

# Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение

Р.В. Новиков<sup>1,2</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Роман Владимирович Новиков [novikov-spb@mail.ru](mailto:novikov-spb@mail.ru)

Основные принципы лечения больных раком предстательной железы в последние годы были подвергнуты существенному пересмотру. Современные методики лучевой терапии, продемонстрировавшие высокие эффективность и безопасность в рамках длительных рандомизированных исследований, начинают занимать лидирующие позиции в лечении рака предстательной железы в подавляющем числе клинических сценариев (рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) 2021). Несмотря на очевидные успехи радиационной онкологии, остается нерешенным целый ряд важных проблем, в первую очередь – необходимость снижения показателей лучевых осложнений. Топографическая анатомия предстательной железы определяет основные профили характерных постлучевых повреждений: прямокишечная и мочеполовая лучевая токсичность. Предшествующие 5 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 рака предстательной железы в рамках последних рекомендаций Европейской ассоциации урологов (2021). Анализ данных отечественной литературы свидетельствует о полном отсутствии публикаций, посвященных возможностям оптимизации лечения рака предстательной железы посредством спейсеров. Цель настоящей работы – освещение данной важной и перспективной клинической проблемы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, лучевая терапия, спейсер, лучевой проктит, эректильная дисфункция

**Для цитирования:** Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение. Онкоурология 2021;17(3):64–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77.

## Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution

R.V. Novikov<sup>1,2</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia

**Contacts:** Roman Vladimirovich Novikov [novikov-spb@mail.ru](mailto:novikov-spb@mail.ru)

The basic principles of the treatment of prostate cancer patients have underwent significant revisions in recent years. Modern radiotherapy techniques, which have demonstrated high efficacy and safety in long-term randomized trials, are beginning to take a leading position in the treatment of prostate cancer in an overwhelming number of clinical scenarios (National Comprehensive Cancer Network, 2021). Despite the obvious successes of radiation oncology, a number of important problems remain unresolved, first of all – the need to reduce the rates of radiation complications. The topographical anatomy of the prostate gland determines the main profiles of post-radiation damage: rectal and genitourinary radiation toxicity. The previous five years have been marked by a significant intensification of research work

abroad aimed at clinical testing of a number of biopolymer compositions and products for use as spacers between irradiated structures and normal tissues. The experience has made it possible for the first time to consider the possibility of using spacers in radiotherapy treatment of prostate cancer in the modern recommendations of the European Association of Urology (2021). The analysis of the national literature shows a complete lack of publications on the possibilities of optimizing the radiation treatment of prostate cancer through the use of spacers. The purpose of this work was the need to highlight this important and perspective clinical problem.

**Key words:** prostate cancer, radiation therapy, spacer, radiation proctitis, erectile dysfunction

**For citation:** Novikov R.V., Novikov S.N. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):64–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77.

## Введение

Фактически все основные достижения в вопросах технологического обеспечения процесса доставки энергии ионизирующего излучения к мишени направлены на повышение соответствия терапевтического и планируемого объемов облучения, т. е. конформности. В последние годы мы достигли значительных успехов, пройдя путь от стандартной конвенциональной (2D) до модулированной по интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT) и объему (volumetric modulated arc therapy, VMAT) дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Безусловным достижением является широкое внедрение в клиническую практику различных вариантов брахитерапии и протонной лучевой терапии, в которых реализуются несколько иные закономерности пространственного распределения энергии. Все это позволило существенно снизить выраженность ранней и поздней лучевой токсичности, обеспечив возможность практической реализации эскалации подводимой дозы, напрямую коррелирующей с эффективностью лечения. Однако полностью решить проблему радиационно-индуцированных осложнений исключительно разработкой современных терапевтических аппаратов не удалось.

Исторически существовало 2 основных способа повышения безопасности лучевого лечения: 1) изменение режима фракционирования дозы с учетом радиобиологических особенностей опухоли и расположенных рядом критических органов (т. е. здоровых органов или тканей, повреждение которых определяет основную тяжесть постлучевых осложнений) [1]; 2) применение различных радиомодификаторов [2]. Последний подход представлен достаточно широким спектром химических агентов и физических методик, многие из которых связаны с регуляцией уровня парциального давления кислорода в облучаемых тканях.

В последние годы все большую популярность приобретает 3-й путь снижения частоты и выраженности лучевой токсичности — механическое увеличение расстояния от облучаемого объема до критических органов. Если принимать во внимание возможности современных линейных ускорителей и брахитерапевтических комплексов обеспечивать высокий градиент падения

дозы, эта идея представляется весьма логичной [3]. Самым очевидным и относительно простым способом достижения временного изменения пространственного взаимоотношения заинтересованных структур представляется использование биodeградирующих спейсеров (БДС). Эффективность и целесообразность этого подхода наглядно демонстрируются существенным ростом числа публикаций, описывающих различные аспекты клинического применения БДС не только в рамках онкоурологической практики, но и при лечении многих других солидных неоплазий (гинекология, абдоминальная онкология, маммология и др.) [4–7].

## История спейсеров в радиационной онкологии

Спейсер в переводе с английского (spacer) означает прокладку, разделитель, заполнитель. Первый описанный клинический опыт применения механического устройства в качестве спейсера при дистанционном облучении имеет без малого 40-летнюю историю. Так, в 1983 г. 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 [8]. Годом позже аналогичную работу опубликовали М. Dürig и соавт., также применившие удаляемый тазовый протез для защиты радиочувствительного эпителия тонкой кишки у онкогинекологических больных [9]. В том же 1984 г. К. Niwa и соавт. 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 [10]. А. Sezeur и соавт. осуществили несколько клинических исследований, включающих применение силиконового баллона при тазово-абдоминальных новообразованиях для снижения показателей интестинальной токсичности [11, 12]. Очевидно, что существенным недостатком, объединяющим большинство выше описанных работ, является чрезмерная хирургическая травматичность процесса установки и последующего удаления синтетического спейсера, делающая такой подход малопривлекательным для пациентов.

Идея использовать в качестве пространственного разделителя биodeградирующих субстанций, не требующих их последующей эвакуации, открыла новые горизонты клинического применения спейсеров в радиационной онкологии. В 1986 г. исследователем из США D.F. Devereux апробирован способ снижения лучевой нагрузки на тонкую кишку при тазовом облучении за счет использования рассасывающейся синтетической сетки [13]. 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 позднее [14, 15]. 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 (предстательная железа (ПЖ) ± семенные пузырьки) и ее гарантированное попадание в зону высокой дозы;
- наличие мезоректальной клетчатки между апоневрозом Денонвиллье и кишкой, обеспечивающее ее легкую смещаемость относительно ПЖ;
- возможность технически простого введения биополимеров посредством промежностного доступа.

P.J. Prada и соавт. описали трансперинеальное введение спейсера на основе гиалуроновой кислоты [16]. Годом позже T.J. Morgansy и соавт. оценили возможность использования в качестве спейсера сгустков крови при брахитерапии РПЖ источником низкой мощности дозы [17]. Методика подразумевала введение 20 мл аутологичной крови в промежутки между ПЖ 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, что ограничивало его применение в случае пролонгированных курсов лучевого лечения.

Для протекции прямой кишки от радиационного повреждения был предложен целый ряд органических и синтетических субстанций [18–20]. 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, применяющийся нейрохирургами для закрытия дефектов твердой мозговой оболочки. T.J. Strom и соавт. опубликовали результаты исследования, начавшегося в 2009 г. и включившего данные

200 пациентов с РПЖ, которым выполнялась брахитерапия после предварительного введения 10 мл геля Duraseal [21]. В 2011 г. M. Pinkawa и соавт. опубликовали данные об эффективности и безопасности промежностного введения нового разработанного исключительно для этих целей ПЭГ-гидрогелевого препарата SpaceOAR [22]. В настоящее время именно этот БДС имеет максимальный по длительности и объему выполненных имплантаций опыт применения, подтвержденный целым рядом рандомизированных исследований III фазы [23–25].

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 промежностного введения гиалуроната натрия связаны с филлерами, используемыми в косметологии для контурной пластики лица и тела [26]. В конце 2020 г. 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 2-го поколения.

Отдельную нишу занимают спейсеры в виде надуваемых баллонов. Как уже отмечалось ранее, первоначально они были применены для лечения абдоминальных опухолей, играя роль временных (не рассасывающихся) протезов, состоящих из наполняемого физиологическим раствором силиконового резервуара, который имплантируют в брюшную полость, обеспечивая смещение петель тонкой кишки из зоны облучения [11, 12]. После окончания курса ДЛТ осуществляют сдувание баллона и эвакуацию его из организма через небольшой (около 3 см) разрез. В дальнейшем были разработаны биodeградирующие баллоны (L-лактид-ко-ε-полилактон), подвергающиеся деградации и абсорбции [27, 28]. В данный момент практика использования биodeградирующих баллонов (ProSpace, BioProtect) при радиотерапии РПЖ получила наибольшее распространение в клиниках Израиля.

При подведении итога краткого исторического обзора применения спейсеров для оптимизации лучевого лечения в онкологии с сожалением необходимо констатировать, что в настоящее время на территории России не зарегистрировано и не внедрено в клиническую практику ни одно подобное медицинское изделие.

#### Методика применения спейсеров и их характеристика

Применяемые при облучении РПЖ БДС условно можно разделить на 2 группы: жидкие (SpaceOAR, Barrigel) и твердые (ProSpace, BioProtect). Несмотря

на различия, все БДС объединяет идея создания максимально возможного пространства безопасности между прямой кишкой и ПЖ. Критерием эффективности введения спейсера со времен G. Natiboglu и соавт., описавших стандартную технику процедуры, является достижение расстояния, равного или превышающего 1 см [29].

В 2016 г. междисциплинарным консенсусом специалистов из ведущих центров Германии на основании опыта 250 имплантаций были определены показания, противопоказания, а также ряд других важных аспектов использования БДС при лучевом лечении РПЖ [30]. В соответствии с этими рекомендациями введение спейсера целесообразно при подведении суммарной очаговой дозы, равной или превышающей 76 Гр. С учетом последних тенденций по локальной эскалации дозы под этот критерий попадает подавляющее большинство клинических сценариев радиотерапии РПЖ (конформная ДЛТ в режиме стандартного фракционирования и умеренного гипофракционирования, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), протонная лучевая терапия, высоко- и низкомощностная брахитерапия). В настоящее время опубликованы данные, свидетельствующие о преимуществах промежуточного введения БДС при всех современных технологиях облучения ПЖ [23, 31–34].

Собственный опыт лечения больных РПЖ различных групп риска посредством СТЛТ, высокомощностной брахитерапии, конформной ДЛТ и их сочетания [35–37] дает основание сформулировать наши представления о наиболее оптимальных показаниях к использованию спейсеров:

- СТЛТ;
- сочетанная лучевая терапия (особенно при использовании в качестве дополнительной дозой нагрузки на область ПЖ СТЛТ);
- спасительная ЛТ (брахитерапия или СТЛТ) у ранее облученных пациентов.

Применение БДС при первичной брахитерапии в монорежиме кажется нам нецелесообразным. Это объясняется наличием резкого градиента падения величины подводимой дозы, обуславливающим крайне незначительную как раннюю, так и позднюю (после 9 мес) лучевую токсичность со стороны прямой кишки у данной категории больных.

В консенсусе 2016 г. приводятся состояния, которые, по мнению авторов, могут рассматриваться в качестве ограничений к применению БДС при РПЖ [30]:

- **абсолютные противопоказания** (риски и осложнения превышают возможные преимущества):
  - местно-распространенный РПЖ (пространство не может быть гарантированно сформировано, диссеминация опухолевых клеток не может быть исключена),
  - клинически значимые коагулопатии;

• **относительные противопоказания:**

- прием антикоагулянтов,
- активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции,
- инфекционный процесс заинтересованных органов (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки,
- фистула, кровотечение (язвенный колит, болезнь Крона),
- предшествующее воздействие на ПЖ, повышающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки (фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), криотерапия, радиотерапия).

Ряд этих положений кажется спорным. Представляется оправданным введение БДС при распространении опухолевого процесса за пределы капсулы ПЖ или инвазию семенных пузырьков, так как именно эти случаи требуют существенной эскалации дозы, что определяет максимальные риски радиационного повреждения прямой кишки. Кроме этого, имплантация проводится в пространство между кишкой и апоневрозом Денонвиллье, играющее роль своеобразного барьера на пути местной инвазии РПЖ. В исследовании A. Villers и соавт. на материале 243 радикальных простатэктомий было показано, что вовлечение апоневроза суммарно наблюдалось в 19 % случаев и напрямую зависело от объема опухоли [38]. 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 радикальной простатэктомии доказывает реализуемость этого подхода у большого числа пациентов, имеющих в анамнезе предшествующее лечебное воздействие на ПЖ [39]. Вместе с тем существенные изменения топографической анатомии в зоне интереса (область везикоуретрального анастомоза) представляют 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 (брахитерапии, ДЛТ) [40, 41]. Большой интерес представляет работа В.М. Lehigh и соавт., в которой показаны преимущества применения спейсеров при высокомощностной брахитерапии у пациентов с воспалительными заболеваниями прямой кишки [42], ранее рассматривавшимися в качестве относительных



противопоказаний как лучевого лечения, так и промежуточного введения радиопротективных препаратов [30].

Процедура имплантации имеет стандартный протокол вне зависимости от типа БДС. Она может быть осуществлена под местной, спинальной или общей анестезией. При различных вариантах дистанционного облучения методом выбора является послойная инфильтрация парапростатических тканей анестетиком. Имплантация спейсера перед брахитерапией осуществляется под спинальной анестезией и фактически считается первым этапом внутритканевой лучевой терапии.

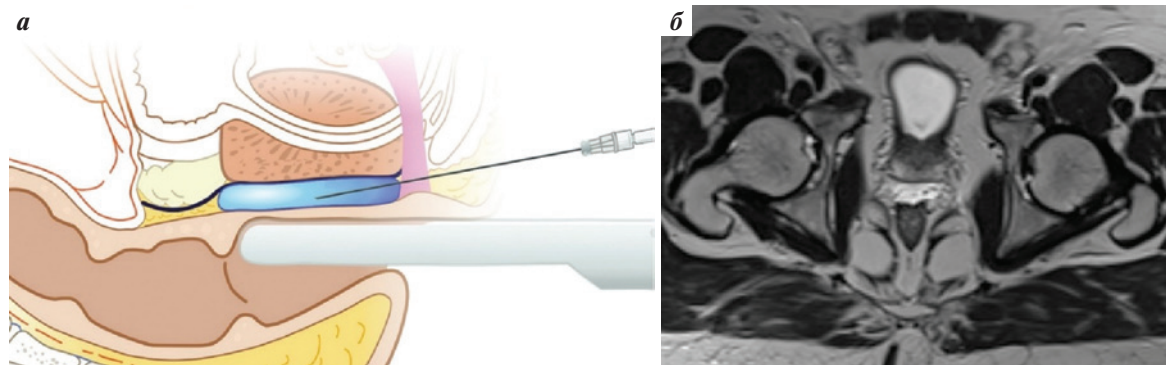
Антибактериальную профилактику проводят посредством однократного внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия непосредственно перед процедурой имплантации. После предварительной очистительной клизмы пациента укладывают в литотомическую позицию. В прямую кишку вводят биплановый трансректальный ультразвуковой датчик для брахи-/криотерапии, фиксированный на степпере, обеспечивающем его перемещение в 3 плоскостях. Выполнение процедуры при ручном удержании ультразвукового датчика резко повышает риски повреждения прямой кишки, поэтому недопустимо. Далее проводится обработка кожи промежности антисептическим раствором.

Для введения жидких БДС (ПЭГ, гиалуроновая кислота) используют иглу-интродьюсер (биопсийная игла) диаметром 16–18 G и длиной 15–20 см. Критически важное значение имеет правильный выбор места вкола иглы. Ориентиром является точка, расположенная на 1–1,5 см впереди от анального края строго по срединной линии. Эта позиция обеспечивает безопасную навигацию в тканях: хорошую визуализацию контуров уретры, скольжение иглы по поверхности мезоректальной фасции

и попадание в промежуток между ПЖ и прямой кишкой под оптимальным углом независимо от объема железы и выраженности клетчатки. Контроль продвижения интродьюсера осуществляют в сагиттальной плоскости сканирования ультразвукового датчика.

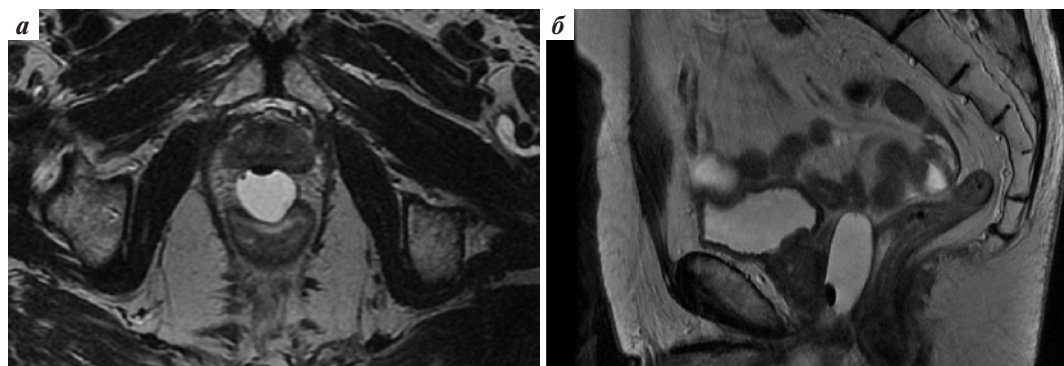
После достижения концом иглы уровня средней части ПЖ осуществляют этап гидродиссекции. Создание необходимого пространства проводят посредством медленного введения 10–20 мл физиологического раствора или 1 % лидокаина, используемого для предварительной местной анестезии [30]. Далее в сформированное пространство вводят препарат в среднем объеме 10 мл (рис. 1). Топометрические радиологические исследования (компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию), необходимые для создания трехмерных моделей облучаемой области и последующего расчета дозиметрического плана, выполняют через 2–3 дня. Этот срок определяется необходимостью достижения введенным БДС стабильной формы и объема за счет резорбции избыточной жидкости, попавшей в ткани в процессе гидродиссекции.

Процедура имплантации биодеградирующих баллонов включает все те же этапы, что и введение жидких БДС. Отличительной особенностью является использование не только иглы-интродьюсера, но и дилататора для создания доступа большего диаметра, требуемого для введения десуфлированного баллона [28]. Последний вводят под ПЖ посредством специального кожуха. После установки баллона и контроля положения осуществляют его наполнение теплым стерильным физиологическим раствором. По мере частичного наполнения резервуара остается некоторая возможность корректировки положения баллона (рис. 2).



**Рис. 1.** Трансперинеальное введение биодеградирующего спейсера: а — процесс введения спейсера (рисунок); б — предлучевая магнитно-резонансная топометрическая подготовка пациента Л. (аксиальный скан, T2-взвешенное изображение) после введения спейсера на основе 1,8 % гиалуроновой кислоты (Solopharm). Введенный препарат объемом 7 мл позволил создать достаточное пространство между прямой кишкой и задней поверхностью предстательной железы протяженностью от 0,8 см (апекс) до 1,5 см (базис) (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)

**Fig. 1.** Transperineal injection of a biodegradable spacer: а — process of spacer injection (picture); б — pre-radiation magnetic resonance topometric preparation of patient L. (T2-weighted axial image) after injection of a spacer containing 1.8 % hyaluronic acid (Solopharm). Injected spacer (7 mL) allowed us to create sufficient space between the rectum and the posterior surface of the prostate gland with a length between 0.8 cm (apex) to 1.5 cm (base) (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)



**Рис. 2.** Трансперинеальная установка биодеградирующего баллона-спейсера. Предлучевая магнитно-резонансная топометрическая подготовка пациента Р. после установки спейсера: а — аксиальный скан, T2-взвешенное изображение; б — сагиттальный скан (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)  
**Fig. 2.** Transperineal injection of a biodegradable balloon spacer. Pre-radiation magnetic resonance topometric preparation of patient R. after spacer installation: a — T2-weighted axial scan image; б — sagittal image (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)

Преимущество БДС в виде баллона связано с его хорошей визуализацией при компьютерной томографии, которая используется в качестве базового лучевого метода для планирования ДЛТ и позиционирования пациента на столе ускорителя. Сроки нахождения БДС в тканях различны и зависят от его состава. На полную биодеградацию и элиминацию из организма с мочой в среднем требуется от 6 до 12 мес [23, 29].

Имея практический опыт использования при лучевом лечении РПЖ различных типов БДС, мы считаем более оправданным применение в этих целях жидких биополимеров. В основе этого выбора лежит представление о более простой и быстрой процедуре имплантации, которая

имеет меньшие риски травматизации передней стенки прямой кишки. Сравнительная характеристика основных объемообразующих препаратов, применяемых при лучевом лечении РПЖ, представлена в табл. 1.

Ряд субстанций не в полной мере обладает теми характеристиками, которые необходимы для использования их в качестве спейсеров [43]. Наш собственный опыт применения отечественного препарата на основе свиного коллагена животного происхождения различной плотности свидетельствует о его низкой стабильности в тканях: значительное снижение объема за счет диффузного распределения препарата по тазовой клетчатке наблюдалось уже на следующие сутки после имплантации.

**Таблица 1.** Спейсеры, применяемые в лучевой терапии рака предстательной железы

**Table 1.** Spacers used in radiation therapy for prostate cancer

Материал Material	Способ установки Installation method	Биосовместимость Biocompatibility	Переносимость Tolerability	Биоразвормость (биодеградация) Biodegradability	Стабильность Stability	Осложнения/недостатки Complications/disadvantages
Гидрогель полиэтиленгликоля Polyethylene glycol hydrogel	Трансперинеальная установка под ультразвуковым наведением Ultrasound-guided transperineal injection	Да Yes	Превосходная Excellent	Да Yes	++++	Редко Rare
Коллаген Collagen					++	Высокая стоимость High cost
Гиалуроновая кислота Hyaluronic acid					++++	Редко Rare
Биодеградирующие баллоны Biodegradable cylinders					++++	Редко Rare
Сгустки крови Blood clots					+	Нет None

Кроме этого, процедура дополнительной сшивки коллагена, повышающая биологическую стабильность, существенно удорожает конечную стоимость спейсера.

Биодеградирующие спейсеры на основе гиалуроновой кислоты имеют целый ряд важных практических преимуществ (табл. 2). Наиболее значимым из них представляется возможность корректировки окончательно объема и формы вводимой субстанции без учета

временного фактора. Так, четкого вхождения в так называемый слой между фасцией Денонвиллье и прямой кишкой изначально удается достичь не всегда. Кроме этого, в ходе введения препарата появляются ультразвуковые артефакты, затрудняющие визуализацию и требующие дополнительного времени для восстановления правильной ориентировки в тканях, что при использовании ПЭГ фактически невозможно.

Таблица 2. Сравнительная характеристика зарегистрированных спейсеров на основе жидких биополимеров

Table 2. Comparison of commercially available liquid biopolymer spacers

Характеристика Characteristic	SpaceOAR	Barrigel	Комментарий Comment
Производитель Manufacturer	Boston Scientific (США) Boston Scientific (USA)	Palette Life Sciences (США) Palette Life Sciences (USA)	—
Материал Material	ПЭГ PEG	2 % гиалуроновая кислота 2 % hyaluronic acid	Препарат на основе ПЭГ состоит из 2 прекурсоров, размещенных в различных шприцах, которые, смешиваясь во время имплантации, подвергаются процессу полимеризации и загустению PEG-based hydrogel initially consists of 2 precursors placed in different syringes; after being mixed during implantation, they polymerize and thicken
Срок регистрации (опыт использования), год Year of registration (experience of use)	2010 (Европа) 2015 (США) 2010 (Europe) 2015 (USA)	2020 (Европа) Процедура одобрения в США 2020 (Europe) Approval procedures in the USA	—
Вводимый объем, мл Volume injected, mL	10	10	—
Способ введения Injection method	Трансперинеально Transperineal	Трансперинеально Transperineal	—
Заявленная длительность нахождения в тканях, мес Dissolution period, months	6	6–12	В случае гиалуроновой кислоты длительность можно варьировать за счет изменения размеров сшитых частиц биополимера In case of hyaluronic acid, the dissolution period may vary due to changes in the size of cross-linked particles of the biopolymer
Необходимость гидродиссекции тканей перед имплантацией Need for tissue hydrodissection before implantation	Да Yes	Нет No	Вязкая природа гиалуроновой кислоты 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 The viscous nature of hyaluronic acid ensures effective tissue separation and the necessary lift effect, unlike PEG, whose precursors are liquid. The absence of hydrodissection stage makes it possible to perform topometric examination on the day of implantation, since no time is needed to form the final spacer volume by resorbing excess fluid, which shortens treatment

Характеристика Characteristic	SpaceOAR	Barrigel	Комментарий Comment
Возможность коррекции объема во время имплантации Possibility of volume correction during implantation	Нет No	Да Yes	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 PEG polymerization occurs in a few seconds, which requires its accurate and rapid injection, making it virtually impossible to correct the formed space within the procedure in case of inadequate implantation
Возможность коррекции объема после имплантации Possibility of volume correction after implantation	Нет No	Да Yes	Более высокая плотность биodeградирующих спейсеров на основе ПЭГ в случае неправильного введения препарата или возникновения местных осложнений определяет в качестве единственной возможной меры устранения данных состояний хирургическое вмешательство. Консистенция гиалуроновой кислоты позволяет при аналогичных ситуациях эвакуировать спейсер посредством промежуточной пункции иглой большего ( $\geq 16$ G) диаметра. Ускоренная биodeградация и абсорбция препарата могут быть также достигнуты за счет местного введения фермента гиалуронидазы Higher density of PEG-based biodegradable spacers in case of improper injection or development of local complications will require surgical intervention, since it is the only possible measure to correct it. Consistency of hyaluronic acid makes it possible to evacuate spacer in similar situations by perineal puncture with a larger needle ( $\geq 16$ G). Faster biodegradation and absorption of spacer can also be achieved by local administration of hyaluronidase

**Примечание.** ПЭГ — полиэтиленгликоль.  
*Note.* PEG — polyethylene glycol.

Существенным моментом, ограничивающим практическое применение БДС, является их цена. Текущая стоимость биodeградирующих баллонов и ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR) составляет 2500–3000 долларов США. Спейсеры на основе гиалуроновой кислоты с экономической точки зрения кажутся предпочтительнее, так как имеют более низкую стоимость — 800–1000 долларов США.

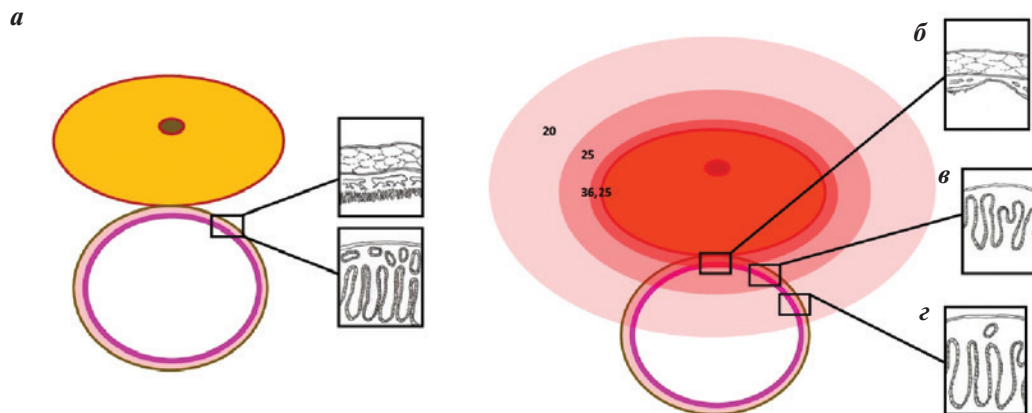
### Эффективность спейсеров

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, высокомоментная брахитерапия) характеризуются резким (несколько миллиметров) градиентом падения дозы и обеспечивают возможность значительного снижения радиационной нагрузки на окружающие ПЖ нормальные ткани [3, 44]. 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 СЛТ с подведением наиболее распространенной суммарной очаговой дозы, равной 36,25 Гр, представлена на рис. 3.

В 2021 г. опубликованы результаты систематического обзора, включившего 19 исследований различного дизайна (3622 пациента) и посвященного оценке эффективности применения в качестве спейсера ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR) [45]. В большинстве проанализированных работ (97,3 %) показано, что за счет введения спейсера радиационная нагрузка на прямую кишку снижалась в среднем на 25 % ( $p < 0,0001$ ). Наибольший дозиметрический выигрыш продемонстрирован при использовании современных технологий подведения дозы (брахитерапии и СЛТ), что объясняется





**Рис. 3.** Корреляция величины подводимой дозы с выраженностью поздней прямокишечной лучевой токсичности: а — нормальная гистологическая картина стенки прямой кишки; б — необратимые изменения на участке стенки прямой кишки, получившей 100 % предписанной дозы (36,25 Гр) в виде тромбирования сосудов и облитерации сосудов подслизистого слоя, а также атрофии кишечного эпителия; в, г — обратимые изменения в зоне подведения дозы 25 и 20 Гр соответственно за счет миграции стволовых клеток из смежных интактных областей стенки прямой кишки (адаптировано из [46] с изменениями)

**Fig. 3.** Correlation between the amount of spacer injected and severity of late rectal radiation toxicity: а — normal histological pattern of the rectal wall; б — irreversible changes in the rectal wall that received 100 % of the dose (36.25 Gy), including vascular thrombosis, obliteration of submucosal vessels, and atrophy of the intestinal epithelium; в, г — reversible changes in the areas that received 25 and 20 Gy, respectively, due to migration of stem cells from adjacent intact areas of the rectal wall (adapted from [46] with changes)

высоким градиентом падения дозы и точным позиционированием мишени, присущим этим методам лучевого лечения [23, 47].

Наибольший интерес представляют данные относительно влияния спейсеров на клинические проявления лучевой токсичности у больных РПЖ. L.I. Karsh и соавт. представили результаты проспективного рандомизированного слепого исследования III фазы, включившего пациентов, получавших лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 79,2 Гр за 44 фракции (IGRT-IMRT), разделенных на 2 группы: с введением БДС (группа SpaceOAR) и без него (контрольная группа) [24]. Значимых различий по выраженности ранней прямокишечной (G2+) и ранней мочевого (G2+) лучевой токсичности среди наблюдаемых пациентов не получено: 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 удовлетворенности пациентов качеством жизни после лучевого лечения в более поздние сроки в группе SpaceOAR (табл. 3).

Схожие результаты продемонстрированы в систематическом анализе N. Armstrong и соавт.: суммарный усредненный показатель поздней постлучевой токсичности со стороны прямой кишки составил 1 % против 6 % ( $p = 0,01$ ) в случае имплантации БДС, поздних нарушений со стороны нижних отделов мочевыводящих путей — 15 % против 32 % ( $p < 0,001$ ) соответственно [45].

Тесный контакт ПЖ с мочевым пузырем и прямой кишкой, существенно меняющих свои объем и форму,

обуславливает значительную подвижность ПЖ. К.М. Langen и соавт. провели исследование по изучению закономерностей смещения ПЖ при проведении ДЛТ у 17 пациентов во время 550 сеансов облучения [48]. В ПЖ были введены миниатюрные электромагнитные транспондеры, положение которых отслеживалось в online-режиме посредством 4D-навигационной системы Calypso (Varian, США). Авторы описали 3 варианта движений ПЖ: продольное, вертикальное (вследствие перистальтики и изменения тонуса мышц таза (мочеполовой диафрагмы)) и латеральное (ротация таза из-за изменения тонуса скелетной мускулатуры). Смещения с амплитудой  $>3$  и  $>5$  мм отмечались в 13,6 и 3,3 % случаев соответственно. При этом изменение положения транспондеров, превышающее 3 мм в течение первых 5 мин после первичного контроля и начала облучения, зафиксировано у 12 % пациентов. К исходу 10-минутного интервала подобные смещения определялись уже у каждого 4-го пациента.

Широкое внедрение в клиническую практику СТЛТ предъявляет особые требования к точности подведения больших разовых доз (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. Cuscia и соавт. выявлено значительное различие по степени ротационных смещений в переднезаднем направлении в группах с использованием спейсера

**Таблица 3.** Поздняя лучевая токсичность и качество жизни пациентов (согласно QOL) при облучении с использованием биodeградирующих спейсеров  
**Table 3.** Late radiation toxicity and quality of life of patients (according to QOL) who have undergone radiotherapy with biodegradable spacers

Клинический исход Clinical outcome	Группа SpaceOAR, % SpaceOAR group, %	Контроль-ная группа, % Control group, %	p
Поздняя прямокишечная токсичность G <sub>1</sub> (3–37 мес) Late rectal toxicity G <sub>1</sub> (3–37 months)	2,0	9,2	0,028
Поздняя прямокишечная токсичность G <sub>2</sub> (3–37 мес) Late rectal toxicity G <sub>2</sub> (3–37 months)	0	5,7	0,015
Поздняя мочеполовая токсичность G <sub>1</sub> (3–37 мес) Late urinary toxicity G <sub>1</sub> (3–37 months)	4	15	0,046
Умеренные изменения согласно QOL со стороны прямой кишки (к 37 мес) Moderate changes in the rectum according to QOL (by month 37)	14	41	0,002
Умеренные изменения согласно QOL со стороны мочевыводящих путей (к 37 мес) Moderate changes in the urinary tract according to QOL (by month 37)	17	30	<0,05
Умеренные изменения всех 3 доменов QOL (кишечный, мочевой и сексуальный) (к 37 мес) Moderate changes in all three domains (intestinal, urinary, and sexual) according to QOL (by month 37)	2,5	20,0	0,002

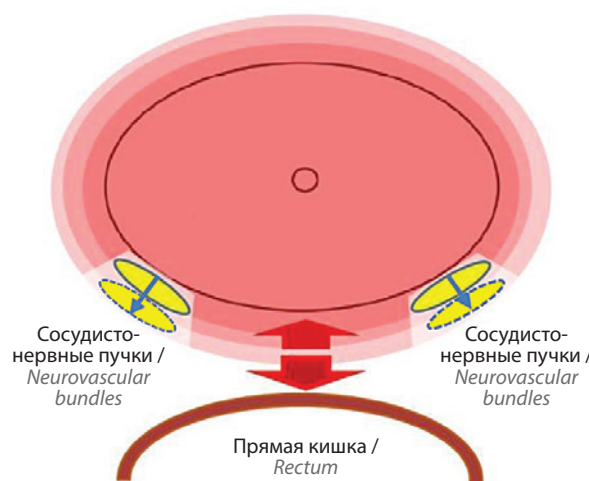
**Примечание.** QOL — шкала оценки качества жизни.  
**Note.** QOL — quality of life scale.

и без него ( $p = 0,033$ ) [49]. Схожее иммобилизирующее влияние БДС на ПЖ также продемонстрировано в работе Н. Sato и соавт.: значимые различия по пространственным смещениям ПЖ в переднезаднем направлении в сторону уменьшения их амплитуды выявлены в группе пациентов после введения спейсера ( $p < 0,05$ ) [50]. При этом число наблюдений, в которых отклонения ПЖ от исходного геометрического центра органа во время сеанса облучения не превышало 5 мм, равнялось 95 % при имплантации БДС и только 55 % без него. Авторы сделали 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.

#### Влияние спейсеров на эректильную функцию

Использование БДС при лучевом лечении РПЖ не только позволяет снижать лучевую нагрузку на прямую кишку, но и увеличивает вероятность сохранения эректильной функции после облучения. Опубликованные отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что помимо существенного снижения выраженности прямокишечной лучевой токсичности в группе, в которой применялись спейсеры, отмечен более высокий уровень статуса эректильной функции: через 37 мес наблюдения после лучевой терапии у 66,7 % мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время

как в контрольной группе этот показатель составил только 37,5 % ( $p < 0,001$ ) [24, 25]. 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. 4).



**Рис. 4.** Вероятный механизм снижения лучевой нагрузки на область сосудисто-нервных пучков, обусловленный смещением прямой кишки и сосудисто-нервных пучков  
**Fig. 4.** Possible mechanism of reducing radiation toxicity to the area of the neurovascular bundles, caused by the displacement of the rectum and neurovascular bundles

В последние годы в рамках разработки технологии лучевой терапии, направленной на максимальное сохранение эректильной функции (sexual-sparing radiation therapy), набирает популярность идея редукции лучевой нагрузки на область СНП, т.е. нервосберегающего облучения [51]. К. Saigal и соавт. первыми сформулировали гипотезу о вероятном влиянии введения спейсера на финальное распределение дозы в области СНП как причине снижения частоты развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции, продемонстрированную ранее [52]. Исследование было проведено среди 117 пациентов, разделенных на 2 группы: предварительное введение SpaceOAR ( $n = 59$ ) и стандартное облучение без имплантации БДС ( $n = 58$ ). Лечение осуществлялось посредством высокомоментной брахитерапии под контролем магнитно-резонансной томографии. Показатель  $D_{1cc}$  (доза, подводимая к  $1 \text{ см}^3$  прямой кишки) у пациентов после введения спейсера и без него составил 35,3 и 54,6 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Переменные, характеризующие величину дозной нагрузки на СНП, в группах имели следующие значения:  $D_{mean}$  (средняя доза) — 7,72 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 и соавт., в котором было показано, что введение спейсера вызывает смещение СНП от капсулы железы в среднем на  $3,1 \pm 3,4 \text{ мм}$  [53] (см. рис. 4). Дозиметрические расчеты продемонстрировали 10 % снижение дозы на область СНП по показателю  $V_{34,4}$  (объем, получающий 34,4 Гр) в группе пациентов с введением спейсера ( $p < 0,01$ ). В проводимом в настоящее время рандомизированном исследовании POTEN-C (NCT03525262) помимо прочих показателей оценивается вероятная роль спейсера SpaceOAR в сохранении эректильной функции посредством реализации концепции нервосбережения [54].

### Осложнения применения спейсеров

Высокая биосовместимость современных БДС, а также отработанная и относительно простая процедура трансперинеальной имплантации определяют незначительный процент нежелательных явлений, связанных с их использованием. Очевидно, что по мере накопления опыта имплантаций вероятность осложнений, обусловленных инвазивностью процедуры, существенно снижается.

В 2019 г. производителем SpaceOAR (Boston Scientific, США) был опубликован отчет, описывающий осложнения, зарегистрированные при использовании этого БДС в период с 2015 по 2019 г. [55]. За указанное время зафиксировано 25 нежелательных явлений: в 2015 г. — у 1, в 2016 г. — у 2, в 2017 г. — у 3 и в 2018 г. — у 14 пациентов.

Прогрессивное увеличение числа наблюдений объясняется существенным ростом использования БДС в клинической практике. Осложнения были ранжированы от незначительных и умеренных ( $G_{1-2}$ ) до выраженных и серьезных ( $G_{3-4}$ ). Хирургическая коррекция ( $G_{3-4}$ ) была проведена 11 больным с инфекционными осложнениями (проктит, внутритазовый абсцесс), параректальным свищом и значимым кровотечением, возникшим в ходе процедуры имплантации. Одно из самых грозных осложнений — септическое состояние — описано в 1 наблюдении. Фактически наиболее значимым (требующим хирургической коррекции) и при этом 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 [56–58].

В нашей практике, объединяющей несколько десятков имплантаций (биodeградирующие баллоны, карбоксиметилцеллюлоза, коллаген и гиалуроновая кислота), был отмечен 1 нежелательный случай, обусловленный введением гиалуроновой кислоты в межсфинктерное пространство сфинктерного аппарата прямой кишки. Клинически это состояние не проявлялось и полностью разрешилось с течением времени, что было подтверждено при контрольном обследовании (магнитно-резонансной томографии).

### Заключение

Представленный обзор опубликованных данных и собственный опыт применения БДС при лучевом лечении РПЖ позволяют сделать ряд важных выводов:

- промежуточное введение спейсеров в виде биodeградирующих субстанций на сегодняшний день является широко распространенной в зарубежной радиотерапевтической практике процедурой, характеризующейся низкой частотой осложнений;
- имплантация БДС позволяет снижать лучевую нагрузку на прямую кишку приблизительно на 25 %, что дает существенное преимущество с точки зрения профилактики ранней и, что более важно, поздней лучевой токсичности;
- дополнительные преимущества с точки зрения распределения дозы при использовании спейсеров связаны с иммобилизацией ПЖ, позволяющей более точно подводить энергию ионизирующего облучения к облучаемым структурам и тем самым снижать объемы нормальных тканей, получающих высокую радиационную нагрузку;
- предварительные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии спейсеров на возможность сохранять эректильную функцию в рамках реализации концепции лучевой терапии sexual-sparing.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tamponi M., Gabriele D., Maggio A. et al. Prostate cancer dose-response, fractionation sensitivity and repopulation parameters evaluation from 25 international radiotherapy outcome data sets. *Br J Radiol* 2019;92(1098):20180823. DOI: 10.1259/bjr.20180823.
2. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J.I. et al. Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice. *Biomedicines* 2020;8(11):461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461.
3. 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;78(1):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1752.
4. Struik G.M., Godart J., Verduijn G.M. et al. A randomized controlled trial testing a hyaluronic acid spacer injection for skin toxicity reduction of brachytherapy accelerated partial breast irradiation (APBI): a study protocol. *Trials* 2018;19(1):689. DOI: 10.1186/s13063-018-3035-3.
5. Murakami N., Nakamura S., Kashiwara T. et al. Hyaluronic acid gel injection in rectovaginal septum reduced incidence of rectal bleeding in brachytherapy for gynecological malignancies. *Brachytherapy* 2020;19(2):154–61. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.11.004.
6. Kawaguchi H., Demizu Y., Mukumoto N. et al. Efficacy of spacers in radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: a planning study. *Anticancer Res* 2021;41(1):503–8. DOI: 10.21873/anticancer.14801.
7. Achard V., Ris F., Rouzaud M. et al. Sexual organ-sparing with hydrogel spacer injections for rectal cancer radiotherapy: a feasibility pilot study. *Br J Radiol* 2021;22:20200931. DOI: 10.1259/bjr.20200931.
8. Sugarbaker P.H. Intrapelvic prosthesis to prevent injury of the small intestine with high dosage pelvic irradiation. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157(3):269–71.
9. Dürig M., Steenblock U., Heberer M., Harder F. Prevention of radiation injuries to the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1984;159(2):162–3.
10. 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;30(15):1861–5.
11. 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;44(5):352–5.
12. Sezeur A., Martella L., Abbou C. et al. Small intestine protection from radiation by means of a removable adapted prosthesis. *Am J Surg* 1999;178(1):22–5. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)0112-9.
13. Devereux D.F. Protection from radiation-associated small bowel injury with the aid of an absorbable mesh. *Semin Surg Oncol* 1986;2(1):17–23. DOI: 10.1002/ssu.2980020103.
14. Rodier J.F., Janser J.C., Rodier D. et al. 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;126(2):73–80.
15. Trimbois 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;157(4):281–4.
16. Prada P.J., Fernandez J., Martinez 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;69(1):95–102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.034.
17. Morancy T.J., Winkfield K.M., Karasiewicz C.A. et al. Use of a blood-patch technique to reduce rectal dose during cesium-131 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol* 2008;72:S331–2. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1127.
18. 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;82(5):1918–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.034.
19. Weber D.C., Zilli T., Vallée 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;84(3):e311–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.028.
20. 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;8(5):399–403. DOI: 10.5114/jcb.2016.62951.
21. 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;111(1):126–31. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.02.011.
22. 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;100(3):436–41. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.09.005.
23. Vaggers S., Rai B.P., Chedgy E.C.P. et al. Polyethylene glycol-based hydrogel rectal spacers for prostate brachytherapy: a systematic review with a focus on technique. *World J Urol* 2021;39(6):1769–80. DOI: 10.1007/s00345-020-03414-6.
24. 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;115(1):39–44. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.016.
25. 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;8(1):e7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008.
26. Mok G., Benz E., Vallée J.P. et al. Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(2):278–88. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.044.
27. 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;106(2):210–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.01.007.
28. 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;8:82. DOI: 10.1186/1748-717X-8-82.
29. Hatiboglu G., Pinkawa M., Vallée J.P. et al. Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. *BJU Int* 2012;110(11):E647–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11373.x.
30. 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;50(3):329–36. DOI: 10.1515/raon-2016-0036.
31. Afkhami Ardekani M., Ghaffari H. Optimization of prostate brachytherapy techniques with polyethylene glycol-based hydrogel spacers: a systematic review. *Brachytherapy* 2020;19(1):13–23. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.08.009.



32. Nehlsen A.D., Sindhu K.K., Moshier E. et al. The impact of a rectal hydrogel spacer on dosimetric and toxicity outcomes among patients undergoing combination therapy with external beam radiotherapy and low-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2021;20(2):296–301. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.09.018.
33. Thompson A.B., Hamstra D.A. Rectal spacer usage with proton radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(3):644–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.034.
34. Alongi F., Rigo M., Figlia V. et al. Rectal spacer hydrogel in 1.5T MR-guided and daily adapted SBRT for prostate cancer: dosimetric analysis and preliminary patient-reported outcomes. *Br J Radiol* 2021;94(1117):20200848. DOI: 10.1259/bjr.20200848.
35. Гафтон Г., Новиков Р.В., Новиков С.Н. и др. Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии: анализ результатов пятилетнего наблюдения. *Вопросы онкологии* 2020;66(4):404–12. [Gafton G., Novikov R.V., Novikov S.N. et al. Brachytherapy of prostate cancer with a high dose rate source in monotherapy: an analysis of the results of a five-year follow-up. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2020;66(4):404–12. (In Russ.)]. DOI.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412.
36. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска. *Вопросы онкологии* 2020;66(6):685–94. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. Five-year results of concomitant radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2020;66(6):685–94. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694.
37. Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С. и др. Влияние биодеградирующего спейсера на распределение дозы при проведении стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы. *Материалы III Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи, 2017»*, Санкт-Петербург, 23–25 июня 2017 г. СПб., 2017. С. 42. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Melnik Yu.S. et al. Effect of a biodegradable spacer on dose distribution during stereotactic radiation therapy for prostate cancer. *Proceedings of the 3rd Russian Oncological Research and Educational Forum “White Nights, 2017”*, Saint-Petersburg, 23–25 June 2017. Saint-Petersburg, 2017. P. 42. (In Russ.)].
38. Villers A., McNeal J.E., Freiha F.S. et al. Invasion of Denonvilliers’ fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1993;149(4):793–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36209-2.
39. 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;8(1):31–8. DOI: 10.1007/s13566-018-0369-0.
40. 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;1(1):20180027. DOI: 10.1259/bjro.20180027.
41. Ozyigit G., Hurmuz P., Akinci D. et al. Hyaluronic acid spacer in focal prostate reirradiation: a single centre experience. *Cancer Radiother* 2020;24(8):805–11. DOI: 10.1016/j.canrad.2020.03.009.
42. 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;31(6):399–400. DOI: 10.1016/j.clon.2019.01.013.
43. Tang Q., Zhao F., Yu X. et al. The role of radioprotective spacers in clinical practice: a review. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(5):514–24. DOI: 10.21037/qims.2018.06.06.
44. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника <sup>192</sup>Ir (особенности дозиметрического планирования). *Вопросы онкологии* 2015(1):130–6. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. Real-time high-dose-rate brachytherapy with <sup>192</sup>Ir for prostate cancer (dose planning). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2015(1):130–6. (In Russ.)].
45. 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;S0090-4295(21)00421-0. DOI: 10.1016/j.urology.2021.05.013.
46. 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;14(26):2773–88. DOI: 10.2217/fon-2018-0286.
47. Fried D.B., Dubose R.S., Johnson K. et al. Dosimetry for organs at risk with and without use of perirectal hydrogel spacer in prostate cancer patients treated with SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2 Suppl 1):E233. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1161.
48. 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;71(4):1084–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.054.
49. 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;15(1):178. DOI: 10.1186/s13014-020-01622-3.
50. 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;62(2):294–9. DOI: 10.1093/jrr/rraa115.
51. 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.
52. Saigal K., Schofield D., Nguyen N. et al. SpaceOAR hydrogel improves neurovascular bundle dosimetry in MRI guided HDR brachytherapy. *Brachytherapy* 2019;18(3 Suppl):S63–4. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.04.134.
53. 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;94(1119):20200433. DOI: 10.1259/bjr.20200433.
54. 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;102(3):e125. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.335.
55. 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;33(10):868–71. DOI: 10.1089/end.2019.0431.
56. Inuma K., Mizutani K., Kato T. et al. Spontaneous healing of rectal penetration by SpaceOAR® hydrogel insertion during permanent iodine-125 implant brachytherapy: a case report. *Mol Clin Oncol* 2019;11(6):580–2. DOI: 10.3892/mco.2019.1937.
57. Kuperus J.M., Kim D.G., Shah T. et al. Rectourethral fistula following SpaceOAR gel placement for prostate cancer

radiotherapy: a rare complication.  
Urol Case Rep 2020;35:101516.  
DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101516.

58. Imai K., Sakamoto H., Akahane M. et al.  
Spontaneous remission of rectal ulcer  
associated with SpaceOAR® hydrogel

insertion in radiotherapy for prostate  
cancer. IJU Case Rep 2020;3(6):257–60.  
DOI: 10.1002/iju5.12209.

#### Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

С.Н. Новиков: написание текста рукописи, рецензирование текста рукописи.

#### Authors' contributions

R.V. Novikov: developed the article concept, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.N. Novikov: article writing, article edited.

#### 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.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.06.2021. **Принята к публикации:** 14.09.2021.

**Article submitted:** 25.06.2021. **Accepted for publication:** 14.09.2021.