



© В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский,  
 М.А. Поляков

## Влияние ректальных гелевых спейсеров на основе полиакриламида на распределение дозы и ректальную токсичность при высокодозной брахитерапии рака предстательной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vladimir A. Solodkiy, Andrey Y. Pavlov, Alexandr G. Dzidzaria, Alexey D. Tsibulskii, Matvei A. Polyakov

## Effect of Polyacrylamide-Based Rectal Gel Spacers on Dose Distribution and Rectal Toxicity during High-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer

FGBI Russian Scientific Center for Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** В последнее время современные представления в радиобиологии и лучевой терапии в лечении рака предстательной железы подразумевают переход к гиподифракционным режимам лечения. Брахитерапия высокой мощности дозы — один из эффективных методов лучевой терапии, позволяющий работать в режимах ультрагиподифракционирования, применяя зачастую 2–3 фракции за весь курс лечения. При этом создается проблема снижения лучевой нагрузки на критические органы малого таза. Доза, приходящаяся на переднюю стенку прямой кишки, при проведении брахитерапии высокой мощности дозы в процессе лечения рака предстательной железы может быть значительно снижена за счет использования гидрогелевых спейсеров на основе полиакриламида (ПААГ). Цель данного исследования является определение влияния введения синтетического биоразлагаемого геля ПААГ в область фасции Денонвиллье на распределение дозы в периферической части предстательной железы и передней стенке прямой кишки при проведении брахитерапии высокой мощности дозы по поводу рака предстательной железы.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 30 пациентов. У всех пациентов, вошедших в исследование, при первичной диагностике, по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) малого таза (м/таза), выявлено отсутствие жировой прослойки между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. С целью отведения передней стенки прямой кишки и снижения критических доз при брахитерапии всем пациентам проведена имплантация объемообразующего биоразлагаемого синтетического геля на основе ПААГ в объеме 5–10 мл. При введении геля в область фасции Денонвиллье основной задачей было создание пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки более чем на 5 мм. Клинически значимый результат в нашем исследовании принимался за снижение D10 прямой кишки менее 11 Гр и снижение критической дозы на кишку (V crit. rect.) менее 10 %. С целью оценки миграции гелевого спейсера и фиксации случаев развития инфекционно-воспалительных процессов в области введения геля, всем пациентам через 3 мес. после окончания брахитерапии проводилась МРТ м/таза.

**Результаты.** Клинически значимый результат достигнут у 96,6 % (29 из 30) больных. Vcrit. rectum (объем кишки, получивший критическую дозу) после введения геля было существенно ниже, чем до введения и состави-

**Introduction.** Recently, modern concepts in radiobiology and radiation therapy in the treatment of prostate cancer imply a transition to hypofractionated treatment regimens. High dose-rate (HDR) brachytherapy is one of the effective methods of radiation therapy that allows to work in ultrahypofractionation modes, often using 2-3 fractions over the entire course of treatment. This creates the problem of reducing radiation exposure to critical pelvic organs. The dose to the anterior wall of the rectum during HDR brachytherapy in the treatment of prostate cancer can be significantly reduced through the use of polyacrylamide hydrogel-based spacers (PAGE).

**Aim.** To determine the effect of injection of a synthetic biodegradable PAGE gel into the area of Denonvilliers' fascia on dose distribution in the peripheral part of the prostate gland and the anterior wall of the rectum during HDR brachytherapy for prostate cancer.

**Materials and Methods.** The study included 30 patients. In all patients included in the study, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the small pelvis revealed the absence of a fat layer between the prostate gland and the anterior wall of the rectum at initial diagnosis. In order to divert the anterior wall of the rectum and reduce critical doses during brachytherapy, all patients underwent implantation of a volume-forming biosoluble synthetic gel based on PAGE in a volume of 5 ml. When injecting the gel into the Denonvilliers fascia, the main objective was to create a space of more than 5 mm between the prostate and the anterior wall of the rectum. A clinically significant result was a reduction in the D10 of the rectum of less than 11 Gy and a reduction in the critical dose to the rectum (V crit. rect.) of less than 10 %. To assess the migration of the gel spacer and to identify cases of infection and inflammation in the area of the gel insertion, all patients underwent MRI of the small pelvis 3 months after the end of brachytherapy.

**Results.** A clinically significant result was achieved in 96.6 % (29 out of 30) of patients. Vcrit. rectum (intestinal volume that received a critical dose) after gel administration was significantly lower than before administration and amounted to

ло  $5,6 \pm 4,1$  % (0,1–14,5 %). Также был отмечен положительный результат по D10 прямой кишки (максимальная доза, приходящаяся на 10 % объема прямой кишки). До и после введения геля средняя D10 составляла 10,9 и 8,8 Гр соответственно. При контрольном МРТ через 3 мес. осложнений в зоне введения геля не выявлено.

**Выводы.** Гидрогелевые спейсеры на основе полиакриламида являются безопасными для введения. Введение геля является простым, быстрым и имеет низкую частоту осложнений. Отведение передней стенки прямой кишки от предстательной железы позволяет оптимизировать распределение дозы при проведении брахитерапии высокой мощности дозы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы; высокодозная брахитерапия; гелевый спейсер, полиакриламид

**Для цитирования:** Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Поляков М.А. Влияние ректальных гелевых спейсеров на основе полиакриламида на распределение дозы и ректальную токсичность при высокодозной брахитерапии рака предстательной железы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 299-307.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-299-307

✉ Контакты: Цыбульский Алексей Дмитриевич, vracheg@mail.ru

## Введение

Брахитерапия высокой мощности дозы (БТ-ВМД) зарекомендовала себя как высокоэффективный метод лечения рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с различными рисками прогрессирования. По сравнению с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), доза, доставляемая к предстательной железе, значительно превышает дозы, которые подводятся при стандартном облучении, а за счет высокого градиента снижения дозы достигается минимальная токсичность со стороны критических органов малого таза. Тем не менее, учитывая анатомическое расположение предстательной железы, которому свойственно частое прилегание периферической части простаты к передней стенке прямой кишки, в процессе дозиметрического планирования создаются сложности в дозном покрытии части предстательной железы, соответствующей 5–7 часам условного циферблата, что, в определенных клинических ситуациях, может значимо влиять на эффективность брахитерапии.

Большинство случаев (74 %) РПЖ при первичной диагностике выявляются в периферической зоне предстательной железы, которая расположена в непосредственной близости к передней стенке прямой кишки [1]. Основными методами лечения локализованного РПЖ являются радикальная простатэктомия, дистанционная радиотерапия и брахитерапия. При этом онкологические результаты лечения, такие как общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, сопоставимы и статистически не различаются [2]. Для достижения наилучшего результата при лучевых методах лечения к предстательной железе должны подводиться максимально возможные дозы, которые зачастую ли-

$5,6 \pm 4,1$  % (0,1–14,5 %). A positive result was also noted for rectal D10 (maximal dose per 10% of rectal volume). Before and after gel administration, the average D10 was 10.9 and 8.8 Gy, respectively.

**Conclusion.** Polyacrylamide-based hydrogel spacers are safe to insert. Administration of the gel is simple, quick and has a low complication rate. Retracting the anterior wall of the rectum away from the prostate allows optimisation of dose distribution during high dose rate brachytherapy.

**Keywords:** prostate cancer; high-dose-rate brachytherapy; gel spacer; polyacrylamide

**For Citation:** Vladimir A. Solodkiy, Andrey Y. Pavlov, Alexandr G. Dzidzaria, Alexey D. Tsibulskii, Matvei A. Polyakov. Effect of Polyacrylamide-Based Rectal Gel Spacers on Dose Distribution and Rectal Toxicity during High-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 299-307. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-299-307

митированы существующими ограничениями со стороны прямой кишки и шейки мочевого пузыря. Так, при дистанционной лучевой терапии в режиме традиционного фракционирования (1,8–2,0 Гр) Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендует дозу  $\geq 74$  Гр [3], а национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) рекомендует дозы в пределах 75,6–79,2 Гр. [4]. При брахитерапии доставляемые дозы к предстательной железе обычно значительно больше и эквивалентны 140–170 Гр при стандартном режиме фракционирования. Однако за счет высокого градиента снижения дозы лучевая нагрузка на переднюю стенку прямой кишки остается в допустимых значениях и зачастую клинически проявляется в виде ранней и отсроченной лучевой токсичности I и II степени. Тем не менее в ряде случаев, особенно при прилегании опухоли к передней стенке прямой кишки и отсутствии промежутка между ними, лучевые реакции как при ДЛТ, так и при брахитерапии могут достигать III и IV степени, что в свою очередь обуславливает клиническую значимость увеличения пространства между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой. Даже небольшое увеличение расстояния между простатой и прямой кишкой (5–7 мм) значительно снижает лучевую нагрузку, доставляемую на переднюю стенку прямой кишки, за счет быстрого падения дозы при проведении брахитерапии.

Эффективным способом ограничения лучевой нагрузки и токсичности для прямой кишки является увеличение расстояния между прямой кишкой и предстательной железой с помощью объемообразующих спейсеров [5, 6]. Существует множество различных типов спейсеров, включая гиалуроновую кислоту, биоразлагаемые баллоны, гидрогель на основе коллагена, полиэ-

тиленгликоля (ПЭГ) и полиакриламида [7]. Полиакриламидный гель (ПААГ) представляет собой гидрогель на основе акриламида, который может бытьшит в сеть, способную удерживать большое количество воды. Морфологические исследования, проведенные на животных, показали, что ПААГ обладает высокой биосовместимостью, которая объясняется их уникальной структурой, представляющей собой единую сетчатую макромолекулу, в ячейках которой находятся молекулы воды.

В настоящее время существует ряд компаний, производящих гель на основе полиакриламида. В Европе это компании «BIO-SAMID™» (Италия), «EVOLUTION™» (Франция), «AQUAMID™» (Дания), в России «Биоформ». Не смотря на общую схожесть молекулярной решетки всех гелей, они различаются по своим физико-химическим, и, следовательно, по морфологическим свойствам. Это связано с тем, что в зависимости от соотношения реагентов и условий синтеза полимера реальная молекулярная решетка (размер ячеек, расстояние между молекулярными узлами, структура) получается различной. В последнее время структуру ПААГ включены ионы серебра и гидроксиапатит, которые способствуют снижению степени выраженности воспалительной и пролиферативной реакции в зоне имплантации. Цель данного исследования — определение влияния введения синтетического биоразлагаемого геля на основе полиакриламида в область фасции Денонвилле на распределение дозы в периферической части предстательной железы и переднюю стенку прямой кишки при проведении брахитерапии высокой мощности дозы по поводу рака предстательной железы.

### Материалы и методы

На базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с сентября 2023 г. начато клиническое применение объемообразующего синтетического геля на основе полиакриламида в качестве спейсера (DAM™+), при проведении высокомоментной брахитерапии у больных РПЖ. Целью применения данного спейсера является оптимизация распределения дозы в предстательной железе и снижение гастроинтерстициальной (ГИ) лучевой токсичности при проведении брахитерапии. Работа проводится с разрешения локального этического комитета ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Данный полимер в основном применяется в урологии и проктологии в качестве объемообразующего геля с целью устранения пузырно-мочеточникового рефлюкса при недостаточности сфинктера, а также при недержании мочи, фекальной инконтиненции и стрессового недержания мочи. Благодаря отсутствию в ор-

ганизме человека специфических ферментов, способных разрушить макромолекулу спейсера на основе ПААГ, разрушение и последующее выведение биополимера из организма протекает крайне медленно, что позволяет сохранять созданный объем длительное время. В настоящее исследование вошло 30 пациентов с клинически локализованным РПЖ группы низкого и промежуточного риска. Критерием включения в группу исследования было прилежание предстательной железы к передней стенке прямой кишки и локализация доминантного очага опухоли в периферической зоне предстательной железы. Брахитерапия проводилась в монорегиме в виде 2-х фракций в разовой очаговой дозе (РОД) 15 Гр с двухнедельным перерывом между фракциями до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр. Такая доза эквивалентна примерно 141 Гр, подведенным обычным способом — 2 Гр ежедневно 5 раз в нед. Биологически эффективная доза составила 330 Гр (при  $\alpha/\beta = 1,5$ ). Процент предписанной дозы на орган — мишень (V100) составлял не менее 95 % (в среднем — 97,1 %). Процент объема органа — мишени, на который приходится 150 % предписанной дозы (V150) составлял менее 30 %. Критическая доза на уретру и прямую кишку составила 110 % и 70 % от предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовалась линейно-квадратичная модель. Перед проведением первой фракции всем пациентам вводился объемообразующий гелевый спейсер на основе полиакриламида ДЭМ + в объеме 5–10 мл. Введение спейсера осуществлялось в пространство между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Все вмешательства проводились под спинномозговой анестезией на аппарате MicroselectronHDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. С целью оценки миграции гелевого спейсера и фиксации случаев развития инфекционно-воспалительных процессов в области введения геля, всем пациентам через 3 мес. после окончания брахитерапии проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза (м/таза).

*Технология применения спейсера на основе ПААГ.* Несмотря на то, что пациенты, получившие лечение в объеме брахитерапии в основном имели низкую ГИ токсичность, тем не менее у ряда пациентов отмечалось значительное прилежание передней стенки прямой кишки к предстательной железе, а при расположении доминантного очага в периферической зоне простаты, такое прилежание ограничивало эскалацию дозы в зоне опухоли, что могло привести к снижению онкологического результата и развитию локального рецидива в отдаленном

периоде. С другой стороны, эскалация дозы в доминантном очаге сопровождалась бы увеличению критических доз на переднюю стенку прямой кишки, что увеличивало бы риски как ранних, так и поздних лучевых реакций. Начиная с сентября 2023 г. 30 пациентам с целью протекции передней стенки прямой кишки и снижения критических доз при внутритканевой радиотерапии проведена имплантация объемообразующего биорастворимого синтетического геля на основе полиакриламида.

У всех пациентов, вошедших в исследование, при первичной диагностике, по данным мПМРТ м/таза, выявлено отсутствие жировой прослойки между фасцией Денонвилле и передней стенкой прямой кишки. Такая анатомическая особенность приводила к увеличению критических доз на переднюю стенку прямой кишки при дозиметрическом планировании в среднем на  $43,5 \pm 7,2$  %. Так, у пациентов без прилегания ПЖ к передней стенке прямой кишки критическая доза облучения, приходящаяся на последнюю при HDR-БТ, составляла в среднем  $8,5 \pm 3,5$  % (0–16 %) от её объема. У пациентов, у которых отмечалось прилегание простаты к передней стенке прямой кишки, критическая доза составляла  $11,48 \pm 6,1$  % (8–26,3 %). При этом при попытках оптимизации дозового распределения внутритканевой радиотерапии снижение критических доз на переднюю стенку прямой кишки зачастую приводило к снижению V100 на предстательную железу за счет снижения дозы в периферической зоне 5–7 часах условного циферблата. На рис. 1 и 2 представлен дозиметрический план БТ-ВМД при отсутствии жировой прослойки между простатой и передней стенкой прямой кишки и при ее наличии.

Из представленных рисунков видно, что на рис. 1 предстательная железа располагается близко к передней стенке прямой кишки. При дозиметрическом планировании доза, приходящаяся на 10 % объема обведенной кишки (D10), составляет более 12 Гр ( $EQD_{2\alpha/\beta=3} = 60$  Гр), а критическая доза на кишку (70 % от заданной дозы в 15 Гр) составляет 32,8 %. При этом создается дефект в дозовом покрытии в области 6 часов условного циферблата. Напротив, на рис. 2, где достаточное расстояние между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой, критическая доза на кишку составляет всего 5,5 %, а D10 кишки = 10,5 Гр ( $EQD_{2\alpha/\beta=3} = 47$  Гр). Дефекта в покрытии 100 % изодозой в области 6 часов условного циферблата не отмечается.

При введении геля в область фасции Денонвилле основной задачей было создание пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки более чем на 5 мм. Клинически значимый результат в нашем

исследовании принимался за снижение D10 прямой кишки менее 11 Гр и снижение критической дозы на кишку (V crit. rect.) менее 10 %.

*Технология введения объемообразующего геля.* Синтетический гель, как и другие спейсеры на основе гелей животного не синтетического происхождения, вводится трансперинеально, иногда с использованием гидродиссекции для более удобного его размещения. Потенциальное пространство для имплантации геля располагается между фасцией Денонвилле и передней стенкой прямой кишки. Фасция Денонвилле состоит из единственной фибромышечной структуры, покрывающей заднюю часть предстательной железы. Эта важная анатомическая граница отделяет простату от передней стенки прямой кишки. Важно, чтобы гидрогель вводился между фасцией Денонвилле и передней стенки прямой кишки, чтобы минимизировать риск отслаивания раковых клеток от поля высокой дозы облучения (рис. 3). При введении геля необходимо контролировать травмирование передней стенки прямой кишки и следить за тем, чтобы гелевый спейсер не был введен в стенку прямой кишки или полость семенного пузырька.

Гидродиссекция используется для более четкого отслаивания фасции Денонвилле и передней стенки прямой кишки. При этом используется стерильный физиологический раствор в объеме 15–20 мл. В образующееся пространство игла продвигается до области основания семенных пузырьков. Далее к введенной игле подсоединяется шприц с объемообразующим гелем (5–10 мл), который постепенно, непрерывно вводится в области, начиная с основания семенных пузырьков и до середины или задних отделов ПЖ. Расстояние от стенки прямой кишки до задней части предстательной железы измеряли до и после процедуры инъекции (рис. 4, 5).

Планирование внутритканевой радиотерапии выполнялось до и после инъекции геля, и рассчитывались объем кишки, на который приходилась критическая доза (Vcrit. rectum) и доза, приходящаяся на 10 % объема обведенной кишки (D10).

Клинически значимый результат был достигнут у 96,6 % (29 из 30) больных. Vcrit. rectum (объем кишки, получивший критическую дозу) после введения геля было существенно ниже, чем до введения и составило  $5,6 \pm 4,1$  % (0,1–14,5 %). Также был отмечен положительный результат по D10 прямой кишки (доза, приходящаяся на 10 % объема прямой кишки). До и после введения геля средняя D10 составляла 10,9 и 8,8 Гр соответственно. У 1 пациента отсутствие клинического результата было обусловлено большим объемом ПЖ (48 см<sup>3</sup>). При введении геля отмечена миграция последнего в

области латеральных боковых отделов простаты. Подобная миграция геля может возникать за счет создания повышенного давления датчиком ТРУЗИ, образующегося между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки в процессе позиционирования предстательной железы больших объемов относительно брахитерапевтической решетки.

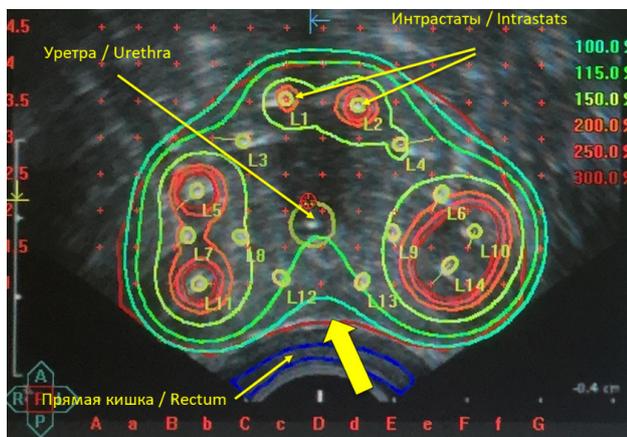


Рис. 1. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Изодозное распределение в процессе высокомоментной брахитерапии. У пациента отмечается прилегание предстательной железы к передней стенке прямой кишки. Большой стрелкой указан дефект дозового покрытия. Параметры распределения дозы: V100 = 97,5 %; V150 = 28,5 %; D90 п.ж. = 16 Gr; V крит. уретра = 14,1 %; D10 уретра = 17,5 Gr; V крит. пр. кишка = 32,8 %; D10 пр. кишка = 12,5 Gr

Fig. 1. Oncentra prostate nucletron planning system. Isodose distribution during HDR brachytherapy. The patient has an adhesion of the prostate gland to the anterior wall of the rectum. The large arrow indicates a dose coverage defect. Dose distribution parameters: V100 = 97.5 %; V150 = 28.5 %; D90 p.z. = 16 Gy; V crit. urethra = 14.1 %; D10 urethra = 17.5 Gy; V crit. rect. = 32.8 %; D10 rect. = 12.5 Gy

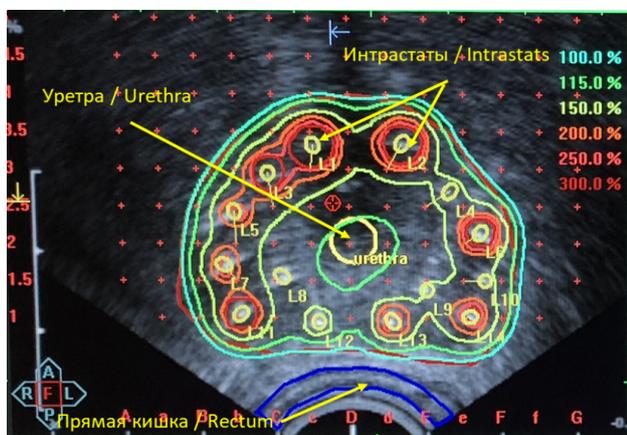
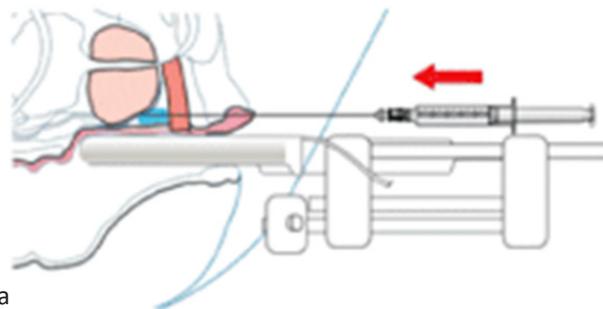
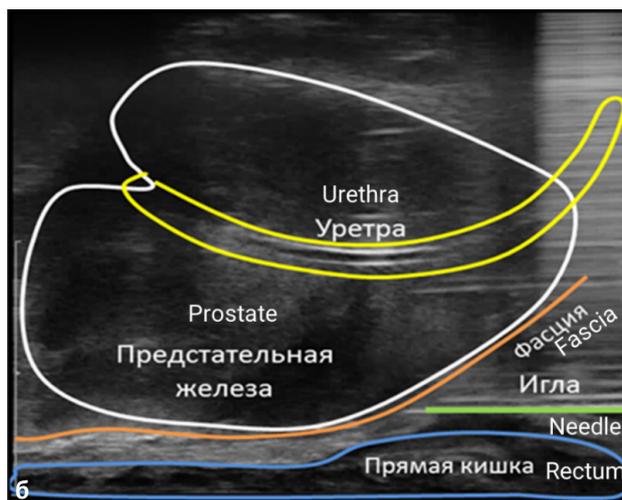


Рис. 2. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Отсутствие прилегания предстательной железы к передней стенке прямой кишки. Отсутствие прилегания простаты к передней стенке прямой кишки. Параметры распределения дозы: V100 = 97,9 %; V150 = 16,3 %; D90 п.ж. = 14,1 Gr; V крит. уретра = 0,85 %; D10 уретра = 13,4 Gr; V крит. пр. кишка = 5,5 %; D10 пр. кишка = 10,5 Gr

Fig. 2. Oncentra prostate nucletron planning system. Isodose distribution during high-dose-rate brachytherapy. No adhesion of the prostate to the anterior wall of the rectum. Dose distribution parameters: V100 = 97.9 %; V150 = 16.3 %; D90 p.z. = 14.1 Gy; V crit. Urethra = 0.85 %; D10 urethra = 13.4 Gy; V crit. rect. = 5.5 %; D10 rect. = 10.5 Gy



а



б

Рис. 3. а — схема введения объемобразующего геля. Игла подведена в область апекса предстательной железы. б — УЗИ-картина сагиттального среза предстательной железы. Игла подведена в зону между фасцией Денонвилье и передней стенкой прямой кишки

Fig. 3. a — scheme of volume-forming gel introduction. The needle is placed in the area of the apex of the prostate gland. б — ultrasound image of a sagittal section of the prostate gland. The needle is placed in the area between Denonvilliers' fascia and the anterior wall of the rectum

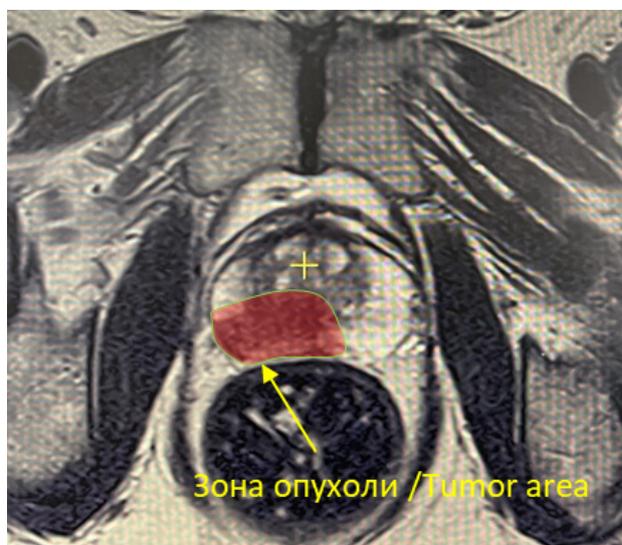


Рис. 4. МРТ малого таза. Предстательная железа прилегает к передней стенке прямой кишки. Доминантный очаг опухоли локализуется в правой доле с распространением на левую долю

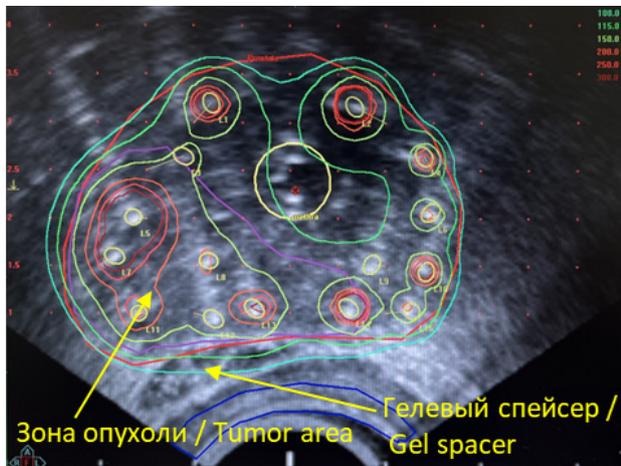


Рис. 5. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки введен гелевый спейсер на основе полиакриламида (ПААГ)  
Fig. 5. Oncentra prostate nucletron planning system. A polyacrylamide-based gel spacer (PAGE) was inserted between the prostate gland and the anterior wall of the rectum

У группы пациентов, которым была проведена имплантация геля в зону между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, ранние и поздние ГИ токсические реакции отсутствовали, либо были 1 степени. При этом распределение дозы по предстательной железе у всех пациентов было равномерным и дефектов покрытия 100 % изодозой в области 5–7 часов условного циферблата не зафиксировано. На рис. 6 представлено распределение дозы в предстательной железе при введенном гелевом спейсере на основе ПААГ.

При динамическом наблюдении за пациентами с целью определения смещения спейсера и фиксации возможных инфекционно-воспалительных изменений, всем пациентам через 3 мес. после проведения брахитерапии и введения спейсера на основе ПААГ проводили мпМРТ таза с контрастированием. У всех наблюдаемых пациентов

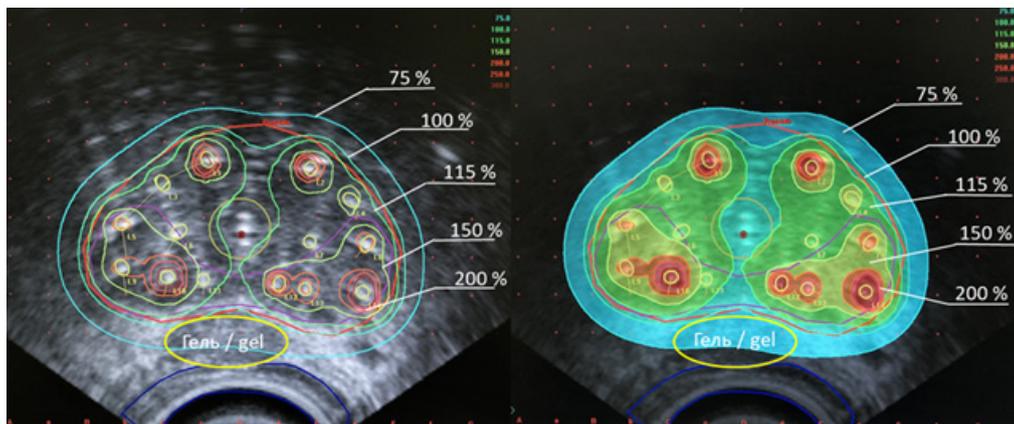


Рис. 6. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Распределение дозы при проведении брахитерапии высокой мощности дозы. Между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки введен гелевый спейсер на основе полиакриламида  
Fig. 6. Oncentra prostate nucletron planning system. Dose distribution during HDR brachytherapy. A polyacrylamide-based gel spacer is inserted between the prostate gland and the anterior wall of the rectum



Рис. 7. МРТ таза с контрастированием. У пациента с раком предстательной железы отмечается интимное прилежание предстательной железы и передней стенки прямой кишки  
Fig. 7. MRI of the pelvis with contrast. A patient with prostate cancer has intimate apposition of the prostate gland and the anterior wall of the rectum

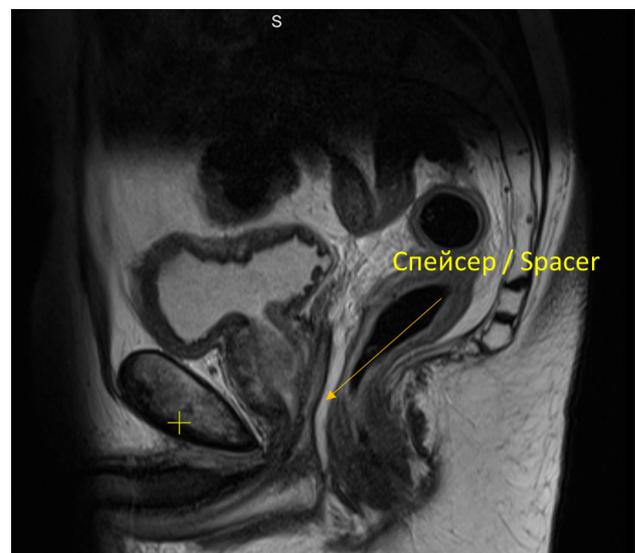


Рис. 8. МРТ таза с контрастированием. 3 месяца после введения спейсера на основе акриламида  
Fig. 8. MRI of the pelvis with contrast. 3 months after insertion of a polyacrylamide-based spacer

развитие инфекционно-воспалительных процессов в зоне введения геля не отмечено. При этом в большинстве случаев спейсер имел достаточно анатомичную структуру распределения, образуя равномерное пространство в зоне его введения (рис. 7, 8).

Надо отметить, что у 10 пациентов (33,3 %), по данным контрольного МРТ, через 3 мес. отмечено смещение спейсера ближе к семенным пузырькам. Данное смещение не отразилось на проведении брахитерапии и клинически себя не проявляло.

### Обсуждение

Брахитерапия в лечении рака предстательной железы в режиме монотерапии или в качестве буста в комбинации с ДЛТ, зарекомендовала себя как высокоэффективная технология, позволяющая достичь высокий уровень локального контроля опухоли. В нескольких исследованиях, включая рандомизированные контролируемые исследования, сообщалось о более высоком локальном контроле опухоли и биохимическом контроле при проведении брахитерапии, по сравнению с ДЛТ. Более высокие показатели ректальной токсичности при комбинированном лечении являются обоснованием для использования гидрогелевого спейсера в этой группе пациентов.

Существует множество способов увеличения пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, целью которых является снижение лучевой токсичности и увеличения качества жизни пациентов, перенесших лучевые методы лечения по поводу РПЖ. Prada и соавт. впервые применили временный гелевый спейсер на основе гиалуроновой кислоты [8]. Их первоначальное исследование показало, что использование данного спейсера значительно снижало медиану дозы, приходящейся на переднюю стенку прямой кишки при проведении брахитерапии или ДЛТ. Однако дальнейшие исследования показали, что под действием ионизирующего излучения происходит снижение вязкости гиалуроновой кислоты, что в свою очередь приводит к снижению стабильности введенного спейсера [9]. При дальнейшем изучении объемобразующих гелей были апробированы гидрогелевые спейсеры на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), которые, благодаря их биосовместимости и равномерному распределению, нашли свое широкое применение в клинической практике [10, 11]. Кроме того, были сообщения и о хорошей его переносимости [12]. Chao и соавт. в своем ретроспективном исследовании сравнивали отсроченную ГИ токсичность в группе

без применения и с применением спейсеров и отметили незначительное снижение поздних проявлений токсичности для прямой кишки в группе спейсеров [13]. Были проведены проспективные рандомизированные исследования, в которых анализировали отсроченную токсичность для ЖКТ и эректильную функцию при использовании гидрогелевых спейсеров на основе ПЭГ. Рандомизированное контролируемое исследование III фазы по изучению продукта SpaseOAR в качестве ректального спейсера, по сравнению с отсутствием спейсера при ДЛТ, продемонстрировало улучшение качества жизни, снижение токсичности для прямой кишки и улучшение сексуальной функции; медиана наблюдения составила 3 года [14, 15].

В нашем исследовании введение спейсера на основе ПААГ показало безопасность его применения и позволило не только снизить дозу на переднюю стенку прямой кишки, но и провести оптимизацию распределения дозы с захватом в поле 100 % изодозы зоны простаты, находящейся в наиболее уязвимом месте между простатическим отделом уретры и передней стенкой прямой кишки, являющимися критическими органами при проведении лучевой терапии с рядом ограничений по дозовым нагрузкам. Конечно, такая оптимизация имеет значение при локализации доминантного очага именно в этой вышеуказанной области, но с учетом того, что РПЖ зачастую имеет расположение именно в периферических областях и имеет полифокальную природу распространения с гетерогенной природой клеток, а значит и с разной радиобиологией, адекватное распределение дозы по всей железе имеет большое клиническое значение. Конечно же предстоит еще выяснить, приведет ли применение биодеградирующих спейсеров к более высокому уровню локального контроля опухоли при применении брахитерапии и снижению ректальной токсичности, но для ответа на этот вопрос требуются будущие проспективные исследования с крупными группами пациентов.

### Выводы

Гидрогелевые спейсеры на основе полиакриламида являются безопасными для введения. Введение геля является простым, быстрым и имеет низкую частоту осложнений. Отведение передней стенки прямой кишки от предстательной железы позволяет оптимизировать распределение дозы при проведении брахитерапии высокой мощности дозы. Хотя результаты применения спейсеров в оптимизации распределения дозы и снижении гастроинтестинальной токсичности являются

многообещающими, они нуждаются в подтверждении в проспективных рандомизированных исследованиях.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest*  
 The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing*  
 The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России. Протокол № 61/2014 от 27.01.2014. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia. Protocol № 61/2014 dated 27.01.2014. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Участие авторов

Солодкий В.А. — разработка дизайна исследования;  
 Павлов А.Ю. — разработка дизайна исследования, научное редактирование текста рукописи;  
 Цыбульский А.Д., Поляков М.А. — получение данных для анализа, анализ результатов, написание текста рукописи;  
 Дзидзария А.Г. — анализ полученных данных.  
 Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

Solodkiy V.A. — developed the research design;  
 Pavlov A.Yu. — developed the research design, performed scientific editing of the manuscript;  
 Tsibulskii A.D., Polyakov M.A. — collected data for analysis, analyzed the results, and wrote the text of the manuscript;  
 Dzidzaria A.G. — analyzed the results.  
 All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen M.E., Johnston D.A., Tang K., et al. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer*. 2000; 89(8): 1800-9.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001015\)89:8<1800::aid-cnrcr21>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001015)89:8<1800::aid-cnrcr21>3.0.co;2-d).
- Klein E.A., Ciezki J., Kupelian PA., Mahadevan A. Outcomes for intermediate risk prostate cancer: are there advantages for surgery, external radiation, or brachytherapy? *Urol Oncol*. 2009; 27(1): 67-71.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.04.001>.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. URL: <https://uroweb.org/guidelines>
- Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(12): 1288-1298.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jncn.2022.0063>.
- Lawrie T.A., Green J.T., Beresford M., et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1(1): CD012529.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012529.pub2>.
- Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., et al. 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: <https://doi.org/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 a spacer based on animal collagen of domestic production for optimization of radiation treatment of prostate cancer: indications, methods and complications. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(6): 797-804.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804>. (In Rus)].
- Mok G., Benz E., Vallee 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: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.044>.
- Prada P.J., Fernández J. Martínez A.A., et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69: 95-102.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.02.034>.
- Daar E., King L., Nisbet A., et al. Viscosity changes in hyaluronic acid: Irradiation and rheological studies. *Appl Radiat Isot*. 2010; 68: 746-750.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.10.022>.
- Mahal B.A., O'Leary M.P., Nguyen P.L. Hydrogel spacing for radiotherapy of prostate cancer: a review of the literature. *Urol Pract*. 2014; 1: 79-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urpr.2014.03.004>.
- Ramel C.F., Wismeijer D.A., Hämmerle C.H.F., et al. A randomized, controlled clinical evaluation of a synthetic gel membrane for guided bone regeneration around dental implants: clinical and radiologic 1- and 3-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012; 27: 435-441.
- 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: E647-E652.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11373.x>.
- Chao M., Bolton D., Lim Joon D., et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: Biochemical control and the impact of transurethral resection of the prostate and hydrogel spacer insertion on toxicity outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019; 63(3): 415-421.-DOI: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12882>.
- Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J., et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy:

final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97(5): 976-985.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.024>.

phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8(1): e7-e15.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.07.008>.

15. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J., et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a

Поступила в редакцию / Received / 26.10.2023  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2023  
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Владимир Алексеевич Солодкий / Vladimir A. Solodkiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>, SPIN-код: 9556-6556.

Андрей Юрьевич Павлов / Andrey Y. Pavlov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>, SPIN-код: 9556-6556.

Александр Гудисович Дзидзария / Alexandr G. Dzidzaria / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>, SPIN-код: 6383-0771.

Алексей Дмитриевич Цыбульский / Alexey D. Tsibulskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>, SPIN-код: 1559-1728.

Матвей Алексеевич Поляков / Matvei A. Polyakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-7185-6010>

