

Непосредственные результаты промежуточной имплантации парапростатического биодеградируемого спейсера

Р.В. Новиков^{1,2}, В.К. Карандашов², Т.В. Живулина³, О.И. Пономарева¹, И.А. Буровик², С.А. Тятков²,
А.В. Кулиш², В.В. Протошак², Г.А. Лясович⁴, С.Н. Новиков¹

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

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

³ООО «Терлазурра»; Россия, 350000 Краснодар, ул. Коммунаров, 225/1;

⁴Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, 2

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

Цель исследования – оценить непосредственные результаты промежуточной имплантации биодеградируемого спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (СГК) неживотного происхождения как способа оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 48 пациентов с верифицированным раком предстательной железы групп низкого и промежуточного риска по NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком), которым в качестве радикального лечения проводилась 5-фракционная стереотаксическая лучевая терапия. На этапе предлучевой подготовки выполнено промежуточное введение отечественного парапростатического биодеградируемого спейсера (ПБС) на основе СГК неживотного происхождения в объеме 4–8 мл.

Результаты. Не отмечено аллергических и воспалительных реакций тканей на химический состав имплантируемого ПБС, а также не зарегистрировано каких-либо инфекционно-воспалительных процессов, обусловленных инвазивностью процедуры.

Применяемая в исследовании СГК продемонстрировала высокие показатели гидратации (набухания), равные $24,4 \pm 1,5$ (20,7–27,3) %, а также временной и пространственной стабильности, что обусловило ее оптимальные характеристики для использования в качестве радиотерапевтического спейсера. У всех 48 больных удалось достигнуть расстояния между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки ≥ 1 см по меньшей мере в одной из точек измерения. Введение 4 мл СГК позволило получить оптимальную симметричность формируемого пространства лишь у 1 (16,7 %) пациента. Увеличение имплантируемого объема полимера до 6 мл повысило число таких наблюдений до 28,6 %, а 8 мл – до 57 %.

Использование ПБС позволило снизить величину радиационной нагрузки на область прямой кишки от 21,5 % ($D_{0,1cc}$ (доза, подводимая к 0,1 см³ прямой кишки)) ($p < 0,0001$) до 92,8 % ($V_{75\%}$ (объем, получающий 75 % и более предписанной дозы)) ($p < 0,0001$). Редукция дозы по одному из наиболее клинически валидизированных показателей D_{2cc} (доза, подводимая к 2 см³ прямой кишки) составила в среднем 31,5 % ($p < 0,0001$).

Заключение. Промежуточная имплантация отечественного изделия медицинского назначения на основе СГК неживотного происхождения в качестве радиотерапевтического спейсера у больных раком предстательной железы демонстрирует превосходные профили безопасности и эффективности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, спейсер, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Новиков Р.В., Карандашов В.К., Живулина Т.В. и др. Непосредственные результаты промежуточной имплантации парапростатического биодеградируемого спейсера. Онкоурология 2025;21(1):35–49.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-35-49>

Immediate results of perineal implantation of a prostate-rectum biodegradable spacer

R.V. Novikov^{1,2}, V.K. Karandashov², T.V. Zhivulina³, O.I. Ponomareva¹, I.A. Burovik², S.A. Tyatkov², A.V. Kulish²,
V.V. Protoshchak², G.A. Lyasovich⁴, 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;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Terlazarra LLC; 225/1 Kommunarov St., 350000 Krasnodar, Russia;

⁴Clinical Hospital of the Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the City of St. Petersburg and the Leningrad Region; 2 Kultury Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia

Contacts: Roman Vladimirovich Novikov novikov-spb@mail.ru

Aim. To evaluate the immediate results of perineal implantation of a biodegradable spacer based on stabilized hyaluronic acid (SHA) of non-animal origin as a way to optimize radiation treatment of prostate cancer.

Materials and methods. The study included 48 patients with verified low and intermediate risk prostate cancer per NCCN (National Comprehensive Cancer Network) who received five-fraction stereotactic radiotherapy as radical treatment. Prior to radiotherapy, all patients underwent insertion of a prostate-rectum biodegradable spacer (PRBS) based on synthetic SHA in the volume of 4–8 mL.

Results. There were no allergic and inflammatory reactions of tissues to the chemical composition of the implanted PRBS. Despite the invasive nature of the procedure, we did not observe any cases of infectious complications.

SHA used in the study demonstrated high levels of hydration (swelling) equal to 24.4 ± 1.5 (20.7–27.3) %, as well as temporal and spatial stability, which determined its optimal characteristics for use as a radiotherapeutic spacer. In all 48 patients, the projected distance (≥ 1 cm) between the prostate gland and the anterior wall of the rectum was achieved before the start of irradiation. The administration of 4 mL of SHA made it possible to achieve optimal symmetry of the formed space only in one (16.7 %) patient. An increase in the implant volume of the polymer to 6 mL increased the number of such cases to 28.6 %, and after injection of 8 mL it increased to 57 %.

The use of PRBS made it possible to reduce radiation dose to the rectum from 21.5 % ($D_{0.1cc}$ (dose per 0.1 cm³ of rectum)) ($p < 0.0001$) to 92.8 % ($V_{75\%}$ (volume receiving 75 % or more of the prescribed dose)) ($p < 0.0001$). Dose reduction for one of the most clinically validated parameters – D_{2cc} (dose to 2 cm³ of rectum)) was 31.5 % ($p < 0.0001$) on average.

Conclusion. Perineal implantation of a non-animal SHA (Russia) as a radiotherapy spacer in patients with prostate cancer demonstrates excellent safety and efficacy profiles.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, spacer, hyaluronic acid

For citation: Novikov R.V., Karandashov V.K., Zhivulina T.V. et al. Immediate results of perineal implantation of a prostate-rectum biodegradable spacer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):35–49. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-35-49>

Введение

Высокая эффективность и безопасность промежуточной имплантации ряда биополимеров в качестве парапростатического спейсера у больных раком предстательной железы (РПЖ) были доказаны в рандомизированных исследованиях [1–3]. Это дало основание рекомендовать их клиническое применение в рамках лучевого лечения РПЖ различных групп риска рецидива (NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком) 2023; NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи) 2023) [4, 5]. Влияние парапростатических биodeградируемых спейсеров (ПБС) на безопасность лучевой терапии не ограничивается наиболее очевидным снижением радиационной нагрузки на область прямой кишки, которое приводит к уменьшению частоты и выраженности прямокишеч-

ной лучевой токсичности. Длительное наблюдение за пациентами, подвергнутыми лучевой терапии, указывает на увеличение шансов сохранить предлучевой статус эректильной функции в случае предварительной имплантации спейсера [6, 7]. Кроме этого, смещение передней стенки прямой кишки из зоны высокой дозы снижает риск развития вторичных радиационно-индуцированных опухолей.

На базе отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) с 2019 г. ведется активная работа по поиску и апробации различных биodeградируемых субстанций отечественного производства в роли парапростатических спейсеров [8]. Наиболее перспективные результаты были достигнуты при использовании стабилизированной гиалуроновой кислоты (СГК) неживотного происхождения (РЗН 2019/8924) — изделия медицинского назначения, зарегистрированного в качестве объемо-

образующего филлера для введения в урогенитальную область. Методологические аспекты процедуры парaproстатической имплантации спейсера на основе СГК опубликованы ранее [9]. В данной работе представлен анализ непосредственных результатов применения отечественного биополимера в качестве ПБС.

Цель исследования — оценить непосредственные результаты промежуточной имплантации ПБС на основе СГК неживотного происхождения как способа оптимизации лучевого лечения РПЖ. В исследование включен анализ нежелательных явлений, ассоциированных с инвазивностью процедуры имплантации и составом биополимера, характеристик формируемого пространства, а также величины снижения радиационной нагрузки на стенку прямой кишки.

Материалы и методы

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 16 от 21.09.2023) и утвержден в качестве перспективной научно-исследовательской работы на заседаниях проблемной комиссии (протокол № 125 от 25.09.2023) и Ученого совета

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 8 от 26.09.2023).

В исследование вошли 48 пациентов с РПЖ, которым в качестве радикального лечения планировалась стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ). СТЛТ была представлена 5 фракциями с разовой очаговой дозой 7,25 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 36,25 Гр (эквивалентно 90,6 Гр, подведенным в режиме стандартного фракционирования дозы).

Критерии включения в исследование:

- верифицированный РПЖ групп низкого и промежуточного риска по NCCN;
- объем предстательной железы не более 90 см³;
- отсутствие клинически значимой инфравезикальной обструкции (максимальная скорость мочеиспускания ниже 10 мл/с, объем остаточной мочи, превышающий 50 мл);
- хирургические вмешательства на предстательные железы в сроки менее 6 мес до настоящего лучевого лечения;
- отсутствие стандартных противопоказаний для проведения лучевой терапии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	1-я группа (4 мл) 1 st group (4 mL)	2-я группа (6 мл) 2 nd group (6 mL)	3-я группа (8 мл) 3 rd group (8 mL)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	67 ± 9,3 (57–76)	67 ± 9,7 (50–83)	67 ± 7,1 (49–78)
Медиана индекса массы тела (диапазон), кг/м ² Median body weight index (range), kg/m ²	30,9 ± 5,7 (21,4–37,04)	27,5 ± 3,2 (18,0–32,6)	28,9 ± 4,9 (22,8–39,4)
Медиана уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Median prostate-specific antigen level (range), ng/mL	10,2 ± 6,2 (3,7–19,0)	7,6 ± 4,3 (2,8–19,8)	7,7 ± 4,1 (2,8–19,7)
Медиана объема предстательной железы (диапазон), см ³ Median prostatic volume (range), cm ³	47,9 ± 16,3 (29,1–68,7)	43,2 ± 18,8 (18,7–88,0)	54,5 ± 18,6 (24,1–89,2)
Группа риска по NCCN: NCCN risk group:			
низкий low	—	3	7
промежуточный, благоприятный intermediate, favorable	—	4	8
промежуточный, неблагоприятный intermediate, unfavorable	6	14	6
Неoadъювантная андрогендепривационная терапия: Neoadjuvant androgen deprivation therapy:			
нет no	4	16	15
да yes	2	5	6

Примечание. NCCN — Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. NCCN — National Comprehensive Cancer Network.

В зависимости от объема имплантируемой СГК были выделены 3 группы: 1-я – 4 мл (6 (12,5 %) пациентов), 2-я – 6 мл (21 (43,75 %) пациент) и 3-я – 8 мл (21 (43,75 %) пациент) (табл. 1).

Промежностную имплантацию СГК осуществляли в литотомической позиции под ультразвуковым контролем согласно описанной ранее методике с помощью филлерной иглы (канюли) диаметром 18G [9]. Все процедуры выполняли под местной инфильтрационной анестезией (раствор лидокаина 1 % 5 мл). Непосредственно перед введением ПБС в предстательную железу также промежностным доступом устанавливали 3 рентгеноконтрастных маркера.

Осложнения оценивали в соответствии с актуальной версией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений) v.5.0 (2017).

Анализ характеристик формируемого после имплантации пространства осуществляли по 3 показателям: финальный объем имплантации (ФОИ), максимальный размер формируемого пространства (МРФП) и индекс симметричности имплантации спейсера (ИСИС):

- ФОИ – объем спейсера (сформированного пространства), при котором осуществляются предлучевая подготовка и весь курс лучевого лечения. Он достигается в течение первых суток после имплантации под влиянием ряда факторов (абсорбция жидкости и низкомолекулярной фракции в окружающие ткани, гидратация биополимера, динамическое воздействие за счет давления, создаваемого газами и каловыми массами, заполняющими прямую кишку и др.) и зависит от химической структуры полимера [9];
- МРФП – наибольшее расстояние между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки (мм), достигнутое после имплантации. Показатель определялся в 3 точках: апекс (на уровне плоскости, проходящей на 5 мм дистальнее края предстательной железы) – МРФП-А, средняя часть – МРФП-С, базис (на уровне плоскости, проходящей на 5 мм проксимальнее края предстательной железы) – МРФП-Б (рис. 1, а);
- ИСИС – индекс, характеризующий равномерность и симметричность сформированного пространства.

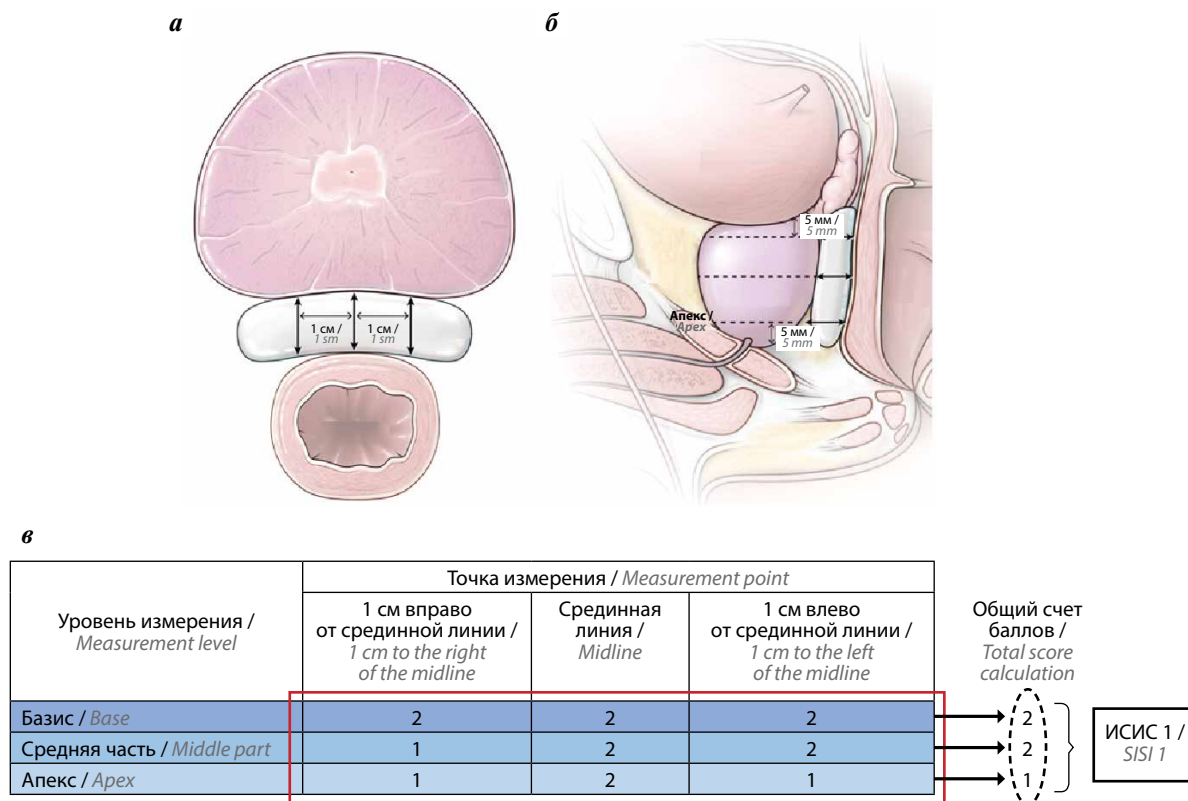


Рис. 1. Методика оценки пространственных параметров для расчета индекса симметричности имплантации спейсера (ИСИС): а – уровни измерений (сагиттальный скан); б – точки измерения расстояний (аксиальный скан); в – шестипольная таблица (выделена красным цветом) и пример расчета ИСИС [10]

Fig. 1. Method of evaluating spatial parameters for calculation of spacer implantation symmetry index (SISI): а – measurement levels (sagittal scan); б – points for distance measurements (axial scan); в – six-filed table (red) and an example of SISI calculation [10]

Метод его расчета был описан С.Е. Grossman и соавт. [10]. Измеряются расстояния между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки в 9 точках: по срединной линии на уровне апекса, средней части и базиса предстательной железы, а также на 1 см вправо и влево от них (рис. 1, а, б).

Полученные значения описываются системой баллов (<0,3 см — 0 баллов; 0,3–0,9 — 1 балл; ≥1 см — 2 балла). Расчет ИСИС производится с помощью шестипольной таблицы. На первом этапе вычисляется общий счет баллов для каждого из уровней измерения (апекс, средняя часть и базис):

- общий счет равняется 2 баллам, если 2 и более ячейки таблицы имели значение 2;
- общий счет равняется 0 баллов, если 2 и более ячейки таблицы имели значение 0;
- общий счет равняется 1 баллу во всех остальных случаях.

Финальное значение ИСИС соответствует наименьшему значению балла в общем счете для всех уровней измерений (рис. 1, в).

Измерение пространственных параметров осуществляли с помощью изображений топометрической МРТ. Алгоритм интерполяции контуров структур интереса позволял получать 3D-модели с точным расчетом их объема, включая ФОИ.

Для расчета величины снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки в стандартный процесс предлучевой подготовки был добавлен дополнительный этап — первичные топометрические компьютерная томография и МРТ перед процедурой имплантации ПБС. Повторную топометрию выполняли после введения биополимера. Таким образом, появлялась возможность рассчитывать у каждого пациента 2 дозиметрических плана. Все планы были рассчитаны на планирующей системе Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System) с использованием расчетных алгоритмов Photon Optimizer и Analytical Anisotropic Algorithm. Доставка энергии облучения планировалась посредством модулированной по объему лучевой терапии с энергией фотонного пучка 6 МэВ. При расчетах ориентировались на общепринятые требования к дозиметрическим планам СТЛТ РПЖ (RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0938) [11]. Покрытие мишени (планируемый объем облучения (PTV), включающий предстательную железу, проксимальную треть семенных пузырьков и уменьшенный отступ во всех направлениях 3 мм, в сторону прямой кишки — 2 мм) предписанной дозой оценивали по показателям D_{min} (минимальная доза в PTV) ≥95 %, $D_{95\%}$ (доза, подводимая к 95 % PTV) ≥100 %, $V_{100\%}$ (объем, получающий минимум 100 % дозы) и $D_{0,03cc}$ (доза, подводимая к 0,03 см³). Изменение величины радиационной нагрузки на прямую кишку анализировали по перемен-

ным D_{mean} (средняя доза на выделенный объем прямой кишки), $D_{0,1cc}$ (доза, подводимая к 0,1 см³ прямой кишки), D_{2cc} (доза, подводимая к 2 см³ прямой кишки), D_{5cc} (доза, подводимая к 5 см³ прямой кишки), $V_{50\%}$ (объем, получающий минимум 50 % предписанной дозы) и $V_{75\%}$ (объем, получающий минимум 75 % предписанной дозы). Оптимизацию планов осуществляли в соответствии с общепринятым в радиационной онкологии принципом ALARA (as low as reasonable available) — максимально возможное снижение дозы на критические органы, включая преодоление порога допустимых значений, до момента возникновения компромисса покрытия мишени предписанной дозой по одному из показателей (D_{min} , $D_{95\%}$, $V_{100\%}$ и $D_{0,03cc}$).

Для статистических расчетов применяли программное обеспечение Statistica v.12.0 (Statsoft Inc., США). Основная масса показателей не имела значимых отклонений от нормальности (критерий Колмогорова–Смирнова ($p < 0,05$)). При показателе, не отличающемся от нормального распределения, указывали среднее, стандартное отклонение и минимальное–максимальное значения ($M \pm SD$ (min–max)). С учетом относительно небольшого числа наблюдений в выборке оценка значимости величины изменений в сравниваемых дозиметрических планах осуществлялась с помощью непараметрического метода статистики Вилкоксона *signed-rank*-тест для зависимых и Манна–Уитни U-тест для независимых переменных.

Результаты

Все процедуры промежуточного введения СГК выполняли в период с сентября 2023 г. по май 2024 г. одним специалистом. Продолжительность имплантации ПБС занимала не более 15 мин, в среднем — $8,5 \pm 1,95$ (5–15) мин. Из 52 случаев успешная имплантация достигнута в 48 (92,3 %), вошедших в последующий анализ. У 4 пациентов было принято решение воздержаться от введения биополимера по следующим причинам:

- непреднамеренное попадание небольшого количества воздуха в пространство между предстательной железой и прямой кишкой на этапе продвижения иглы, что привело к появлению ультразвуковых артефактов и потере анатомических ориентиров так называемого слоя ($n = 2$);
- выраженное рубцевание параректальной клетчатки на уровне предстательной железы вследствие перенесенного острого простатита в анамнезе, что повышало риски перфорации стенки кишки при продвижении иглы и последующем формировании пространства ($n = 1$);
- значительные трудности при прохождении тупоконечной иглы через выраженные фиброзные слои промежуточного апоневроза ($n = 1$).

Нежелательные явления. Не было отмечено аллергических и воспалительных реакций тканей на химический состав имплантируемого ПБС. При контрольной МРТ органов малого таза, выполненной через 3–12 мес после имплантации, продемонстрировано отсутствие признаков развития параспейсерного фиброза.

Один пациент (2,1 %) отмечал легкий дискомфорт в виде ощущения инородного тела в области промежности. Данное состояние не требовало коррекции и самостоятельно купировалось к окончанию курса лучевого лечения.

У всех 48 пациентов промежностное введение ПБС осуществлено посредством канюли. Не зафиксировано случаев повреждения органов и анатомических образований в зоне имплантации, включая наиболее характерную для данной процедуры непреднамеренную инфильтрацию стенки прямой кишки биополимером.

Ни у одного из пациентов не зарегистрировано развитие каких-либо инфекционно-воспалительных осложнений, обусловленных инвазивностью процедуры.

Характеристики формируемого пространства. У всех 48 больных удалось достигнуть расстояния ≥ 1 см по меньшей мере в одной из точек измерения (рис. 2, а, б). У 2 (4,2 %) пациентов имплантация сопровождалась значительной латерализацией биополимера, приведшей к несимметричному формированию простран-

ва (рис. 2, в). В 1 (2,1 %) наблюдении из-за погрешности техники имплантации отмечено частичное введение биополимера в клетчатку перед урогенитальным апоневрозом, не оказавшее существенного влияния на достижение необходимого расстояния между предстательной железой и прямой кишкой (рис. 2, г).

Основные характеристики формируемого пространства в зависимости от имплантируемого объема СГК представлены в табл. 2.

Во всех 3 группах отмечено, что используемая СГК отечественного производства обладает выраженным положительным статусом достижения ФОИ, в основе которого лежат гидрогелевые свойства, т. е. способность связывать и удерживать в своей структуре воду. Средние значения увеличения ФОИ относительно имплантируемого объема ПБС для 1, 2 и 3-й групп составили соответственно $1,3 \pm 0,1$ (1,1–1,4), $1,9 \pm 0,1$ (1,7–2,2) и $2,6 \pm 0,2$ (2,1–3,0) мл, или на $24,3 \pm 1,7$ (21,5–25,9) %, $24,4 \pm 1,1$ (22,1–26,8) % и $24,4 \pm 1,7$ (20,7–27,2) %. Таким образом, в общей когорте наблюдаемых больных отмечено увеличение ФОИ на $24,4 \pm 1,5$ (20,7–27,3) % относительно имплантируемого объема СГК.

Среднее значение расстояния, достигнутого на уровне апекса (МРФП-А), во всех группах равнялось 0,9 см и фактически не различалось ($p > 0,05$) (см. табл. 2). Это указывает на существенную роль в вопросах эффектив-

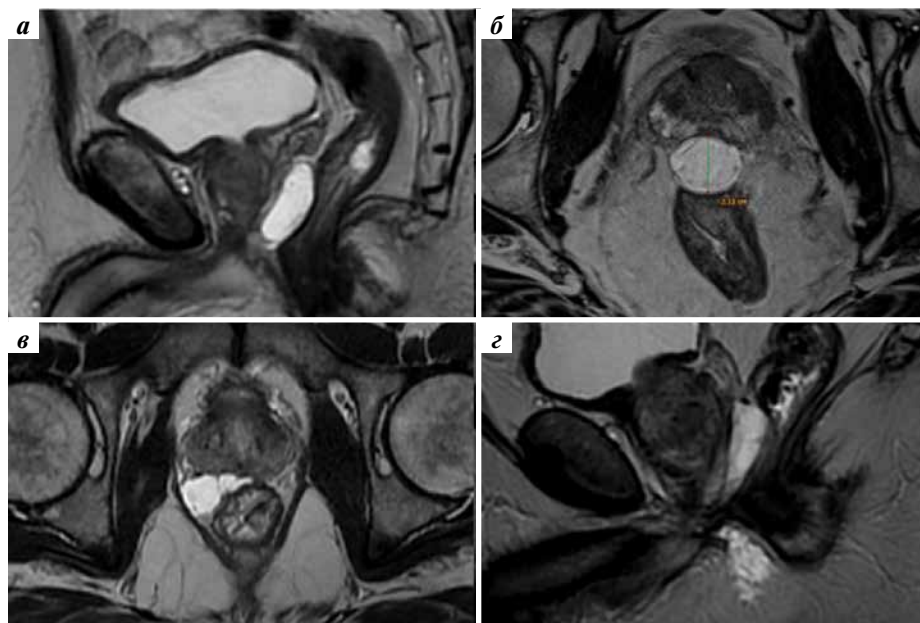


Рис. 2. Примеры промежностной имплантации парапостатического биодеградируемого спейсера отечественного производства: а — введено 6 мл стабилизированной гиалуроновой кислоты (СГК) (сагиттальный скан); б — введено 8 мл СГК (аксиальный скан). Погрешности техники имплантации: в — правосторонняя латерализация парапостатического биодеградируемого спейсера с формированием субоптимального пространства между предстательной железой и прямой кишкой (аксиальный скан); г — частичное введение СГК в клетчатку перед урогенитальной диафрагмой (сагиттальный скан)

Fig. 2. Examples of perineal implantation of a Russian prostate-rectum biodegradable spacer: а — 6 mL of stabilized hyaluronic acid (SHA) was administered (sagittal scan); б — 8 mL of SHA was administered (axial scan). Implantation technique deviations: в — right-sided lateralization of the prostate-rectum biodegradable spacer with formation of suboptimal space between the prostate and rectum (axial scan); г — partial insertion of SHA in the cellular tissue in front of urogenital diaphragm (sagittal scan)

Таблица 2. Основные характеристики формируемого пространства

Table 2. Main characteristics of the formed space

Группа Group	ФОИ, мл FIV, mL	МРФП-А, см MSFS-A, cm	МРФП-С, см MSFS-M, cm	МРФП-Б, см MSFS-B, cm	ИСИС, n (%) SISI, n (%)		
					0	1	2
1-я (4 мл) 1 st (4 mL)	5,1 ± 0,1 (5,2–5,4)	0,9 ± 0,2 (0,6–1,2)	1,4 ± 0,3 (1,0–1,9)	1,3 ± 0,3 (0,9–1,9)	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,7)
2-я (6 мл) 2 nd (6 mL)	7,9 ± 0,1 (7,7–8,2)	0,9 ± 0,3 (0,4–1,4)	1,3 ± 0,2 (1,0–1,8)	1,3 ± 0,3 (0,9–1,7)	4 (19)	11 (52,4)	6 (28,6)
3-я (8 мл) 3 rd (8 mL)	10,6 ± 0,2 (10,1–11,0)	0,9 ± 0,3 (0,2–1,7)	1,5 ± 0,3 (0,8–2,24)	1,6 ± 0,4 (1,0–2,5)	3 (14,3)	6 (28,6)	12 (57,1)

Примечание. ФОИ – финальный объем имплантации; МРФП – максимальный размер формируемого пространства: на уровне апекса (МРФП-А), средней части (МРФП-С), базиса (МРФП-Б); ИСИС – индекс симметричности имплантации спейсера.
Note. FIV – final implantation volume; MSFS – maximal size of the formed space: at the apex level (MSFS-A), middle part (MSFS-M), base (MSFS-B); SISI – spacer implantation symmetry index.

ного применения ПБС не только объема и характеристик биополимера, но и техники его имплантации. Наибольшие значения показателей МРФП достигнуты при имплантации 8 мл СГК (см. табл. 2). Различия по показателям МРФП-С и МРФП-Б во 2-й и 3-й группах имплантации носили значимый характер ($p = 0,018$; $p = 0,004$ соответственно).

Промежностное введение 4 мл СГК позволило достигнуть оптимальной симметричности формируемого пространства (2 балла по классификации С.Е. Grossman и соавт.) лишь у 1 (16,7 %) пациента. Увеличение объема ПБС до 6 мл повысило число таких наблюдений практически в 2 раза – до 28,6 %. Наилучшие показатели ИСИС отмечены в 3-й группе – имплантация 8 мл биополимера позволила достигнуть ИСИС, равного 2 баллам, у 57 % больных.

При контрольных МРТ, выполненных по окончании лечения (14 сут после имплантации) и через 3 мес, было продемонстрировано фактически полное соответствие формы и объема сформированного пространства относительно аналогичных показателей на топометрической МРТ (1-е сутки после имплантации).

Заявленные производителем сроки нахождения ПБС в тканях лежат в интервале 7–12 мес (в среднем 8–9 мес), максимально – до 18 мес. В данном исследовании оценка степени биodeградации осуществлена у первых 10 пациентов через 12 мес после введения спейсера. Минимальная резорбция относительно достигнутого в первые сутки после имплантации ФОИ составила 38,7 %, максимальная – 91,3 %. Контрольные МРТ, выполненные у ряда пациентов в различные сроки (3, 6, 8, 10 мес), указывают на особый характер кривой, характеризующей процессы резорбции исследуемой СГК. Он заключается в высокой стабильности сохранения объема и формы имплантата на протяжении длительного (7–8 мес) вре-

мени с последующей ускоренной (2–3 мес) биodeградацией. В основе этой особенности фармакокинетики используемого полимера лежит повышенная степень ретикулярной сшивки отдельных молекул гиалуроновой кислоты. Полученные предварительные данные дают основание прогнозировать длительность и динамику полной резорбции полимера у оставшейся части больных.

Влияние имплантации ПБС на величину радиационной нагрузки на область прямой кишки. В часть исследования, посвященной оценке влияния промежностной имплантации ПБС на дозиметрические расчеты лечебных планов, были включены 20 из 48 пациентов: у 9 (45 %) наблюдаемых было введено 6 мл СГК (2-я группа), у оставшихся 11 (55 %) – 8 мл (3-я группа). Всего было рассчитано и проанализировано 40 дозиметрических планов (по 2 плана на каждого из включенных больных). Сравнительный анализ проводился в общей группе наблюдаемых независимо от объема имплантируемого полимера.

Клинический объем облучения (предстательная железа и проксимальная треть семенных пузырьков) равнялся $41,5 \pm 18,1$ (13,5–82,4) см³. РТВ до и после имплантации фактически не отличались, составляя $63,6 \pm 24,2$ (25,5–116,3) и $63,6 \pm 24,4$ (25,2–116,3) см³ соответственно ($p = 0,96$). Деформация контуров предстательной железы спейсером, преимущественно в области ее задней поверхности, с формированием анизотропического отступа объясняет наличие минимальных расхождений по РТВ.

В табл. 3 приведены значения основных дозиметрических переменных, характеризующих качество покрытия мишени предписанной дозой.

У всех пациентов удалось достигнуть требуемых минимальных значений. Отсутствие значимых различий по всем приведенным в табл. 3 переменным

Таблица 3. Качество покрытия мишени (планируемый объем облучения (PTV)) предписанной дозой
Table 3. Quality of target coverage (planning target volume (PTV)) with the prescribed dose

Дозиметрическая переменная Dosimetry variable	Сравниваемые группы Compared groups		p
	до имплантации prior to implantation	после имплантации after implantation	
$D_{min}, \%$	$96,6 \pm 0,9$ (95,0–98,4)	$96,8 \pm 0,9$ (95,2–98,5)	0,5
$D_{95\%}, \%$	$100,1 \pm 0,05$ (100,0–100,2)	$100,1 \pm 0,03$ (100,0–100,1)	0,27
$V_{100\%}, \%$	$96,7 \pm 1,07$ (95,1–99,0)	$96,4 \pm 0,8$ (95,1–97,9)	0,26
$D_{0,03cc}, \%$	$102,5 \pm 0,5$ (101,8–103,5)	$102,7 \pm 0,5$ (101,9–103,9)	0,19

Примечание. D_{min} – минимальная доза в PTV; $D_{95\%}$ – доза, подводящая к 95 % PTV; $V_{100\%}$ – объем, получающий минимум 100 % дозы; $D_{0,03cc}$ – доза, подводящая к 0,03 см³.
Note. D_{min} – minimal dose in PTV; $D_{95\%}$ – dose covering 95 % of PTV; $V_{100\%}$ – volume receiving minimum 100 % of the dose; $D_{0,03cc}$ – dose covering 0.03 cm³.

указывает на схожесть алгоритмов оптимизации сравниваемых дозиметрических планов, что существенно повышает достоверность демонстрируемых различий по величине радиационной нагрузки на область критических органов (табл. 4).

Снижение средней величины радиационной нагрузки (D_{mean}) на область прямой кишки после имплантации ПБС равнялось $9,3 \pm 2,2$ (3,9–13,5) %, что соответствует 27 % редукции дозы ($26,9 \pm 5,8$ (17,7–36,3) %). Радиотерапевтический выигрыш по остальным оце-

ниваемым показателям в абсолютном и относительном исчислении составил: $D_{0,1cc}$ – $7,8 \pm 2,9$ (2,5–12,7) Гр и $21,5 \pm 7,9$ (6,8–34,8) %, D_{2cc} – $10,3 \pm 2,1$ (7,4–15,4) Гр и $31,5 \pm 6,1$ (22,0–44,9) %, D_{5cc} – $8,3 \pm 2,2$ (5,2–14,5) Гр и $30,1 \pm 6,8$ (18,8–47,8) %, $V_{50\%}$ – $18,8 \pm 3,4$ (11,8–26,6) % и $58,4 \pm 10,2$ (35,8–79,6) %, $V_{75\%}$ – $9,1 \pm 0,9$ (6,8–10,9) % и $92,8 \pm 8,7$ (65,2–100,0) % соответственно. Дозиметрические преимущества промежуточной имплантации ПБС наглядно демонстрируются примером, представленным на рис. 3.

Таблица 4. Радиационная нагрузка на прямую кишку
Table 4. Radiation dose on the rectum

Дозиметрическая переменная Dosimetry variable	Сравниваемые группы Compared groups		p
	до имплантации prior to implantation	после имплантации after implantation	
$D_{mean}, \%$	$34,3 \pm 4,1$ (22,6–40,7)	$25,0 \pm 3,5$ (18,6–30,4)	0,0001
$D_{0,1cc}, \text{Гр}$ $D_{0,1cc}, \text{Gy}$	$36,5 \pm 0,2$ (36,2–36,9)	$28,6 \pm 2,9$ (23,8–34,2)	0,0001
$D_{2cc}, \text{Гр}$ D_{2cc}, Gy	$32,7 \pm 1,3$ (29,9–34,5)	$22,4 \pm 2,2$ (18,3–26,8)	0,0001
$D_{5cc}, \text{Гр}$ D_{5cc}, Gy	$27,5 \pm 1,8$ (25,1–32,2)	$19,2 \pm 1,9$ (15,6–22,5)	0,0001
$V_{50\%}, \%$	$32,2 \pm 2,6$ (22,7–33,6)	$13,5 \pm 3,7$ (6,8–21,2)	0,0001
$V_{75\%}, \%$	$9,9 \pm 0,7$ (8,2–11,0)	$0,7 \pm 0,9$ (0,0–3,6)	0,0001

Примечание. D_{mean} – средняя доза на выделенный объем прямой кишки; $D_{0,1cc}$ – доза, подводящая к 0,1 см³ прямой кишки; D_{2cc} – доза, подводящая к 2 см³ прямой кишки; D_{5cc} – доза, подводящая к 5 см³ прямой кишки; $V_{50\%}$ – объем, получающий минимум 50 % предписанной дозы; $V_{75\%}$ – объем, получающий минимум 75 % предписанной дозы.
Note. D_{mean} – mean dose on the allotted volume of the rectum; $D_{0,1cc}$ – dose covering 0.1 cm³ of the rectum; D_{2cc} – dose covering 2 cm³ of the rectum; D_{5cc} – dose covering 5 cm³ of the rectum; $V_{50\%}$ – volume receiving minimum 50 % of the prescribed dose; $V_{75\%}$ – volume receiving minimum 75 % of the prescribed dose.

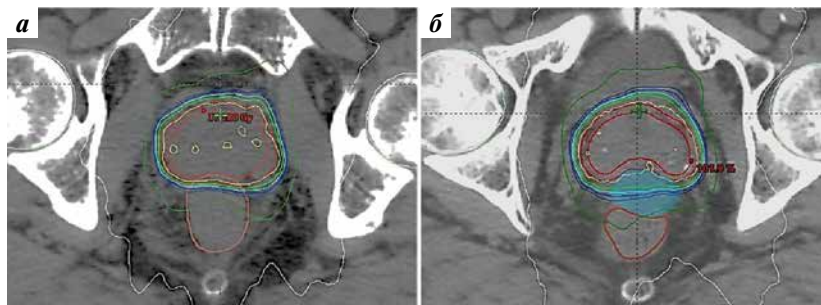


Рис. 3. Влияние имплантации спейсера на величину радиационной нагрузки на область прямой кишки (пациент Д.): а — стандартное изодозное распределение без использования спейсера (70 % от предписанной дозы (темно-синяя линия) включает контур прямой кишки); б — изодозное распределение после имплантации спейсера (70 % от предписанной дозы (темно-синяя линия) не доходит до передней стенки прямой кишки). Голубым цветом отмечен объем парапростатического биодеградируемого спейсера

Fig. 3. Effect of spacer implantation on the radiation dose value in the rectal area (patient D.): а — standard isodose distribution without the use of a spacer (70 % of the prescribed dose (dark blue line) includes rectal contour); б — isodose distribution after spacer implantation (70 % of the prescribed dose (dark blue line) do not reach the anterior wall of the rectum). The volume of prostate-rectum biodegradable spacer is shown in blue

У всех включенных в эту часть исследования пациентов при расчетах обоих планов удалось достигнуть требуемых минимальных ограничений подводимой дозы на области других критических органов (мочевой пузырь, головки бедренных костей).

Обсуждение

Применение ПБС для снижения рисков развития различных видов постлучевой токсичности становится стандартом современной лучевой терапии РПЖ. Положительное влияние промежностной имплантации спейсеров, основанное на создании временного пространства между облучаемой мишенью и здоровыми тканями, имеет исключительно механистический характер и не зависит от химического состава биополимера.

Одной из проблем эстетической медицины (косметология, маммология) является развитие воспалительных изменений тканей вокруг имплантата, приводящих к формированию фиброзной псевдокапсулы [12]. Это состояние относительно часто регистрировалось при использовании первых коммерческих образцов косметологической гиалуроновой кислоты животного происхождения. Опыт применения других биополимеров, в первую очередь полиакриламидного геля, выявил неприемлемо высокий уровень подобных осложнений, включая случаи гранулематозного воспаления в зоне имплантации и прилежащих органах, что привело к запрету его использования в зарубежной клинической практике с 2006 г. [13]. Современные технологии синтеза СГК без использования животных органических производных позволяют получать образцы с высокими показателями биоинертности и биосовместимости. В нашем исследовании продемонстрировано практически полное отсутствие каких-либо как местных, так и общих реакций на вводимую субстанцию при длительных (12 мес) сроках наблюдения.

Процедура имплантации различных типов ПБС хорошо отработана и сопровождается небольшим числом осложнений. Наиболее частые нежелательные явления — боль и чувство дискомфорта в области промежности (прямой кишки) различной степени выраженности, определяемые в 10–40 % случаев [14]. Применение отечественной СГК привело к подобным жалобам лишь у 1 (2,1 %) пациента. В основе столь низкого уровня неблагоприятной местной непереносимости введенного спейсера может лежать 1 из 3 вероятных причин:

- тщательно сбалансированный рН применяемой СГК, имеющий очень близкий к физиологическому статус, предотвращает раздражение нервных окончаний, контактирующих с СГК, из-за отсутствия локального ацидоза;
- высокий показатель постимплантационной гидратации биополимера обуславливает формирование более «анатомичного» пространства;
- использование тупоконечной иглы минимизирует риски травматизации нервных образований в зоне введения.

Выраженная постимплантационная гидратация дополнительно может объяснять превосходную переносимость введенного спейсера: вхождение в объем имплантированной СГК эндогенной воды с растворенными в ней биомолекулами и микроэлементами в концентрации, характерной для данного организма, делает ее структуру весьма близкой по химическому составу к прилежащим тканям, фактически имитируя их.

Непреднамеренная инфильтрация стенки прямой кишки биополимером является 2-м по частоте осложнением промежностной имплантации ПБС. Согласно данным уже упомянутого обзора М. Harvey и соавт. это состояние встречается достаточно редко — около 1 % [14]. В рандомизированном исследовании В.В. Fischer-Valuck и соавт. введение спейсера в прямокишечную

стенку диагностировано у 6 % пациентов [15]. Наш ранее опубликованный опыт применения в качестве ПБС коллагена неживотного происхождения показал схожий (5,7 %) процент возникновения этого осложнения [8]. В 2023 г. P. Shamsesfandabadi и соавт. опубликовали результаты анализа имплантации ПБС у 270 пациентов [16]. Этот анализ выявил очень высокую частоту прямокишечной инфильтрации, различающуюся в зависимости от метода визуального контроля: 58,3 % при компьютерной томографии и 61,1 % при МРТ. Важно отметить, что во всех упомянутых исследованиях использовалась стандартная методика имплантации с помощью острокопечной иглы.

Далеко не каждый случай инфильтрации стенки кишки при имплантации ПБС клинически значим. В большинстве случаев происходит естественная бессимптомная биодеградация введенного в стенку прямой кишки спейсера без какого-либо влияния на результаты лечения пациента. При этом инфильтрация может привести к осложнениям в виде изъязвления и формирования прямокишечных свищей. M.F. McLaughlin и соавт. описали ректоуретральную фистулу как осложнение, ассоциированное с использованием ПБС, из собственной практики и обобщили данные обо всех эпизодах тяжелых прямокишечных осложнений, опубликованных до 2021 г. [17]. Исследователи рассматривают в качестве вероятной причины этих осложнений локальное ишемическое повреждение, вызванное смещением сосудистых структур стенки прямой кишки в область высокой дозы. В нашей работе не отмечено ни одного случая непреднамеренной прямокишечной инфильтрации, что обусловлено переходом на новую технику имплантации филлерной иглой [9]. Высокая ультразвуковая прозрачность отечественной СГК облегчает процесс навигации иглы в тканях, что также снижает риски их травматизации. Кроме того, канюльная техника введения ПБС фактически полностью исключает хоть и чрезвычайно редкие, но потенциально жизнеугрожающие случаи эмболизации биополимером артериальных или венозных сосудов, описанные при осуществлении имплантации стандартной острокопечной иглой [18–20].

Основным критерием оценки сформированного пространства при промежностной имплантации ПБС до недавнего времени являлось максимальное расстояние, получаемое между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки, что соответствует используемому в нашем исследовании показателю МРФП. Общепринятым пороговым значением, свидетельствующим об эффективности выполненной процедуры, является достигнутое расстояние, равное или превышающее 1 см, что позволяет существенно уменьшить радиационную нагрузку на прилежащие нормальные ткани, учитывая величину градиента снижения дозы в современных линейных

ускорителях электронов [21]. Начальная имплантация в минимальном, заведомо субоптимальном объеме (4 мл) была обусловлена необходимостью накопления первичного опыта использования нового биополимера, включая оценку его безопасности и фармакокинетики. Было показано, что даже при введении 4 мл СГК удается достигнуть требуемого (≥ 1 см) показателя МРФП за счет оптимальных для радиопротективного спейсера реологических свойств исследуемой СГК, среди которых наиболее важны вязкость, упругость, а также когезивность (способность геля противостоять разобщению частиц/агломератов и их миграции).

МРФП прямо пропорционален другому важному параметру – ФОИ, который в большей мере характеризует особенности фармакокинетики СГК. Исследуемый ПБС демонстрирует выраженный положительный статус ФОИ, определяемый временем и степенью водопоглощения (набухания) и связанный с высокой (2,5 %) концентрацией применяемого полимера. Расчеты показали, что в течение первых суток после имплантации ПБС его объем увеличивается в среднем на 25 % ($24,4 \pm 1,5$ (20,7–27,3) %). Таким образом, при введении 8 мл биополимера мы получаем ФОИ, равный или превышавший 10 см³, что эквивалентно рекомендованному объему введения других ПБС, используемых в зарубежной практике. Эта особенность исследуемой СГК обеспечивает 3 важных преимущества отечественного спейсера относительно имеющихся аналогов:

- экономическая выгода;
- высокая степень стабильности размеров и формы сформированного пространства;
- постимплантационная корректировка *in vivo*.

Эффективность промежуточного введения ПБС с точки зрения снижения дозы на прямую кишку зависит не только от величины МРФП в одной из точек измерения, но и от симметричности сформированного объема. Оценка качества распределения спейсера между облучаемой мишенью и прямой кишкой может быть осуществлена посредством нескольких предложенных алгоритмов [10, 15, 22, 23]. Наиболее удобным представляется расчет ИСИС, описанный в 2023 г. С.Е. Grossman и соавт. и первично оцененный на проспективной группе больных ($n = 42$), получавших СТЛТ в СОД 45 Гр [10]. Большая часть исследуемой когорты имела ИСИС, равный 1 ($n = 17$ (41 %)) или 2 ($n = 18$ (43 %)). Выявлена значимая корреляция степени симметрии сформированного пространства с большинством дозиметрических переменных, характеризующих радиационную нагрузку на область прямой кишки. Кроме этого, анализ продемонстрировал взаимосвязь расчетного показателя с более высокой частотой поздней прямокишечной токсичности ($p = 0,01$) и степенью ее выраженности ($p = 0,01$): пациенты с ИСИС 0 и 1 по сравнению с пациентами с ИСИС

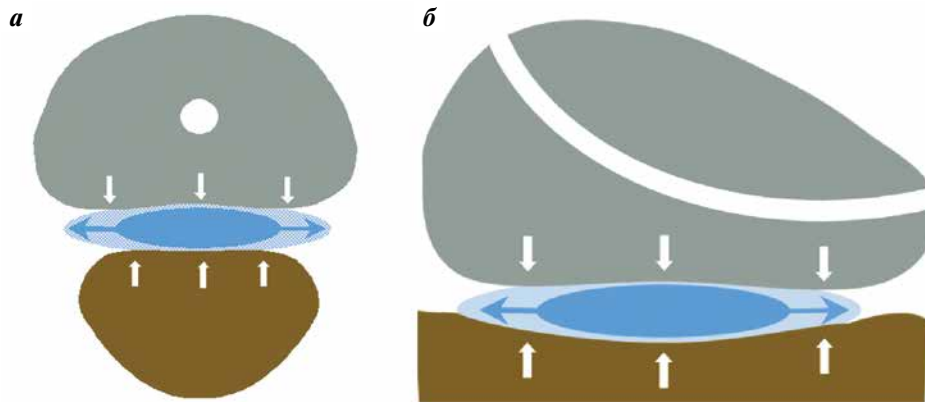


Рис. 4. Постимплантационная корректировка *in vivo* формируемого параректального пространства, наблюдаемая при использовании в качестве параректального биodeградируемого спейсера отечественной стабилизированной гиалуроновой кислоты: а — аксиальная плоскость; б — сагиттальная плоскость

Fig. 4. Post-implantation *in vivo* correction of the formed prostate-rectum space observed while using Russian stabilized hyaluronic acid as a prostate-rectum biodegradable spacer: а — axial plane; б — sagittal plane

2 имели в 4,67 раза (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,72–30,11) и 8,4 раза (95 % ДИ 1,83–38,57) больше шансов развития поздней ректальной токсичности соответственно. V. Giacometti и соавт. осуществили последующую валидизацию предложенного С.Е. Grossman и соавт. алгоритма, подтвердившую его эффективность в оценке результатов имплантации ПБС в клинической практике [24].

В нашем исследовании показатель симметрии увеличивался прямо пропорционально объему ПБС: число пациентов с ИСИС 2 возросло с 16,7 % в 1-й группе до 57,1 % в 3-й группе.

Важнейшую роль в достижении требуемых параметров формируемого после имплантации пространства, в первую очередь его симметричности, также играют характеристики используемого биополимера. Анализ результатов применения СГК отечественного производства позволил выявить ранее не описанный в мировой литературе феномен «постимплантационной корректировки *in vivo*»: 25 % увеличение объема вводимого спейсера, ограниченного плотноэластической поверхностью предстательной железы и положительным давлением в просвете прямой кишки, создаваемым мышечным тонусом ее стенки, а также скоплением газа и каловых масс, идет в направлениях наименьшего сопротивления, что позволяет достигнуть более равномерного конечного распределения ПБС и компенсировать недостатки первично субоптимальной имплантации (рис. 4).

Очевидно, что помимо объема вводимого полимера и его характеристик, повышение симметричности требуемых пространственных взаимоотношений между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки зависит от опыта и техники проведения процедур [25]. Наиболее критически сложным с точки зрения достижения достаточного симметричного рассто-

яния является уровень апекса предстательной железы. Разработка методик апикальной имплантации ПБС позволила улучшить результаты клинического применения спейсеров у больных РПЖ [26, 27]. Предложенный нами способ промежуточного введения СГК с помощью филлерной иглы в значительной степени способствует формированию симметричного пространства на всем протяжении предстательной железы за счет выхода биополимера в ткани через боковое отверстие и его направления в требуемую сторону (360°) [9].

Сроки резорбции (биodeградации) — одна из важнейших характеристик ПБС. Очевидно, что идеальный спейсер должен сохранять свой объем неизменным на протяжении всего курса лучевого лечения (максимально 3 мес при стандартном фракционировании дозы или сочетании дистанционной лучевой терапии и брахитерапии) и быстро элиминироваться из организма после его окончания. На официальном сайте производителя зарубежного спейсера Barrigel (www.barrigel.com) в инструкции по применению приводятся данные относительно сроков его резорбции (табл. 5).

Незначительное (6 % (6 из 98)) число пациентов были прослежены до полной резорбции Barrigel при сроке 18 мес после имплантации. При этом указано, что на настоящий момент отсутствует информация относительно каких-либо отсроченных осложнений, обусловленных неполной биodeградацией ПБС на основе СГК. Анализ приведенных в табл. 5 данных позволяет сделать вывод об умеренной стабильности Barrigel в качестве спейсера. Об этом говорит достаточно широкий диапазон изменений его объема через 3 мес после введения, обусловленный индивидуальной активностью фермента гиалуронидазы: от –11,4 до 66,8 % при среднем уровне резорбции 18,4 %. Это обуславливает не очень высокую воспроизводимость процессов

Таблица 5. Резорбция (биodeградация) паранпростатического спейсера Barrigel

Table 5. Resorption (biodegradation) of Barrigel prostate-rectum spacer

Срок контроля, мес Control period, months	Показатель Characteristic	Степень резорбции, % Resorption level, %
Непосредственно после имплантации Immediately after implantation	<i>n</i> = 98	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	0
	Максимальная резорбция Maximal resorption	0
	Средняя резорбция Mean resorption	0
	Стандартное отклонение — Standard deviation —	
3	<i>n</i> = 96	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	–11,4*
	Максимальная резорбция Maximal resorption	66,8
	Средняя резорбция Mean resorption	18,4
	Стандартное отклонение 15,4 Standard deviation 15.4	
12	<i>n</i> = 55	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	20,4
	Максимальная резорбция Maximal resorption	90,3
	Средняя резорбция Mean resorption	57,2
	Стандартное отклонение 16,8 Standard deviation 16.8	
18	<i>n</i> = 20	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	35,0
	Максимальная резорбция Maximal resorption	93,9
	Средняя резорбция Mean resorption	73,6
	Стандартное отклонение 15,5 Standard deviation 15.5	

*Отрицательное значение указывает на увеличение объема биополимера за счет его гидратации.

*Negative value corresponds to increased biopolymer size due to its hydration.

формирования ФОИ и может оказывать отрицательное влияние на безопасность лечения, особенно при пролонгированных курсах дистанционной лучевой терапии. Показатель минимальной резорбции, равный 11,4 %, определяет умеренную степень гидратации, что значительно уступает отечественному ПБС (около 25 %). При контрольных исследованиях через 12 мес выявлено уменьшение исходного объема имплантируемой СГК в среднем на 57,2 %. Схожие результаты получены в исследовании М. Svatos и соавт., включившем материалы длительного наблюдения за 136 пациентами: через 3, 12, 24 и 36 мес после имплантации средний показатель биodeградации СГК составил 19, 57, 79 и 86 % соответственно [28]. Эти данные позволяют сделать вывод о линейном характере кривой, описывающей процессы резорбции спейсера Barrigel. ПБС на основе полиэтиленгликоля (SpaceOAR, SpaceOAR Vue) обладают наиболее близкими к оптимальным показателями биodeградации, так как полная элиминация имплантированного гидрогеля из организма происходит в течение 6 мес практически в 100 % случаев [1].

Значимое снижение частоты и выраженности постлучевой прямокишечной токсичности у больных РПЖ продемонстрировано в целом ряде рандомизированных исследований, оценивающих роль использования ПБС при стандартном подведении дозы [1, 2, 29], умеренном [3] и экстремальном гипofракционировании [30, 31]. По данным метаанализа, включившего результаты 1 рандомизированного и 6 когортных (*n* = 1011) исследований, частота значимой ($\geq$ II степени) ранней прямокишечной токсичности в группах имплантации спейсера и без него фактически не различалась (4,1 % против 4,5 %; отношение рисков 0,82; 95 % ДИ 0,52–1,28; *p* = 0,38) [32]. Выраженность этого показателя при более длительном наблюдении была на 77 % ниже после использования ПБС (1,5 % против 5,7 %; отношение рисков 0,23; 95 % ДИ 0,06–0,99; *p* = 0,05). Ухудшение качества жизни по кишечному домену в ранний постлучевой период также не отличалось (среднее различие 0,2; 95 % ДИ –3,1...3,4; *p* = 0,92), однако удовлетворенность пациентов функцией нижних отделов желудочно-кишечного тракта в отдаленном периоде после имплантации биополимера была существенно выше (среднее значение 5,4; 95 % ДИ 2,8–8,0; *p* < 0,001). Таким образом, важная роль ПБС при лучевом лечении РПЖ является доказанной и в настоящее время не вызывает сомнений, что послужило основанием не оценивать клинические преимущества применения спейсеров в рамках данной работы.

При использовании модулированной по интенсивности дистанционной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 1,8–2 Гр) и подведении к предстательной железе СОД около 74–80 Гр наиболее часто анализируемым параметром, дающим возможность адекватно оценить

влияние ПБС на ректальную дозиметрию, является $V_{70\text{ Гр}}$ (объем прямой кишки, получающий дозу, равную 70 Гр) [14]. В одной из ранних работ, включившей 52 пациента из 4 радиотерапевтических центров, было показано, что имплантация гидрогелевого спейсера позволила снизить $V_{70\text{ Гр}}$ более чем на 25 % в 96 % случаев при фактическом среднем сокращении показателя с 13,0 до 5,1 Гр ($p < 0,001$) [33]. В рандомизированном исследовании III фазы, в котором в качестве первичной конечной точки рассматривалась редукция дозы на область прямой кишки по $V_{70\text{ Гр}}$ более чем на 25 %, требуемого порога в группе применения ПБС удалось достигнуть у 97 % пациентов [1]. L. E. Miller и соавт. по результатам метаанализа сообщили о средней величине уменьшения $V_{70\text{ Гр}}$ с 10,4 до 3,5 % после имплантации спейсера [32]. Снижение радиационной нагрузки на область прямой кишки при СТЛТ РПЖ продемонстрировано в рандомизированном исследовании M. Ogita и соавт. [30]. Значения переменных D_{mean} , $V_{50\%}$, $V_{75\%}$ при 5-фракционном подведении СОД 36,25 Гр до и после промежуточного введения гидрогеля (SpaceOAR) составили 16,4 и 15,1 Гр ($p < 0,01$), 34,6 и 27,3 Гр ($p < 0,01$), 17,5 и 6,8 Гр ($p < 0,01$) соответственно.

Представленные дозиметрические расчеты указывают на высокую эффективность имплантации отечественного ПБС на основе СГК в вопросах снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки. По всем оцениваемым переменным удалось достигнуть существенной (21,5–92,8 %) редукции дозы ($p < 0,0001$). В своей повседневной практике для оценки безопасности

гипофракционных режимов облучения РПЖ по профилю прямокишечной токсичности мы используем в качестве основного показателя $D_{2\text{cc}}$ с пороговым значением, равным 75 Гр (эквивалентная доза при $\alpha/\beta = 3$ Гр). Имплантация ПБС позволила снизить среднее значение этой переменной на 31,5 %, что фактически полностью исключает клинически значимые риски развития поздней лучевой токсичности. Необходимо отметить, что характер демонстрируемой в данном исследовании оптимизации величин радиационной нагрузки на область прямой кишки как минимум соответствует результатам зарубежных исследователей, а по ряду параметров превосходит их [1, 3, 30].

Заключение

Представленная работа описывает первый в России опыт применения СГК неживотного происхождения отечественного производства для улучшения результатов лучевого лечения РПЖ. Исследуемый биополимер обладает оптимальными физическими, химическими и биологическими характеристиками (прозрачность, степень гидратации, вязкость, упругость, когезивность, стабильность, биоинертность, биodeградируемость и др.), дающими основание рассматривать его в качестве «идеального» радиотерапевтического спейсера. Разработанная нами канюльная методика в совокупности с вышеописанными свойствами исследуемой СГК демонстрирует превосходные показатели безопасности и эффективности процедуры промежуточной имплантации ПБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mariados N., Sylvester J., Shah D. et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):971–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030
- 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
- Mariados N.F., Orto P.F. 3rd, Schiffman Z. et al. Hyaluronic acid spacer for hypofractionated prostate radiation therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(4):511–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7592
- Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(10):1067–96. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0050
- Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer *Interventional procedures guidance* [IPG752]. Published: 07 February 2023. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ipg752/chapter/3-Committee-considerations
- 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):7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008
- Seymour Z.A., Pinkawa M., Daignault-Newton S. et al. A pooled long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without a rectal hydrogel spacer: impact of hydrogel on decline in sexual quality of life. *Front Oncol* 2023;13:1239104. DOI: 10.3389/fonc.2023.1239104
- Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д. и др. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения. *Вопросы онкологии* 2022;68(6):797–804. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804
- Novikov S.N., Novikov R.V., Ilyin N.D. et al. The first experience of clinical application of an animal collagen-based spacer of domestic production to optimize the radiation treatment

- for prostate cancer: indications, technique and complications. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(6):797–804. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804
9. Новиков Р.В., Живулина Т.В., Сысоева В.В. и др. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. *Онкоурология* 2024;20(1):67–78. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78
 Novikov R.V., Zhivulina T.V., Syssoeva V.V. et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):67–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78
10. Grossman C.E., Folkert M.R., Lobaugh S. et al. Quality metric to assess adequacy of hydrogel rectal spacer placement for prostate radiation therapy and association of metric score with rectal toxicity outcomes. *Adv Radiat Oncol* 2023;8(4):101070. DOI: 10.1016/j.adro.2022.101070
11. Lukka H.R., Pugh S.L., Bruner D.W. et al. Patient reported outcomes in NRG oncology RTOG 0938, evaluating two ultrahypofractionated regimens for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(2):287–95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.008
12. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg* 2007;33 Suppl 2:S168–75. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33357.x
13. Xiong C., Chen Y., Xu Y. et al. A review of complications of polyacrylamide hydrogel injection. *C J Plast Rec Surg* 2023;5(2):86–95. DOI: 10.1016/j.cjprs.2022.11.003
14. Harvey M., Ong W.L., Chao M. et al. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2023;131(3):280–7. DOI: 10.1111/bju.15821
15. Fischer-Valuck B.W., Chundury A., Gay H. et al. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(3):195–202. DOI: 10.1016/j.prro.2016.10.004
16. Shamsesfandabadi P., Ponnappalli S., Spencer K. et al. CT vs. MRI: which is more accurate in grading rectal wall infiltration after hydrogel spacer placement for prostate cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;117(2):e436–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.1608
17. McLaughlin M.F., Folkert M.R., Timmerman R.D. et al. Hydrogel spacer rectal wall infiltration associated with severe rectal injury and related complications after dose intensified prostate cancer stereotactic ablative radiation therapy. *Adv Radiat Oncol* 2021;6(4):100713. DOI: 10.1016/j.adro.2021.100713
18. Kojima K., Takahashi Y., Sugiyama S. et al. A case of migration of a hydrogel spacer for radiotherapy into the pulmonary artery. *Acta Med Okayama* 2023;77(6):647–50. DOI: 10.18926/AMO/66157
19. Morisaka H., Marino K. Hydrogel spacer migration into periprostatic venous plexus. *AJR Am J Roentgenol* 2022;218(4):757. DOI: 10.2214/AJR.21.27049
20. Qiao Y., Patel S., Burney I. et al. A case report: retrograde arterial embolization of locally-injected SpaceOAR hydrogel material into the right common iliac artery bifurcation. *Radiol Case Rep* 2023;18(2):719–26. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.02.042
21. Müller A.C., Mischinger J., Klotz T., Gagel B. 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
22. Hwang M.E., Black P.J., Elliston C.D. et al. A novel model to correlate hydrogel spacer placement, perirectal space creation, and rectum dosimetry in prostate stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13(1):192. DOI: 10.1186/s13014-018-1135-6
23. Liu H., Borden L., Wiant D. et al. Proposed hydrogel-implant quality score and a matched-pair study for prostate radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(3):202–8. DOI: 10.1016/j.prro.2020.02.006
24. Giacometti V., McLaughlin O., Comiskey P. et al. Validation of a quality metric score to assess the placement of hydrogel rectal spacer in patients treated with prostate stereotactic radiation therapy. *Adv Radiat Oncol* 2024;9(3):101396. DOI: 10.1016/j.adro.2023.101396
25. Pinkawa M., Klotz J., Djukic V. et al. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer. *Urology* 2013;82(4):963–8. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.014
26. Narukawa T., Shiraishi T., Aibe N. et al. New modified technique of hydrogel spacer implantation for prostate cancer: a novel method for separation at the prostate apex level under real-time ultrasound guidance. *J Med Ultrason* (2001) 2022;49(4):751–2. DOI: 10.1007/s10396-022-01254-y
27. King M.T., Svatos M., Chell E.W. et al. Evaluating the quality-of-life effect of apical spacing with hyaluronic acid prior to hypofractionated prostate radiation therapy: a secondary analysis. *Pract Radiat Oncol* 2023;S1879-8500(23)00338-7. DOI: 10.1016/j.prro.2023.11.010
28. Svatos M., Chell E., Low D.A. et al. Symmetry, separation, and stability: Physical properties for effective dosimetric space with a stabilized hyaluronic acid spacer. *Med Phys* 2024;51(9):6231–45. DOI: 10.1002/mp.17292
29. Björelund U., Notstam K., Fransson P. et al. Hyaluronic acid spacer in prostate cancer radiotherapy: dosimetric effects, spacer stability and long-term toxicity and PRO in a phase II study. *Radiat Oncol* 2023;18(1):1. DOI: 10.1186/s13014-022-02197-x
30. Ogita M., Yamashita H., Nozawa Y. et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy with hydrogel spacer for prostate cancer: acute toxicity and propensity score-matched comparison. *Radiat Oncol* 2021;16(1):107. DOI: 10.1186/s13014-021-01834-1
31. Folkert M.R., Zelefsky M.J., Hannan R. et al. A multi-institutional phase 2 trial of high-dose SABR for prostate cancer using rectal spacer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(1):101–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.025
32. Miller L.E., Efsthathiou J.A., Bhattacharyya S.K. et al. Association of the placement of a perirectal hydrogel spacer with the clinical outcomes of men receiving radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e208221. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8221
33. Song D.Y., Herfarth K.K., Uhl M. et al. A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: analysis of dosimetric outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):81–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.019

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, сбор данных литературы, написание текста статьи;
В.К. Карандашов: получение и сбор материала, сбор данных литературы, написание текста статьи;
Т.В. Живулина: автор методики имплантации, редактирование текста статьи;
О.И. Пономарева: сбор и анализ результатов;
И.А. Буровик, В.В. Протошак, С.Н. Новиков: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи;
С.А. Тятков, А.В. Кулиш, Г.А. Лясович: получение и сбор материала.

Authors' contributions

R.V. Novikov: author of the idea, collection of literature data, article writing;
V.K. Karandashov: receiving and collecting material, collection of literature data, article writing;
T.V. Zhivulina: author of the implantation technique, article editing;
O.I. Ponomareva: collection and analysis of results;
I.A. Burovik, V.V. Protoshchak, S.N. Novikov: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
S.A. Tyatkov, A.V. Kulish, G.A. Lyasovich: receiving and collecting material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
В.К. Карандашов / V.K. Karandashov: <https://orcid.org/0009-0001-5155-9491>
О.И. Пономарева / O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>
И.А. Буровик / I.A. Burovik: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>
С.А. Тятков / S.A. Tyatkov: <https://orcid.org/0000-0002-1877-8852>
А.В. Кулиш / A.V. Kulish: <https://orcid.org/0000-0001-8274-4967>
В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>
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.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 16 от 21.09.2023.

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. Protocol No. 16 dated 21.09.2023.

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

Статья поступила: 08.10.2024. Принята к публикации: 25.03.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Article submitted: 08.10.2024. Accepted for publication: 25.03.2025. Published online: 30.04.2025.