

С.Н. Новиков<sup>1</sup>, Р.В. Новиков<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Ильин<sup>1</sup>, Ю.О. Мережко<sup>1</sup>, Е.Е. Самарцева<sup>1</sup>,  
А.И. Арсеньев<sup>1</sup>, В.В. Протоцак<sup>2</sup>, В.К. Карандашов<sup>2</sup>

## Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, Санкт-Петербург

Цель исследования — первичная апробация нового отечественного изделия медицинского назначения — гетерогенного имплантируемого геля (далее — гель) на основе «сшитого» коллагена животного происхождения в качестве биodeградируемого спейсера (БДС) при дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. С апреля 2019 г. по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится исследование по разработке и апробации первого отечественного БДС для оптимизации лучевого лечения ряда вариантов РПЖ. В исследование вошли 37 пациентов, у которых в качестве спейсеров тестировались различные биополимеры: карбоксиметилцеллюлоза — у 7, гиалуроновая кислота — у 10 и коллаген — у 25 человек. В рамках поставленной задачи композиции вводились трансперинеальным способом перед началом облучения.

Результаты. Оптимальные результаты были получены при использовании российского биополимерного изделия под торговым названием «Сферо®ГЕЛЬ» на основе коллагена животного происхождения в варианте исполнения «LONG» (15 из 25 пациентов), что послужило основанием к разработке нового медицинского изделия «Гидрогель объемобразующий барьерный биodeградируемый с регистрируемым товарным знаком — «СфероСПЕЙСЕР®». Введение этого варианта геля позволяло добиться создания стабильного расстояния между простатой и прямой кишкой равного или превышающего 1 см у большинства наблюдаемых. В среднем, величина этого показателя составила  $12,6 \pm 2,1$  (минимум — 9, максимум — 21 мм). Созданное пространство между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки сохраняло свою стабильность после достижения первичного финального объема (первые сутки после

имплантации) на протяжении по меньшей мере 14 сут, что достаточно для реализации протокола стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) РПЖ (предлучевая подготовка и 5-фракционное облучение с однодневными интервалами между сеансами). Не было зарегистрировано ни одного случая значимых нежелательных явлений и осложнений в момент имплантации и последующий период наблюдения.

Выводы. Применение гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель (СфероСПЕЙСЕР®) позволяет безопасно достигать требуемых пространственно-временных взаимоотношений между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, обеспечивая тем самым профилактику ранней и поздней прямокишечной постлучевой токсичности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, спейсер, токсичность, лучевой проктит

### Введение

Длительное время в радиотерапевтической практике использовались два способа повышения безопасности лучевой терапии, которые заключались в выборе оптимального режима фракционирования дозы, основанного на особенностях радиобиологии опухолевой и нормальных тканей, а также в применении радиомодификаторов. В последнее десятилетие отмечается стремительно растущий интерес к использованию другого способа оптимизации лучевого лечения — механическому увеличению расстояния между облучаемой предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Решение этой задачи достигается введением биodeградируемых субстанций (спейсеров), которые создают временный дополнительный объем между мишенью и прилежащими

нормальными тканями. Анатомия ПЖ создает чрезвычайно благоприятные условия для реализации такого подхода. В настоящее время в зарубежных онкологических центрах широко применяются два типа БДС: «SpaceOAR®» (на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ)) и «Barrigel®» (на основе гиалуроновой кислоты) [1]. Однако, они не зарегистрированы в России, имеют высокую стоимость и сложную технологию имплантации. Целью данной работы является изучение возможностей использования отечественного биодеградируемого геля на основе «сшитого» коллагена животного происхождения (*СфероСПЕЙСЕР®*) в качестве спейсера при лучевом лечении больных РПЖ.

### Материалы и методы

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России с 2019 г. проводятся исследования по апробации различных биополимеров отечественного производства в качестве радиотерапевтических спейсеров. Работа осуществляется с разрешения локального этического комитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Первичная оценка возможности использования отечественных биополимеров в качестве БДС связана с изделием «Мезогель®» (НПО Линтекс, Санкт-Петербург). Основа этого гидрогеля, разрешенного для введения в полости и клетчаточные пространства человека (регистрационное удостоверение от 27.04.2018 г. № ФСР 2010/08895) представлена карбоксиметилцеллюлозой. Основными показаниями для применения «Мезогель®» является предотвращение послеоперационного образования спаек в различных областях хирургии. Выбор этой субстанции обусловлен описанным ранее положительным опытом использования производных целлюлозы при лучевом лечении больных раком шейки матки [2]. В нашем исследовании данный биополимер был введен в парарепродуктивное пространство семи пациентам в объеме 10 мл.

Следующий этап работы включал применение другого отечественного изделия медицинского назначения — «Bellarti Lift®» (Гротекс, Санкт-Петербург) (рег. удостоверение РЗН 2020/12181 от 07.10.2020) на основе 1,8% раствора гиалуроновой кислоты. Данный биополимер широко используется в косметологической практике. По своим характеристикам он близок к зарегистрированному за рубежом спейсеру «Barrigel®», что и послужило причиной его выбора в качестве опытного образца.

Композиция гетерогенного имплантируемого геля «Сферо®ГЕЛЬ» (БИОМИР сервис, г. Краснознаменск, Московская область) (регистрационное удостоверение РУ № ФСР 2012/13033 от 15.07.2015 г.) была использована в качестве третьего вероятного БДС. «Сферо®ГЕЛЬ» — гетерогенная композиция, состоящая из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель, идентичный природному внеклеточному матриксу. До настоящего времени накоплен большой опыт клинического применения этого препарата в области травматологии, нейрохирургии, хирургии, урологии, офтальмологии, гинекологии и косметологии. В настоящее время производитель осуществляет производство данного изделия в виде трех вариантов: LIGHT, MEDIUM и LONG (таблица).

В рамках проводимого исследования оценивалась безопасность, биосовместимость и стабильность всех трех вариантов исполнения «Сферо®ГЕЛЬ» (LIGHT — 5, MEDIUM — 5 и LONG — 15 пациентов).

### Размер частиц сшитой фракции препарата «Сферо®ГЕЛЬ»

Вариант исполнения	Размер микро-частиц, мкм	Сроки резорбции
LIGHT	30–100	1–1,5 мес
MEDIUM	100–200	4–6 мес
LONG	200–360	6–12 мес

### Показания и противопоказания к применению БДС.

В 2016 г. междисциплинарным консенсусом специалистов из ведущих центров Германии были определены показания, противопоказания, а также ряд других важных аспектов использования БДС при лучевом лечении РПЖ [3]. Согласно этим рекомендациям, введение «спейсера» целесообразно при подведении суммарной очаговой дозы (СОД) равной или превышающей 76 Гр, так как при достижении этой пороговой дозы риски прямокишечной лучевой токсичности приобретают значимый характер. С учетом последних тенденций к эскалации дозы, под этот критерий попадает подавляющее большинство вариантов радиотерапии РПЖ (конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в режиме стандартного и умеренного гипофракционирования, СТЛТ, протонная лучевая терапия, высоко- и низкомоментная брахитерапия). Вместе с тем, перечисленные методики, имея существенные технологические особенности, отличаются друг от друга точностью подведения дозы и, следовательно, возможностью сохранения окружающих «мишень» нормальных тканей. Собственный опыт лечения больных РПЖ с помощью различных радиотерапевтических технологий, а также обзор литературы [1] позволяют определить следующие клинические сценарии, при которых использование БДС наиболее целесообразно: СТЛТ (в первую очередь, при подведении суммарной очаговой дозы 40 Гр за 5 фракций и выше); сочетанная лучевая терапия (особенно, при использовании СТЛТ в качестве метода подведения дополнительной дозы на область простаты (boost)); «спасительная» лучевая терапия (брахитерапия или СТЛТ) у ранее облученных пациентов.

Противопоказания к имплантации БДС при РПЖ носят абсолютный и относительный характер: абсолютные противопоказания (риски и осложнения превышают возможные преимущества): клинически значимые коагулопатии (прием антикоагулянтов); аллергические реакции на компоненты «спейсера» в анамнезе; невозможность укладки пациента в литотомическую позицию; активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции; активный инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны); наличие фистулы, кровотечения в зоне введения «спейсера»; местно-распространенный рак предстательной железы с признаками вовлечения прямой кишки; относительные противопоказания: хронический инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны, язвенный колит, болезнь Крона), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки; предшествующее воздействие на предстательную железу, повышающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки (фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), криотерапия и др.).

**Техника процедуры имплантации.** Процедура может быть осуществлена под местной, спинальной или общей анестезией. При различных вариантах ДЛТ методом выбора является послойная инфильтрация парарепродуктивных тканей анестетиком. Имплантация спейсера перед брахитерапией осуществляется под спинальной анестезией и, фактически, является первым этапом внутритканевой лучевой терапии.

Антибактериальная профилактика проводится посредством однократного внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия перед процедурой имплантации (за 30 мин). После предварительной очистительной клизмы пациент укладывается в литотомическую позицию. В прямую кишку вводится биплановый трансректальный УЗИ-датчик для брахи(крио)терапии, фиксированный на степере, обеспечивающем его перемещение в трех плоскостях. Далее производится обработка кожи промежности антисептическим раствором.

Для введения БДС используется игла-интродьюсер (биопсийная игла) диаметром 16–18 G и длиной 15–20 см. Критически важное значение имеет правильный выбор места вкола иглы. Ориентиром является точка, расположенная на 1–1,5 см кпереди от анального края строго по срединной линии. Эта позиция обеспечивает безопасную навигацию в тканях: хорошую визуализацию контуров уретры, скольжение иглы по поверхности мезоректальной фасции и попадание в промежуток между простатой (апоневрозом Денонвиллье) и прямой кишкой под необходимым углом независимо от объема железы и выраженности клетчатки. Контроль продвижения интродьюсера осуществляется в сагиттальной плоскости сканирования УЗ-датчика (рис. 1).



Рис. 1. Схема промежностного введения биодеградируемого полимера

Определение оптимальной техники введения спейсера на основе коллагена осуществлялось в сравнении с хорошо отработанной и детально описанной методикой применения зарубежного препарата «SpaceOAR®». Так, быстрая (около 10 с) полимеризация двух смешивающихся прекурсоров полиэтиленгликолевого гидрогеля (ПЭГ) (SpaceOAR®), обуславливает отсутствие эффекта его последующей миграции относительно предстательной железы. Поэтому введение «SpaceOAR®» рекомендуется на уровне средней части простаты.

Работа с коллагеном различной плотности показала, что формирование финального объема и формы спейсера продолжается в течение ближайших после имплантации суток. На этот процесс оказывает влияние несколько факторов: 1) абсорбция в окружающие ткани низкомолекулярной фракции коллагенового имплантата; 2) его растекание (миграция) вдоль предстательной железы за счет жидкой консистенции; 3) динамическое воздействие газов и каловых масс, заполняющих прямую кишку. Это обуславливает возможность смещения определенного объема препарата в краниальном направлении, приводящего, в некоторых случаях, к формированию субоптимального пространства между предстательной железой и прямой кишкой.

Предотвратить негативный эффект чрезмерного краниального смещения препарата возможно за счет введения коллагена в область верхушки (апекса) железы, сразу после прохождения иглой-интродьюсером мочеполовой диафрагмы, элементы которой хорошо видны при УЗИ-сканировании в сагиттальной плоскости. Эта структура является

барьером для миграции БДС в каудальном направлении и способствует его равномерному распределению вдоль простаты.

Стандартная методика применения «SpaceOAR®» подразумевает обязательный этап гидродиссекции. Предварительное создание пространства производится посредством медленного введения 10 мл физиологического раствора или 1% лидокаина в момент достижения иглой-интродьюсером необходимой точки (средняя часть простаты). Далее, в сформированное пространство вводится препарат в среднем объеме 10 мл. Вязкая природа коллагена обеспечивает эффективную сепарацию тканей и необходимый lift-эффект в отличие от ПЭГ, прекурсоры которого имеют жидкостную плотность. Поэтому, в случае коллагенового спейсера проведение этапа гидродиссекции не столь важно. В нашей практике мы осуществляем минимальную гидродиссекцию введением 1–2 мл 1% лидокаина, используемого для послойного обезболивания тканей. Введение небольшого количества жидкости не дает эффекта последующего «разбавления» коллагена, ведущего к его преждевременной абсорбции и позволяет четко ориентироваться в тканях, обеспечивая точное введение препарата в так называемый «жировой слой». Объем вводимого коллагена за одну процедуру составил 10–15 мл.

## Результаты

Процедура имплантации гидрогеля «Мезогель®» в объеме 10 мл у 7 пациентов не сопровождалась какими-либо осложнениями. Однако, проведение МРТ органов малого таза уже на следующий после имплантации день продемонстрировало практически полную миграцию карбоксиметилцеллюлозы по параректальной клетчатке без создания рекомендованного (около 1 см) пространства между простатой и прямой кишкой во всех 7 наблюдениях, что позволило сделать вывод о нецелесообразности использования данного препарата в качестве БДС. Такая фармакокинетика «Мезогеля®» может быть объяснена тем, что данный препарат является истинным гидрогелем, то есть веществом, активно связывающим воду, что ведет его к очень быстрой миграции и(или) биодеградации.

Второй исследуемый препарат — имплантат внутридермальный «Bellarti Lift®» был использован в группе из 10 пациентов в том же объеме — 10 мл на процедуру. При введении этого полимера были также получены субоптимальные результаты. В ряде случаев (5 наблюдений) удавалось достичь необходимых пространственных взаимоотношений, что подтверждено при МР-топометрическом исследовании на следующие после имплантации сутки. Однако, контрольные МРТ-исследования выявили существенное снижение объема введенного препарата уже на 3–4-е сутки с практически полной миграцией по клетчатке таза к исходу первой недели. Таким образом, низкая локальная стабильность «Bellarti Lift®» не позволяет обеспечивать требуемую взаимную топографическую анатомию простаты и прямой кишки на протяжении всего

курса лучевой терапии. Важно отметить, что медицинское изделие «Bellarti Lift®» не является чистым филлером, а относится к группе биоревитализантов-моистерайзеров, то есть препаратов, активно удерживающих молекулы воды и обеспечивающих увлажнение зоны введения. Представляется, что дальнейшая доработка биополимерного гидрогеля на основе отечественной гиалуроновой кислоты (увеличение числа сшивок, замена вспомогательных веществ), может привести к созданию аналога зарубежного спейсера «Barrigel®» с удовлетворительными для данного типа медицинских изделий характеристиками.

Оптимальные результаты были получены при использовании отечественного зарегистрированного изделия «Сфера®ГЕЛЬ». Имплантация вариантов LIGHT (5 пациентов) и MEDIUM (5 пациентов), вводимых в стандартном объеме 10 мл, не позволила достигнуть необходимых пространственно-временных взаимоотношений. Критерием эффективности введения спейсера со времен G. Natiboglu и соавт. (2012), описавших стандартную технику процедуры, является достижение расстояния равного или превышающего 1 см [3]. Опыт применения коллагена высокой плотности (вариант LONG) показал, что в более чем 90% наблюдений в случае технически верной имплантации полимера удается достигнуть этого показателя. Но все-таки по своей структуре композиция имела недостаточную плотность и могла за счет жидкой фракции распределиться в межклеточном пространстве, что снижало эффект от введения. По нашей просьбе производитель провел доработку композиции, снизив содержание влаги, повысил плотность и увеличил объем агломератов частиц. Изменение в структуре и назначении повлекло необходимость регистрации нового медицинского изделия, названного «Гель объемобразующий барьерный биодеградируемый «СфераСПЕЙСЕР®». В среднем, ве-

личина полученной дистанции между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки составила  $12,6 \pm 2,1$  (минимум — 9, максимум — 21 мм) (рис. 2).

Контрольные МРТ-исследования, выполненные через 14 дней после имплантации геля, показали стабильность объема биополимера в тканях. В ряде наблюдений отмечено незначительное увеличение объема введенного спейсера, что может быть объяснено эффектом связывания и удержания воды коллагеновым гелем. Помимо повышения плотности коллагена осуществлены попытки его введения в увеличенном объеме. Опытным путем было определено, что для достижения требуемой дистанции ( $\geq 1$  см) между простатой и прямой кишкой в среднем требуется введение от 10 до 15 мл имплантата.

**Осложнения применения спейсеров.** Высокая биосовместимость современных БДС, а также, отработанная и относительно простая процедура трансперенеальной имплантации, определяют незначительный процент нежелательных явлений, связанных с их использованием. Негативные (нежелательные) явления, связанные с введением БДС условно можно разделить на две категории: истинные осложнения и погрешности техники введения. Осложнения могут быть представлены широким спектром состояний, имеющих различную степень клинических проявлений: общая или местная реакция организма на введенный биополимер, инфекционные осложнения, анестезиологические осложнения, а также травма структур и органов.

Погрешности техники введения БДС, как правило клинически не проявляются, но существенно снижают эффективность процедуры. В литературе они представлены под общим названием — неуспешная имплантация [5]. Типичными примерами этих состояний являются: краниальная миграция имплантата, его латерализация, введение в смежные структуры и зоны.

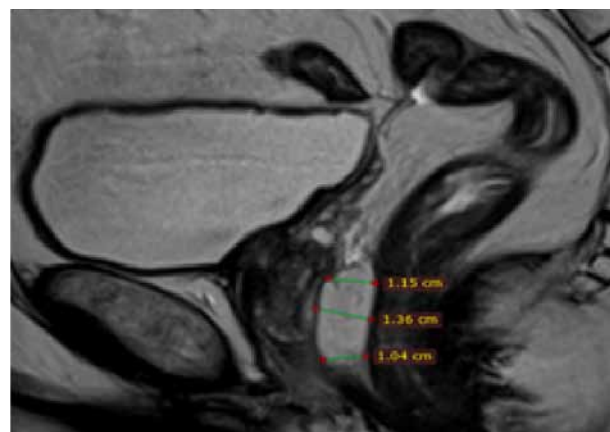
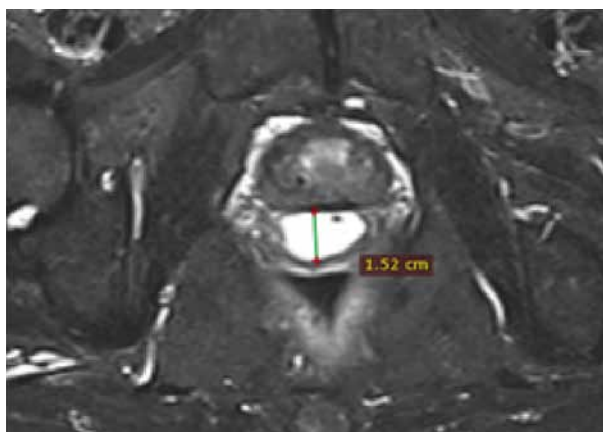


Рис. 2. Примеры успешного использования препарата «Сфера®ГЕЛЬ» в варианте исполнения LONG (СфераСПЕЙСЕР®)



В 2019 г. производителем «SpaceOAR» (Boston Scientific) был опубликован отчет, описывающий осложнения, зарегистрированные при использовании этого БДС с 2015 по 2019 г. [6]. За указанный период зафиксировано 25 нежелательных явлений: 2015 г. — 1, 2016 — 2, 2017 — 3 и 2018 — 14 пациентов. Прогрессивное увеличение числа наблюдений объясняется существенным ростом использования БДС в клинической практике. Осложнения были ранжированы от незначительных и умеренных ( $G_{1-2}$ ) до выраженных и серьезных ( $G_{3-4}$ ). Хирургическая коррекция ( $G_{3-4}$ ) была проведена 11 больным с инфекционными осложнениями (проктит, внутритазовый абсцесс), параректальным свищем и значимым кровотечением, возникшим в ходе процедуры имплантации. Одно из самых грозных осложнений — септическое состояние описано в одном наблюдении. Фактически, наиболее значимым (требующим хирургической коррекции), и вместе с тем, достаточно редким местным осложнением, является формирование язвы или свища прямой кишки вследствие непосредственного ее повреждения при процедуре имплантации БДС или как исход развития инфекционных осложнений. В опубликованном в 2022 г. обзоре М. Harvey и со-

авт. приводятся следующие данные относительно структуры и частоты осложнений, наблюдаемых при имплантации БДС: умеренный дискомфорт (боль, диарея и др.) — 10–50%; инфекционные осложнения (в том числе абсцессы) — менее 1%; повреждение прямой кишки — менее 1%; повреждение уретры — менее 1%; анафилактический шок — редко [6].

В нашей практике (37 имплантаций всех типов БДС) было отмечено два случая дискомфорта (чувство инородного тела в области прямой кишки) у пациентов после введения коллагена. Эти состояния не требовали коррекции и отмечались у пациентов с формированием адекватного объема спейсера. Других осложнений не зарегистрировано. Значительно чаще встречались технические погрешности введения БДС, что может быть объяснено этапом освоения технологии (рис. 3). К потенциально наиболее опасным ошибкам может быть отнесен случай, обусловленный введением гиалуроновой кислоты в межсфинктерное пространство сфинктерного аппарата прямой кишки. Клинически это состояние не проявлялось и полностью разрешилось с течением времени, что было подтверждено контрольным обследованием (МРТ) (см. рис. 3, д, е).

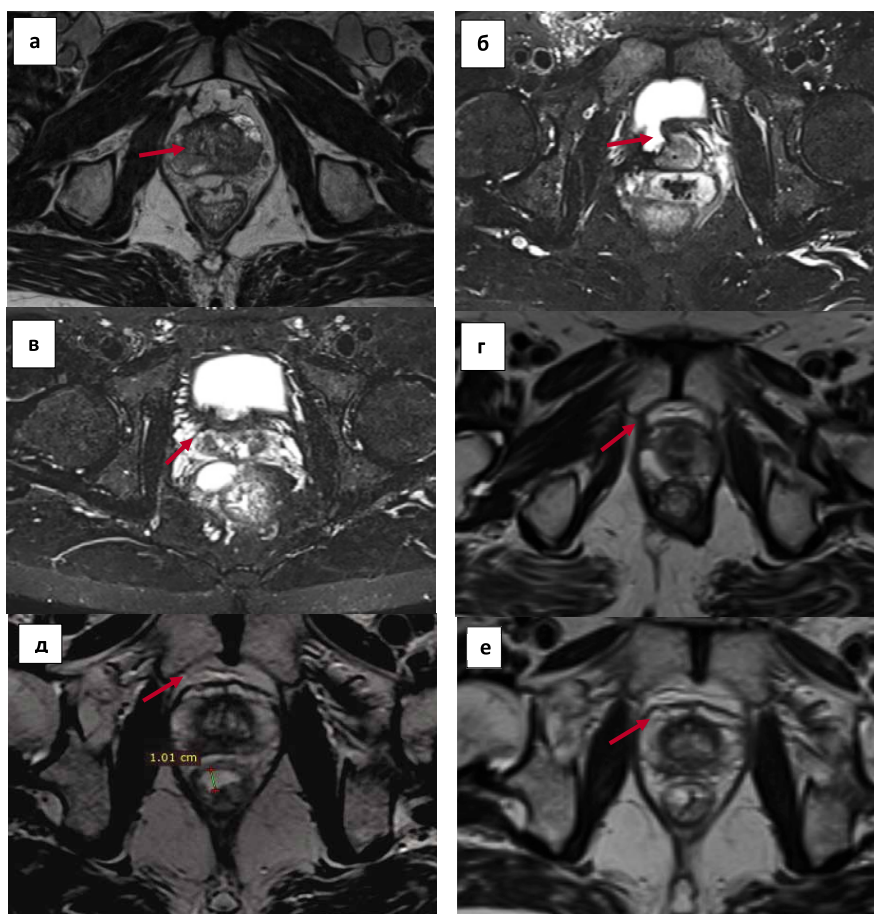


Рис. 3. Ошибки введения различных типов БДС. а — частичное введение геля под мезоректальную фасцию (коллаген); б — имбибиция кровью введенного коллагена; в — латерализация введения геля (коллаген); г — подкапсульное введение БДС (коллаген) в предстательную железу справа; д — введение БДС (гиалуроновая кислота) в стенку прямой кишки; е — контрольная МРТ после окончания лучевого лечения (14 дней), демонстрирующая существенное снижение объема введенной гиалуроновой кислоты в стенку прямой кишки

## Обсуждение

История клинического применения спейсеров в лечении РПЖ началась в 2007 г. с описания P.J. Prada и соавт. опыта трансперинеального введения гиалуроновой кислоты [7]. С этого времени исследователи пытались использовать в качестве БДС различные вещества, начиная от сгустков аутологичной крови и заканчивая синтетическими субстанциями [1]. Наибольший опыт применения в качестве БДС имеет препарат «SpaceOAR®» (Boston Scientific, США), состоящий из ПЭГ. ПЭГ-гидрогель в настоящий момент рассматривается в качестве своего рода «золотого» стандарта, с которым сравнивают остальные спейсеры. В конце 2020 г. в странах Западной Европы зарегистрирован и внедрен в клиническую практику первый спейсер на основе гиалуроновой кислоты — «Barrigel®» (Palette Life Sciences, США).

Единственное сообщение об использовании в качестве спейсера другого распространенного биополимера — коллагена, опубликовано в 2012 г. [8]. В данной работе авторы описали методику введения и фармакокинетику препарата «Суметра®» (измельченная форма «AlloDerm®») у 11 пациентов РПЖ, получивших лечение в виде дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза — 75,6 Гр). «Суметра®» — инъекционный материал, изготовленный из кожи трупа человека, полученный посредством специальной технологии обработки, обеспечивающей антигенную и аллергическую безопасность. Основной сферой применения этого препарата является оториноларингология, где он выполняет объем-образующую функцию, помогая восстановить закрытие голосовых связок (старческие атрофические изменения, болезнь Паркинсона, парез и паралич голосовых связок). В исследовании W.R. Noyes и соавт. среднее значение созданного между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки расстояния составило 12,7 мм (8–19 мм), а снижение радиационной нагрузки на прямую кишку составляло 50% [8]. Авторами отмечена умеренная стабильность препарата, что потребовало его введения в объеме 20 мл на одну процедуру (стандартный рекомендованный объем «SpaceOAR®» — 10 мл, «Barrigel®» — 10 мл). Высокая стоимость человеческого коллагена, а также субоптимальные показатели пространственной стабильности в тканях, привели к тому, что его клиническое применение в качестве спейсера не получило признания, уступив эту нишу более подходящим аналогам на основе ПЭГ и гиалуроновой кислоты.

Вместе с тем, разработка альтернативных типов спейсеров имеет большое практическое значение, так как ставшие уже стандартными ПЭГ и гиалуроновая кислота имеют ряд ограничений [1]. Принципиальными преимуществами нового отечественного биodeградируемого спейсера на основе коллагена являются: высокая эффективность в создании расстояния между простатой и прямой кишкой, безопасность клинического использования (отсутствие клинически значимых осложнений), простота техники введения, широкая доступность, невысокая стоимость.

## Выводы

Полученные предварительные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- методика промежностного введения имплантата на основе гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель (*СфероСПЕЙСЕР®*) технически осуществима и безопасна;

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

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

- имплантат на основе гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель (*СфероСПЕЙСЕР®*) демонстрирует высокую биосовместимость и свойства, предъявляемые к классу медицинских изделий — радиотерапевтические спейсеры.

### Вклад авторов:

Новиков С.Н. — редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

Новиков Р.В. — написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор литературы;

Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Самарцева Е.Е., Арсеньев А.И., Карандашов В.К. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Протоцак В.В. — редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

**Финансирование**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

S.N. Novikov<sup>1</sup>, R.V. Novikov<sup>1,2</sup>, N.D. Ilyn<sup>1</sup>,  
Yu.O. Merezhko<sup>1</sup>, E.E. Samartseva<sup>1</sup>, A.I. Arseniev<sup>1</sup>,  
V.V. Protoshak<sup>2</sup>, V.K. Karandashov<sup>2</sup>

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры — простое и эффективное решение // Онкоурология. 2021;17(3):64–77. doi:org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77 [Novikov RV, Novikov SN. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers — a simple and effective solution // Onkourologiya. 2021;17(3):64–77 (In Russ.)]. doi:org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77
2. Basu S, Manir KS, Basu A, Ghosh K. Rectal separation using hydroxypropyl methylcellulose in intracavitary brachytherapy of cervical cancer: an innovative approach // J Contemp Brachytherapy. 2016;8(5):399–403. doi:10.5114/jcb.2016.62951
3. Miller AC, 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):329–336. doi:10.1515/raon-2016-0036
4. Hatiboglu G, Pinkawa M, Vallée JP et al. Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy // BJU Int. 2012;110 (11):E647–52. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11373.x
5. Harvey M, Ong WL, Chao M et al. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer // BJU Int. 2022. doi:10.1111/bju.15821
6. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, Schulman A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database // J Endourol. 2019;33(10):868–871. doi:10.1089/end.2019.0431
7. Prada PJ, Fernandez J, Martinez AA et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(1):95–102. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.02.034
8. Noyes WR, Hosford CC, Schultz SE. Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(5):1918–22. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.034

Поступила в редакцию

**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**

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg  
<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

**Purpose.** Testing of the method of application of the new home-produced medical device, i. e. heterogenic implantable gel (hereinafter referred to as ‘gel’) on the basis of «cross-linked» collagen of animal origin as a biodegradable spacer (BDS), which allows to reduce the radiation dose on the anterior wall of the rectum during external beam radiation therapy for prostate cancer (PCa).

**Materials and methods.** A study on developing and testing the first domestic BDS for optimization of radiation treatment for a number of solid neoplasms is being conducted since April 2019 to the present day. An analysis of the use of a number of biodegradable compositions selected in the basis of the described world experience has been carried out. The study included 37 patients who had taken various biopolymers as spacers: carboxymethylcellulose was taken by 7 people, hyaluronic acid — by 10, and collagen — by 25 people. In the framework of the assigned mission, the compositions were administered by the transperineal method before the start of irradiation.

**Results.** The majority of the biopolymers applied demonstrated unsatisfactory performance as BDS. Optimal results were obtained when using the domestic animal collagen-based biopolymer «SpheroGEL®» performed by «LONG» (15 out of 25 patients), which served as the basis for the development of a special formulation — «SpheroSPACER®». The introduction of this variant of the gel made it possible to achieve a stable distance between the prostate and the rectum equal to or greater than 1 cm in most of the cases observed. In average, its value comprised 12.6±2.1 mm. The created space between the prostate gland and the anterior wall of the rectum retained its stability after reaching the primary final volume for at least 14 days. There were no cases of significant adverse events or complications at the moment of implantation and the subsequent period of observation over / follow-up of patients.

**Conclusions.** Application of the heterogeneous composition (SpheroSPACER®) consisting of microparticles of «cross-linked» collagen of animal origin placed in a gel makes it possible to safely achieve the required spatiotemporal interrelations between the prostate gland and the anterior wall of the rectum.

**Key words:** prostate gland cancer, radiation therapy, spacer, radiation toxicity, radiation proctitis

**Сведения об авторах**

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Новиков Роман Владимирович, д-р мед. наук, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1873-1293197758, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, novikov-spb@mail.ru

Ильин Николай Дмитриевич, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, ilinnd@rambler.ru

*Мережко Юрий Олегович*, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, shihtmaht@yandex.ru

*Самарцева Екатерина Евгеньевна*, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, Samarceva83@bk.ru

*Арсеньев Андрей Иванович*, д-р мед. наук, профессор, врач отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-6698-9363, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

*Протошак Владимир Владимирович*, д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры урологии, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ORCID ID: 0000-0002-4996-2927, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6, protoshakurology@mail.ru

*Карандашев Василий Кириллович*, врач кафедры урологии, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева 6, karandashov\_vk@mail.ru

*Sergey Nikolaevich Novikov*, MD, PhD, DSc, Head of the Research Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, krokon@mail.ru

*Roman Vladimirovich Novikov*, MD, PhD, DSc, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-1873-1293, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, novikov-spb@mail.ru

*Nikolay Dmitrievich Ilin*, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, ilinnd@rambler.ru

*Yurii Olegovitch Merezko*, radiotherapist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, shihtmaht@yandex.ru

*Ekaterina Evgenevna Samartseva*, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, Samarceva83@bk.ru

*Andrey Ivanovich Arsenyev*, MD, PhD, DSc, Professor, physician of the Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-6698-9363, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, andrey.arseniev@mail.ru

*Vladimir Vladimirovich Protoshchak*, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology of S.M. Kirov Military Medical Academy, ORCID ID: 0000-0002-4996-2927, 6 Lebedeva st., St. Petersburg, Russia, 194044, protoshakurology@mail.ru

*Vasiliy Kirillovich Karandashov*, physician of the Department of Urology of S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Lebedeva st., St. Petersburg, 194044, Russia, karandashov\_vk@mail.ru