающей антигенную и аллергическую безопасность. Основной сферой применения этого препарата является оториноларингология, где он выполняет объем-образующую функцию, помогая восстановить закрытие голосовых связок (старческие атрофические изменения, болезнь Паркинсона, парез и паралич голосовых связок).

В исследовании W.R. Noyes et al. среднее значение созданного между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки расстояния составило 12,7 мм (8-19 мм), а снижение радиационной нагрузки на прямую кишку составляло 50% [36]. Авторами отмечена умеренная стабильность препарата, что потребовало его введения в объеме 20 мл на одну процедуру (стандартный рекомендованный объем «SpaceOAR®» – 10 мл, «Barrigel®» – 10 мл). Высокая стоимость человеческого коллагена, а также субоптимальные показатели пространственной стабильности в тканях привели к тому, что его клиническое применение в качестве «спейсера» не получило признания, уступив эту нишу более подходящим аналогам на основе ПЭГ и гиалуроновой кислоты.

Отдельную нишу занимают «спейсеры» в виде надуваемых баллонов (рис. 3). Как уже отмечалось выше, первоначально они были применены для лечения абдоминальных опухолей, играя роль временных (не рассасывающихся) протезов, состоящих из наполняемого физиологическим раствором силиконового резервуара, который имплантировался в брюшную полость, обеспечивая смещение петель тонкой кишки из зоны облучения. После окончания курса ДЛТ осуществлялось сдувание баллона и эвакуация его из организма через небольшой (около 3 см) разрез.

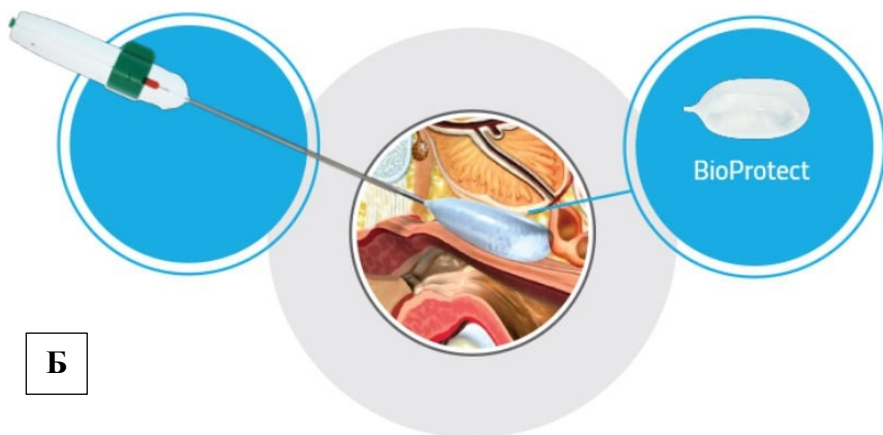
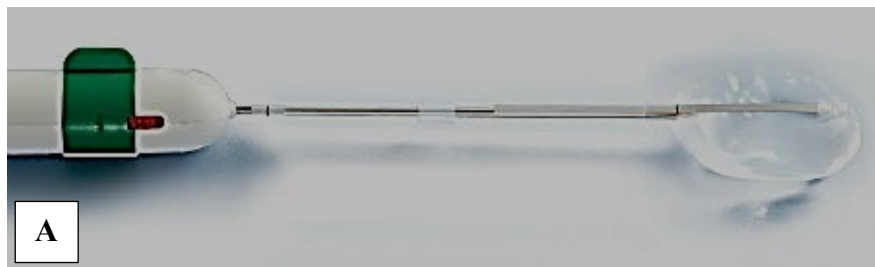


Рис. 3. Биодegradируемые баллоны для оптимизации лучевого лечения РПЖ [с сайта www.bioprotect.com]:

А – внешний вид баллона и устройства для его введения;

Б – промежуточное введение биодegradируемого баллона между прямой кишкой и предстательной железой.

В дальнейшем были разработаны биодegradирующие баллоны (L-лактид-ко-эpsilon-капролактон), подвергающиеся дeгpадации и абсорбции [21, 30].

В данный момент практика использования биодegradирующих баллонов (ProSpace[®], BioProtect[®]) при радиотерапии РПЖ получила наибольшее распространение в клиниках Израиля.

Подводя итог краткому историческому обзору применения «спейсеров» для оптимизации лучевого лечения в онкологии, с сожалением необходимо констатировать, что в настоящее время на территории Российской Федерации не зарегистрировано и не внедрено в клиническую практику ни одно из вышеперечисленных медицинских изделий.

Существенным моментом, ограничивающим практическое применение представленных БДС, является их цена. Текущая стоимость биodeградирующих баллонов и ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR[®]) составляет 2500-3000 \$.

«Спейсеры» на основе гиалуроновой кислоты с экономической точки зрения кажутся предпочтительнее, так как имеют более низкую стоимость – 800-1000 \$.

Такое состояние проблемы использования БДС в современной радиотерапевтической практике, в частности при облучении больных РПЖ, послужило толчком к интенсификации работы по разработке, апробации и дальнейшему внедрению в клиническую практику первого отечественного биополимера на основе «сшитого» коллагена животного происхождения.

В качестве основы был взят хорошо известный и имеющий длительный опыт клинического применения в различных отраслях медицины (травматологии, нейрохирургии, хирургии, урологии, офтальмологии, гинекологии и косметологии) российский препарат «Сферо[®]ГЕЛЬ».

Вариант препарата «Сферо[®]ГЕЛЬ», определённый как изделие медицинского назначения, предназначенное для применения в сфере лучевой терапии, получил торговое название «Сферо[®]СПЕЙСЕР».

Глава 2.

Характеристики медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

Рассмотрим характеристики изделия медицинского назначения, предназначенного для применения в сфере лучевой терапии, под наименованием «Сферо®СПЕЙСЕР».

2.1. Наименование

Медицинское изделие «Сферо®СПЕЙСЕР» имеет следующее наименование:

Гидрогель барьерный объемообразующий биodeградируемый.

2.2. Состав и форма выпуска

Представляем состав и форму выпуска медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

Это однородный, вязкий гель, от светло коричневого до темно коричневого цвета, возможны видимые пузырьки.

«Сферо®СПЕЙСЕР» изготовлен на основе коллагена сельскохозяйственных животных (сшитая и микронизированная фракция – 50%) и коллагенсодержащего экстракта (50%).

«Сферо®СПЕЙСЕР» производится из высокоочищенных компонентов и протестирован на наличие прионовых инфекций.

«Сферо®СПЕЙСЕР» выпускается в шприцах (извлекаемый объем композиции не менее 4,5 мл), по 3 шприца, помещенных в пакеты или контурные ячеюковые упаковки. Шприц закрыт заглушкой.

На пакеты или контурные ячеюковые упаковки медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» наклеена этикетка с сопроводительной информацией.

Упакованный шприц с гидрогелем вместе с инструкцией по применению и двумя самоклеющимися листками-вкладышами помещен в потребительскую коробку из картона (рис. 4).



СферосПЕЙСЕР®

- Существенно улучшает переносимость курса ЛТ больными РПЖ;
- Снижает уровень лучевой нагрузки на прилежащие ткани прямой кишки;
- Отодвигает прямую кишку от простаты, понижая риск лучевого повреждения прямой кишки;
- Уменьшает число осложнений со стороны прямой кишки после проведения лучевой терапии;
- Имеет высокую биосовместимость, локализуется в месте введения;
- Резорбируется и пролонгировано выводится из организма, не вызывая дискомфорта у пациентов.

Б



СферосПЕЙСЕР®

представляет собой стерильный вязкий гель, от светло коричневого до темно коричневого цвета.
 Выпускается в комплекте из 3-х шприцов. Каждый шприц с извлекаемым объемом спейсера не менее 4,5 мл помещен в индивидуальную стерильную упаковку.
 Производится на предприятии АО «БИОМИР сервис» при соблюдении наивысших стандартов качества.

Рис. 4. Внешний вид объемообразующего гидрогеля [оригинальный рисунок]:

А – внешний вид медицинского изделия в шприце в индивидуальной стерильной упаковке;

Б – внешний вид медицинского изделия в потребительской коробке.

2.3. Область применения

Медицинское изделие Гидрогель барьерный объемобразующий биodeградируемый «Сферо®СПЕЙСЕР» в медицинской практике применяется в качестве «спейсера» (механического барьера, временно увеличивающего пространство между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой) при лучевой терапии для лечения рака предстательной железы.

«Сферо®СПЕЙСЕР» действует как прокладка (спейсер), механически создающая временное увеличение пространства между облучаемыми структурами и критическими органами с целью уменьшения дозы облучения, подводимой к здоровым тканям и дальнейшей минимизации потенциальных побочных эффектов лучевой терапии.

«Сферо®СПЕЙСЕР» можно использовать со всеми формами лучевой терапии, доступными для лечения больных раком предстательной железы, с клинической стадией T1-T3.

2.4. Свойства

Гидрогель барьерный объемобразующий биodeградируемый «Сферо®СПЕЙСЕР» относится к группе БДС, идентичен природному внеклеточному матриксу.

Состоит из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в вязкоупругий, рН-сбалансированный, стерильный гидрогель.

Стерилизуется радиационным способом.

Предназначен для использования в качестве периректального спейсера (механического временного увеличителя пространства) между облучаемыми структурами (предстательной железой и семенными пузырьками) и здоровыми тканями окружающих органов (прямой кишкой) – в целях снижения постлучевых повреждений (прямокишечной лучевой токсичности).

2.5. Срок и условия хранения, утилизация

Срок годности Гидрогеля барьерного объемообразующего биодеградируемого «Сферо®СПЕЙСЕР» – 2 года.

Условия хранения изделия по группе 1 ГОСТ 15150 при температуре не выше 25°C.

При транспортировке в заводской упаковке не боится замораживания.

Допускается размораживание при комнатной температуре, после размораживания не теряет своих свойств. Необходимо избегать воздействия прямых солнечных лучей.

Данное медицинское изделие и его части подлежат утилизации, как медицинские отходы класса Б «Эпидемиологически опасные отходы» в соответствии с СанПиНом 2.1.3684-21, поскольку в процессе эксплуатации контактируют и загрязняются биологическими жидкостями и выделениями тканей организма (кровь и/или другие биологические жидкости).

Упаковочные материалы, пачка из картона данного изделия подлежат утилизации в соответствии с СанПиНом 2.1.3684-21 как отходы класса А (эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твердым бытовым отходам).

«Сферо®СПЕЙСЕР» подлежит утилизации в случае нарушения целостности потребительской упаковки, либо в случае окончания срока годности в стерильной упаковке.

Утилизация изделия и его упаковки должна проводиться согласно инструкции (или другого документа), регламентирующей обращение с медицинскими отходами в конкретном лечебном учреждении, разработанной в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21.

БДС на основе синтетического коллагена имеет целый ряд важных практических преимуществ относительно основного спейсера ПЭГ (SpaceOAR®) (табл. 2).

Сравнительная характеристика
зарегистрированных за рубежом «спейсеров»
на основе «жидких» биополимеров
[оригинальная таблица]

Коммерческое название	SpaceOAR	Сферо® СПЕЙСЕР	Комментарий
Производитель	Boston Scientific (США)	АО «БИО-МИР сервис» (Россия)	–
Материал	полиэтиленгликоль	коллаген животного происхождения	Препарат на основе ПЭГ состоит из двух прекурсоров, размещенных в различных шприцах, которые, смешиваясь во время имплантации, подвергаются процессу полимеризации и загустению
Сроки регистрации (опыт использования), год	2010 (Европа) 2015 (США)	2023 (Россия)	–
Вводимый объем, мл	10	10-15	–
Способ введения	трансперинеально	трансперинеально	–
Заявленные сроки нахождения в тканях, мес.	6	6-12	В случае коллагена сроки можно варьировать за счет изменения размеров шитых частиц биополимера
Необходимость гидродиссекции тканей перед имплантацией	да	нет	Вязкая природа коллагена обеспечивает эффективную сепарацию тканей и необходимый lift-эффект в отличие от ПЭГ, прекурсоры которого имеют жидкостную плотность. Отсутствие этапа гидродиссекции позволяет выполнять топометрическое исследование в день имплантации, так как не требуется время на формирование финального объема спейсера за счет резорбции избыточной жидкости, что сокращает общие сроки лечения

Возможность коррекции объема во время имплантации	нет	да	Процесс полимеризации ПЭГ происходит в течение нескольких секунд, что требует точного и достаточно быстрого введения препарата, делая фактически невозможной коррекцию сформированного пространства в рамках процедуры при неадекватной имплантации
Возможность коррекции объема после имплантации	нет	да	<p>Более высокая плотность БДС на основе ПЭГ в случае неправильного введения препарата или возникновения местных осложнений определяет в качестве единственной возможной меры устранения данных состояний хирургическое вмешательство.</p> <p>Консистенция коллагена позволяет при аналогичных ситуациях эвакуировать «спейсер» посредством промежностной пункции иглой большего (≥ 16 G) диаметра. Ускоренная биодеградация и абсорбция препарата может быть также достигнута за счет местного введения фермента коллагеназы</p>

Наиболее значимым из них представляется возможность корректировки окончательного объема и формы вводимой субстанции без учета временного фактора.

Так, четкого вхождения в так называемый «слой» между фасцией Денонвиллье (Denonvilliers) и прямой кишкой изначально удается достичь не всегда.

Кроме того, в ходе введения препарата появляются УЗИ-артефакты, затрудняющие визуализацию и требующие дополнительного времени для восстановления правильной ориентировки в тканях, что при использовании ПЭГ фактически невозможно [2].

Сравнительная характеристика основных объемобразующих препаратов, применяемых при лучевом лечении РПЖ, представлена в таблице № 3.

Таблица 3

Спейсеры,
применяемые в лучевой терапии РПЖ
[оригинальная таблица]

Материал	Способ установки	Биосовместимость	Переносимость	Биоразвортимость (биодеградация)	Стабильность	Осложнения/ негативные стороны
ПЭГ-гидрогель	Трансперинеальная установка под УЗИ-наведением	Да	Превосходная	Да	++++	Редко
Коллаген	Трансперинеальная установка под УЗИ-наведением	Да	Превосходная	Да	++++	Высокая стоимость
Гиалуроновая кислота	Трансперинеальная установка под УЗИ-наведением	Да	Превосходная	Да	++++	Редко
Биодеградирующие баллоны	Трансперинеальная установка под УЗИ-наведением	Да	Превосходная	Да	++++	Редко
Сгустки крови	Трансперинеальная установка под УЗИ-наведением	Да	Превосходная	Да	+	Нет

Глава 3.

Показания и противопоказания к применению медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

Рассмотрим показания и противопоказания к применению медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

3.1. Показания для имплантации медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

В 2016 году междисциплинарным консенсусом специалистов из ведущих центров Германии были определены показания, противопоказания, а также ряд других важных аспектов использования БДС при лучевом лечении РПЖ [34].

Согласно этим рекомендациям, введение «спейсера» целесообразно при подведении СОД равной или превышающей 76 Гр, так как при достижении этой пороговой дозы риски прямокишечной лучевой токсичности приобретают значимый характер.

С учетом последних тенденций к эскалации дозы под этот критерий попадает подавляющее большинство вариантов радиотерапии РПЖ (конформная ДЛТ в режиме стандартного и умеренного гипофракционирования, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), протонная лучевая терапия, высоко- и низкоэнергетическая брахитерапия).

Вместе с тем перечисленные методики, имея существенные технологические особенности, отличаются друг от друга точностью подведения дозы и, следовательно, возможностью сохранения окружающих «мишень» нормальных тканей.

Собственный опыт лечения больных РПЖ с помощью различных радиотерапевтических технологий, а также литературные данные позволяют определить следующие клинические сценарии, при которых использование БДС наиболее целесообразно:

– СТЛТ (в первую очередь, при подведении суммарной очаговой дозы 40 Гр за 5 фракций и выше);

– сочетанная лучевая терапия [особенно, при использовании СТЛТ в качестве метода подведения дополнительной дозы на область предстательной железы (boost)];

– «спасительная» лучевая терапия (брахитерапия или СТЛТ) у ранее облученных пациентов.

3.2. Противопоказания для имплантации медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

Медицинское изделие «Сферо®СПЕЙСЕР» противопоказан больным раком предстательной железы с клинической стадией T4.

«Сферо®СПЕЙСЕР» изготовлен из высокоочищенных компонентов и не обладает иммуногенностью, однако во избежание нежелательных реакций стоит быть осторожными при наличии индивидуальной непереносимости белков животного и птичьего происхождения.

Абсолютные противопоказания (риски и осложнения превышают возможные преимущества)

– местно-распространенный рак предстательной железы с признаками вовлечения прямой кишки (пространство не может быть гарантированно сформировано, риски перфорации прямой кишки)

– клинически значимые коагулопатии (прием антикоагулянтов);

– активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции;

– активный инфекционный процесс заинтересованных органов (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки;

– фистула, кровотечение.

Относительные противопоказания

– хронический инфекционный процесс заинтересованных органов (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны, язвенный колит, болезнь Крона), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки;

– предшествующее воздействие на предстательную железу, повы-

шающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки [фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), криотерапия, радиотерапия].

С осторожностью следует применять «Сферо®СПЕЙСЕР» после недавно перенесенных вирусных инфекций или после иммунизации.

Лечащий врач должен быть осведомлен обо всех иммунологических и других возможных последствиях применения биологических препаратов.

Представляется оправданным введение БДС при распространении опухолевого процесса за пределы капсулы железы или инвазию семенных пузырьков, так как именно эти случаи требуют существенной эскалации дозы, что определяет максимальные риски радиационного повреждения прямой кишки.

Кроме того, имплантация производится в пространство между кишкой и апоневрозом Денонвиллье (Denonvilliers), играющего роль своеобразного барьера на пути местной инвазии РПЖ.

В исследовании A. Villers et al. на материале 243 радикальных простатэктомий (РПЭ), было показано, что частота вовлечения апоневроза суммарно наблюдалось в 19% случаев и напрямую зависела от объема опухоли [54].

При этом даже в случае образований большого размера не отмечено ни одного наблюдения прорастания аденокарциномы через все слои фасции в мезоректальную клетчатку.

Опыт применения БДС для оптимизации «спасительной» лучевой терапии при изолированных местных рецидивах после РПЭ доказывает реализуемость этого подхода у большого числа пациентов, имеющих в анамнезе предшествующее лечебное воздействие на простату [26].

Вместе с тем существенные изменения топографической анатомии в зоне интереса (область везикоуретрального анастомоза) представляет наибольшие риски повреждения прямой кишки на этапе создания пространства посредством гидродиссекции, что необходимо учитывать при формулировании показаний и планировании процедуры имплантации «спейсера».

Результаты весьма успешного использования БДС продемонстрированы также в исследованиях, посвященных повторному облучению ПЖ в случае локального прогрессирования процесса после различных вариантов первичного лучевого воздействия (брахитерапия, ДЛТ) [37, 45].

Большой интерес представляет работа В.М. Lehrich et al., показавшая преимущества применения «спейсеров» при высокомощностной брахитерапии у пациентов с воспалительными заболеваниями прямой кишки [25], ранее рассматривающимися в качестве относительных противопоказаний как лучевого лечения, так и промежуточного введения радиопротективных препаратов.

Глава 4. Методика применения медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

Рассмотрим методику применения медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

4.1. Способ применения и дозировка медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

Медицинское изделие «Сферо®СПЕЙСЕР» вводится асептически трансуретральным путем.

Медицинское изделие следует вводить в переднюю перианальную жировую клетчатку. Для этой процедуры требуется трансректальный ультразвуковой зонд с возможностью бипланового сканирования (ТРУЗИ) и степпер (для брахитерапии, криотерапии).

Для введения изделия используют иглу-интродьюсер (биопсийная игла) диаметром 16-18 G и длиной 15-20 см.

Объем вводимого «Сферо®СПЕЙСЕР» 10-15 мл.

Объем «Сферо®СПЕЙСЕР» 10-15 мл создает пространство ≥ 1 см.

Объем вводимого геля определяет хирург.

Введение «Сферо®СПЕЙСЕР» должен выполнять врач, имеющий специальную подготовку, в специально оборудованном помещении, с соблюдением всех правил асептики.

Перед имплантацией температура «Сферо®СПЕЙСЕР» должна быть не ниже комнатной.

Процедура применения медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

Процедура имплантации «Сферо®СПЕЙСЕР» может быть осуществлена под местной, спинальной или общей анестезией. При различных вариантах ДЛТ методом выбора является послойная инфильтрация парапростатических тканей анестетиком. Имплантация спейсера перед брахитерапией осуществляется под спинальной анестезией и фактически является первым этапом внутритканевой лучевой терапии.

Пациент должен быть проинформирован о риске инфекции и потенциальном легком или умеренном ощущении наполнения прямой кишки и обратиться к лечащему врачу, если у него возникнет ректальное кровотечение, кровавая диарея, лихорадка, тенезмы или проблемы с мочеиспусканием.

Антибактериальная профилактика проводится посредством однократного внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия перед процедурой имплантации (за 30 минут).

Пациент должен быть проинформирован о том, что имплант может быть обнаружен во время аноректального обследования и рентгенографии малого таза, и что будущие врачи должны быть проинформированы о том, что пациент проходил лечение медицинским изделием «Сферо®СПЕЙСЕР».

Пациент должен находиться в подходящем положении для трансперинеальной инъекции.

Перед инъекцией следует удалить весь воздух из иглы, осторожно нажимая на стержень до тех пор, пока на кончике иглы не появится небольшая капля продукта.

Ни в коем случае нельзя оказывать чрезмерного давления на шприц!

Наличие ранее существовавшей рубцовой ткани, стриктур, стенозов или прилипаний в периректальной жировой клетчатке может препятствовать продвижению иглы. Если возникает сопротивление, иглу следует частично извлечь и переместить или полностью извлечь и проверить работоспособность.

Для обеспечения правильного размещения медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» при выполнении инъекции следует использовать ультразвуковой контроль.

Необходимо расположить зонд ТРУЗИ так, чтобы обеспечить визуальное введение иглы в пространство между предстательной железой и прямой кишкой (сагиттальное сканирование). При необходимости следует опустить зонд, чтобы уменьшить давление на переднюю стенку прямой кишки и предстательную железу, позволяя создать периректальное пространство.

Далее нужно ввести иглу примерно на 1-2 см впереди анального

отверстия. Следует наклонить иглу под нужным углом, чтобы добраться до периректального жира между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой.

Необходимо продвинуть иглу через мочеполовую диафрагму к периректальной жировой клетчатке (уровень апекса предстательной железы).

Подтвердить положение иглы по средней линии в сагиттальном и осевом направлениях и убедиться, что кончик иглы находится в периректальной жировой клетчатке (аксиальное сканирование).

После прохождения концом иглы уровня мочеполовой диафрагмы (апекс предстательной железы) осуществляют этап умеренной гидродиссекции: вводят небольшое количество (1-2 мл) физиологического раствора или лидокаина для того, чтобы сформировать первичное пространство и убедиться в адекватном попадании иглы в требуемый промежуток между фасцией Денонвиллье (Denonvilliers) и передней стенкой прямой кишки.

Далее в сформированное пространство вводят «спейсер» в среднем объеме 15 мл (рис. 5).



Рис. 5. Принципиальная схема промежностного введения биодеградируемого полимера «Сферо®СПЕЙСЕР» [оригинальный рисунок].

Рекомендуется проверка экстравазального расположения кончика иглы путем попытки аспирации перед инъекцией препарата.

Под контролем ультразвука в сагиттальном ракурсе нужно использовать метод плавной непрерывной инъекции для введения медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» в пространство между предстательной железой и стенкой прямой кишки и впрыснуть поочередно содержимое шприцев без остановки.

Вводить «Сферо®СПЕЙСЕР» необходимо медленно в переднюю околоректальную жировую клетчатку, одновременно отводя иглу назад под непрерывным ультразвуковым контролем, чтобы осмотреть и проверить новое пространство, созданное инъекцией.

Техника введения «спейсера» на основе коллагена имеет ряд отличий от хорошо отработанной и детально описанной методики применения зарубежного препарата «SpaceOAR®» [5].

Так, быстрая (около 10 сек) полимеризация двух смешивающихся прекурсоров ПЭГ обуславливает отсутствие эффекта его последующей миграции относительно предстательной железы. Поэтому введение «SpaceOAR®» рекомендуется по достижении иглой-интродьюсером уровне средней части простаты.

Работа с коллагеном различной плотности показала, что формирование финального объема и формы «спейсера» продолжается в течение ближайших после имплантации суток [5].

На этот процесс оказывает влияние несколько факторов:

1) абсорбция в окружающие ткани низкомолекулярной фракции коллагенового имплантата;

2) его растекание (миграция) вдоль предстательной железы за счет жидкой консистенции;

3) динамическое воздействие газов и каловых масс, заполняющих прямую кишку.

Это обуславливает возможность смещения определенного объема препарата в краниальном направлении, приводящего, в некоторых случаях, к формированию субоптимального пространства между предстательной железой и прямой кишкой (рис. 6).

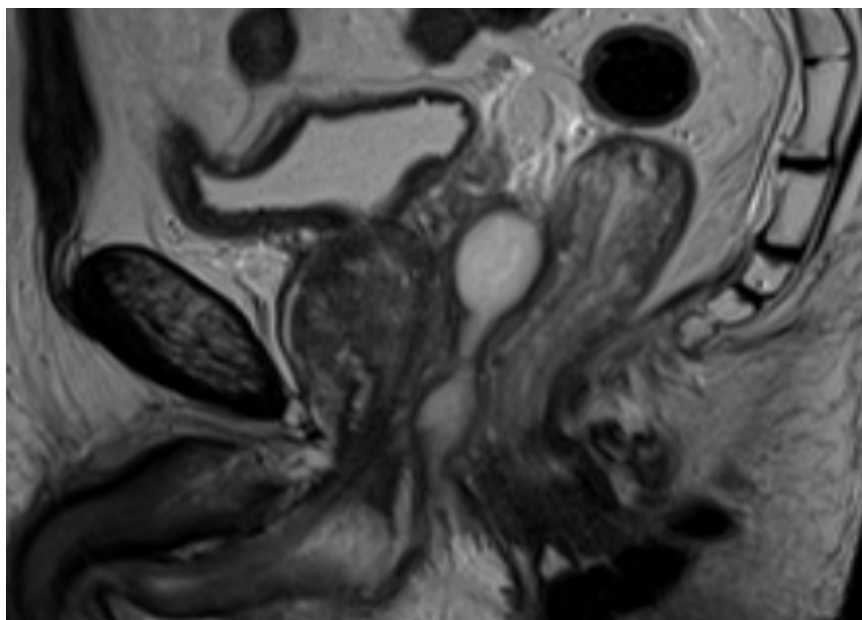


Рис. 6. Субоптимальное распределение «Сферо®СПЕЙСЕР», введенного в области средней части предстательной железы при МРТ-исследовании. Видна миграция препарата в зону семенных пузырьков [оригинальный рисунок].

Дальнейшее изменение формы и объема БДС возможно за счет его гидратации. Однако эти процессы не столь существенны.

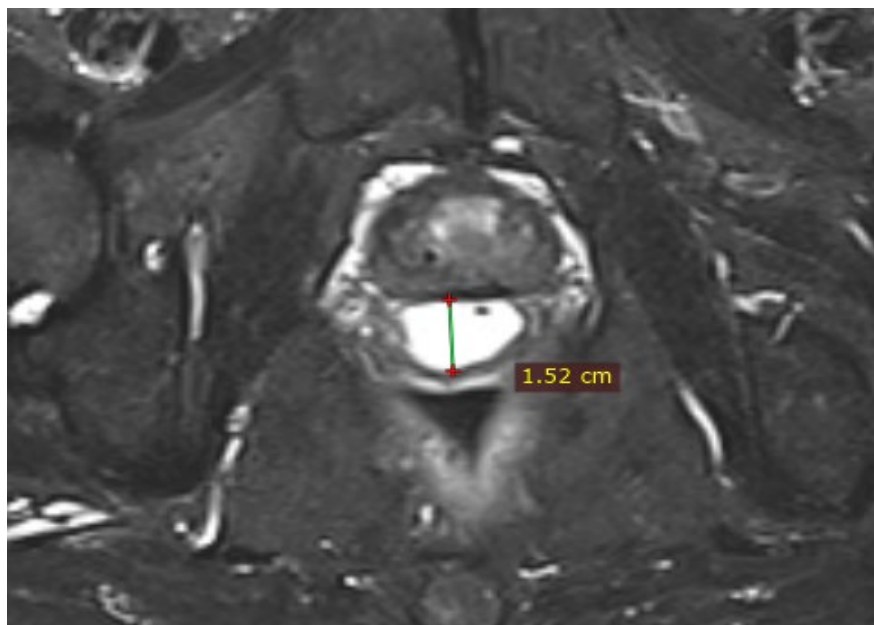
Предотвратить негативный эффект чрезмерного краниального смещения препарата возможно за счет введения коллагена в область верхушки (апекса) железы, сразу после прохождения иглой-интродьюсером мочеполовой диафрагмы, элементы которой хорошо видны при УЗИ-сканировании в сагиттальной плоскости (рис. 5). Эта структура является барьером для миграции БДС в каудальном направлении и способствует равномерному распределению «спейсера» вдоль простаты.

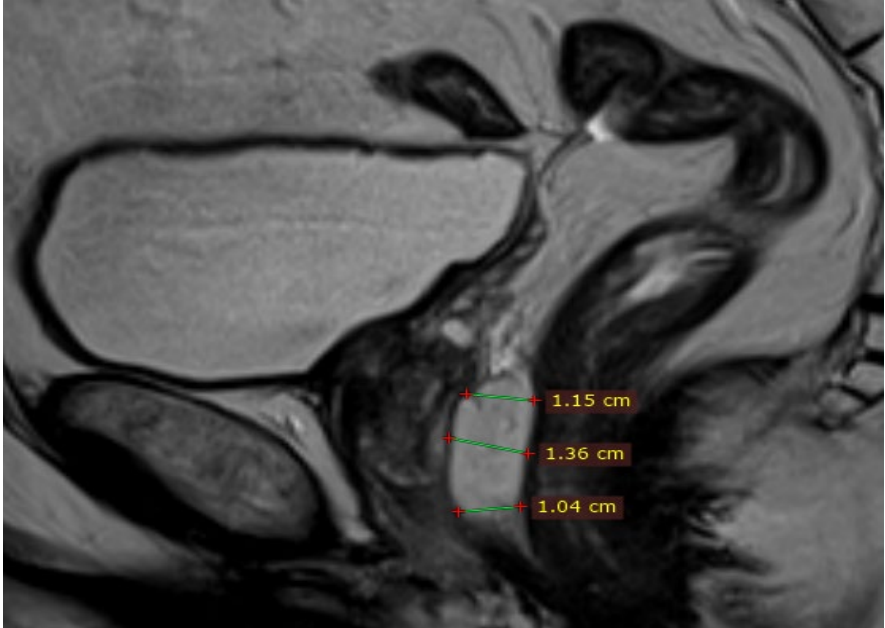
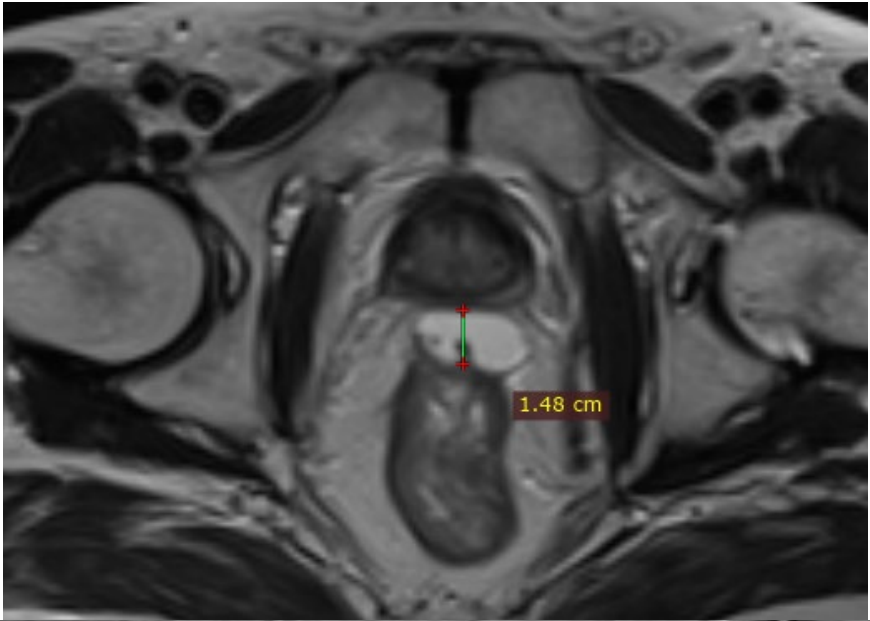
Стандартная методика применения «SpaceOAR®» подразумевает обязательный этап гидродиссекции. Предварительное создание про-

странства производится посредством медленного введения 10 мл физиологического раствора или 1% лидокаина в момент достижения иглой-интродьюсером необходимой точки (средняя часть простаты). Далее в сформированное пространство вводится препарат в среднем объеме 10 мл. Вязкая природа коллагена обеспечивает эффективную сепарацию тканей и необходимый *lift*-эффект в отличие от ПЭГ, прекурсоры которого имеют жидкостную плотность. Поэтому в случае коллагенового спейсера проведение этапа гидродиссекции не столь важно. Мы рекомендуем осуществлять минимальную гидродиссекцию введением 1-2 мл 1% лидокаина, используемого для послойного обезболивания тканей, или физиологического раствора.

Введение небольшого количества жидкости не дает эффекта последующего «разбавления» коллагена, ведущего к его преждевременной абсорбции и позволяет четко ориентироваться в тканях, обеспечивая точное введение препарата в так называемый «жировой слой».

Успешная (создание расстояния ≥ 1 см) имплантация «Сферо®СПЕЙСЕР» у четырех разных пациентов в наших наблюдениях демонстрируется на рисунке 7.





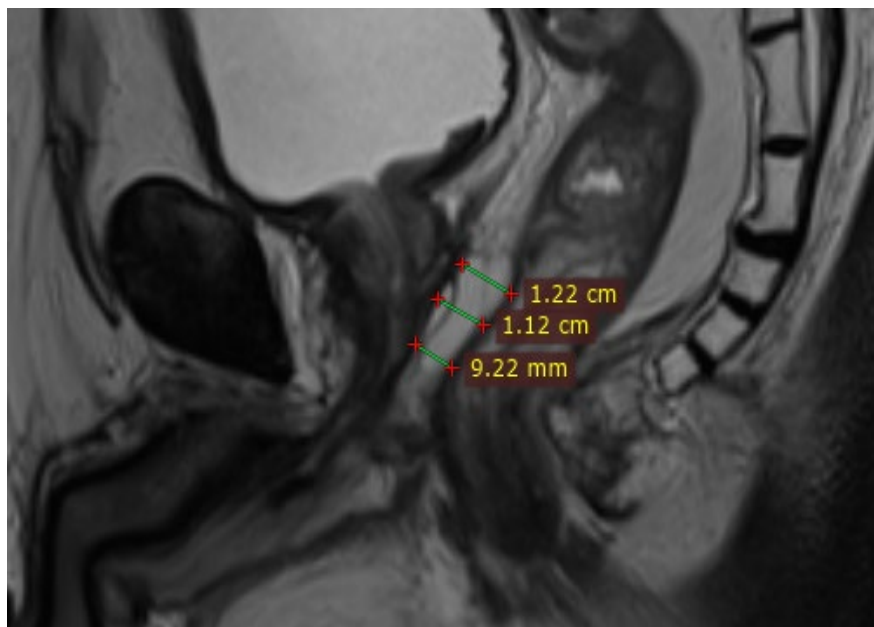


Рис. 7. Примеры успешного использования медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» с формированием рекомендованного расстояния между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. МРТ-исследования, выполненные на следующие сутки после имплантации. Представлены изображения четырех разных пациентов [оригинальный рисунок].

4.2. Меры предосторожности (безопасности) и ограничения при использовании медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР»

«Сферо®СПЕЙСЕР» должен вводиться только асептическим трансперинеальным путем.

Не вводить трансректально!

Если игла войдет в просвет прямой кишки в любой момент во время процедуры, следует отказаться от процедуры, чтобы избежать инфекции.

Не вводить внутривенно!

Непреднамеренная инъекция в кровеносные сосуды потенциально может привести к закупорке сосудов, дистальной эмболизации, ишемии и некрозу.

Не использовать у пациентов с нарушениями свертываемости крови или у пациентов, которые принимают тромболитики или антикоагулянты, до консультации со специалистом в области гематологии – до принятия решения о лечении!

Не смешивать с другими средствами!

Процедуры инъекций связаны с риском заражения. Необходимо соблюдать асептическую технику и стандартную практику для предотвращения периоперационных инфекций.

Необходимы знание анатомии места лечения и особая осторожность, чтобы избежать перфорации или сдавливания сосудов и других уязвимых структур и органов, таких как предстательная железа, стенка прямой кишки, мочевого пузыря и мочеиспускательный канал.

Не использовать процедуры инъекций в предполагаемом месте лечения или вблизи него, если там имеются воспалительные изменения или инфекция.

Пациенты, которые используют вещества, влияющие на функцию тромбоцитов, такие как ацетилсалициловая кислота или нестероидные противовоспалительные препараты, могут испытывать, как и при любой инъекции, усиление кровоподтеков или кровотечений в местах инъекций.

Пациенты с геморроем должны быть обследованы на предмет лечения геморроя перед инъекцией «Сферо®СПЕЙСЕР».

Для пациентов с иммунодефицитным состоянием и/или продолжающейся иммуносупрессивной терапией перед инъекцией препаратом «Сферо®СПЕЙСЕР» следует проконсультироваться со специалистом по инфекционным заболеваниям.

Пациентам с уже существующими сужениями аноректальной области, такими как анальные трещины, стеноз или другие пороки развития, перед началом лечения следует проконсультироваться с колоректальным хирургом или проктологом.

Ранее существовавшая рубцовая ткань, стриктуры, стенозы или прилипания в перианальной жировой клетчатке могут повлиять на способность вводить «Сферо®СПЕЙСЕР».

Не рекомендуется введение более 20 мл «Сферо®СПЕЙСЕР».

Нельзя делать инъекции в аноректальную область, если присутствует другой инъекционный имплант (кроме Сферо®СПЕЙСЕР) или неинъекционный имплант.

Инъекцию следует прекратить, если возникает чрезмерное кровотечение.

Следует соблюдать осторожность при обращении со шприцем и иглой, чтобы избежать ран или других травм.

При случайном загрязнении средство следует утилизировать.

Необходимо соблюдать условия хранения и не использовать изделие после истечения срока годности, который указан на упаковке.

Не допускается применять «Сферо®СПЕЙСЕР» в случае нарушения целостности упаковки, при видимых повреждениях шприца, при отсутствии заглушки или ее не плотном закрытии на шприце.

Глава 5.

Эффективность использования «спейсеров» при лучевом лечении РПЖ

Рассмотрим эффективность использования «спейсеров» при лучевом лечении рака предстательной железы.

5.1. Снижение прямокишечной лучевой токсичности

Первой и самой очевидной целью использования «спейсеров» при лучевой терапии РПЖ является необходимость смещения передней стенки прямой кишки из зоны высокой дозы.

Современные технологии дистанционного и контактного облучения (IMRT, VMAT, высокомогущностная брахитерапия) характеризуются резким (несколько миллиметров) градиентом падения дозы и обеспечивают возможность значительного снижения радиационной нагрузки на окружающие предстательную железу нормальные ткани [4, 17].

Это объясняет целесообразность имплантации БДС, признавая факт того, что значительный объем прямой кишки подвергается воздействию ионизирующего излучения, но в существенно меньшей дозе.

Принципиальная схема зависимости величины подводимой дозы и выраженности лучевых осложнений со стороны прямой кишки на примере СТЛТ с подведением наиболее распространенной СОД равной 36,25 Гр представлена на рисунке 8.

В 2021 году опубликованы результаты систематического обзора, включающего в себя 19 исследований различного дизайна (3622 пациента) и посвященного оценке эффективности применения в качестве спейсера ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR®) [7].

В большинстве проанализированных работ (97,3%) показано, что за счет введения спейсера радиационная нагрузка на прямую кишку снижалась минимально на 25% ($p < 0,0001$).

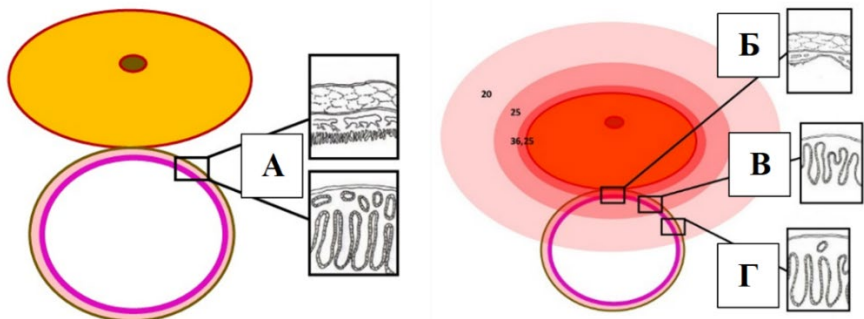


Рис. 8. Корреляция величины подводимой дозы с выраженностью поздней прямокишечной лучевой токсичности [27]:

А) нормальная гистология стенки прямой кишки;

Б) необратимые изменения на участке стенки прямой кишки, получившей 100% предписанной дозы (36,25 Гр) в виде тромбирования и облитерации сосудов подслизистого слоя, а также атрофии кишечного эпителия;

В) и Г) обратимые изменения в зоне подведения 25 и 20 Гр, соответственно, за счет миграции стволовых клеток из смежных intactных областей стенки прямой кишки.

Наибольший дозиметрический выигрыш продемонстрирован при использовании современных технологий подведения дозы (брахитерапия и СТЛТ), что объясняется высоким градиентом падения дозы и точным позиционированием мишени, присущим этим методам лучевого лечения [27, 52].

Наибольший интерес представляют данные относительно влияния спейсеров на клинические проявления лучевой токсичности у больных РПЖ. L.I. Karsh et al. представили результаты проспективного рандомизированного слепого исследования III фазы, включающего в себя пациентов, получающих лучевую терапию в СОД 79,2 Гр за 44 фракции (IGRT-IMRT), разделенных на две группы: с введением БДС (SpaceOAR®) и без него (контроль) [20].

Значимых различий по выраженности ранней прямокишечной (Gr 2+) и ранней мочевого лучевой токсичности (Gr 2+) среди наблюдаемых пациентов получено не было: 4,1% против 4,2% ($p=0,5$) и 37,8% против 44,4% ($p=0,5$), соответственно.

Однако при использовании БДС отмечено значительное снижение болевого синдрома – 2,7% против 11,1% ($p=0,022$). Сравнительный анализ постлучевых нарушений демонстрирует существенное повышение показателей удовлетворённости пациентов качеством жизни после лучевого лечения в более поздние сроки в группе «SpaceOAR®» (табл. 4).

Таблица 4

Поздняя лучевая токсичность и качество жизни пациентов (QoL) при облучении с использованием БДС [7]

Клинический исход	SpaceOAR (%)	Контроль (%)	p
Поздняя прямокишечная токсичность Gr 1 (3-37 мес.)	2,0	9,2	0,028
Поздняя прямокишечная токсичность Gr 2 (3-37 мес.)	0,0	5,7	0,015
Поздняя мочеполовая токсичность Gr 1 (3-37 мес.)	4	15	0,046
Пациенты, испытывающие умеренные изменения QoL со стороны прямой кишки (к 37 мес.)	14	41	0,002
Пациенты, испытывающие умеренные изменения QoL со стороны мочевыводящих путей (к 37 мес.)	17	30	<0,05
Пациенты, испытывающие умеренные изменения QoL всех трех доменов (кишечный, мочевой и сексуальный) (к 37 мес.)	2,5	20,0	0,002

Схожие результаты продемонстрированы в систематическом анализе N. Armstrong et al.: суммарный усредненный показатель поздней постлучевой токсичности со стороны прямой кишки составил 1% против 6% ($p=0,01$) в случае имплантации БДС и 15% против 32%

($p < 0,001$) при анализе поздних нарушений со стороны нижних отделов мочевыводящих путей, соответственно [7].

5.2. Обеспечение иммобилизации предстательной железы

Тесный контакт простаты с мочевым пузырем и прямой кишкой, существенно меняющих свой объем и форму, обуславливает значительную подвижность простаты.

К.М. Langen et al. провели исследование по изучению закономерностей смещения ПЖ при проведении ДЛТ у 17 пациентов во время 550 сеансов облучения [24]. В железу были введены миниатюрные электромагнитные транспондеры, положение которых отслеживалось в on-line режиме посредством 4D-навигационной системы Calypso (Varian, США).

Авторы описали три варианта движений предстательной железы: продольное и вертикальное [вследствие перистальтики и изменения тонуса мышц таза (мочеполовой диафрагмы)], а также латеральное (ротация таза из-за изменения тонуса скелетной мускулатуры).

Смещения с амплитудой >3 мм и >5 мм отмечались в 13,6% и 3,3%, соответственно. При этом изменение положения транспондеров, превышающее 3 мм в течение первых пяти минут после первичного контроля и начала облучения, зафиксировано у 12% наблюдаемых. К исходу 10-минутного интервала подобные смещения определялись уже у каждого четвертого пациента.

Широкое внедрение в клиническую практику СТЛТ предъявляет особые требования к точности подведения больших разовых фракций (6,5-10 Гр). Даже небольшие (в пределах нескольких миллиметров) смещения мишени могут быть причиной неадекватного покрытия объема облучения (появление «холодных зон»), что повышает риск местного рецидива РПЖ или может привести к осложнениям из-за «переоблучения» нормальных тканей.

В последние годы возрастает интерес к изучению влияния БДС на подвижность ПЖ. В исследовании F. Cuccia et al. выявлено значительное различие по степени ротационных смещений в переднезаднем направлении в группах с использованием «спейсера» и без него

($p=0,033$) [10].

Схожее иммобилизирующее влияние БДС на ПЖ также продемонстрировано в работе Н. Sato et al.: значимые различия по пространственным смещениям железы в переднезаднем направлении, в сторону уменьшения их амплитуды, выявлены в группе пациентов после введения спейсера ($p<0,05$) [44]. При этом число наблюдений, в которых отклонения простаты от исходного геометрического центра органа во время сеанса облучения не превышало 5 мм, равнялось 95% при имплантации БДС, без него – только в 55% случаев. Авторы делают вывод, что введение БДС не только эффективно в качестве метода редукции дозы на прямую кишку, но и оказывает значимое положительное влияние на точность подведения энергии ионизирующего излучения к облучаемым тканям.

5.3. Влияние на частоту радиационно-индуцированной эректильной дисфункции

Использование БДС при лучевом лечении РПЖ не только позволяет снижать лучевую нагрузку на прямую кишку, но и увеличивает вероятность сохранения потенции после облучения. Опубликованные отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что помимо существенного снижения выраженности прямокишечной лучевой токсичности, в группе, где применялись спейсеры, отмечен более высокий уровень статуса эректильной функции: через 37 месяцев наблюдения после лучевой терапии у 66,7% мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время как в контрольной группе этот показатель равнялся только 37,5% ($p<0,001$) [15, 20].

Детальный анализ лечебных планов позволил сделать предположение, что в основе этого феномена лежит оптимизация дозной нагрузки на критические органы, ответственные за эректильную функцию (внутренние половые артерии, сосудисто-нервные пучки (СНП)) (рис. 9).

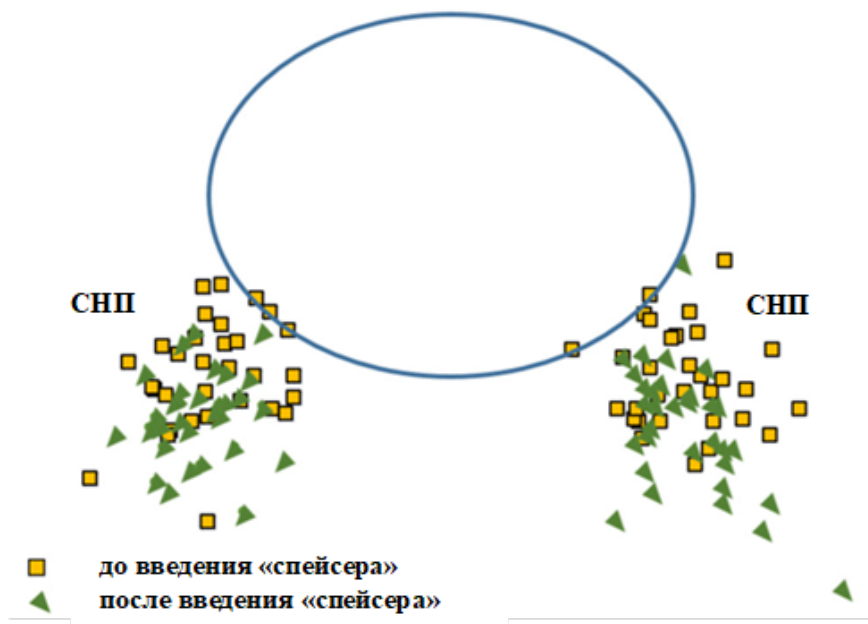


Рис. 9. Вероятный механизм снижения лучевой нагрузки на область СНП, обусловленные смещением прямой СНП из зоны высокой дозы после введения «спейсера» [18].

В последние годы, в рамках разработки технологий лучевой терапии, направленной на максимальное сохранение эректильной функции («sexual-sparing» radiation therapy), набирает популярность идея редукции лучевой нагрузки на область СНП, то есть нервосберегающего облучения [56].

К. Saigal et al. первыми сформулировали гипотезу о вероятном влиянии введения спейсера на финальное распределение дозы в области СНП, как причины снижения частоты развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции, продемонстрированной ранее [43].

Исследование было проведено среди 117 пациентов, разделенных на две группы: 59 человек с предварительным введением «SpaceOAR» и 58 – со стандартным облучением без имплантации БДС.

Лечение осуществлялось посредством высокомогностной брахитерапии под контролем МРТ.

Показатель D_{1cc} (доза, подводимая к 1 см³ прямой кишки) у пациентов после введения спейсера и без него составил 35,3% и 54,6%, соответственно ($p < 0,05$).

Переменные, характеризующие величину дозойной нагрузки на СНП, в группах имели следующие значения: D_{mean} (средняя доза) – 7,72 Гр и 9,07 Гр ($p < 0,05$), $V_{75\%}$ (доза, подводимая к 75% объема СНП) – 12,1% и 26,8% ($p < 0,05$), соответственно.

Представляет несомненный интерес недавнее исследование М.Е. Hwang et al., в котором было показано, что введение спейсера вызывает смещение СНП от капсулы железы, в среднем, на $3,1 \pm 3,4$ мм [18] (рис. 9).

Дозиметрические расчеты продемонстрировали 10%-снижение дозы на область СНП по показателю $V_{34,4}$ (объем, получающий 34,4 Гр) в группе пациентов, получавших лучевое лечение после введения спейсера ($p < 0,01$).

В проводимом в настоящее время рандомизированном исследовании ROTEN-C (NCT03525262) помимо прочих показателей оценивается вероятная роль спейсера «SpaceOAR®» в сохранении потенции посредством реализации концепции нервосбережения [28].

Глава 6. Осложнения, обусловленные введением «спейсеров»

Высокая биосовместимость современных БДС, а также отработанная и относительно простая процедура трансперинеальной имплантации определяют незначительный процент нежелательных явлений, связанных с их использованием.

Осложнения могут быть представлены широким спектром состояний, имеющих различную степень клинических проявлений:

- общая или местная реакция организма на введенный биополимер,
- инфекционные осложнения,
- анестезиологические осложнения,
- травма структур и органов в зоне введения.

Производитель изделия медицинского назначения Сферо®СПЕЙСЕР АО «БИОМИР сервис» заявляет следующие возможные осложнения и нежелательные реакции, связанные с его имплантацией:

- ожидаемыми побочными эффектами, связанными с процедурой, являются боль в месте инъекции и короткое временное кровотечение в месте инъекции из-за укола иглы;
- ожидаемые побочные эффекты после применения препарата Сферо®СПЕЙСЕР включают легкое или умеренное ощущение наполнения прямой кишки (приводящее к попытке принудительной дефекации);
- боль, связанная с инъекцией «Сферо®СПЕЙСЕР»;
- дискомфорт в месте инъекции;
- раздражение в месте инъекции;
- кровотечение или гематома в месте инъекции;
- местные воспалительные реакции;
- инфекция;
- дизурия или слабый поток мочи.
- инъекция чрезмерного объема «Сферо®СПЕЙСЕР» может вызвать натяжение тканей прямой кишки, возможно, с ректальной болью

или дискомфортом, болезненной и / или затрудненной дефекацией или запором из-за эффекта давления;

– преднамеренная инъекция, приводящая к перфорации или сдавливанию уязвимых структур и органов, таких как сосуды, нервы, предстательная железа, стенка прямой кишки, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал и сфинктер уретры, может вызвать кровотечение, гематому, простатит, очаговый некроз слизистой оболочки прямой кишки, задержку мочи или эректильную дисфункцию;

– преднамеренная инъекция сосудов может привести к закупорке сосудов или дистальной эмболизации.

В 2019 году производителем «SpaceOAR®» (Boston Scientific) был опубликован отчет, описывающий осложнения, зарегистрированные при использовании этого БДС с 2015 по 2019 год [6].

За указанный период зафиксировано 25 нежелательных явлений: 2015 год – 1, 2016 – 2, 2017 – 3 и 2018 – 14 пациентов. Прогрессивное увеличение числа наблюдений объясняется существенным ростом использования БДС в клинической практике.

Осложнения были ранжированы от незначительных и умеренных (Gr 1-2) до выраженных и серьезных (Gr 3-4). Хирургическая коррекция (Gr 3-4) была проведена 11 больным с инфекционными осложнениями (проктит, внутритазовый абсцесс), параректальным свищем и значимым кровотечением, возникшим в ходе процедуры имплантации.

Одно из самых грозных осложнений – септическое состояние – описано в одном наблюдении.

Фактически наиболее значимым (требующим хирургической коррекции) и, вместе с тем, достаточно редким местным осложнением является формирование язвы или свища прямой кишки вследствие непосредственного ее повреждения при процедуре имплантации БДС или как исход развития инфекционных осложнений [29] (рис. 10.).

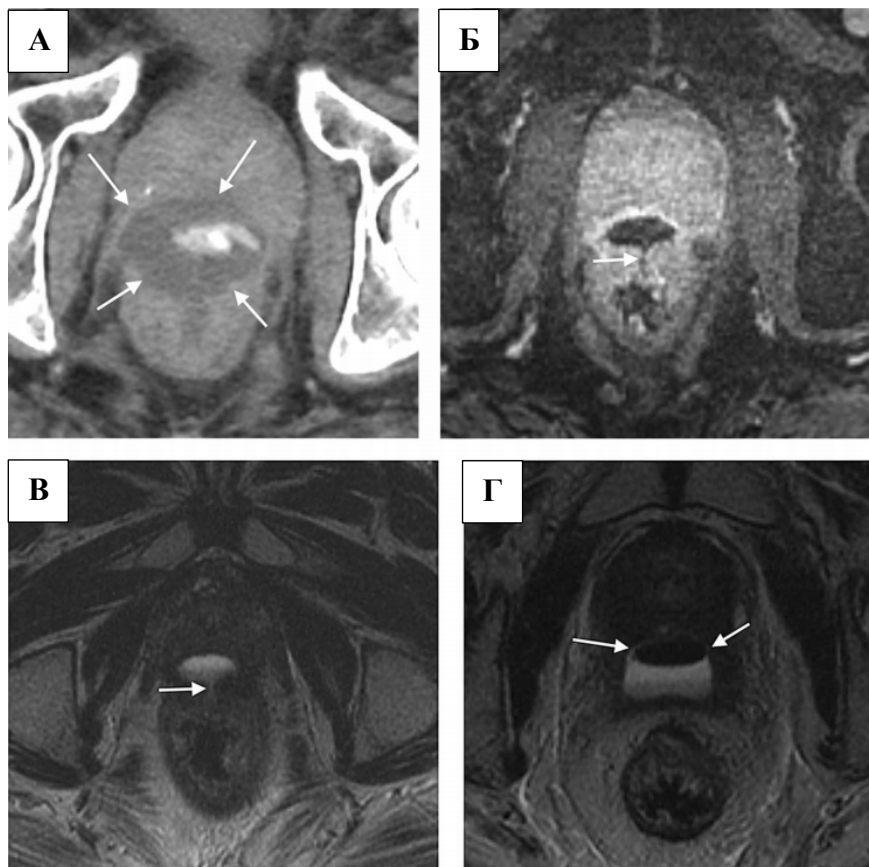


Рис. 10. Прямокишечный свищ, как исход абсцесса после имплантации «SpaceOAR®» [29]:

- А) КТ-картина формирования абсцесса;
- Б) МРТ (постконтрастная Т1-ВИ), демонстрирующая формирование свища;
- В) МРТ (Т2-ВИ), демонстрирующая формирование свища;
- Г) свободный газ в тканях [МРТ (Т2-ВИ)].

В опубликованном в 2022 году обзоре М. Harvey et al. приводятся следующие данные относительно структуры и частоты осложнений, наблюдаемых при имплантации БДС (табл. 5) [16].

Таблица 5

Структура и частота осложнений,
наблюдаемых при имплантации БДС [16]

Осложнение	Частота
Умеренный дискомфорт (боль, диарея и др.)	10-50%
Инфекционные осложнения (в т. ч. абсцессы)	менее 1%
Инъекция в венозное русло (без последствий)	менее 1%
Повреждение прямой кишки / эрозия стенки прямой кишки	менее 1%
Повреждение уретры	менее 1%
Анестезиологические осложнения	редко
Анафилактический шок	редко

В нашей практике (несколько десятков имплантаций) было отмечено два случая дискомфорта (чувство инородного тела в области прямой кишки) у пациентов после введения коллагена.

Эти состояния не требовали коррекции и отмечались у пациентов с формированием адекватного объема «спейсера».

Других осложнений не зарегистрировано.

Глава 7. Погрешности процедуры имплантации

Погрешности техники введения БДС, как правило клинически не проявляются, но существенно снижают эффективность процедуры.

Очевидно, что по мере накопления опыта ее результативность в достижении требуемых пространственных параметров повышается. Так, M. Pinkawa et al. на примере небольшой группы из 32 пациентов показали, что использование БДС приводило к формированию большего расстояния (1,2-1,5 см) между предстательной железой и прямой кишкой у последних 17 пациентов, в то время как у первых 15 человек значение этого показателя лежало в интервале от 0,8-1,1 см [39].

В литературе различные дефекты процедуры введения «спейсеров» описываются под общим названием – «неуспешная имплантация» [16].

Типичными примерами этих состояний являются:

- краниальная миграция импланта;
- латерализация импланта [13];
- введение импланта в смежные структуры и зоны (под капсулу железы, под мезоректальную фасцию, в стенку прямой кишки и др.).

Наиболее опасными, с точки зрения возможных осложнений, является введение «спейсера» в стенку прямой кишки. При подозрении на это состояние необходимо немедленно прекратить дальнейшее введение БДС.

Для быстрого и безопасного освоения техники имплантации «Сферо®СПЕЙСЕР» в рамках лучевого лечения больных РПЖ в настоящем пособии приведены примеры неудачных имплантаций как в случае использования отечественного «спейсера», так и БДС зарубежных производителей (рис. 11-23).

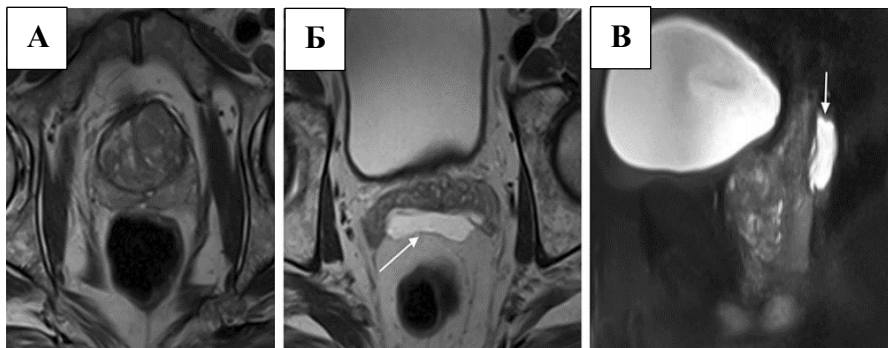


Рис. 11. Краниальная имплантация БДС (SpaceOAR®) [29]:

А) отсутствие «спейсера» на уровне средней части предстательной железы [МРТ (T2-ВИ)];

Б) «спейсер» определяется на уровне семенных пузырьков [МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан];

В) «спейсер» определяется на уровне семенных пузырьков [МРТ (T2-ВИ) сагиттальный скан].

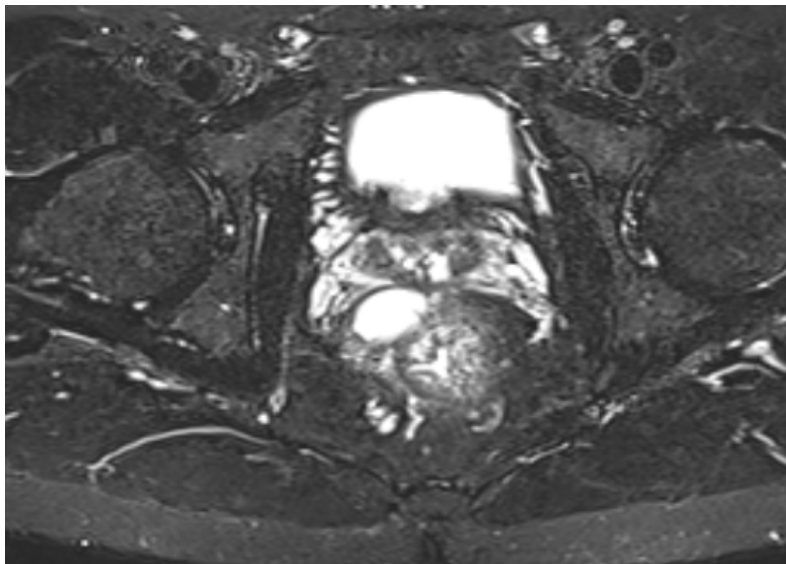


Рис. 12. Латерализация импланта – наиболее часто встречаемый вариант неуспешной имплантации (Сферо® СПЕЙСЕР) [оригинальный рисунок].

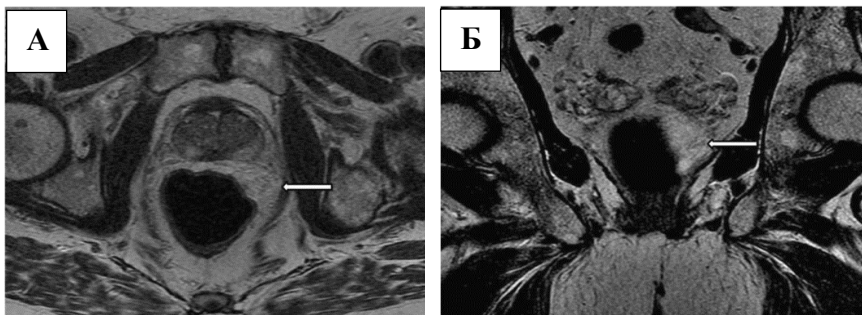


Рис. 13. Латерализация импланта (SpaceOAR®) [42]:
А) МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан;
Б) МРТ (T2-ВИ) сагиттальный скан.

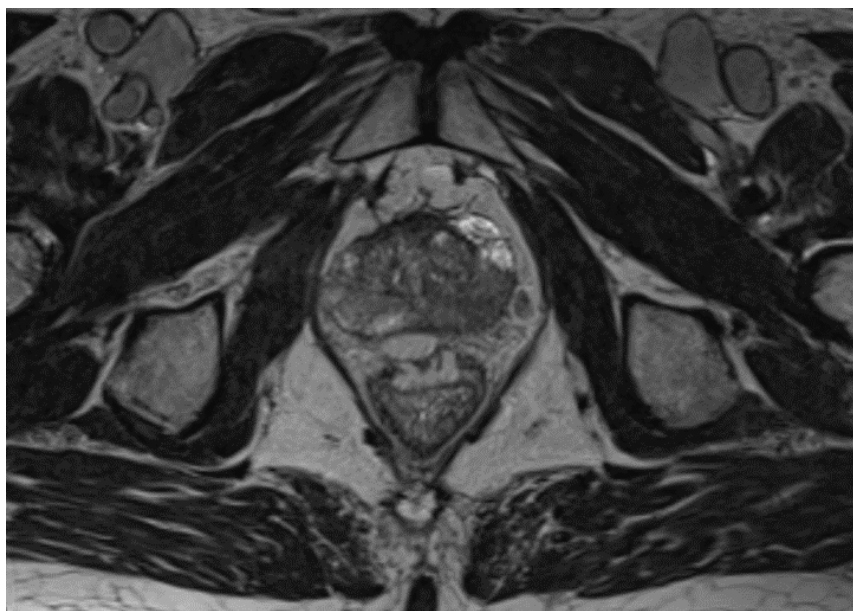


Рис. 14. Частичное введение импланта под мезоректальную фасцию (Сферо® СПЕЙСЕР) [оригинальный рисунок].

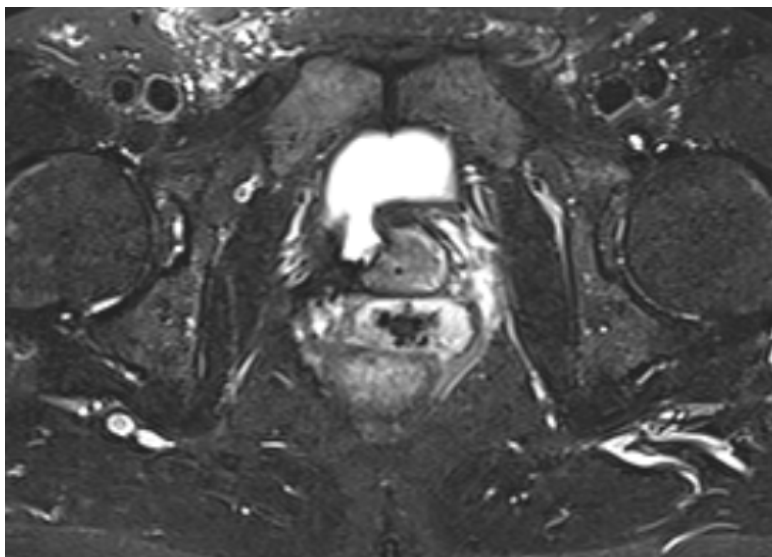


Рис. 15. Имбибиция кровью введенного коллагена (Сферо[®]-СПЕЙСЕР) [оригинальный рисунок].

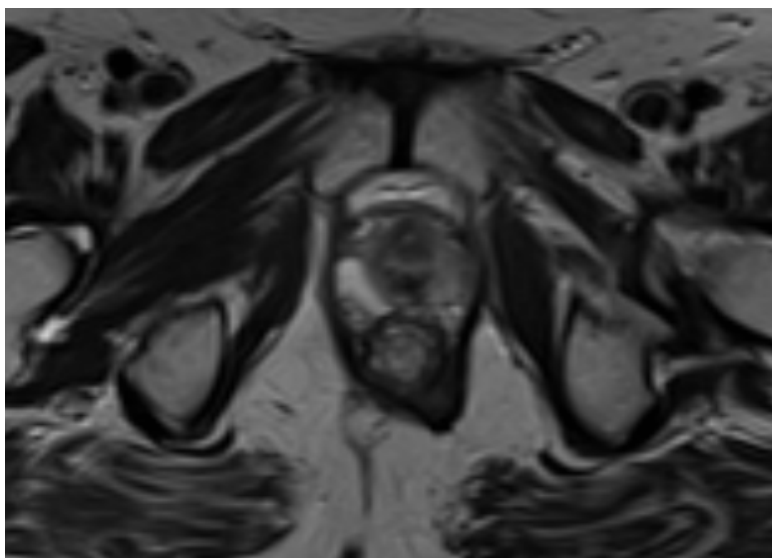


Рис. 16. Подкапсульное введение «спейсера» (Сферо[®]-СПЕЙСЕР) [оригинальный рисунок].

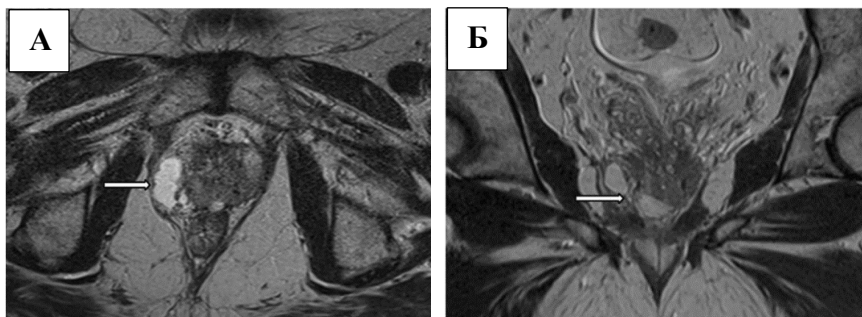


Рис. 17. Подкапсульное введение «спейсера» (SpaceOAR®) [42]:
 А) МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан;
 Б) МРТ (T2-ВИ) корональный скан.

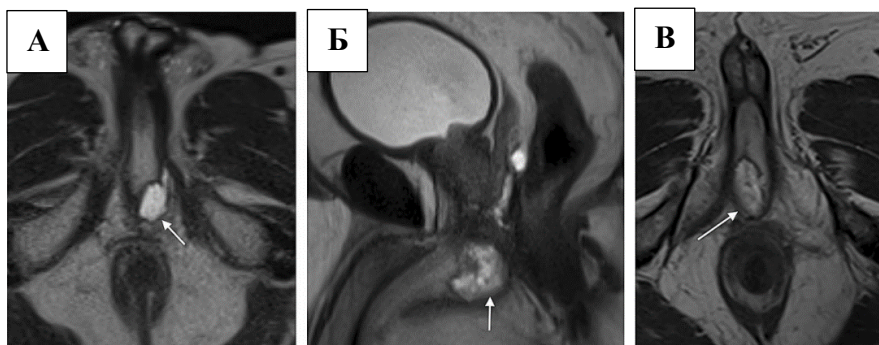


Рис. 18. Импламентация БДС в область луковицы полового члена (SpaceOAR®) [29]:
 А) КТ аксиальный скан;
 Б) МРТ (T2-ВИ) сагиттальный скан;
 В) МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан.

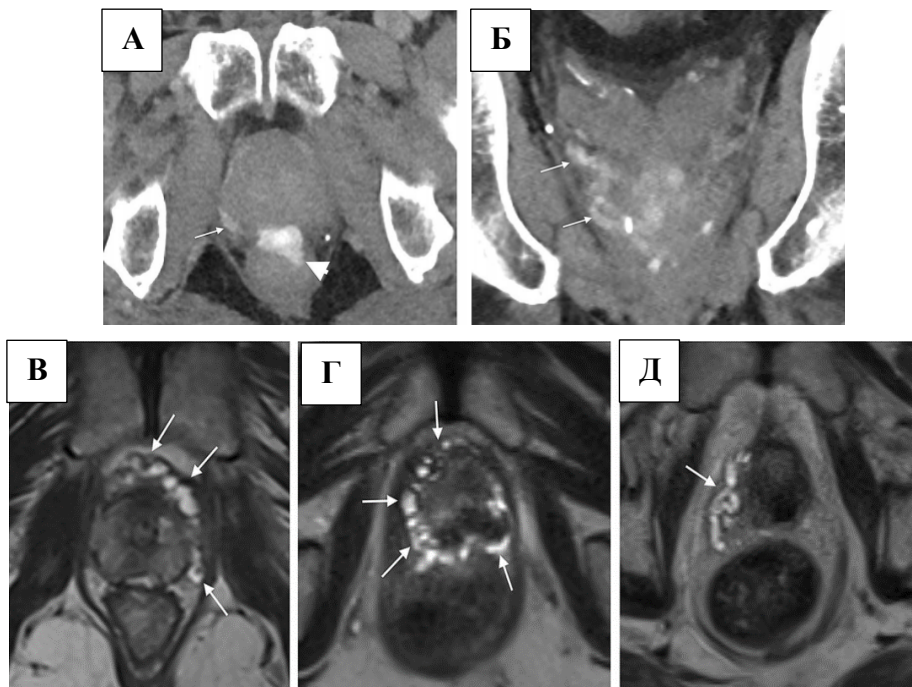


Рис. 19. Введение БДС в парапростатическое венозное сплетение (SpaceOAR®) [29]:

А) КТ аксиальный скан;

Б) КТ корональный скан;

В-Д) «спейсер» определяется в просвете парапростатических вен на различных уровнях предстательной железы [МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан].

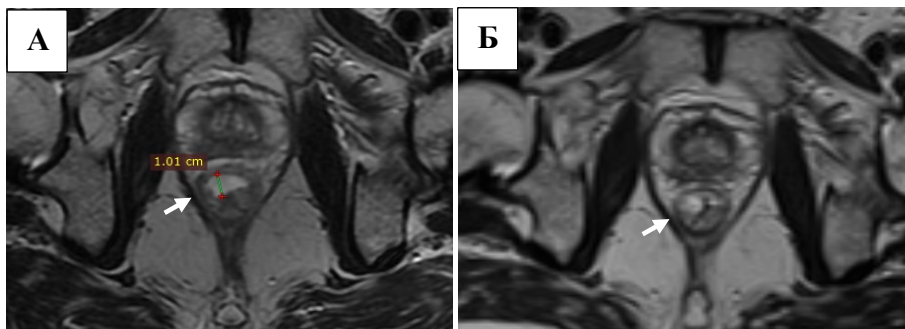


Рис. 20. Введение БДС (Сферо®СПЕЙСЕР) в стенку прямой кишки [оригинальный рисунок]:

А) МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан;

Б) контрольное исследование после окончания лучевого лечения (3 месяца), МРТ, демонстрирующая существенное снижение объема, введенного «спейсера» [МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан].

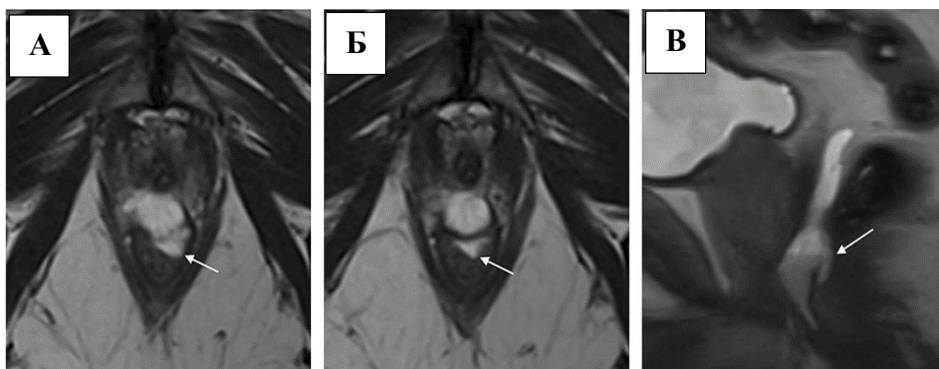


Рис. 21. Введение БДС (SpaceOAR®) в стенку прямой кишки [29]:

А, Б) МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан;

В) МРТ (T2-ВИ) сагиттальный скан).

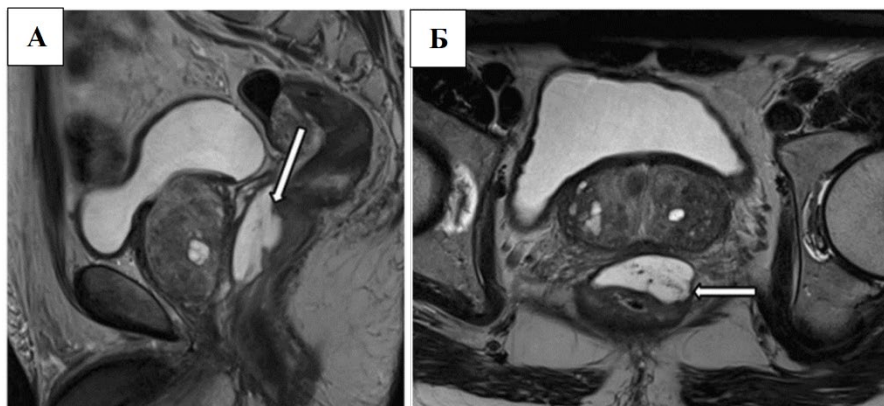


Рис. 22. Инфильтрация передней стенки прямой кишки «спейсером» с отслоением адвентиции от мышечного слоя (SpaceOAR®) [42]:
 А) МРТ (T2-ВИ) сагиттальный скан;
 Б) МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан.



Рис. 23. Инфильтрация всех слоев передней стенки прямой кишки «спейсером» (SpaceOAR®) [42]:
 А) МРТ (T2-ВИ) сагиттальный скан;
 Б) МРТ (T2-ВИ) аксиальный скан.

Заключение

Обзор опубликованных данных, а также собственный опыт применения БДС при лучевом лечении РПЖ позволяет сделать ряд важных выводов:

- промежностное введение «спейсеров» является широко распространенной в зарубежной радиотерапевтической практике процедурой, характеризующейся низкой частотой осложнений;

- имплантация БДС позволяет существенно снижать лучевую нагрузку на прямую кишку;

- дополнительные преимущества применения «спейсеров» реализуются в виде иммобилизации предстательной железы, позволяющей более точно подводить энергию ионизирующего излучения к облучаемым структурам;

- получены данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии «спейсеров» на возможность сохранять эректильную функцию в рамках реализации концепции «sexual-sparing» лучевой терапии.

Полученные результаты использования в качестве «спейсера» отечественного изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» дают основания добавить к вышесказанному следующие положения:

- методика промежностного введения импланта на основе гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель, технически осуществима и безопасна;

- процедура имплантации коллагенового биополимера имеет свои особенности, что необходимо учитывать в клинической практике;

- введение коллагенового «спейсера» в 90% случаев характеризуется созданием адекватного пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, сохраняющего свою стабильность на протяжении времени, необходимого для реализации всего курса лучевого лечения;

- имплант на основе гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, поме-

щенного в гель (Сферо® СПЕЙСЕР), демонстрирует высокую биосовместимость и свойства, предъявляемые к классу медицинских изделий – радиотерапевтических «спейсеров».

Контрольные вопросы

1. Какое место занимает РПЖ в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации.
2. Какие методы радикального лечения РПЖ существуют.
3. Как часто развивается ЭД после радикального хирургического лечения по поводу РПЖ.
4. Какая СОД при проведении радикальной лучевой терапии РПЖ является субоптимальной.
5. Какова минимальная рекомендуемая СОД при проведении современной лучевой терапии РПЖ.
6. Дайте определение «спейсера».
7. В чем отличие «спейсера» от «филлера».
8. Кто первым описал опыт использования «спейсера» в радиационной онкологии.
9. Кто первым использовал биodeградируемый «спейсер» в радиационной онкологии.
10. Кому принадлежит первенство в использовании БДС для оптимизации лучевого лечения РПЖ.
11. Какие БДС используются в качестве «спейсеров» в зарубежной радиотерапевтической практике.
12. Какой БДС имеет наибольший мировой опыт применения в радиотерапевтической практике.
13. В чем заключается основная идея использовать «спейсер» в радиационной онкологии.
14. Какова основная область применения БДС «Сферо®СПЕЙСЕР».
15. Почему облучение предстательной железы является «идеальным» примером для применения «спейсеров».
16. Из чего состоит «Сферо®СПЕЙСЕР».
17. Каковы сроки биodeградации медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».
18. Какие преимущества имеет коллагеновый «спейсер» по сравнению с БДС на основе ПЭГ.
19. Сформулируйте оптимальные показания для применения медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

20. Превышение какой СОД в соответствии с рекомендациями является основанием для применения «спейсеров».

21. При каких вариантах лучевого лечения РПЖ применение «спейсеров» дает наибольшие преимущества.

22. Является ли местнораспространенный РПЖ противопоказанием к имплантации «спейсеров».

23. Каковы абсолютные противопоказания к имплантации «спейсеров».

24. Перечислите относительные противопоказания к имплантации «спейсеров».

25. Какова роль «спейсеров» при проведении спасительной лучевой терапии у ранее облученных больных.

26. Возможно ли использование «спейсеров» при планировании спасительной лучевой терапии по поводу местных рецидивов после РПЭ.

27. Какой основной путь имплантации «спейсера» при лучевом лечении РПЖ.

28. При каких ситуациях допустимо трансректальное введение «спейсера».

29. Необходима или нет антибактериальная профилактика перед имплантацией «спейсера».

30. Какой диаметр иглы используется для трансперинеальной имплантации коллагенового БДС «Сферо[®]СПЕЙСЕР».

31. Какой объем медицинского изделия «Сферо[®]СПЕЙСЕР» используется при стандартной имплантации.

32. Какое расстояние между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой является показателем эффективности проведенной имплантации «спейсера».

33. Какие варианты обезболивания могут применяться при имплантации «спейсеров».

34. Какие требования к трансректальному УЗИ-датчику предъявляются для возможности проведения процедуры имплантации «спейсера».

35. Определите оптимальные координаты точки введения иглы в области кожных покровов промежности для имплантации «спейсера».

36. На какую глубину необходимо вводить иглу при

имплантации медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

37. Где должна находиться фасция Денонвиллье относительно введенной иглы при правильно выполняемой имплантации «спейсера».

38. Какова роль гидродиссекции при имплантации медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

39. Какой максимально допустимый объем БДС «Сферо®СПЕЙСЕР» может вводиться за одну имплантацию.

40. В чем основные отличия техники введения «спейсера» на основе ПЭГ и медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

41. На каком уровне предстательной железы наиболее целесообразно вводить БДС «Сферо®СПЕЙСЕР».

42. В течение какого времени продолжается формирование финального объема и формы медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» после его имплантации.

43. Какие факторы оказывают влияние на формирование финального объема и формы медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР» после его имплантации.

44. Какой прием позволяет предотвратить феномен «краниальной миграции» коллагенового «спейсера».

45. Перечислите меры предосторожности (безопасности) и ограничения при использовании медицинского изделия «Сферо®СПЕЙСЕР».

46. Какой радиобиологический механизм лежит в основе возможности «спейсеров» снижать прямокишечную лучевую токсичность.

47. Какой дозиметрический выигрыш дает применение «спейсера» для снижения лучевой нагрузки на область передней стенки прямой кишки.

48. При каких технологиях лучевого лечения РПЖ имплантация «спейсеров» дает наибольший дозиметрический выигрыш.

49. Какое влияние оказывают «спейсеры» на подвижность предстательной железы.

50. Какие дозиметрические преимущества дает снижение подвижности предстательной железы.

51. Какова роль имплантации «спейсеров» в вопросах снижения

частоты и выраженности радиационно-индуцированной эректильной дисфункции.

52. Назовите предположительный механизм предотвращения развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции за счет введения «спейсера».

53. Какие виды осложнений, ассоциированных с имплантацией «спейсеров», описаны в мировой радиотерапевтической практике.

54. Как часто встречаются инфекционные осложнения, обусловленные имплантацией «спейсеров».

55. Какой вариант инфекционного осложнения, наблюдаемый после имплантации «спейсеров», наиболее опасен.

56. Какие осложнения возможны при применении БДС «Сферо®СПЕЙСЕР».

57. Что такое неуспешная имплантация «спейсера».

58. Перечислите типичные варианты неуспешной имплантации «спейсера».

59. Какой вариант неуспешной имплантации «спейсера» встречается наиболее часто.

60. Какой вариант неуспешной имплантации «спейсера» потенциально наиболее опасен.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Место РМП в структуре мужской онкологической заболеваемости в РФ (по итогам 2020 г):

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1-е место	
б	2-е место	+
в	3-е место	
г	4-е место	
д	5-е место	

2. Основной метод радикального лечения РПЖ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	радикальная простатэктомия	+
б	радикальная лучевая терапия	+
в	гормональная терапия	
г	фокальная терапия	
д	химиотерапия	

3. Частота послеоперационной ЭД у больных РПЖ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	25-30%	
б	35-45%	
в	50-65%	
г	70-75%	
д	85-95%	+

4. Минимальная рекомендуемая СОД при проведении современной лучевой терапии РПЖ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	60 Гр	
б	65 Гр	
в	70 Гр	
г	74 Гр	+
д	809 Гр	

5. Величина выигрыша в достижении биохимического контроля у больных РПЖ на каждый подведенный к мишени 1 Гр составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,5%	
б	1%	
в	1%	
г	1,8%	+
д	2,5%	

6. В актуальных рекомендациях (NCCN) лучевые методы лечения РПЖ относительно РПЭ рассматриваются в качестве приоритетных, за исключением

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	группы низкого риска и предполагаемой продолжительности жизни более 10 лет	
б	группы низкого риска и предполагаемой продолжительности жизни менее 10 лет	
в	группы промежуточного риска, благоприятного прогноза и предполагаемой продолжительности жизни более 10 лет	
г	группы промежуточного риска, неблагоприятного прогноза и предполагаемой продолжительности жизни более 10 лет	+
д	группы промежуточного риска, неблагоприятного прогноза и предполагаемой продолжительности жизни менее 10 лет	

7. Первый опыт применения синтетического нерассасывающегося «спейсера» в радиационной онкологии описан в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1960 г.	
б	1972 г.	
в	1983 г.	+
г	1990 г.	
д	1994 г.	

8. В актуальных рекомендациях (RUSSCO) лучевые методы лечения РПЖ относительно РПЭ рассматриваются в качестве приоритетных, за исключением

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	группы низкого риска и предполагаемой продолжительности жизни более 10 лет	
б	группы низкого риска и предполагаемой продолжительности жизни менее 10 лет	
в	группы промежуточного риска, благоприятного прогноза и предполагаемой продолжительности жизни более 10 лет	
г	группы промежуточного риска, неблагоприятного прогноза и предполагаемой продолжительности жизни более 10 лет	+
д	группы промежуточного риска, неблагоприятного прогноза и предполагаемой продолжительности жизни менее 10 лет	

9. Первый опыт применения биodeградируемого «спейсера» в радиационной онкологии описан в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1978 г.	
б	1986 г.	+
в	1995 г.	
г	1998 г.	
д	2001 г.	

10. Первый опыт применения биodeградируемого «спейсера» при лучевом лечении РПЖ описан в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1990 г.	
б	1998 г.	
в	2001 г.	
г	2007 г.	+
д	2012 г.	

11. Используемые за рубежом биodeградируемые «спейсеры»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Barrigel	+
б	SpaceOAR	+
в	Cymetra	
г	BioSpace	+
д	Restylane	

12. Зарегистрированный в качестве «спейсера» БДС на основе гиалоурановой кислоты

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Restylane	
б	Teosyal	
в	Barrigel	+
г	Juviderm	
д	Stylage	

13. Сроки биodeградации «Сферо®СПЕЙСЕР» составляют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 месяц	
б	3 месяца	
в	6-12 месяцев	+
г	18 месяцев	
д	24 месяца	

14. Оптимальные показания для применения «Сферо®СПЕЙСЕР»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стереотаксическая лучевая терапия	+
б	сочетанная лучевая терапия	+
в	«спасительная» лучевая терапия у ранее облученных пациентов	+
г	высокомощностная брахитерапия	
д	низкомощностная брахитерапия	

15. Применение «спейсеров» наиболее оправдано при превышении СОД более

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	72	
б	74	
в	76	+
г	78	
д	80	

16. Абсолютные противопоказания к имплантации «спейсеров»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	местнораспространенный рак предстательной железы с признаками вовлечения прямой кишки	+
б	клинически значимые коагулопатии (прием антикоагулянтов)	+
в	активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции	+
г	активный инфекционный процесс заинтересованных органов (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны)	+
д	фистула	+

17. Относительные противопоказания к имплантации «спейсеров»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хронический инфекционный процесс заинтересованных органов (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны, язвенный колит, болезнь Крона)	+
б	предшествующее воздействие на предстательную железу, повышающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки	+
в	местнораспространенный РПЖ с признаками вовлечения прямой кишки	
г	местнораспространенный РПЖ без признаков вовлечения прямой кишки	
д	геморрой	

18. Диаметр иглы, используемый для трансперинеальной имплантации коллагенового БДС «Сферо®СПЕЙСЕР»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	12 G	
б	14 G	
в	16 G	+
г	18 G	+
д	20 G	

19. Рекомендованный объем БДС «Сферо®СПЕЙСЕР» на одну имплантацию

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5 мл	
б	10 мл	+
в	15 мл	+
г	20 мл	
д	25 мл	

20. Максимально допустимый объем БДС «Сферо®СПЕЙСЕР» на одну имплантацию

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5 мл	
б	10 мл	
в	15 мл	
г	20 мл	+
д	25 мл	

21. Расстояние между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой, которое является показателем эффективности проведенной имплантации «спейсера» составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,5 см	
б	1 см	+
в	1,5 см	
г	2 см	
д	2,5 см	

22. Характеристики оптимальной точки введения иглы в области кожных покровов промежности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	строго по срединной линии	+
б	на 0,5 см латеральнее срединной линии	
в	на 1 см латеральнее срединной линии	
г	на 1-2 см кпереди от анального края	+
д	на 3-4 см кпереди от анального края	

23. Место введения БДС «Сферо®СПЕЙСЕР» относительно предстательной железы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	на уровне апекса	+
б	на уровне средней части	
в	на уровне базиса	
г	на уровне семенных пузырьков	
д	не имеет значения	

24. Объем жидкости, вводимый для гидродиссекции при имплантации «Сферо®СПЕЙСЕР»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1-2 мл	+
б	5 мл	
в	10 мл	
г	15 мл	
д	20 мл	

25. Формирование финального объема и формы «Сферо®СПЕЙСЕР» после его имплантации происходит в течение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10 часов	
б	24 часов	+
в	трех суток	
г	семи суток	
д	десяти суток	

26. Факторы, оказывающие влияние на формирование финального объема и формы «Сферо@СПЕЙСЕР» после его имплантации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гидратация коллагена	
б	абсорбция в окружающие ткани низкомолекулярной фракции коллагенового импланта	+
в	растекание (миграция) вдоль предстательной железы за счет жидкой консистенции	+
г	динамическое воздействие газов и каловых масс, заполняющих прямую кишку	+
д	полимеризация коллагена	

27. Дозиметрический выигрыш при имплантации «спейсера» для снижения лучевой нагрузки на область передней стенки прямой кишки составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	минимально 10%	
б	минимально 25%	+
в	минимально 40 %	
г	минимально 50%	
д	минимально 55%	

28. Технологии лучевого лечения РПЖ, при которых имплантация «спейсеров» дает наибольший дозиметрический выигрыш

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стереотаксическая лучевая терапия	+
б	брахитерапия источником высокой мощности дозы	+
в	конформная ДЛТ	
г	IMRT	
д	брахитерапия источником низкой мощности дозы	

29. Наиболее частыми осложнениями при имплантации «спейсеров» являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	умеренный дискомфорт	+
б	инфекционные осложнения (в т. ч. абсцесс)	
в	инъекция в венозное русло (без последствий)	
г	повреждение прямой кишки / эрозия стенки прямой кишки	
д	повреждение уретры	

30. Инфекционные осложнения (в т. ч. абсцесс) при имплантации «спейсеров» наблюдаются в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менее 1%	+
б	1-1,5%	
в	1,5-2%	
г	2-2,5%	
д	2,5-5%	

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 239 с.

2. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры - простое и эффективное решение // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 64-77. DOI:10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77.

3. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения // Онкоурология. – 2020. Т. 16, № 3. – С. 143-152. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152.

4. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника ^{192}Ir (особенности дозиметрического планирования) // Вопросы онкологии, – 2015. – № 1. – С. 130-136.

5. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д. и соавт. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 797-804. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804.

6. Aminsharifi A., Kotamarti S., Silver D., Schulman A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database // J. Endourol. – 2019. – Vol. 33, № 10. – P. 868-871. DOI: 10.1089/end.2019.0431.

7. Armstrong N., Bahl A., Pinkawa M. et al. SpaceOAR hydrogel spacer for reducing radiation toxicity during radiotherapy for prostate cancer. A systematic review // Urology. – 2021. – Vol. S0090-4295(21)00421-

0. DOI: 10.1016/j.urology.2021.05.013.

8. Basu S., Manir K.S., Basu A., Ghosh K. Rectal separation using hydroxypropyl methylcellulose in intracavitary brachytherapy of cervical cancer: an innovative approach // *J. Contemp. Brachytherapy*. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 399-403. DOI: 10.5114/jcb.2016.62951.

9. Craig A., King S.W., van Duren B.H. et al. Articular spacers in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection of the hip and the knee // *EFORT Open Rev*. – 2022. – Vol. 7, № 2. – P. 137-152. DOI: 10.1530/EOR-21-0037.

10. Cuccia F., Mazzola R., Nicosia L. et al. Impact of hydrogel perirectal spacer insertion on prostate gland intra-fraction motion during 1.5 T MR-guided stereotactic body radiotherapy // *Radiat. Oncol*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 178. DOI: 10.1186/s13014-020-01622-3.

11. Devereux D.F. Protection from radiation-associated small bowel injury with the aid of an absorbable mesh // *Semin. Surg. Oncol*. – 1986. – Vol. 2, № 1. – P. 17-23. DOI: 10.1002/ssu.2980020103.

12. Dürig M., Steenblock U., Heberer M., Harder F. Prevention of radiation injuries to the small intestine // *Surg. Gynecol. Obstet*. – 1984. – Vol. 159, № 2. – P. 162-163. PMID: 6463828.

13. Fischer-Valuck B.W., Chundury A., Gay H. et al. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall // *Pract. Radiat. Oncol*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 195-202. DOI: 10.1016/j.prro.2016.10.004.

14. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer // *N. Engl. J. Med*. – 2016. – Vol. 375, № 15. – P. 1415-24. DOI: 10.1056/NEJMoal606220.

15. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J. et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial // *Pract. Radiat. Oncol*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 7-15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008.

16. Harvey M., Ong W.L., Chao M. et al. Comprehensive review of

the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer // *BJU Int.* – 2022. – DOI: 10.1111/bju.15821.

17. Hossain S., Xia P., Huang K. et al. Dose gradient near target-normal structure interface for nonisocentric Cyberknife and isocentric intensity-modulated body radiotherapy for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 58-63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1752.

18. Hwang M.E., Mayeda M., Shaish H. et al. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function // *Br. J. Radiol.* – 2021. – Vol. 94, № 1119. – P. 20200433. DOI: 10.1259/bjr.20200433.

19. Jaulim A., Aydın A., Ebrahim F. et al. Imaging modalities aiding nerve-sparing during radical prostatectomy // *Turk. J. Urol.* – 2019. – Vol. 45, № 5. – P. 325-330. DOI: 10.5152/tud.2019.19007.

20. Karsh L.I., Gross E.T., Pieczonka C. M. et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data // *Urology.* – 2018. – Vol. 115, № 1. – P. 39-44. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.016.

21. Kouloulis V., Kalogeropoulos T., Platoni K. et al. Feasibility and radiation induced toxicity regarding the first application of transperineal implementation of biocompatible balloon for high dose radiotherapy in patients with prostate carcinoma // *Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 8, № 82. DOI: 10.1186/1748-717X-8-82.

22. Kyriazis I., Spinos T., Tsaturyan A. et al. Different nerve-sparing techniques during radical prostatectomy and their impact on functional outcomes // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. 1601. DOI: 10.3390/cancers14071601.

23. Lane J.A., Donovan J.L., Young G.J. et al. ProtecT Study Group. Functional and quality of life outcomes of localised prostate cancer treatments (ProtecT study) // *BJU Int.* – 2022. – Vol. 3. DOI: 10.1111/bju.15739.

24. Langen K.M., Willoughby T.R., Meeks S.L. et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking // *Int. J.*

Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2008. – Vol. 71, № 4. – P. 1084-1090. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.054.

25. Lehrich B.M., Moyses H.M., Kawakubo A. et al. Long-term toxicity of high dose rate brachytherapy in prostate carcinoma patients with inflammatory bowel disease // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol). – 2019. – Vol. 31, № 6. – P. 399-400. DOI: 10.1016/j.clon.2019.01.013.

26. Lehrich B.M., Moyses H.M., Ravera J. et al. Five-year results of post-prostatectomy patients administered a hydrogel rectal spacer implant in conjunction with dose escalated external beam radiation therapy // J. Radiat. Oncol. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 31-38. DOI: 10.1007/s13566-018-0369-0.

27. Leiker A.J., Desai N.B., Folkert M.R. Rectal radiation dose-reduction techniques in prostate cancer: a focus on the rectal spacer // Future Oncol. – 2018. – Vol. 14, № 26. – P. 2773-2788. DOI: 10.2217/fon-2018-0286.

28. Leiker A.J., Rezaeian N.H., Laine A.M. et al. Prostate cancer neurovascular element sparing with stereotactic ablative radiation therapy (SABR): a pilot dosimetric study for the POTEN-C Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2018. – Vol. 102, № 3. – P. e125. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.335.

29. Mathur M., Asch D., Israel G. Polyethylene glycol-based gels for treatment of prostate cancer: pictorial review of normal placement and complications // Abdom. Radiol. (NY). – 2022. – Vol. 47, № 11. – P. 3847-3854. DOI: 10.1007/s00261-022-03630-1.

30. Melchert C., Gez E., Bohlen G. et al. Interstitial biodegradable balloon for reduced rectal dose during prostate radiotherapy: results of a virtual planning investigation based on the pre- and post-implant imaging data of an international multicenter study // Radiother. Oncol. – 2013. – Vol. 106, № 2. – P. 210-214. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.01.007.

31. Morancy T.J., Winkfield K.M. et al. Use of a blood-patch technique to reduce rectal dose during cesium-131 prostate brachytherapy // Int. J. Radiat. Oncol. – 2008. – Vol. 72. – P. 331-332. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1127.

32. Moris L., Gandaglia G., Vilaseca A. et al. Evaluation of oncological outcomes and data quality in studies assessing nerve-sparing versus non-nerve-sparing radical prostatectomy in nonmetastatic prostate cancer: a systematic review // *Eur. Urol. Focus.* – 2021. – Vol. 16: S2405-4569(21)00161-9. DOI: 10.1016/j.euf.2021.05.009.

33. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 79, № 2. – P. 243-262. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.

34. Müller A.C., Mischinger J., Klotz T. et al. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients // *Radiol. Oncol.* – 2016. – Vol. 50, № 3. – P. 329-336. DOI: 10.1515/raon016-0036.

35. Niwa K., Morita K., Kanazawa H., Yokoi M. Usefulness of a radiolucent spacer in radiation therapy for cancer of the tongue // *Gan. No Rinsho.* – 1984. – Vol. 30, № 15. – P. 1861-1865. PMID: 6441853.

36. Noyes W.R., Hosford C.C., Schultz S.E. Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 1918-1922. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.034.

37. Ozyigit G., Hurmuz P., Akinci D. et al. Hyaluronic acid spacer in focal prostate reirradiation: A single centre experience // *Cancer Radiother.* – 2020. – Vol. 24, № 8. – P. 805-811. DOI: 10.1016/j.canrad.2020.03.009.

38. Pinkawa M., Corral N.E., Caffaro M. et al. Application of a spacer gel to optimize three-dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100, № 3. – P. 436-441. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.09.005.

39. Pinkawa M., Klotz J., Djukic V. et al. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer // *Urology.* – 2013. – Vol. 82, № 4. – P. 963-968. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.014.

40. Prada P.J., Fernández J., Martínez A.A. et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69, № 1. – P. 95-102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.034.

41. Rodier J.F., Janser J.C., Rodier D. et al. Prévention des radiolésions du grêle avec exclusion pelvienne par un treillis de polyglactine 910. Application en chirurgie oncologique gynécologique et digestive [Prevention of radiation injuries of the small intestine with pelvic exclusion by polyglactin 910 mesh. Contribution to gynecologic and digestive cancer surgery] // *J. Chir. (Paris)*. – 1989. – Vol. 126, № 2. – P. 73-80. PMID: 2654153.

42. Rohr A., Werth K., Shen X. et al. MRI findings of absorbable hydrogel spacer for prostate cancer therapy: a pictorial review // *Abdom. Radiol. (NY)*. – 2019. – Vol. 44, № 1. – P. 247-251. DOI: 10.1007/s00261-018-1685-y.

43. Saigal K., Schofield D., Nguyen N. et al. SpaceOAR hydrogel improves neurovascular bundle dosimetry in MRI guided HDR brachytherapy // *Brachytherapy*. – 2019. – Vol. 8 (3 Suppl.). – P. 63-64. DOI.org/10.1016/j.brachy.2019.04.134.

44. Sato H., Kato T., Motoyanagi T. et al. Preliminary analysis of prostate positional displacement using hydrogel spacer during the course of proton therapy for prostate cancer // *J. Radiat. Res.* – 2021. – Vol. 62, № 2. – P. 294-299. DOI: 10.1093/jrr/rraa115.

45. Scher N., Bauduceau O., Bollet M. et al. Stereotactic prostate focal reirradiation therapy for local recurrence: preliminary results of Hartmann Oncology Radiotherapy Group // *BJR Open*. – 2019. – Vol. 1, № 1. – P. 20180027. DOI: 10.1259/bjro.20180027.

46. Sezeur A., Abbou C., Rey P. et al. New surgical procedure for the protection of the small intestine before postoperative pelvic irradiation // *Ann. Chir.* – 1990. – Vol. 44, № 5. – P. 352-355. PMID: 2372197.

47. Sezeur A., Martella L., Abbou C. et al. Small intestine protection from radiation by means of a removable adapted prosthesis // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol. 178, № 1. – P. 22-25; DOI: 10.1016/s0002-9610(99)0112-9.

48. Strom T.J., Wilder R.B., Fernandez D.C. et al. A dosimetric study of polyethylene glycol hydrogel in 200 prostate cancer patients treated with high-dose rate brachytherapy±intensity modulated radiation therapy // *Radiother Oncol.* – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 126-131. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.02.011.

49. Sugarbaker P.H. Intrapelvic prosthesis to prevent injury of the small intestine with high dosage pelvic irradiation // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1983. – Vol. 157, № 3. – P. 269-271. PMID: 6612575.

50. Trimbos J.B., Snijders-Keilholz T., Peters A.A. et al. Feasibility of the application of a resorbable polyglycolic-acid mesh (Dexon mesh) to prevent complications of radiotherapy following gynaecological surgery // *Eur. J. Surg.* – 1991. – Vol. 157, № 4. – P. 281-4. PMID: 1677284.

51. Vaggers S., Rai B.P., Chedgy E.C.P., de la Taille A., Somani BK. Polyethylene glycol-based hydrogel rectal spacers for prostate brachytherapy: a systematic review with a focus on technique // *World J. Urol.* – 2020. – DOI: 10.1007/s00345-020-03414-6.

52. Vaggers S., Rai B.P., Chedgy E.C.P., de la Taille A., Somani BK. Polyethylene glycol-based hydrogel rectal spacers for prostate brachytherapy: a systematic review with a focus on technique // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 2. DOI: 10.1007/s00345-020-03414-6.

53. Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74, № 5. – P. 1405-18. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.091.

54. Villers A., McNeal J.E., Freiha F.S. et al. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens // *J. Urol.* – 1993. – Vol. 149, № 4. – P. 793-798. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36209-2.

55. Wang L., Lu B., He M. et al. Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019 // *Front. Public Health.* – 2022. – Vol. 10. – 811044. DOI: 10.3389/fpubh.2022.811044.

56. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention // *J. Urol.* – 1982. – Vol. 128, № 3. – P. 492-497. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53012-8.

57. Weber D.C., Zilli T., Vallee J.P. et al. Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: a treatment planning comparison study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 84, № 3. – E. 311-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.028.

ISBN 978-5-6048249-1-7



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artек-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 20.03.23
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.