

PRIAPOS trial: новая концепция патогенеза постбрахитерапевтической эректильной дисфункции

Р.В. Новиков^{1, 2}, О.И. Пономарева¹, С.Н. Новиков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Роман Владимирович Новиков novikov-spb@mail.ru

Цель исследования — изучить анатомо-топографические взаимоотношения предстательной железы (ПЖ) и сосудистых структур, ответственных за эрекцию, для обоснования новой концепции патогенеза эректильной дисфункции после брахитерапии рака ПЖ (РПЖ).

Материалы и методы. В исследование были включены 66 пациентов с верифицированным РПЖ или подозрением на его наличие. Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография с напряжением магнитного поля 1,5 Тл в соответствии с утвержденным протоколом (гибридный метод визуализации внутренних половых артерий (ВПА)); 16 больным одновременно проведена компьютерная томография на топометрическом томографе. Полученные изображения подвергали анализу с помощью планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System, США), позволяющей получить трехмерные модели ПЖ, костей таза и интересующих критических структур: ВПА, ножек кавернозных тел и луковицы полового члена.

Результаты. Средний объем ПЖ в наблюдаемой выборке составил $44,9 \pm 18,7$ (14,4–98) см³. Ширина луковицы полового члена — $1,83 \pm 0,38$ (1,1–2,93) см. С учетом особенностей техники имплантации источника при брахитерапии повреждение луковицы полового члена может наблюдаться менее чем у пятой части пациентов — в 18,5 % случаев. Анализ полученных трехмерных моделей показал, что наложение дистальной трети ВПА преимущественно передний и отчасти боковые аспекты ПЖ отмечено в 58 (87,9 %) из 66 наблюдений. Средний объем ПЖ в группе с отсутствием интерференции составил $25,7 \pm 3,9$ (18,2–29,9) см³, с ее наличием — $47,6 \pm 18,4$ (14,4–98,0) см³. Средняя протяженность ВПА, совпадающая с проекцией ПЖ справа и слева, фактически не различается ($p > 0,05$) и составляет около 2,5 см, а максимально удаленная точка этого совмещения находится от носительно наружного контура железы в пределах 1 см. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие сильной прямой связи объема ПЖ со всеми рассматриваемыми параметрами взаимной пространственной анатомии ПЖ и ВПА ($R = 0,63–0,71$; $p < 0,0001$).

Заключение. Анатомо-топографические взаимоотношения ПЖ и критических структур, среди которых особое значение занимает ВПА, указывают на вероятный преимущественно травматический генез эректильной дисфункции после брахитерапии РПЖ, равно как и ряда других инвазивных процедур, выполняемых промежуточным доступом (сатурационная биопсия).

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, эректильная дисфункция, луковица полового члена, внутренняя половая артерия, кавернозные тела

Для цитирования: Новиков Р.В., Пономарева О.И., Новиков С.Н. PRIAPOS trial: новая концепция патогенеза постбрахитерапевтической эректильной дисфункции. Онкоурология 2021;17(1):71–81. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-71-81.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-71-81



PRIAPOS trial: new conception of pathogenesis of post-brachytherapy erectile dysfunction

R.V. Novikov^{1, 2}, O.I. Ponomareva¹, S.N. Novikov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

²Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia

Objective: to study the anatomical-topographical relationship between the prostate gland (PG) and the vascular structures responsible for erection, to justify the new concept of erectile dysfunction pathogenesis after brachytherapy of prostate cancer (PCa).

Materials and methods. The study included 66 patients with verified or suspected PCa. All patients performed magnetic resonance imaging 1.5 T in accordance with the established protocol (hybrid method of visualization of internal pudendal arteries (IPA)). 16 patients simultaneously performed computed tomography on a topometric tomography. The resulting images were analyzed using the Eclipse 4.0 (Varian Medical System, USA) system, which provides 3D models of PG, pelvic bones and critical structures of interest: IPA, cavernous crura and penile bulb.

Results. The average volume of PG was 44.9 ± 18.7 (14.4–98.0) cm³. The width of penile bulb was 1.83 ± 0.38 (1.1–2.93) cm. According to the implantation technique of in brachytherapy, the damage to penile bulb can be observed in less than a fifth of patients — 18.5 % of cases.

Analysis of the 3D models showed that the overlay of the distal third of the IPA on the predominantly anterior and, in part, lateral aspects of the PG was noted in 58 (87.9 %) of 66 observations. The average value of PG in a group with no interference was 25.7 ± 3.9 (18.2–29.9) cm^3 , with its presence – 47.6 ± 18.4 (14.4–98.0) cm^3 . The average length of the IPA, coinciding with the projection of the PG on the right and left is virtually no different ($p > 0.05$) and is about 2.5 cm, and the maximum remote point of this combination lies in relation to the outer contour of the gland within 1 cm. The correlation analysis showed a strong direct correlation between the volume of PG with all the parameters of mutual spatial anatomy of the prostate and IPA ($R = 0.63–0.71$; $p < 0.0001$).

Conclusion. The anatomical-topographical relationship between PG and critical structures, among which the IPA plays a special role, points to the likely predominantly traumatic genesis of erectile dysfunction after PCa brachytherapy, as well as a number of other invasive procedures performed by perineal access (saturation biopsy).

Key words: prostate cancer, brachytherapy, erectile dysfunction, penile bulb, internal pudendal artery, cavernous bodies

For citation: Novikov R.V., Ponomareva O.I., Novikov S.N. PRIAPOS trial: new conception of pathogenesis of post-brachytherapy erectile dysfunction. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):71–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-71-81.

Введение

Критическое снижение потенции, наблюдаемое в период от 3 до 5 лет после лучевой терапии приблизительно в 50 % случаев, существенно ухудшает качество жизни пациентов [1]. В отличие от радикальной простатэктомии истинные причины снижения статуса эректильной функции (ЭФ) после лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ) до сих пор окончательно не выяснены.

В настоящее время рассматривают 3 основных патогенетических механизма постлучевой эректильной дисфункции (ЭД): перфузионные нарушения, обусловленные повреждением кровоснабжающих кавернозные тела артериальных сосудов; диссинергия биомеханики эректильной (кавернозной) ткани, вызванная сокращением числа гладкомышечных элементов трабекул и снижением эластичности белочной оболочки; снижение проводимости нервных импульсов в автономных волокнах кавернозных нервов (простатического нервного сплетения) [2].

В случае с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), при которой фактически отсутствует какая-либо механическая инвазия, снижение статуса ЭФ можно рассматривать исключительно как радиационно-индуцированный процесс [3]. Результаты целого ряда исследований, в том числе рандомизированных, дают основание полагать, что основная роль в развитии радиационно-индуцированной ЭД (РИЭД) принадлежит лучевым повреждениям различных сосудистых структур. На практике это привело к разработке технологии «сосудосохраняющей» ДЛТ, продемонстрировавшей превосходные предварительные результаты [4].

Начиная с начала 2000-х годов интенсифицирована работа по изучению патогенеза ЭД после брахитерапии РПЖ. Научный поиск в основном осуществлялся в рамках представлений о критической значимости величины радиационной нагрузки на органы и структуры, ответственные за эрекцию. Однако накопленные данные свидетельствуют об отсутствии четкого понимания истинных причин снижения статуса ЭФ

после внутритканевой лучевой терапии. Попытки оптимизации описанной ранее методики «сосудосохраняющей» ДЛТ [5] позволили нам сформулировать альтернативный взгляд на патогенез ЭД после брахитерапии РПЖ.

Цель исследования — оценка анатомо-топографических взаимоотношений предстательной железы (ПЖ) и сосудистых структур, ответственных за эрекцию, для обоснования новой концепции патогенеза ЭД после брахитерапии РПЖ.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках проводимого на базе НМИЦ им. Н.Н. Петрова рандомизированного одноцентрового исследования II фазы по сравнению эффективности, безопасности и влияния на статус ЭФ «сосудосохраняющей» стереотаксической лучевой терапии РПЖ и брахитерапии источником высокой мощности — Prostate Radiotherapy Insures Adequate Potency and Oncological Survival (PRIAPOS trial).

Анализу подвергнуты материалы 66 пациентов с верифицированным РПЖ ($n = 37$) или с подозрением на его наличие ($n = 29$). Во всех случаях выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) на томографе Magnetom Aera 24 CH (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Полученные изображения импортировали в компьютерную планирующую систему Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System, США). Посредством имеющихся программных инструментов выполняли оконтуривание ПЖ, внутренних половых артерий (ВПА), ножек кавернозных тел (НКТ) и луковицы полового члена (ЛПЧ). Алгоритм интерполяции отдельных срезов позволял получать корректные трехмерные (3D) модели интересующих структур с оценкой их объема.

Оконтуривание ПЖ осуществляли в аксиальной плоскости сканирования (T2-взвешенных изображений (ВИ)). Определение границ НКТ проводили на корональных (фронтальных) изображениях (T2-ВИ)

и начинали с уровня среза, на котором отчетливо видно начало их дивергенции. Оконтуривание ЛПЧ начинали с этого же уровня [5].

Четкая идентификация ВПА на всем протяжении (начало — передний ствол внутренней подвздошной артерии, окончание — кавернозные тела полового члена) может быть затруднена из-за наличия пульсовой волны. В оригинальной методике, описанной P.W. McLaughlin и соавт. в 2005 г. [6] и в ряде других последующих работ, использовалась последовательность без контрастной магнитно-резонансной ангиографии — TOF (time-of-flight). Для облегчения визуализации ВПА нами разработан и применялся гибридный метод, основанный на совмещении 2 последовательностей Т-ВИ: T2-ВИ-tirm (без контрастирования) и T1-ВИ-fl3d (после контрастирования). Процесс слияния изображений реализовывался с помощью компьютерной планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System, США) (рис. 1). Для оконтуривания ВПА использовали маркер диаметром 5 мм независимо от уровня артерии.

У 16 пациентов помимо МРТ выполняли топометрическую компьютерную томографию (SOMATOM Definition AS, Siemens, Германия и DISCOVERY RT, General Electric, США). На основании плотностных характеристик отсканированных тканей были построены 3D-модели костей таза.

Оценка истинной взаимной топографии ПЖ и критических сосудистых структур невозможна без учета угла ротации, неизбежно возникающей при переходе пациента из позиции на спине (supine position) (магнитно-резонансное и компьютерное томографическое сканирование) в литотомическую позицию, в которой выполняется брахитерапия. Для определения его величины в группе из 15 пациентов

проведено исследование, заключающееся в последовательном компьютерном томографическом сканировании в 2 позициях: на спине и литотомической (бедро находится под углом 90° относительно деки томографа). Диаметр гантри топометрических томографов, равный 90 см, ограничивал возможность включения в эту часть исследования пациентов с ростом, превышающим 175 см. Оценку степени смещения таза при различных положениях тела осуществляли посредством измерения угла, сформированного пересечением 2 линий: линии, проходящей параллельно деке стола (1), и линии, соединяющей наиболее выступающие точки лобкового симфиза и промонториума (2) (рис. 2).

Анализ полученных пространственной анатомии 3D-моделей ПЖ и критических сосудистых структур осуществляли на основании следующих параметров:

- ширины ЛПЧ — расстояние между наиболее выступающими точками, измеренное в горизонтальной плоскости;
- протяженности артериальной интерференции (справа, слева) — длина наложения проекции ВПА на максимальный по площади срез ПЖ, измеренная в аксиальной плоскости;
- простато-артериального промежутка (справа, слева) — расстояние между наиболее выступающей точкой переднебоковой поверхности ПЖ на максимальном по площади срезе ПЖ и ВПА, измеренное в аксиальной плоскости (рис. 3).

Для статистических расчетов применяли программное обеспечение Statistica v. 12.0 (Statsoft Inc., США). Основная масса показателей не имела значимых отклонений от нормального распределения (критерий Колмогорова—Смирнова, $p < 0,05$). При не отличающихся от нормального распределения показателях указывали среднее значение (M), стандартное отклонение (\pm SD)

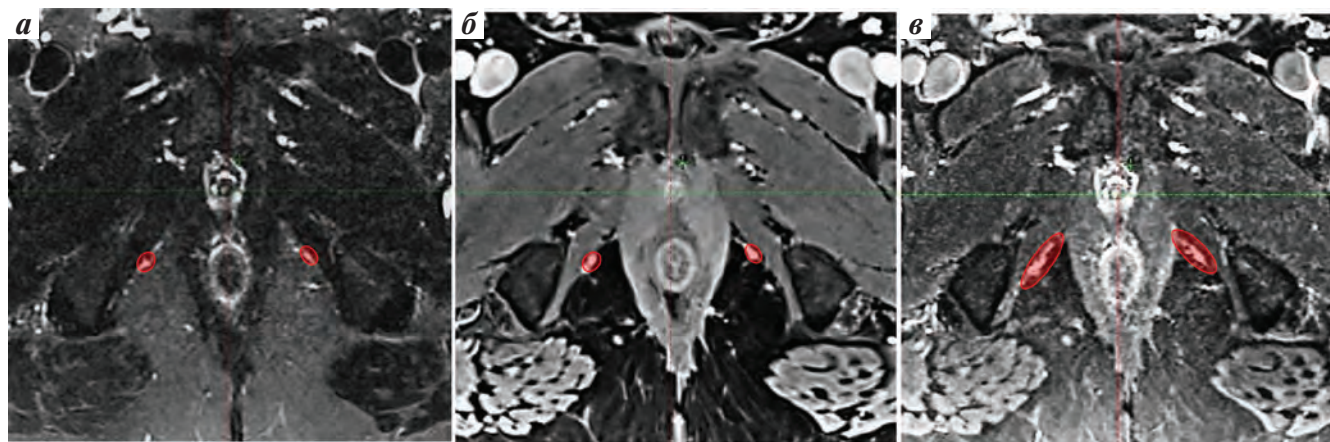


Рис. 1. Гибридный метод визуализации внутренней половой артерии. Ход артерии определен на аксиальных срезах (выделена красным маркером): а — T2-взвешенное изображение tirm (без контрастирования); б — T1-взвешенное изображение fl3d (после контрастирования); в — fusion-изображение, позволяющее идентифицировать сосуды на большем протяжении

Fig. 1. Hybrid method for the visualization of the internal pudendal artery. The course of the artery is determined on axial images (highlighted in red): а — T2-weighted TIRM image (no contrast enhancement); б — T1-weighted fl3d image (contrast-enhanced); в — fusion image showing vessels over a longer distance

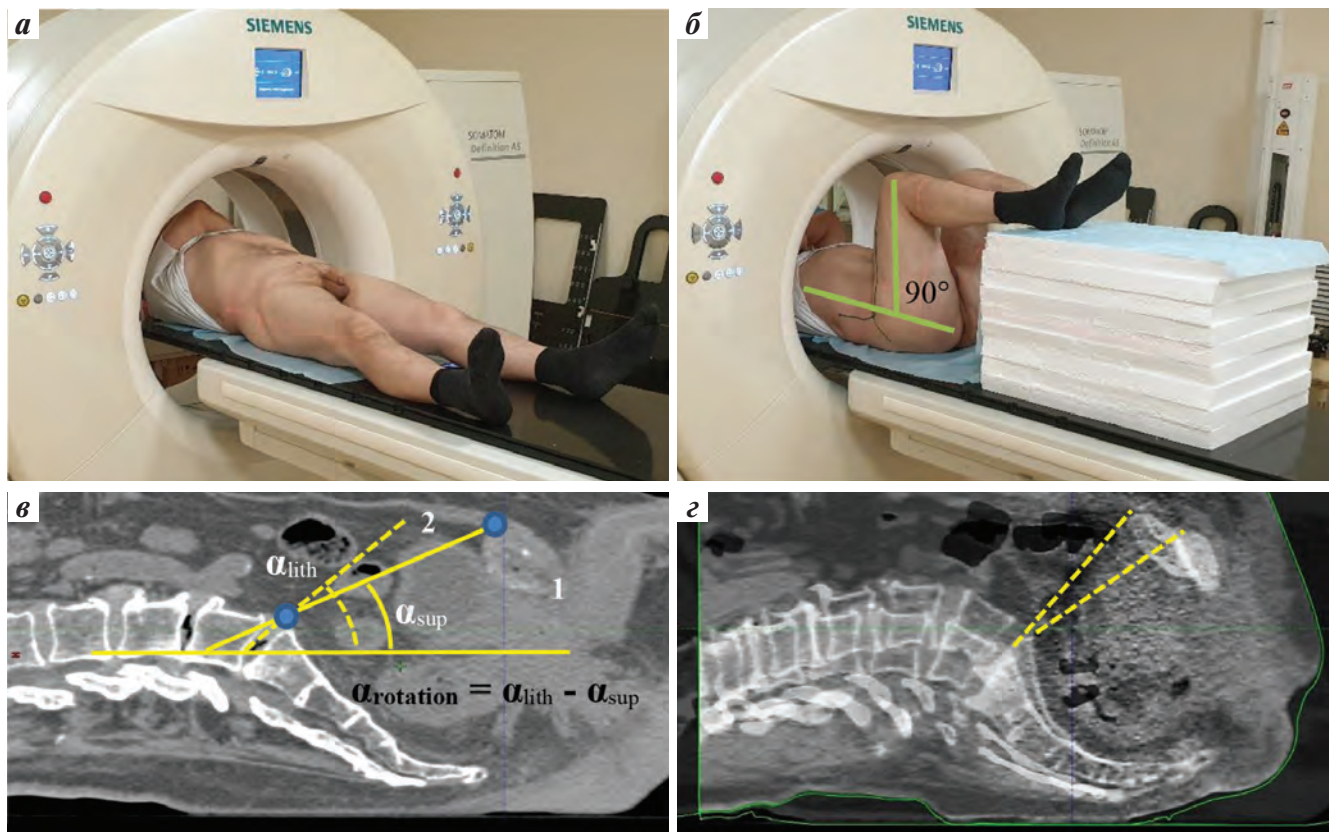


Рис. 2. Дизайн исследования по оценке влияния положения тела на взаимную топографию предстательной железы и сосудистых критических органов: а – стандартное положение на спине; б – моделирование литотомической позиции; в – формирование угла (α) для расчета степени ротации таза (1 – линия, проходящая параллельно деке стола, 2 – линия, соединяющая наиболее выступающие точки лобкового симфиза и промоториума); з – совмещение 2 изображений пациента В., полученных при последовательном компьютерном томографическом сканировании в 2 положениях

Fig. 2. Design of the study evaluating the effect of body position on the mutual topography of the prostate gland and critical vascular organs: а – standard position on the back; б – modeling of the lithotomy position; в – formation of the angle (α) for calculating the degree of pelvic rotation (1 – line running parallel to the table deck, 2 – line connecting the most prominent points of the pubic symphysis and promontory); з – combination of 2 images of patient B. obtained by sequential computed tomography scanning in 2 positions

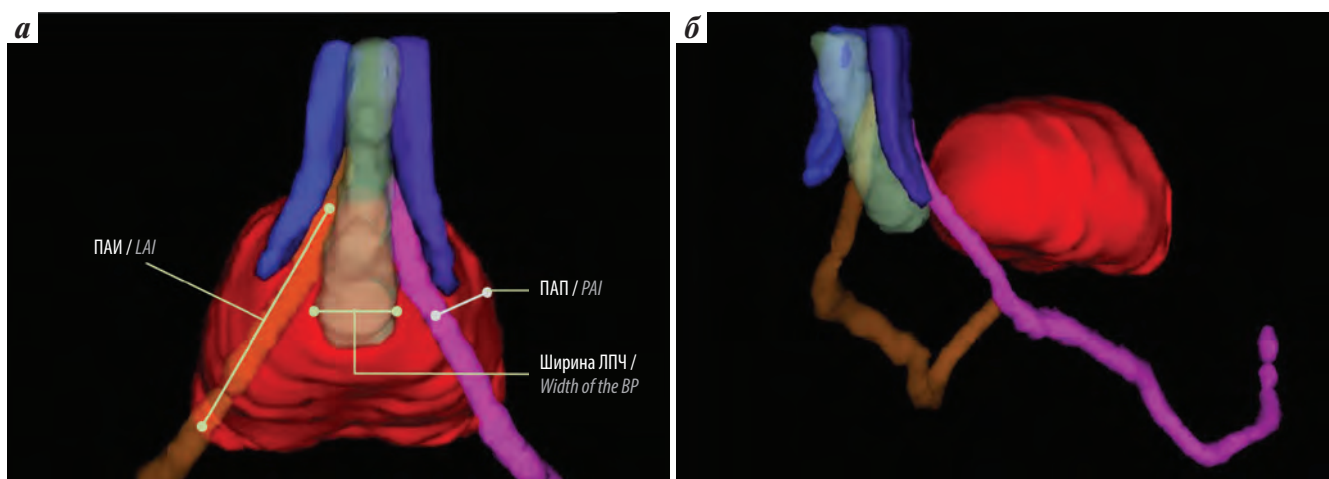


Рис. 3. Трехмерные модели предстательной железы, луковицы полового члена (ЛПЧ), ножек кавернозных тел и внутренних половых артерий: а – оцениваемые пространственные параметры; б – вид исследуемых структур сбоку под углом 30°. ПАИ – протяженность артериальной интерференции; ПАП – простато-артериальный промежуток

Fig. 3. Three-dimensional models of the prostate gland, bulb of the penis (BP), proximal parts of the cavernous bodies, and internal pudendal arteries: а – estimated spatial parameters; б – lateral view of the structures studied at an angle of 30°. LAI – length of arterial interference; PAI – prostate-arterial interval

и минимальное—максимальное значение. Взаимосвязь исследуемых объективных показателей и результатов проводимых исследований определяли на основании оценки корреляционного анализа (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена R).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $63,3 \pm 6,9$ (47–78) года. Средний объем ПЖ в наблюдаемой выборке — $44,9 \pm 18,7$ (14,4–98,0) см^3 . Распределение пациентов в зависимости от этого показателя выглядело следующим образом: объем ПЖ до 30 см^3 — 13 (19,7 %), $30,1\text{--}50 \text{ см}^3$ — 33 (50,0 %) и $>50 \text{ см}^3$ — 20 (30,3 %) мужчин.

Показатели α_{sup} и α_{lith} составили $33,6 \pm 1,9$ (29–35)° и $44,5 \pm 2,6$ (40–50)° соответственно. Таким образом, угол ротации (α_{rotation}) равнялся $11,2 \pm 1,8$ (8–15)°. Усредненное значение α_{rotation} , равное 11°, использовалось при оценке пространственной топографии ВПА и ПЖ. Важно отметить, что полученные и описанные далее результаты характеризуют взаимоотношения интересующих нас структур лишь относительно, так как они не учитывают смещение и деформацию железы, обусловленные введением в прямую кишку трансректального ультразвукового датчика.

Предложенный гибридный метод позволил четко визуализировать ВПА у всех 66 пациентов. Идентификация границ ВПА в пределах канала Alcock не вызывает затруднений на любой из последовательностей МРТ (T2-ВИ-tirm, T1-ВИ-fl3d), так как ход сосуда совпадает с границей 2 различных по контрастности структур: внутренней запирающей мышцы и клетчатки, заполняющей ишиоректальную ямку (см. рис. 1). В рамках нашего исследования наибольшее внимание уделялось анатомо-топографическим характеристикам дистальной части ВПА. После отхождения промежностной ветви

ВПА носит название артерии полового члена. Она фактически проходит в горизонтальной плоскости через мышечно-фасциальные структуры, формирующие мочеполовую диафрагму, что затрудняет ее визуализацию на аксиальных сканах. Точному определению топографии сосудов на этом уровне помогает совмещение 2 изображений.

Несмотря на то что непосредственная роль губчатого тела, включая его дистальную часть — ЛПЧ, в процессе достижения эрекции неочевидна, нами проведен анализ вероятности повреждения этой структуры в ходе имплантации игл-интрататов. Средний объем ЛПЧ составил $7,1 \pm 2,7$ (2,7–17,9) см^3 . Изучение вариантной анатомии полученных 3D-моделей ЛПЧ показало, что чаще наибольшим размером является ширина структуры, и только у 16 (24,2 %) пациентов в качестве наибольшего был определен вертикальный размер (рис. 4).

Среднее значение ширины ЛПЧ составило $1,83 \pm 0,38$ (1,1–2,93) см. У всех 16 пациентов с максимальным вертикальным размером ширина ЛПЧ была менее 2 см. Расчеты продемонстрировали вполне логичную корреляцию этого показателя с объемом ЛПЧ ($p < 0,000$). Распределение больных на группы в зависимости от значений объема и ширины ЛПЧ представлено в табл. 1.

Катетеризацию мочевого пузыря при брахитерапии чаще осуществляли катетером Фолея 14–16 Fr (диаметр 4,7–5,3 мм соответственно), что определяет диаметр используемого при оконтуривании уретры маркера — 10 мм. Для обеспечения градиента снижения дозы и минимизации рисков механического повреждения уретры в ходе имплантации планирующая система автоматически блокирует возможность установки игл в непосредственной близости от визуализируемого мочеиспускательного канала. С учетом стандартного для брахитерапевтических

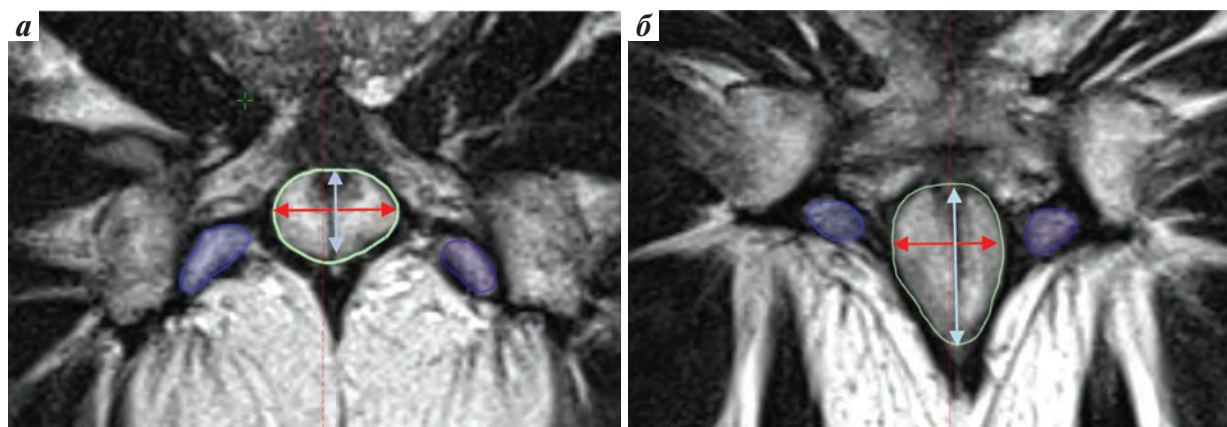


Рис. 4. Вариантная анатомия луковицы полового члена (T2-взвешенное изображение, корональный скан): а — с наибольшим горизонтальным размером (указатель красного цвета); б — с наибольшим вертикальным размером (указатель голубого цвета). Синим и фиолетовым цветами обозначены границы ножек кавернозных тел на уровне сканирования

Fig. 4. Variants of anatomical structure of the bulb of the penis (coronal T2-weighted image): а — with the largest horizontal size (red pointer); б — with the largest vertical size (blue pointer). Blue and purple indicate the boundaries of the proximal parts of the cavernous bodies at the level of scanning

Таблица 1. Распределение пациентов на группы в зависимости от объема и ширины луковицы полового члена ($n = 66$)**Table 1.** Patient distribution by the volume and width of the bulb of the penis ($n = 66$)

Показатель Parameter	n	%
Объем луковицы полового члена, см ³ : Volume of the bulb of the penis, cm ³ :		
≤5,0	15	22,7
5,1–10,0	42	63,7
10,1–15,0	8	12,1
≥15,1	1	1,5
Ширина луковицы полового члена, см: Width of the bulb of the penis, cm:		
≤1,5	16	24,2
1,51–2,0	36	54,6
2,1–2,5	12	18,2
≥2,6	2	3,0

решеток расстояния между соседними позициями, также равного 5 мм, становится очевидным, что зона безопасности, включающая уретру, минимально составляет 2 см. Таким образом, полученные нами данные (см. табл. 1) свидетельствуют о том, что краевое повреждение ЛПЧ может наблюдаться менее чем у пятой части пациентов – в 18,5 % случаев.

Нами сформулировано предположение, что основная роль в патогенезе постбрахитерапевтической ЭД принадлежит повреждению ВПА в ходе этапа имплантации источника. Подобное предположение стало возможным после изучения 3D-моделей оконтуренных структур, результаты которого показали значительное по числу случаев наложение проекций ВПА в дистальной ее трети на преимущественно передний и отчасти боковые аспекты ПЖ – в 58 (87,9 %) из 66 наблюдений. Отсутствие взаимного наложения контуров ВПА на проекцию наибольшего размера ПЖ в аксиальной плоскости сканирования выявлено в 12,1 % случаев. Результаты расчетов основных параметров этой интерференции представлены в табл. 2.

Таким образом, приблизительно у 90 % пациентов имеются риски повреждения ВПА в ходе выполнения инвазивных процедур промежностным доступом.

Средняя протяженность ВПА, совпадающая с проекцией ПЖ, справа и слева фактически не различается ($p > 0,05$) и составляет около 2,5 см, а расстояние от наиболее выступающей точки наружного контура ПЖ до срединной линии, совпадающей с ходом дистального отдела ВПА, т. е. простато-артериальный промежуток, находится в пределах 1 см.

Средний объем ПЖ в группе с отсутствием интерференции составил $25,7 \pm 3,9$ (18,2–29,9) см³, с ее наличием – $47,6 \pm 18,4$ (14,4–98,0) см³. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал наличие сильной прямой связи объема ПЖ со всеми рассматриваемыми параметрами взаимной пространственной анатомии ($R = 0,63–0,71$; $p < 0,0001$).

Таким образом, можно выделить 2 крайних варианта взаимной топографии ПЖ и ВПА с максимальным и минимальным риском повреждения артерии при имплантации источника для брахитерапии или проведения других инвазивных процедур промежностным доступом (рис. 5). Очевидно, что эти риски возрастают с увеличением объема железы и пропорциональным увеличением числа игл-интрататов, необходимых для равномерного покрытия всего объема ПЖ.

Анализ 3D-моделей костей таза и ВПА у 16 пациентов позволил определить 3 типа пространственных взаимоотношений этих структур относительно интересующей нас плоскости, соответствующей нижней апертуре таза (рис. 6):

- 1-й тип – ВПА не перекрывается нижней ветвью лобковой кости;
- 2-й тип – ВПА частично перекрывается нижней ветвью лобковой кости в области седалищных бугров;
- 3-й тип – ВПА полностью перекрывается нижней ветвью лобковой кости.

Анализ показал, что 1-й и 2-й типы встречаются практически в равной пропорции: в 43,8 и 50,0 % случаев соответственно. С точки зрения сохранения сосудов 3-й тип топографии ВПА наиболее благоприятный и встречается достаточно редко – в 1 (6,2 %) из 16 наблюдений. Частичное перекрытие траектории ВПА (2-й тип) в области седалищных бугров не делает процесс имплантации существенно более безопасным, так

Таблица 2. Параметры взаимной пространственной анатомии предстательной железы и внутренней половой артерии (диапазон), см**Table 2.** Parameters reflecting mutual spatial anatomy of the prostate gland and the internal pudendal artery (range), cm

Показатель Parameter	Справа Right	Слева Left
Протяженность артериальной интерференции Length of arterial interference	$2,4 \pm 0,84$ (1,3–4,7)	$2,44 \pm 0,82$ (1,2–4,5)
Простато-артериальный промежуток Prostate-arterial interval	$0,74 \pm 0,33$ (0,24–1,67)	$0,78 \pm 0,34$ (0,2–1,65)

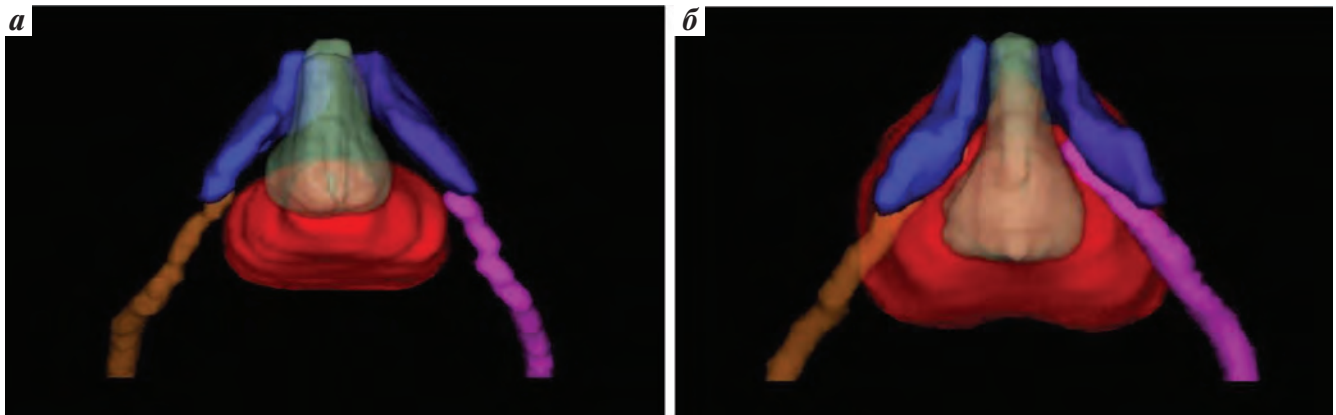


Рис. 5. Крайние анатомо-топографические варианты взаимоотношения внутренних половых артерий и предстательной железы относительно риска сосудистых повреждений при имплантации: а — благоприятный вариант (объем предстательной железы 21,2 см³); б — неблагоприятный вариант (объем предстательной железы 78,3 см³)

Fig. 5. Extreme anatomical and topographic variants of the relationship between the internal pudendal arteries and the prostate gland in terms of the risk of vascular damage during implantation: a — favorable variant (prostate volume 21.2 cm³); б — unfavorable variant (prostate volume 78.3 cm³)

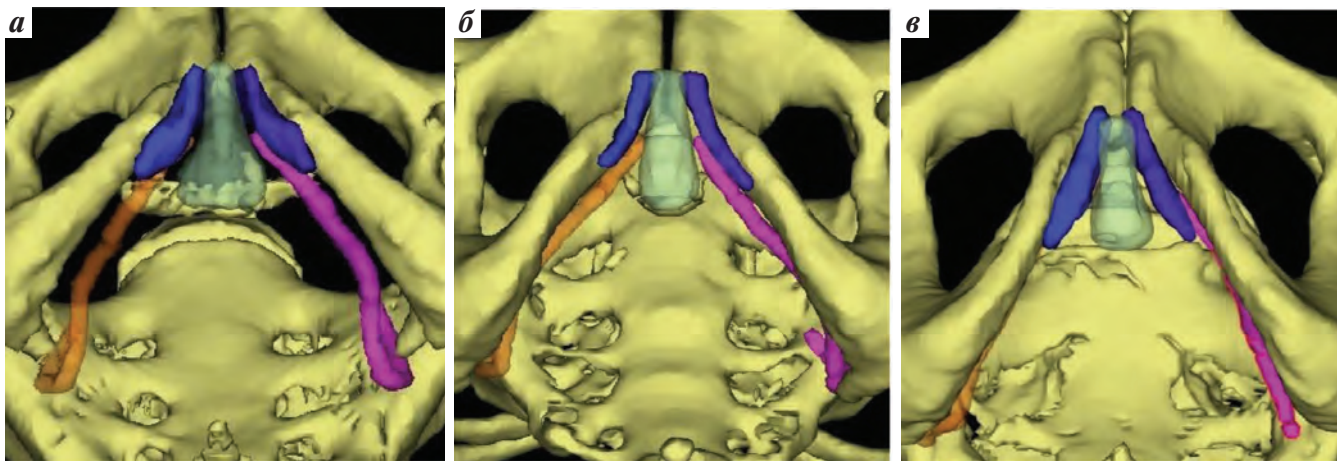


Рис. 6. Типы пространственных взаимоотношений костей таза и внутренних половых артерий: а — 1-й тип; б — 2-й тип; в — 3-й тип

Fig. 6. Types of spatial relationships between pelvic bones and internal pudendal arteries: а — type 1; б — type 2; в — type 3

как наибольшие риски связаны с предположительным повреждением незащищенной дистальной трети ВПА — артерии полового члена.

Обсуждение

Поиск истинных причин ЭД после брахитерапии РПЖ идет уже достаточно давно. Существует 2 парадигмы, в рамках которых исследователи пытаются объяснить развитие этого состояния — хирургическая и радиационная. Доказанность механизма снижения статуса ЭФ вплоть до полной его потери после радикальной простатэктомии, обусловленного повреждением *nn. cavernosi*, идущих в составе сосудисто-нервных пучков (СНП), дает основание проводить параллели с другими методами локального воздействия на ПЖ. Принадлежность брахитерапии к лучевому лечению подталкивает к поиску вполне логичной связи с величиной

дозной нагрузки на структуры, ответственные за потенцию.

На первый взгляд, травматическое повреждение СНП в ходе имплантации игл-интрататов может рассматриваться в качестве возможной причины ЭД. Однако работа В. Alsaïd и соавт., которые с помощью иммуногистохимического анализа и последующей 3D-реконструкции оценили пространственное расположение парасимпатических нервных волокон, формирующих *nn. cavernosi*, заставляет скептически относиться к этой гипотезе. Исследователи показали, что большинство волокон лежит в парапростатических тканях заднелатерального сектора железы. Число выявленных нервных путей в этой зоне было значительным и постепенно уменьшалось по направлению от базиса к апексу, составляя в среднем от 191 ± 9 до 131 ± 5 волокон соответственно [7].

Таким образом, СНП фактически представляет собой нервное сплетение, распластанное по поверхности ПЖ, и вероятное повреждение нескольких волокон интрастатом не может вызвать значимого нарушения проводимости нервного импульса в системе в целом. Подтверждением этого являются работы, в которых оценивалось влияние биопсии ПЖ на статус ЭФ. М. Borghesi и соавт. в своем обзоре приводят несколько гипотез, объясняющих постбиопсийную ЭД независимо от типа биопсии и связанных исключительно с воздействием на СНП: сдавление вследствие отека, сдавление гематомой, нейропраксия [8].

Безусловный интерес заслуживает тот факт, что многими исследователями отмечен более высокий уровень ЭД, характеризующий сатурационную биопсию ПЖ, выполненную промежностным доступом [9–11]. При этом эти изменения, в отличие от трансректальной биопсии, носят более длительный и устойчивый характер. Вместе с тем принцип максимальной латерализации вколов, реализуемый при трансректальном доступе, с учетом заднебоковой топографии СНП очевидно должен давать противоположный результат. В свете рассматриваемой проблемы важно отметить, что методика забора биоптатов при промежностной биопсии (точки забора, минимальное число вколов и, самое главное, траектория хода иглы) фактически не отличается от процесса имплантации игл-интрастатов при брахитерапии.

Тесная анатомическая связь СНП и ПЖ объясняет естественное желание связать ЭД с величиной подводимой дозы. Первыми, кто указал на вероятную патогенетическую роль в развитии РИЭД чрезмерной лучевой нагрузки на область СНП при брахитерапии РПЖ, были S.J. DiBiase и соавт., сделавшие этот эмпирический вывод без адекватных расчетов [12].

Результаты последующих исследований (2000–2004 гг.), основанных на анализе дозиметрических планов пациентов, перенесших низкоэнергетическую брахитерапию, не продемонстрировали значимой корреляции величины подведенной дозы на СНП с частотой развития РИЭД [13]. Возможным объяснением этому могут быть сложности с адекватной визуализацией СНП и, как следствие, с оконтуриванием в качестве критической структуры для расчета дозной нагрузки, а также фактическое отсутствие методов объективной оценки радиационно-индуцированных нарушений проводимости в повседневной практике. Однако схожие результаты получены и при использовании более современного программного обеспечения дозиметрического планирования брахитерапии [14–16].

Анализ литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день не существует клинических данных, полученных в ходе рандомизированных исследований, однозначно подтверждающих роль лучевого повреждения нервных структур в развитии РИЭД. Данное

предположение основывается на результатах экспериментальных исследований, демонстрирующих снижение активности NO-синтазы, концентрации циклического аденозинмонофосфата и ряд ультраструктурных изменений в облученных нервных структурах [17–19].

Основным анатомическим образованием, исторически применяемым в радиационной онкологии для характеристики постлучевых нарушений потенции, является ЛПЧ. В отличие от кавернозных тел, обеспечивающих необходимую для совершения полового акта ригидность, основная функция губчатого тела — сохранение проходимости мочеиспускательного канала, так как в состоянии полной тумесценции максимальное давление в нем не превышает одной трети значения давления в кавернозных телах. Таким образом, непосредственное участие ЛПЧ в реализации ЭФ неочевидно.

Впервые суррогатная роль ЛПЧ в описании патогенеза РИЭД высказана J.P. Mulhall и P.M. Yonover: центральное положение ЛПЧ и тесный контакт с другими анатомическими образованиями, связанными с ЭФ (НКТ, дистальный отдел ВПА, СНП), делают ее референсной структурой, позволяющей получить представления о величине дозной нагрузки на выше перечисленные анатомические образования [20].

Если при ДЛТ РПЖ значение радиационной нагрузки на область ЛПЧ более или менее доказано результатами ряда исследований, в том числе рандомизированных [21, 22], то при брахитерапии эта связь не столь очевидна [13].

В работе A.G. Macdonald и соавт., продемонстрировавшей отсутствие корреляции подведенной дозы с частотой ЭД, впервые высказано предположение о ведущей роли механической травмы иглами-интрастатами ЛПЧ. Данное предположение косвенно подтверждалось тем фактом, что одними из наиболее значимых факторов риска были число вводимых игл-интрастатов ($p = 0,002$) и объем ПЖ ($p = 0,008$) [23].

Представляет большой интерес работа по сравнению влияния различных вариантов брахитерапии (низкой и высокой мощности дозы) на уровень потенции, выполненная в Российском научном центре рентгеноурологии в 2019 г. Авторами продемонстрировано отсутствие достоверного влияния величины радиационной нагрузки на критические структуры, ответственные за статус ЭФ (СНП, ЛПЧ), независимо от мощности источника дозы (^{125}I и ^{192}Ir). При этом частота развития ЭД в группе низкоэнергетической брахитерапии была на 19,9 % ниже, чем у больных, которым выполнялась брахитерапия источником высокой мощности дозы. Сделано предположение о преимущественно психогенном (канцерспецифическом) и травматическом патогенезе ЭД. В качестве наиболее вероятной анатомической структуры, чье повреждение вызывало снижение статуса ЭФ, авторы указывают на ЛПЧ [15].

Высокомощностная брахитерапия имеет явные технологические и радиобиологические преимущества перед брахитерапией перманентными источниками низкой мощности дозы, что на практике характеризуется менее выраженной токсичностью со стороны прямой кишки и нижних отделов мочевыводящих путей. Поэтому парадоксально более низкий уровень сохранности ЭФ может быть объяснен в первую очередь травматическим генезом: при 2 (3) отдельных имплантациях, из которых, как правило, состоит полный курс брахитерапии источником высокой мощности дозы, вероятность повреждения структур, ответственных за ЭФ, выше.

Данные, указывающие на перфузионные нарушения кавернозных тел в качестве основной причины РИЭД, были опубликованы еще в 80–90-х годах прошлого столетия на примере ДЛТ РПЖ [24, 25]. Вероятная ведущая патогенетическая роль повреждения сосудистых структур, среди которых ВПА занимает центральное положение, в развитии РИЭД была подтверждена в рандомизированном исследовании II фазы, оценивающим исходы длительного наблюдения за пациентами после стандартной и «сосудосохраняющей» ДЛТ РПЖ [4].

Очевидно, что такой взгляд на причину ЭД не мог не заинтересовать специалистов, занимающихся брахитерапией РПЖ. На данный момент опубликовано 2 работы, в которых при проведении постимплантационной дозиметрии при брахитерапии (^{125}I) осуществлялись визуализация и оконтуривание ВПА [26, 27]. В обоих случаях продемонстрирована ничтожно малая нагрузка на ВПА, не имеющая достоверной связи со статусом ЭФ в течение последующего наблюдения. Во многом эти результаты объясняются данными недавно опубликованного исследования, в котором было показано, что расстояние от ПЖ до ВПА наименьшее в области апекса и составляет в среднем $2,49 \pm 0,62$ (1,31–4,28) см справа и $2,58 \pm 0,67$ (1,36–4,9) см слева [5].

Таким образом, с учетом высокого градиента снижения дозы при брахитерапии такие взаимные пространственные характеристики ПЖ и ВПА фактически исключают какую-либо значимую роль радиационно-индуцированных изменений.

Подтверждением предложенной нами концепции патогенеза ЭД является ряд особенностей сосудистой анатомии полового члена. Первая из них — достаточно большой диаметр ВПА в зоне ее вероятного повреждения. По данным Е.С. Околокулак и Д.А. Волчкевич, исследовавших анатомию сосудов полового члена у 208 трупов мужчин различной конституции, средний диаметр ВПА в месте ее отхождения от внутренней подвздошной артерии равен $3,6 \pm 0,02$ мм, а в переднем (мочеполовом) отделе — $2,8 \pm 0,01$ мм [28].

Специалисты, выполняющие различного рода вмешательства на ПЖ посредством промежностного

доступа, неоднократно наблюдали значительные гематомы, распространяющиеся иногда на мошонку и даже надлобковую область. Эти состояния, как правило, не требуют какой-либо коррекции, однако могут свидетельствовать о повреждении достаточно крупного сосуда, которым вполне может быть ВПА или НКТ.

Тот факт, что кавернозные тела человека разделены неполной перегородкой, обеспечивающей свободное движение крови в пределах всей кавернозной ткани, также имеет важное значение для понимания вероятного патогенеза постбрахитерапевтической ЭД. На этой анатомической особенности основано одностороннее введение в половой член вазоактивных или рентгеноконтрастных препаратов (кавернозография). В литературе описаны единичные наблюдения, когда кровоснабжение кавернозных тел было полностью разобщено [29]. Таким образом, одностороннее поражение ВПА, что, как нам кажется, наблюдается значительно чаще двустороннего, изначально может либо не манифестировать, либо проявляться умеренным снижением степени ригидности полового члена, в основе которого лежит изменение объемно-временных характеристик артериального притока крови.

Определенную роль в патогенезе ЭД также может играть добавочная половая артерия. В метаанализе, опубликованном в 2017 г. и включившем 4945 пациентов, было показано, что добавочная половая артерия в сочетании с ВПА определяется в 32,8 % случаев, а у 5,4 % пациентов является единственным источником кровоснабжения полового члена [29]. Описаны несколько основных вариантов топографии добавочной половой артерии, однако в большинстве случаев ее ход лежит вне траектории имплантации игл-интрататов. Компенсаторное увеличение кровотока по добавочной половой артерии, помимо общепринятого психогенного фактора, может объяснять постепенное восстановление сниженного статуса ЭФ, часто наблюдаемое в первые несколько месяцев после брахитерапии.

Практически во всех работах по оценке изменения статуса ЭФ после различных вариантов брахитерапии статистический анализ указывает на наличие значимых связей с интеркурентными заболеваниями, оказывающими отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь и др.). Очевидно, что даже частичное (одностороннее) травматическое повреждение сосудистых структур существенно снижает возможности адаптации к условиям прогрессирующей периферической системной гипоперфузии и делает процесс клинического проявления ЭД более быстрым, что также укладывается в рамки предложенной концепции.

Безусловно, что сформулированное нами предположение требует дальнейшего подтверждения методами объективной оценки изменений кровотока

в бассейне ВПА, выполненными до и после брахитерапии РПЖ. Помимо получившей широкое распространение в клинической практике доплерографии сосудов полового члена большой вклад в изучение этой проблемы может внести ультразвуковое исследование ВПА, осуществленное со стороны промежности. Методологические аспекты этой процедуры описаны ранее нашими белорусскими коллегами [30].

Заключение

Проведенное исследование позволяет сформулировать несколько важных теоретических и практических выводов:

- в основе причин снижения статуса ЭФ после дистанционных методик лучевого лечения РПЖ и внутритканевого облучения, независимо от мощ-

ности дозы источника облучения, по всей видимости, лежат принципиально различные механизмы;

- основная роль в развитии ЭД после брахитерапии РПЖ, равно как и ряда других инвазивных процедур, выполняемых промежностным доступом (сатурационная биопсия), вероятно связана с перфузионными нарушениями, вызванными механической травмой сосудистых структур во время имплантации игл-интратастов (забора биоптатов);
- полученные представления дают основание оптимизировать стандартный ход процедуры брахитерапии (укладка пациента в позиции максимальной гиперэкстензии) и имплантации игл-интратастов (медиальное введение игл в переднюю часть ПЖ) в целях сохранения ВПА, т.е. реализация концепции «сосудосохраняющей» брахитерапии РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gaither T.W., Awad M.A., Osterberg E.C. et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1071–8. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.07.010.
2. Mahmood J., Shamah A.A., Creed T.M. et al. Radiation-induced erectile dysfunction: recent advances and future directions. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(3):161–9. DOI: 10.1016/j.adro.2016.05.003.
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;16(3):143–52. [Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Dzhalilov I.B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):143–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152.
4. Spratt D.E., Lee J.Y., Dess R.T. et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007.
5. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Литинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):84–91. [Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomotopographic rationale for vessel-sparing radiotherapy for prostate cancer. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;(2):84–91. (In Russ.)].
6. McLaughlin P.W., Narayana V., Meirovitz A. et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):20–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.070.
7. Alsaid B., Bessede T., Diallo D. et al. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2011;59(6):902–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.031.
8. Borghesi M., Ahmed H., Nam R. et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71(3):353–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
9. Chong J.J., Van Hemelrijck M., Cahill D., Kinsella J. Serial transperineal sector prostate biopsies: impact on long-term erectile dysfunction. *Ecancer* 2016;10:643. DOI: 10.3332/ecancer.2016.643.
10. Miah S., Eldred-Evans D., Simmons L. et al. Patient reported outcome measures for transperineal template prostate mapping biopsies in the PICTURE Study. *J Urol* 2018;200(6):1235–40. DOI: 10.1016/j.juro.2018.06.033.
11. Bhatt N.R., Breen K., Haroon U.M. et al. Patient experience after transperineal template prostate biopsy compared to prior transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Cent Eur J Urol* 2018;71(1):43–7. DOI: 10.5173/cej.2017.1536.
12. DiBiase S.J., Wallner K., Tralins K., Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1301–7. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00551-9.
13. Van der Wielen G.J., Mulhall J.P., Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiation Oncol* 2007;84(2):107–13. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.07.018.
14. Solan A.N., Cesaretti J.A., Stone N.N., Stock R.G. There is no correlation between erectile dysfunction and dose to penile bulb and neurovascular bundles following real-time low-dose-rate prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1468–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1946.
15. Ивашин А.К. Влияние радикальной простатэктомии и внутритканевой лучевой терапии у пациентов с локализованным раком предстательной железы на эректильную функцию. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. С. 24. [Ivashin A.K. Effect of radical prostatectomy and interstitial radiotherapy in patients with localized prostate cancer on erectile function. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2019. P. 24. (In Russ.)].
16. Chasseray M., Dissaux G., Bourbonne V. et al. Dose to the penile bulb and individual patient anatomy are predictive of erectile dysfunction in men treated with (125)I low dose rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncol* 2019;58(7):1029–35. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1574981.
17. Nolan M.W., Marolf A.J., Ehrhart E.J. et al. Pudendal nerve and internal pudendal artery damage may contribute to radiation-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4):796–806. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.025.

18. Mahmood J., Connors C.Q., Alexander A.A. et al. Cavernous nerve injury by radiation therapy may potentiate erectile dysfunction in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):680–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2449.
19. Ashcraft K.A., Hannan J.L., Eichenbaum G. et al. Clarifying the relative impacts of vascular and nerve injury that culminate in erectile dysfunction in a pilot study using a rat model of prostate irradiation and a thrombopoietin mimetic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1212–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.064.
20. Mulhall J.P., Yonover P.M. Correlation of radiation dose and impotence risk after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):828. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01415-7.
21. Rasmussen E., Gunnlaugsson A., Wieslander E. et al. Erectile dysfunction and absorbed dose to penile base structures in a randomized trial comparing ultrahypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(1):143–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.022.
22. Murray J., Gulliford S., Griffin C. et al. Evaluation of erectile potency and radiation dose to the penile bulb using image guided radiotherapy in the CHHiP Trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;21(1):77–84. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.12.006.
23. Macdonald A.G., Keyes M., Kruk A. et al. Predictive factors for erectile dysfunction in men with prostate cancer after brachytherapy: is dose to the penile bulb important? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):155–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.056.
24. Goldstein I., Feldman M.I., Deckers P.J. et al. Radiation-associated impotence: a clinical study of its mechanism. *JAMA* 1984;251(7):903–10. DOI: 10.1001/jama.251.7.903.
25. Zelefsky M.J., Eid J.F. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):129–33. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00554-3.
26. Gillan C., Kirilova A., Landon A. et al. Radiation dose to the internal pudendal arteries from permanent-seed prostate brachytherapy as determined by time-of-flight MR angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):688–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.037.
27. Околулак Е.С., Волчкевич Д.А. Конституциональная изменчивость сосудов полового члена человека. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2003;(2):38–41. [Okolokulak E.S., Volchkevich D.A. Constitutional variability of the vessels of the human penis. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = *Journal of Grodno State Medical University* 2003;(2):38–41. (In Russ.)].
28. Henriquez K.I., Brock G. Case: Primary erectile dysfunction due to congenital isolated cavernous bodies. *Can Urol Assoc J* 2017;11(9):e385–7. DOI: 10.5489/cuaj.4521.
29. Henry B.M., Pękala P.A., Vikse J. et al. Variations in the arterial blood supply to the penis and the accessory pudendal artery: a meta-analysis and review of implications in radical prostatectomy. *J Urol* 2017;198(2):345–53. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.080.
30. Повелица Э.А., Доста Н.И., Пархоменко О.В. и др. Ультразвуковое исследование внутренней половой артерии трансперинеальным доступом при артериогенной эректильной дисфункции. *Урология* 2017;(4):55–61. [Povelitsa E.A., Dosta N.I., Parkhomenko O.V. et al. Ultrasound examination of the internal pudendal artery via the transperineal approach in patients with arteriogenic erectile dysfunction. *Urologiya* = *Urologiia* 2017;(4):55–61. (In Russ.)].

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, сбор материала, написание статьи;
О.И. Пономарева: автор метода магнитно-резонансной визуализации;
С.Н. Новиков: общее руководство исследованием, редактирование и рецензирование текста статьи.

Authors' contributions

R.V. Novikov: author of the idea, performed data collection, article writing;
O.I. Ponomareva: developed the method of magnetic resonance visualization;
S.N. Novikov: managed the study, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.11.2020. Принята к публикации: 14.12.2020.

Article submitted: 06.11.2020. Accepted for publication: 14.12.2020.