

Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения

Р.В. Новиков^{1,2}, С.Н. Новиков¹, В.В. Протошак³, И.Б. Джалилов²

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

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

³ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

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

За последние годы в терапии рака предстательной железы произошли существенные изменения. Современные технологии лучевого лечения начинают занимать лидирующие позиции не только при локализованных и местно-распространенных формах заболевания, но и в случае олигометастатического процесса. Это побуждает естественный интерес к различным аспектам лучевой терапии рака предстательной железы, в частности ее влиянию на статус эректильной функции. Анализ отечественной литературы свидетельствует о фактически полном отсутствии публикаций, посвященных возможностям лучевой терапии сохранять потенцию после лечения. Целью настоящей работы явилась потребность освещения данной критически важной проблемы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, брахитерапия, стереотаксическая лучевая терапия, эректильная дисфункция

Для цитирования: Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. Онкоурология 2020;16(3):143–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152



Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy

R. V. Novikov^{1,2}, S. N. Novikov¹, V. V. Protoshchak³, I. B. Dzhaliylov²

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

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

³S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia

In recent years, significant changes have taken place in the treatment of prostate cancer. Modern radiation treatment technologies are beginning to take a leading position not only in localized and locally-advanced forms of the disease, but also in the case of oligometastatic process. This encourages a natural interest in various aspects of radiation therapy of prostate cancer, in particular its effects on erectile function status. Analysis of domestic literature shows the complete absence of publications on the technical possibilities of radiation therapy to preserve potency after treatment. The purpose of this work was to highlight this critical issue.

Key words: prostate cancer, radiation therapy, brachytherapy, stereotactic radiation therapy, erectile dysfunction

For citation: Novikov R. V., Novikov S. N., Protoshchak V. V., Dzhaliylov I. B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):143–52. (In Russ.).

Введение

Применение лучевой терапии (ЛТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) демонстрирует неуклонный рост в течение последних лет. Еще недавно облучение рассматривалось как альтернатива при невозможности

осуществить радикальную операцию. Результаты целого ряда исследований доказывают равнозначную эффективность современной ЛТ и радикальной простатэктомии (РПЭ) [1–3]. В соответствии с рекомендациями National Cancer Comprehensive Network (NCCN 2019)

различные варианты ЛТ рассматриваются в качестве приоритетных в подавляющем большинстве клинических ситуаций, и только у больных группы промежуточного риска неблагоприятного прогноза с предполагаемой продолжительностью жизни более 10 лет в перечне возможных лечебных опций РПЭ стоит на 1-м месте [4]. Помимо смены взглядов на роль «золотого стандарта» лечения РПЖ, не менее значимые тенденции наблюдаются в рамках самой ЛТ. Так, по данным американского ракового регистра, прослеживается стабильное ежегодное увеличение удельного веса одного из наиболее современных методов ЛТ РПЖ – стереотаксической ЛТ (СТЛТ) [5]. Высказывается предположение, что в обозримом будущем СТЛТ окажет существенное влияние на подходы в лечении, сократив число пациентов, находящихся под активным наблюдением, в сторону более радикального лечения за счет своей высокой эффективности, безопасности и короткого срока лечения в амбулаторных условиях.

Стандартная внутритканевая ЛТ и дистанционная ЛТ (ДЛТ) характеризуются приблизительно одинаковым уровнем радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД), достигающим 50–55 % к исходу 5-летнего срока наблюдения [6]. Разработка методик ЛТ, направленных на максимальное снижение дозовой нагрузки на анатомические образования, обеспечивающих эректильную функцию (ЭФ), может существенно повысить число пациентов, сохраняющих потенцию на протяжении длительного времени, сделав тем самым ЛТ еще более привлекательной.

Концепция sexual(erectile function)-sparing radiotherapy

Современные представления о РИЭД дают право рассматривать в качестве основных 3 патогенетических механизма: перфузионные нарушения, обусловленные повреждением кровоснабжающих кавернозные тела артериальных сосудов; диссинергия биомеханики

эректильной (кавернозной) ткани, вызванная сокращением числа гладкомышечных элементов трабекул и снижением эластичности белочной оболочки; снижение проводимости нервных импульсов в автономных волокнах кавернозных нервов (простатического нервного сплетения) [7]. В отличие от РПЭ, при которой основная роль в послеоперационной эректильной дисфункции (ЭД) принадлежит повреждению кавернозных нервов, идущих в составе сосудисто-нервных пучков (СНП), удельный вес вышеперечисленных патологических процессов в развитии РИЭД до сих пор не ясен. Судя по всему, конечный постлучевой статус ЭФ определяется повреждением нескольких структур [8].

В начале 2000 годов была интенсифицирована работа по изучению причин, а также по разработке методов профилактики и лечения РИЭД [9]. Накопленные знания позволили сформулировать положение концепции sexual(erectile-function)-sparing radiotherapy (ЭФ-сохраняющая радиотерапия): максимальное сохранение ЭФ при условии достижения адекватного уровня локального (локорегионарного) контроля над заболеванием [10]. Технические возможности планирования ЛТ и методов доставки энергии ионизирующего излучения к облучаемым тканям в рамках конвенциональной и 3D-конформной ЛТ не позволяют в полной мере воплотить этот подход. Наиболее современные методики ЛТ РПЖ, к числу которых относятся брахитерапия (БТ) источником высокой мощности дозы и модулированная по интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT) и объему (volumetric modulated arc therapy, VMAT) ДЛТ, дают возможность существенно снижать лучевую нагрузку на здоровые ткани и органы. С учетом представлений о патогенезе РИЭД реализация ЭФ-сохраняющей радиотерапии может быть осуществлена путем сосудосбережения и нервосбережения или их комбинации (рис. 1).

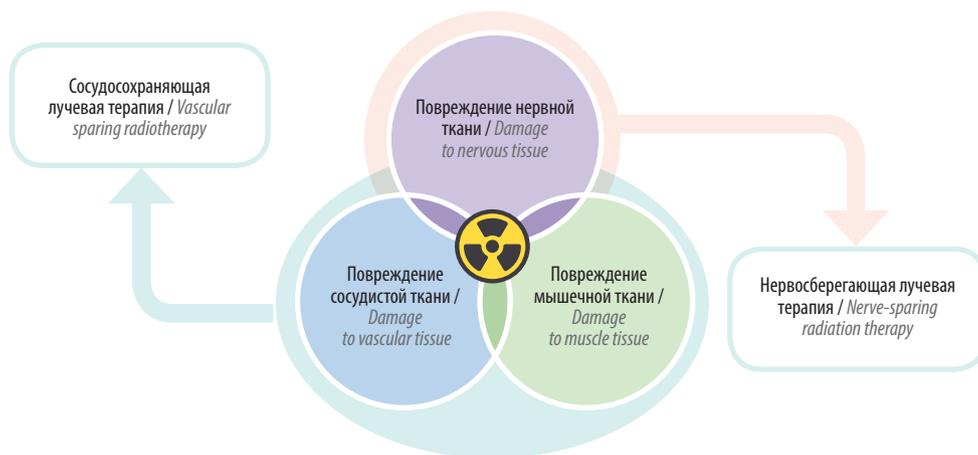


Рис. 1. Принципиальные подходы модификации лучевого лечения рака предстательной железы в рамках сохраняющей эректильную функцию радиотерапии
Fig. 1. Principl approaches to modifying radiation therapy prostate cancer for sexual(erectile function)-sparing radiotherapy

Сосудосберегающая (vessel-sparing) лучевая терапия

Сосудосберегающий подход ЛТ РПЖ впервые был сформулирован группой P.W. McLaughlin из Мичиганского университета в 2005 г. [11]. Он базируется на представлениях о главенствующей роли радиационного поражения сосудистых структур в постлучевом снижении потенции. К этим структурам были отнесены внутренние половые артерии (ВПА) и эректильная ткань кавернозных тел. С учетом особенностей индивидуальной анатомии пациента авторы помимо стандартных критических органов (прямая кишка, мочевой пузырь и головки бедренных костей) предложили оконтуривать ВПА и ножки кавернозных тел, используя для этого магнитно-резонансную томографию (МРТ) [12]. Очевидно, что величина дозовой нагрузки при использовании высококонформных методов ЛТ напрямую зависит от пространственных взаимоотношений облучаемых объемов и критических органов. Изыскания в рамках разработки протокола сосудосберегающей ЛТ позволили авторам выделить 2 крайних анатомических варианта, определяющих возможность реализации этого подхода [13]. В недавно опубликованном отечественном исследовании, посвященном изучению анатомо-топографических взаимоотношений предстательной железы (ПЖ) и сосудистых структур, было показано, что расстояние между апексом железы и луковицей полового члена (ЛПЧ) является наименьшим из всех оцениваемых пространственных переменных, составляя $1,48 \pm 0,42$ (0,71–2,41) см (рис. 2) [14]. При этом у подавляющего большинства наблюдаемых (84 %) этот показатель равнялся или превышал 1 см. Средние значения расстояния между ЛПЧ и ножками кавернозных тел

несколько больше: справа – $2,15 \pm 0,39$ (1,3–2,93) см, слева – $2,2 \pm 0,37$ (1,49–2,91) см.

В описании оригинальной методики сосудосберегающей ЛТ P.W. McLaughlin и соавт. ЛПЧ не рассматривается в качестве критической структуры [12]. Вместе с тем именно она играет референсную роль при оценке дозовой нагрузки в рамках изучения РИЭД. ЛПЧ, являясь проксимальной частью губчатого тела, наряду с ножками кавернозных тел относится к так называемым базальным структурам полового члена. Основная функция губчатого тела – сохранение проходимости мочеиспускательного канала в состоянии эрекции [15]. Впервые суррогатная роль ЛПЧ относительно РИЭД высказана J.P. Mulhall и P.M. Yonover [16]: центральное положение и тесный контакт ЛПЧ с другими анатомическими образованиями (ножки кавернозных тел, дистальный отдел ВПА, СНП) позволяют экстраполировать относительную величину дозовой нагрузки на критические органы при ЛТ РПЖ (см. рис. 2а).

По мере совершенствования ЛТ РПЖ появлялась возможность снижать лучевую нагрузку на сосудистые структуры, ответственные за развитие РИЭД. Особенно четко это видно на примере ЛПЧ. В работе M. Roach 3rd и соавт., суммирующей данные 10 исследований и опубликованной в 2010 г., расчеты позволили определить максимально допустимую границу величины суммарной очаговой дозы (СОД), при которой вероятность сохранения потенции достаточно высока: D_{95} (доза, подводимая к 95 % объема ЛПЧ) < 50 Гр [17]. Позже A. Magli и соавт. установили, что приемлемый уровень лучевой нагрузки на область ЛПЧ при проведении 3D-конформной ДЛТ лежит

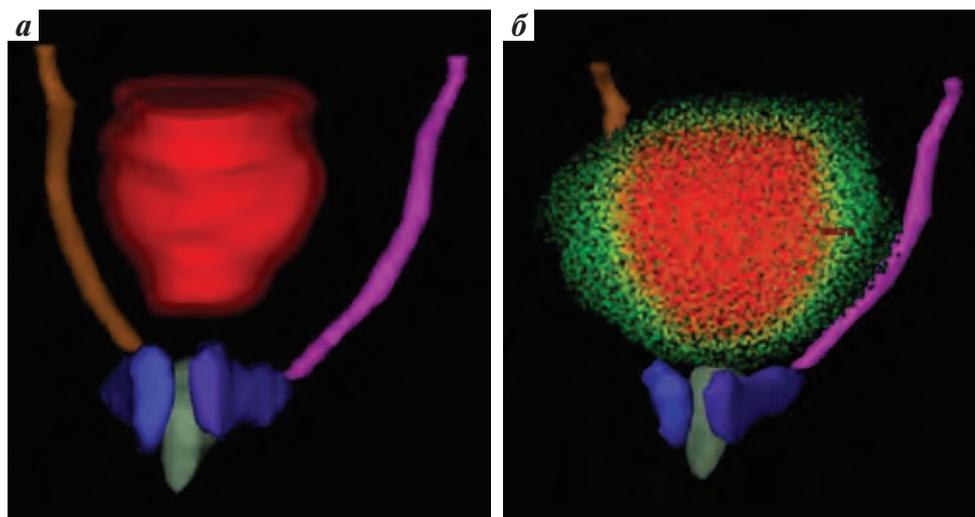


Рис. 2. Дозиметрическое планирование в рамках протокола сосудосберегающей лучевой терапии: а – трехмерная модель предстательной железы и критических сосудистых структур (предстательная железа, правая и левая внутренние половые артерии, ножки кавернозных тел и луковица полового члена); б – трехмерная модель изодозного распределения (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)

Fig. 2. Dosimetric plan within the vessel-sparing radiation therapy: а – 3D model of prostate and critical vascular structures (prostate, right and left internal genital arteries, legs of the corpora cavernosa and bulb of the penis); б – 3D model of isodose distribution (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)

в интервале 40–45 Гр [18]. Используя IMRT с визуальным контролем (IGRT), J. Murray и соавт. на основании анализа отдаленных результатов самого большого рандомизированного исследования СННП по сравнению стандартного и гипофракционного (разовая очаговая доза 3 Гр) режимов облучения определили новую величину критически значимой лучевой нагрузки на ЛПЧ: у потенциальных пациентов D_{mean} (средняя доза, подводимая к объему ЛПЧ) была близка 20 Гр [19]. Схожие результаты получены в другом рандомизированном исследовании по сравнению результатов ЛТ РПЖ посредством стандартного и ультрагипофракционирования (СТЛТ) [20]. В опубликованных в апреле 2020 г. рекомендациях по проведению ЛТ РПЖ в условиях пандемии COVID-19 СТЛТ РПЖ групп низкого и промежуточного риска рассматривается в качестве приоритетного метода лечения [21]. В данной работе приводятся обновленные ограничения дозовой нагрузки на ЛПЧ: $D_{\text{mean}} < 16$ Гр, D_2 (доза, подводимая к 2 % объема ЛПЧ) $< 28,5$ Гр. Таким образом, на протяжении последних 10 лет благодаря широкому внедрению в практику наиболее современных методов ЛТ РПЖ и накоплению клинического опыта реальная величина дозы, подводимой к сосудистым критическим органам, снизилась более чем в 3 раза – с 50 до 16 Гр.

Для осуществления протокола сосудосохраняющей ЛТ важны несколько технических аспектов. Первый из них – величина минимально допустимого отступа при формировании планируемого объема облучения, необходимого для нивелирования погрешностей, возникающих при укладке пациента и вследствие смещения ПЖ во время сеансов облучения. В настоящее время большинство авторов при проведении СТЛТ рекомендуют отступать от капсулы железы, соответствующей клиническому объему облучения, минимум 5 мм [22]. Нами было проведено исследование, результаты которого показали, что среднее смещение ПЖ в краниокаудальном направлении составляет $0,8 \pm 1,2$ мм, в латеральном – $0,9 \pm 1,0$ мм, в переднезаднем – $1,3 \pm 1,3$ мм [23]. Моделирование распределения дозы указывает на адекватное облучение мишени при использовании минимальных отступов от клинического объема облучения (1 мм в сторону прямой кишки и по 3 мм в оставшихся направлениях). Естественно, что сокращение объема облучения ведет к снижению лучевой нагрузки на любые критические органы, в том числе ответственные за ЭФ.

Одним из фундаментальных понятий ЛТ является конформность, т. е. максимальное соответствие выбранной изодозы и геометрической поверхности облучаемого объекта. Современные линейные ускорители электронов, обеспечивающие порядка 80 % всей ЛТ в онкологии, характеризуются высокой степенью конформности, в основе которой лежит резкий градиент падения дозы [24]. Средний процент падения дозы

при ДЛТ РПЖ с использованием роботизированного Cyberknife фактически не отличается от IMRT (VMAT) на стандартном линейном ускорителе электронов и составляет $3,6 \pm 0,4$ %/мм [25]. Таким образом, с учетом величин пространственного взаимоотношения ПЖ и критических сосудистых структур идея сосудосохраняющей ЛТ представляется вполне осуществимой.

В 2017 г. D. E. Spratt и соавт. опубликовали данные рандомизированного исследования II фазы, оценивающего отдаленные клинические результаты сосудосохраняющей ЛТ у 135 пациентов с РПЖ [26]. Использовалась IMRT в СОД 75,6 Гр (разовая очаговая доза 1,8 Гр). Медиана наблюдения составила 8,7 года. Были достигнуты высокие уровни 5-летней (99,3 %) и 10-летней (89,9 %) выживаемости без признаков биохимической прогрессии. Через 2 года после лечения 87 % пациентов были способны к совершению полового акта, что существенно отличалось от показателей в контрольных группах стандартной радиотерапии и нервосберегающей РПЭ: 69 и 42 % соответственно ($p < 0,001$). По достижении 5-летнего рубежа наблюдения число пациентов, живущих половой жизнью (с медикаментозной коррекцией или без нее), превышало 80 %.

H. Samlali и соавт. в ходе проспективного исследования доказали эффективность технологии сосудосохраняющей ЛТ [27]. ЛТ была представлена VMAT в СОД 76–78 Гр. Лучевая нагрузка на сосудистые структуры характеризовалась следующими показателями: правая (левая) ВПА D_5 – 50 Гр, D_{50} – 30 Гр, ЛПЧ D_{mean} – 16,5 Гр, ножка правого (левого) кавернозного тела D_{mean} – 9 Гр. В исследование вошли пациенты, исходно имеющие 23,4 (20–25) баллов по опроснику МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). Число баллов по опроснику МИЭФ-5 через 6, 12, 18 и 24 мес составило 21,2 (14–25), 21,3 (14–25), 21,8 (16–25) и 21,8 (16–25) соответственно. Отсутствие ЭД или ЭД легкой степени в течение 2 лет после проведенной ЛТ отмечено в 90,9 % случаев, а раннее назначение тадалафила позволяло скорректировать этот показатель фактически до 100 %.

Попытки применения сосудосберегающего подхода были предприняты и в рамках БТ РПЖ. С. Gillan и соавт. оценили величину лучевой нагрузки на ВПА, регистрируемой после имплантации в ПЖ источников низкой мощности дозы. Стандартная постимплантационная дозиметрия посредством компьютерной томографии дополнялась бесконтрастной (time-of-flight) ангио-МРТ. Визуализация ВПА достигнута у 18 из 20 пациентов. Расчеты показали, что максимальная подведенная доза на артерии составляла 17 Гр [28]. M. Chasserau и соавт. изучили связь уровня 3-летней РИЭД с дозой нагрузки на ВПА, ножки кавернозных тел, ЛПЧ и СНП при внутритканевой ЛТ с источником ^{125}I [29]. Согласно данным многофакторного

анализа только величина дозы, подведенной к ЛПЧ ($D_{10} > 51$ Гр), значимо влияла на статус ЭФ после лечения ($p = 0,005$). Приведенные данные указывают на вероятно иной механизм развития РИЭД после БТ, чем радиационное повреждение сосудистых структур.

Нервосберегающая (nerve-sparing) лучевая терапия

P.W. McLaughlin и соавт. в 2005 г., оценивая возможности оптимизации ЛТ РПЖ с учетом функциональной анатомии пациента писали, что практическая реализация идеи сохранения СНП в ходе проведения ДЛТ фактически невозможна [11]. К тому моменту был проведен ряд дозиметрических исследований, результаты которых показали отсутствие корреляции величины лучевой нагрузки на область СНП при БТ с частотой РИЭД [30]. Эта связь до сих пор не подтверждена ни одним клиническим рандомизированным исследованием, в то время как за последние 5 лет опубликован ряд экспериментальных данных, указывающих на существенную роль радиационной нейропатии в патогенезе РИЭД [8, 31, 32]. Несмотря на эти противоречия, с учетом абсолютно очевидной главенствующей роли повреждения СНП при РПЭ как причины послеоперационной ЭД наряду с усовершенствованием систем планирования ЛТ проводятся исследования по разработке методик нервосберегающей ЛТ РПЖ [33].

Нервосберегающий подход мало реализуем без представления о нейроанатомии ПЖ и характерных для аденокарциномы ПЖ особенностей распространения опухолевых клеток за пределы органа. В. Alsaïd и соавт. путем иммуногистохимического анализа и последующей 3D-реконструкции оценили пространственное расположение парасимпатических нервных волокон, формирующих *n. cavernosi* [34]. Исследователи показали, что большинство волокон лежит в парапростатических тканях заднелатерального сектора (4–5 и 8–9 часов условного циферблата) железы. Число выявленных нервных путей в этой зоне было значительным и постепенно уменьшалось по направлению от базиса к апексу, составляя в среднем от 191 ± 9 до 131 ± 5 волокон соответственно. Таким образом, СНП фактически представляет собой нервное сплетение, распластанное по поверхности ПЖ, что затрудняет точную идентификацию его структурных элементов в ходе РПЭ или планирования ЛТ. В работе A. Liss и соавт. предпринята попытка оценки расстояний элементов СНП от капсулы ПЖ на основании T2-взвешенных изображений МРТ [35]. Элементы СНП в пределах 5 и 10 мм радиусов от границ железы идентифицированы в 28,0 и 55,1 % случаев соответственно. У оставшихся 16,9 % элементы СНП определялись за пределами 10 мм от капсулы железы. Таким образом, с учетом реальных величин градиента дозы при современных технологиях ДЛТ (IMRT,

VMAT) у подавляющего большинства больных (>70 %) возможно планирование ЛТ со снижением лучевой нагрузки на область СНП.

Существенным ограничивающим моментом как хирургического, так и радиотерапевтического нервосбережения является склонность РПЖ к периневральной инвазии. В известной работе A. Villers и соавт., опубликованной в 1989 г., было показано, что периневральная инвазия – основной путь локального распространения опухоли в парапростатическую клетчатку [36]. Зоной наиболее частого обнаружения периневральной инвазии и экстракапсулярной экстензии была определена область ножек ПЖ (анатомических образований, осуществляющих нервную и сосудистую связь ПЖ и СНП).

Отрицательное влияние экстракапсулярной экстензии на возможность реализации нервосберегающей ЛТ продемонстрировано в работе K.K. Chao и соавт. При патоморфологическом исследовании материалов РПЭ, выполненной у 371 пациента по поводу клинически локализованного РПЖ (T1 – T2N0M0), в 121 (33 %) наблюдении обнаружена экстракапсулярная экстензия (68 – унилатеральная, 53 – билатеральная). Среднее значение протяженности опухолевой экстензии за пределы капсулы ПЖ составило 2,4 (0,05–7,0) мм: ≥ 2 мм – 55 %, ≥ 4 мм – 19 % и ≥ 6 мм – 6 % случаев. Во всех наблюдениях экстракапсулярная экстензия локализовалась в заднебоковой поверхности ПЖ, в проекции СНП [37]. Схожие данные получены S. Inoue и соавт. Исследователи оценили расстояние от элементов СНП до края опухолевого узла, расположенного в заднебоковых отделах ПЖ у 192 пациентов. В зависимости от локализации медиана показателя составила: апекс – 2,98 мм, средняя часть – 2,95 мм, базис – 3,03 мм [38].

Один из наиболее сложных практических вопросов, с которым сталкивается радиационный онколог при планировании нервосберегающей ДЛТ РПЖ, – визуализация и оконтуривание элементов СНП. R.J. Cassidy и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивалась воспроизводимость оконтуривания 120 СНП 5 радиологами на 3Т магнитно-резонансных изображениях. Статистические расчеты с использованием индекса сходства Dice (DSC), межклассового коэффициента корреляции и коэффициента корреляции Пирсона показали, что при классической заднебоковой локализации СНП и изображений МРТ высокого качества удается практически во всех случаях безошибочно определить истинные границы этой анатомической структуры [39]. В похожем исследовании D. Roach и соавт., включившем сравнительные результаты идентификации мужских тазовых органов 13 радиологами, получены не столь однозначные данные: величина DSC при оконтуривании левого и правого СНП была наименьшей –

0,16 ± 0,17 и 0,15 ± 0,15 соответственно [40]. Для сравнения, повторяемость оконтуривания других небольших трудно идентифицируемых структур характеризовалась значительно большей величиной DSC: ЛПЧ – 0,66 ± 0,21, мембранозный отдел уретры – 0,44 ± 0,22 и треугольник Льега – 0,41 ± 0,21.

Основоположники нервосберегающего подхода при ДЛТ РПЖ R.J. Cassidy и соавт. продемонстрировали возможность существенного снижения лучевой нагрузки на область СНП при сохранении адекватного покрытия радикальной дозой всего объема ПЖ [41]. При расчете 2 дозиметрических планов (подведение СОД в 79,2 Гр посредством технологии VMAT) показатель V_{70} (объем СНП, получающий 70 Гр) в стандартном и нервосберегающих планах составил 99,5 и 50,6 % ($p < 0,01$) соответственно, а V_{100} (объем ПЖ, получающий 100 % предписанной дозы) – 95,1 % в обоих случаях ($p = 0,44$). Результаты сравнительного анализа классической 3D-конформной ДЛТ и IMRT в вопросах создания приемлемого градиента дозы в целях снижения лучевой нагрузки на область СНП демонстрируют значимые преимущества последней в интервале от 1 до 7 мм от капсулы ПЖ [42].

Для поиска ответа на вопрос о роли лучевого воздействия на область СНП и апробации методики СТЛТ, позволяющей сохранять приемлемый статус ЭФ, в 2018 г. начато контролируемое рандомизированное исследование II фазы ROTEN-C [43]. Предварительные клинические результаты планируется опубликовать в 2022 г., окончательные – в 2024 г. В настоящее время представлен дозиметрический анализ планов лечения, позволяющий сделать вывод о возможности существенного снижения дозовой нагрузки по меньшей мере на один СНП без какого-либо компромисса в достижении локального контроля над опухолевым процессом.

Таким образом, нервосберегающие варианты ЛТ вполне реализуемы на практике. При этом биологические особенности аденокарциномы ПЖ, как и в случае РПЭ с сохранением СНП, предъявляют особые требования к тщательному отбору кандидатов для такого лечения. Отсутствие четких доказательств патогенетической роли лучевого повреждения *nm. cavernosi* в развитии РИЭД, в отличие от описанных выше сосудосохраняющих вариантов ЛТ, делает этот подход в значительной степени экспериментальным.

Фокальная лучевая терапия

Фокальная терапия – анатомически обоснованное зональное воздействие на ПЖ [44]. «Идеальная» фокальная терапия РПЖ должна соответствовать следующим основным требованиям:

- демонстрировать гарантированную тумороцидную активность по отношению ко всему объему воздействия;

- позволять контролировать процесс лечения в режиме реального времени;
- реализовывать доступ к ПЖ через кожу, прямую кишку или уретру;
- иметь возможность осуществлять воздействие только на интрапростатический доминантный очаг в целях максимального сохранения структур, ответственных за сексуальную, мочевыделительную функции и работу прямой кишки;
- в случае рецидива допускать воздействие на весь объем ПЖ (спасительная ЛТ или РПЭ) с приемлемым уровнем осложнений;
- быть экономически обоснованной по сравнению с альтернативными радикальными методами лечения.

Развитие методик парциального облучения ПЖ является одним из направлений, с которым связывают надежды гарантированного сохранения половой функции при ЛТ за счет снижения лучевой нагрузки на сосудистые и нервные критические структуры. Внутритканевое введение источников низкой или высокой мощности дозы позволяет формировать объемы облучения практически любой формы и объема. С этой точки зрения, наиболее привлекательна БТ источником высокой мощности дозы, имеющая целый ряд критически значимых технологических преимуществ [44]. Оптимальным вариантом фокальной БТ является облучение только области интрапростатического доминантного очага, т.е. ультрафокальная БТ. Такой подход, обеспечивая высокие показатели удовлетворенности пациентов своей половой жизнью после лечения, к сожалению, характеризуется относительно низким уровнем биохимического контроля [45].

Концепция парциального облучения ПЖ может быть с успехом реализована и в рамках различных вариантов ДЛТ [46]. В последнее время все большую популярность приобретает так называемая «виртуальная», или HDR-like, БТ [47]. В ее основе лежит возможность современных планирующих систем формировать неоднородное распределение дозовой нагрузки в пределах клинического объема облучения (boost), подобно высокомоментной БТ [48]. При этом отсутствует основная характеристика БТ – введение источника облучения непосредственно в ткань ПЖ, что и определяет «виртуальный» характер метода.

Развитие новых технологий ЛТ РПЖ стало возможным благодаря успехам медицинской визуализации. Мы наблюдаем изменение подходов клинического применения позитронно-эмиссионной томографии, которая ранее рассматривалась в качестве метода выбора при необходимости локализовать источник биохимического рецидива РПЖ. Накопленный опыт использования новых лигандов на основе простатического специфического мембранного антигена позволил рекомендовать позитронно-эмиссионную томографию в качестве первичной процедуры клинического стадирования РПЖ [49].

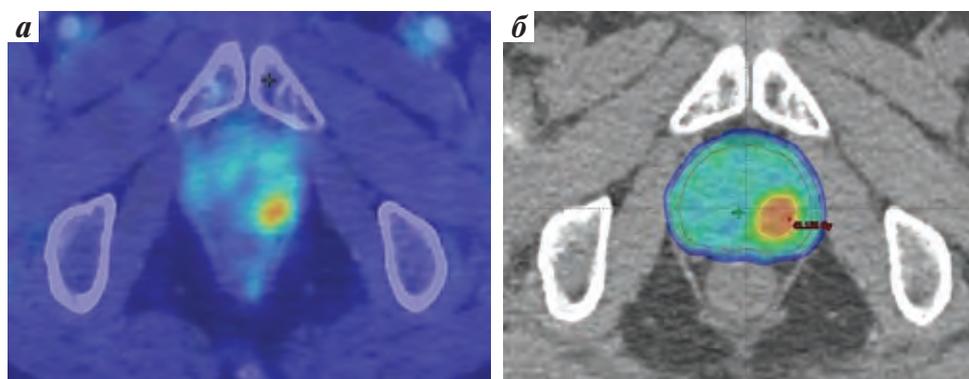


Рис. 3. HDR-like вариант планирования стереотаксической лучевой терапии: а – очаг патологического накопления радиофармацевтического препарата в периферической зоне предстательной железы слева: доминантное поражение (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном); б – весь планируемый объем облучения покрыт стандартной изодозой 36,25 Гр (эквивалентно 90,1 Гр), к опухолевому очагу планируется подвести 40 Гр (эквивалентно 108,6 Гр) (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)

Fig. 3. HDR-like stereotactic radiation therapy planning: a – the pathological accumulation of radiopharmaceuticals in the left peripheral zone of the prostate is the dominant lesion (positron emission tomography combined with computed tomography with ^{68}Ga -prostate specific membrane antigen); б – the entire planning target volume is covered with a standard isodose 36.25 Gr (equivalent to 90.1 Gr), to the dominant lesion is planned to bring 40 Gr (equivalent to 108.6 Gr) (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)

Точное определение границ интрапростатического доминантного очага позволяет прецизионно подводить к нему высокую дозовую нагрузку и осуществлять, по сути, элективное облучение оставшейся части ПЖ, обусловленной зачастую мультифокальным характером опухолевого процесса, в более низких дозах (рис. 3) [50, 51].

S. Ciabatti и соавт. оценили возможности снижения лучевой нагрузки на ответственные за ЭФ структуры при планировании ДЛТ с подведением дополнительной лучевой нагрузки на интрапростатический доминантный очаг [10]. У каждого пациента было рассчитано 2 дозиметрических плана: стандартный и sexual-sparing. При расчете последнего учитывалась возможность оптимизации дозового распределения одновременно на все структуры (сосудистые и нервные). Показатель D_{98} (доза, подводящая к 98 % объема ПЖ) превышал 95 % от величины предписанной дозы во всех случаях. Среднее снижение дозы на ВПА, ножки кавернозных тел, ЛПЧ и СНП составило 32,4 % (11,2 Гр) ($p = 0,002$), 22,5 % (4,1 Гр) ($p = 0,006$), 10,0 % (4,6 Гр) ($p = 0,01$) и 2,6 % (1,8 Гр) ($p = 0,02$) соответственно.

В заключение хотелось отметить, что в опубликованном недавно обзоре, посвященном различным аспектам ЛТ РПЖ с локальной эскалацией дозы на область интрапростатического доминантного очага, продемонстрировано, что такой подход позволяет гарантировать высокие показатели онкологической эффективности и отдаленных функциональных результатов [52].

Лучевая терапия с применением спейсеров

Применение спейсеров, вводимых в пространство между ПЖ и прямой кишкой, позволяет значительно сокращать лучевую нагрузку на последнюю [53].

Создание пространства, равное или превышающее 1 см, достигается путем промежуточного введения под апоневроз Денонвиллье биополимеров на основе полиэтиленгликоля, гиалуроновой кислоты или коллагена. Другой, менее распространенный вариант, – введение по аналогичной методике биодеградирующих баллонов. Недавно опубликованные отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что помимо существенного снижения выраженности прямокишечной лучевой токсичности в группе, в которой применялись спейсеры, отмечен более высокий уровень статуса ЭФ: через 37 мес наблюдения после ЛТ у 66,7 % мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 37,5 % ($p < 0,001$) [54, 55]. Детальный анализ лечебных планов позволил сделать предположение, что в основе этого феномена лежит оптимизация дозовой нагрузки, в частности в области ЛПЧ, за счет снижения при дозиметрических расчетах веса такого важного ограничивающего фактора, как прямая кишка. В проводимом в настоящее время рандомизированном исследовании POTEN-C помимо прочего оценивается роль спейсера SpaceOAR на основе полиэтиленгликоля в сохранении потенции [43].

Снижение лучевой токсичности со стороны прямой кишки также реализуется путем использования эндоректального баллона [56]. Такой подход представляется неоднозначным, так как вызывает поджатие передней стенки прямой кишки к задней поверхности облучаемой ПЖ. Вместе с тем в ряде радиотерапевтических клиник целесообразность введения эндоректального баллона объясняется отодвиганием задней стенки прямой кишки от зоны высокой дозы, созданием

локальной компрессионной ишемии стенки прямой кишки, повышающей радиорезистентность облучаемых нормальных тканей, а также ограничением интрафракционного смещения ПЖ [56, 57]. В рамках рассматриваемой проблемы представляет безусловный интерес работа М. Jaccard и соавт., описывающая влияние эндоректального баллона на дозовое распределение при планировании сосудосберегающей СЛЛТ РПЖ (СОД 36,25 Гр за 5 фракций) [58]. Сравнительный анализ дозиметрических планов показал среднее 28 % снижение по показателю D_{mean} на область половых артерий при использовании эндоректального баллона ($p = 0,006$). Оптимизацию лучевой нагрузки на ВПА авторы объясняют смещением ПЖ кпереди.

Заключение

Современная ЛТ РПЖ — совокупность различных методик, дающих возможность персонифицировать онкологическое лечение практически у каждого пациента. Наряду с высокой эффективностью, не уступающей РПЭ, она позволяет сохранять эрекцию на протяжении длительного времени у подавляющего числа больных. ЭФ-сохраняющая радиотерапия, в рамках которой различают сосудод- и нервосберегающий подходы, реализуется путем значительного снижения лучевой нагрузки на критические органы благодаря достижениям последних лет в вопросах медицинской визуализации, планирования ЛТ и доставки энергии излучения к облучаемым тканям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.
- Jackson W.C., Silva J., Hartman H.E. et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):778–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
- Wang Z., Ni Y., Chen J. et al. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):42. DOI: 10.1186/s12957-020-01824-9.
- Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):479–505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023.
- Mahase S.S., D'Angelo D., Kang J. et al. Trends in the use of stereotactic body radiotherapy for treatment of prostate cancer in the United States. *JAMA Netw Open* 2020;3(2):e1920471. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20471.
- Gaither T.W., Awad M.A., Osterberg E.C. et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1071–8. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.07.010.
- Mahmood J., Shamah A.A., Creed T.M. et al. Radiation-induced erectile dysfunction: recent advances and future directions. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(3):161–9. DOI: 10.1016/j.adro.2016.05.003.
- Nolan M.W., Marolf A.J., Ehrhart E.J. et al. Pudendal nerve and internal pudendal artery damage may contribute to radiation-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4):796–806. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.025.
- Incrocci L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health. *Transl Androl Urol* 2015;4(2):124–30. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.12.08.
- Ciabatti S., Ntreta M., Buwenge M. et al. Dominant intraprostatic lesion boosting in sexual-sparing radiotherapy of prostate cancer: a planning feasibility study. *Med Dosim* 2019;44(4):356–64. DOI: 10.1016/j.meddos.2019.01.008.
- McLaughlin P.W., Troyer S., Berri S. et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;63(2):479–91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.036.
- McLaughlin P.W., Narayana V., Meirovitz A. et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):20–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.070.
- Lee J.Y., Spratt D.E., Liss A.L., McLaughlin P.W. Vessel-sparing radiation and functional anatomy-based preservation for erectile function after prostate radiotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(5):e198–208. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00063-2.
- Новиков Р.В., Пономарева О.И., Летинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосберегающей» лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):84–91. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91. [Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomical and topographical justification of “vessel-spare” radiation therapy of prostate cancer. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(2):84–91. (In Russ.)].
- Dean R.C., Lue T.F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2005;32(4):379–95. DOI: 10.1016/j.ucl.2005.08.007.
- Mulhall J.P., Yonover P.M. Correlation of radiation dose and impotence risk after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):828. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01415-7.
- Roach M. 3rd, Nam J., Gagliardi G. et al. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):130–4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.094.
- Magli A., Giangreco M., Crespi M. et al. Erectile dysfunction after prostate three-dimensional conformal radiation therapy. Correlation with the dose to the penile bulb. *Strahlenther Onkol* 2012;188(11):997–1002. DOI: 10.1007/s00066-012-0227-8.
- Murray J., Gulliford S., Griffin C. et al. Evaluation of erectile potency and radiation dose to the penile bulb using image guided radiotherapy in the CHHiP Trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;21(1):77–84. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.12.006.
- Rasmuson E., Gunnlaugsson A., Wieslander E. et al. Erectile dysfunction and absorbed dose to penile base structures in a randomized trial comparing ultrahypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(1):143–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.022.

21. Zaorsky N.G., Yu J.B., McBride S.M. et al. Prostate Cancer Radiotherapy Recommendations in Response to COVID-19. *Adv Radiat Oncol* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1016/j.adro.2020.03.010.
22. Fuller D.B. Prostate stereotactic body radiotherapy – methods, rationale, outcomes and future directions. Chapter in *Stereotactic body radiotherapy. A practical guide*. Eds.: A. Gaya, A. Mahadeva. London: Springer-Verlag, 2015. Pp. 195–224.
23. Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С. и др. Методология стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):287–93. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Melnik Yu.S. Intrafractional prostate shifts during stereotactic radiation therapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(2):287–93. (In Russ.)].
24. Seppälä J., Suilamo S., Tenhunen M. et al. Dosimetric comparison and evaluation of 4 stereotactic body radiotherapy techniques for the treatment of prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2017;16(2):238–45. DOI: 10.1177/1533034616682156.
25. Hossain S., Xia P., Huang K. et al. Dose gradient near target-normal structure interface for nonisocentric Cyberknife and isocentric intensity-modulated body radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1752.
26. Spratt D.E., Lee J.Y., Dess R.T. et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007.
27. Samlali H., Udrescu C., Lapiere A. et al. Prospective evaluation of a specific technique of sexual function preservation in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Br J Radiol* 2017;90(1078):20160877. DOI: 10.1259/bjr.20160877.
28. Gillan C., Kirilova A., Landon A. et al. Radiation dose to the internal pudendal arteries from permanent-seed prostate brachytherapy as determined by time-of-flight MR angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):688–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.037.
29. Chasseray M., Dissaux G., Bourbonne V. et al. Dose to the penile bulb and individual patient anatomy are predictive of erectile dysfunction in men treated with ¹²⁵I low dose rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncol* 2019;58(7):1029–35. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1574981.
30. Van der Wielen G.J., Mulhall J.P., Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiat Oncol* 2007;84(2):107–13. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.07.018.
31. Mahmood J., Connors C.Q., Alexander A.A. et al. Cavernous nerve injury by radiation therapy may potentiate erectile dysfunction in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):680–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2449.
32. Ashcraft K.A., Hannan J.L., Eichenbaum G. et al. Clarifying the relative impacts of vascular and nerve injury that culminate in erectile dysfunction in a pilot study using a rat model of prostate irradiation and a thrombopoietin mimetic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1212–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.064.
33. Prado K., Chin A. How nerve-sparing technique has been applied to radiotherapy? *Asian J Androl* 2016;18(6):898–9. DOI: 10.4103/1008-682X.184995.
34. Alsaid B., Bessedé T., Diallo D. et al. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2011;59(6):902–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.031.
35. Liss A., Zhou J., Evans C. et al. Anatomic variability of the neurovascular elements defined by MRI. *Brachytherapy* 2014;13(1):S42–3. DOI: 10.1016/j.brachy.2014.02.267.
36. Villers A., McNeal J.E., Redwine E.A. et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142(3):763–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38881-x.
37. Chao K.K., Goldstein N.S., Yan D. et al. Clinicopathologic analysis of extracapsular extension in prostate cancer: should the clinical target volume be expanded posterolaterally to account for microscopic extension? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):999–1007. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.039.
38. Inoue S., Shiina H., Hiraoka T. et al. Retrospective analysis of the distance between the neurovascular bundle and prostate cancer foci in radical prostatectomy specimens: its clinical implication in nerve-sparing surgery. *BJU Int* 2009;104(8):1085–90. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08592.x.
39. Cassidy R.J., Nour S.G., Liu T. et al. Reproducibility in contouring the neurovascular bundle for prostate cancer radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):e125–31. DOI: 10.1016/j.prro.2017.08.001.
40. Roach D., Holloway L.C., Jameson M.G. et al. Multi-observer contouring of male pelvic anatomy: highly variable agreement across conventional and emerging structures of interest. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63(2):264–71. DOI: 10.1111/1754-9485.12844.
41. Cassidy R.J., Yang X., Liu T. et al. Neurovascular bundle-sparing radiotherapy for prostate cancer using MRI-CT registration: a dosimetric feasibility study. *Med Dosim* 2016;41(4):339–43. DOI: 10.1016/j.meddos.2016.08.003.
42. Johansson A.K., Lennernäs B., Isacson U. Neurovascular bundle infiltration can explain local relapses using conformal radiotherapy of prostate cancer. *Anticancer Res* 2017;37(4):1825–30. DOI: 10.21873/anticancer.11517.
43. Leiker A.J., Rezaeian N.H., Laine A.M. et al. Prostate cancer neurovascular element sparing with stereotactic ablative radiation therapy (SABR): a pilot dosimetric study for the POTEN-C Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(3):e125. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.335.
44. Новиков Р.В. Фокальная брахитерапия рака предстательной железы: современные тенденции развития методики. *Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России* 2017;17(2)(электронный журнал). [Novikov R.V. Focal brachytherapy for prostate cancer: current trends in the development of the technique. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Ministry of Health of Russia* 2017;17(2)(electronic journal). (In Russ.)].
45. Peters M., van Son M.J., Moerland M.A. et al. MRI-Guided ultrafocal HDR brachytherapy for localized prostate cancer: median 4-year results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(5):1045–53. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.032.
46. Andrzejewski P., Kuess P., Knäusel B. et al. Feasibility of dominant intraprostatic lesion boosting using advanced photon-, proton- or brachytherapy. *Radiat Oncol* 2015;117(3):509–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.028.
47. Zaorsky N.G., Davis B.J., Nguyen P.L. et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(7):415–39. DOI: 10.1038/nrurol.2017.76.
48. Eade T., Hruby G., Booth J. et al. Results of a prospective dose escalation study of linear accelerator-based virtual brachytherapy (BOOSTER) for prostate cancer; virtual HDR brachytherapy for prostate cancer. *Adv Radiat Oncol* 2019;4(4):623–30. DOI: 10.1016/j.adro.2019.03.015.
49. Chen M., Zhang Q., Zhang C. et al. Comparison of ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and multi-parametric magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of tumor

- extension of primary prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):382–90. DOI: 10.21037/tau.2020.03.06.
50. Zamboglou C., Thomann B., Koubar K. et al. Focal dose escalation for prostate cancer using ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT and MRI: a planning study based on histology reference. *Radiat Oncol* 2018;13(1):81. DOI: 10.1186/s13014-018-1036-8.
51. Bettermann A.S., Zamboglou C., Kiefer S. et al. [⁶⁸Ga]-PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for gross tumor volume delineation in a slice by slice analysis with whole mount histopathology as a reference standard-implications for focal radiotherapy planning in primary prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019;141:214–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.005.
52. Feutren T., Herrera F.G. Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review. *Prostate Int* 2018;6(3):75–87. DOI: 10.1016/j.pnil.2018.03.005.
53. Leiker A.J., Desai N.B., Folkert M.R. Rectal radiation dose-reduction techniques in prostate cancer: a focus on the rectal spacer. *Future Oncol* 2018;14(26):2773–88. DOI: 10.2217/fon-2018-0286.
54. 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.
55. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J. et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):e7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008.
56. Xiang H.F., Lu H., Efstathiou J.A. et al. Dosimetric impacts of endorectal balloon in Cyberknife stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage prostate cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2017;18(3):37–43. DOI: 10.1002/acm2.12063.
57. Ardekani M.A., Ghaffari H., Navaser M. et al. Effectiveness of rectal displacement devices in managing prostate motion: a systematic review. *Strahlenther Onkol* 2020. DOI: 10.1007/s00066-020-01633-9. Online ahead of print.
58. Jaccard M., Lamanna G., Dubouloz A. et al. Dose optimization and endorectal balloon for internal pudendal arteries sparing in prostate SBRT. *Phys Med* 2019;61(1):28–32. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.04.008.

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, анализ полученных данных, написание текста, 50 %;
 С.Н. Новиков: рецензирование, 30 %;
 В.В. Протошак: рецензирование, 10 %;
 И.Б. Джалилов: сбор материалов, 10 %.

Authors' contributions

R.V. Novikov: the author of the idea, analysis of the obtained data, article writing, 50 %;
 S.N. Novikov: review article, 30 %;
 V.V. Protoschak: review article, 10 %;
 I.B. Dzalilov: reviewing of publications of the article's theme, 10 %.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.06.2020. Принята к публикации: 10.08.2020.

Article submitted: 09.06.2020. Accepted for publication: 10.08.2020.