



Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современный взгляд на патогенез

Новиков Р.В.^{1, 2}, Новиков С.Н.¹, Протощак В.В.³, Джалилов И.Б.², Литинский С.С.¹

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

Новиков Роман Владимирович, к. м. н., ст. науч. сотр. научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; радиационный онколог онкологического отделения клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
<http://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

Новиков Сергей Николаевич, д. м. н., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
<http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Протощак Владимир Владимирович, д. м. н., профессор, начальник кафедры урологии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России

Джалилов Имран Биерутович, заведующий онкологическим отделением клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Литинский Сергей Сергеевич, врач-рентгенолог отделения радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Резюме

Истинные причины развития половых нарушений после лучевого лечения рака предстательной железы, среди которых центральную роль занимает эректильная дисфункция, до сих пор окончательно не выяснены. Число пациентов, которым в качестве радикальной терапии выполняются различные варианты лучевого воздействия, неуклонно растет, что делает рассматриваемый вопрос весьма актуальным. В обзоре представлены современные данные по наиболее изученным вероятным механизмам снижения статуса эректильной функции после лучевой терапии рака простаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; эректильная дисфункция; обзор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протощак В.В., Джалилов И.Б., Литинский С.С. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современный взгляд на патогенез. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(1): 66–74. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-1-66-74>

Для корреспонденции: Новиков Роман Владимирович, E-mail: novikov-spb@mail.ru

Статья поступила 29.05.2020

После доработки 10.06.2020

Принята к печати 11.06.2020

Radiation-Induced Erectile Dysfunction in Prostate Cancer Patients: Up-to-Date View on Pathogenesis

Roman V. Novikov^{1, 2}, Sergey N. Novikov¹, Vladimir V. Protoshchak³, Imran B. Dzhalilov², Sergey S. Litinskiy¹

¹ Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Leningradskaya, 68, poselok Pesochnyy, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Universitetskaya naberezhnaya, 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, ul. Akademika Lebedeva, 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Roman V. Novikov, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation; Radiation Oncologist, Oncology Department, Pirogov High-Tech Medical Clinic, Saint-Petersburg State University; <http://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

Sergey N. Novikov, Dr. Med. Sc., Head of Radiotherapy Department, Head of Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation; <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Vladimir V. Protoshchak, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Urology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation

Imran B. Dzhililov, Head of Oncology Department, Pirogov High-Tech Medical Clinic, Saint-Petersburg State University

Sergey S. Litinskiy, Radiologist, Radiotherapy Department, Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

The true causes of sexual disorders after radiation treatment of prostate cancer, among which the central role is occupied by erectile dysfunction, are still not fully clarified. The number of patients who undergo various radiation-exposure options as a radical therapy is steadily increasing, which makes the issue very relevant. This literature review provides up-to-date data on the most studied probable mechanisms of the erectile function status decline after radiation therapy for prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; radiotherapy; erectile dysfunction; review.

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

For citation: Novikov RV, Novikov SN, Protoshchak VV, Dzhililov IB, Litinskiy SS. Radiation-induced erectile dysfunction in prostate cancer patients: up-to-date view on pathogenesis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(1): 66–74 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-1-66-74>

For corresponding: Roman V. Novikov, E-mail: novikov-spb@mail.ru

Received May 29, 2020

Revised June 10, 2020

Accepted June 11, 2020

Введение

Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция (РИЭД) является одним из наиболее частых осложнений лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ). Развиваясь в период от 3 до 5 лет после лучевой терапии (ЛТ) приблизительно в 50% случаев, она существенно снижает качество жизни пациентов. Сохранность эректильной функции (ЭФ) на приемлемом уровне рассматривается как неотъемлемая часть комплексной оценки результатов радикального лечения РПЖ.

В радиационной онкологии применяется концепция Quadrella, разработанная на основе изучения исходов лечения больных РПЖ при помощи брахитерапии (БТ) источниками низкой мощности дозы и включающая в себя, помимо прочих, показатель удовлетворенности половой жизнью [1]. По своей сути этот подход очень похож на такие понятия, как Trifecta и Pentafecta, широко используемые при оценке результатов радикальной простатэктомии (РПЭ).

Проведенные радиобиологические исследования, на которых основаны современные представления о дозе и режимах ее фракционирования, необходимых для обеспечения гарантированного локального контроля над РПЖ, наряду с техническими достижениями в вопросах технологии облучения позволили существенно повысить эффективность лучевого лечения РПЖ. Очевидно, что

пришло время для разработки методик ЛТ, направленных на максимальное сохранение ЭФ у больных РПЖ, что особенно важно при достижении превосходных онкологических результатов лечения. Без понимания механизмов лучевого повреждения структур, ответственных за поддержание достаточной для полового удовлетворения ригидности полового члена, и их роли в развитии РИЭД улучшение функциональных результатов ЛТ фактически невозможно.

Эпидемиология радиационно-индуцированной эректильной дисфункции

В соответствии с определением, данным участниками 4-го Международного совещания по сексуальной медицине, эректильная дисфункция (ЭД) – это постоянная или периодическая неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для сексуального удовлетворения [2]. В связи с тем что в основе развития РИЭД лежит типовой патологический процесс радиационного повреждения тканей и по своей сути она является ятрогенией, наиболее обоснованна ее классификация в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (version 5.0; 2017). При таком подходе различают три степени РИЭД: 1-я – не требующая коррекции, 2-я – требующая медикаментозной или вакуум-коррекции, 3-я (самая

тяжелая) – требующая хирургической коррекции (протезирования полового члена).

Анализ результатов лучевого лечения РПЖ, опубликованный в 2017 г. и включивший работы за предшествующие 10 лет, показал, что частота сохранения ЭФ на приемлемом уровне находилась в интервале от 22% до 70% при дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и от 20% до 81% при БТ (монорежим или в сочетании с ДЛТ) [3]. Столь большой разброс в представленных данных, по мнению авторов, обусловлен различной трактовкой ЭД и отсутствием стандартного подхода в оценке исходного уровня ЭФ, что имеет определяющее методологическое значение. Метаанализ T.W. Gaither et al. основан на данных исследований, проведенных в период с 2000 по 2016 г. [4]. В него включены 105 публикаций с описанием исходного уровня ЭФ: 17 057 пациентам (65%) выполнялась БТ, 8166 (31%) – ДЛТ и 1046 (4%) – сочетание БТ и ДЛТ. Суммарно, независимо от вида ЛТ, признаки РИЭД через 1 год после окончания терапии отмечены у 34% (95% ДИ 0,29–0,39), через 2 года – у 39% (95% ДИ 0,33–0,44), через 3 года – у 44% (95% ДИ 0,34–0,53), через 5,5 лет наблюдения – у 57% (95% ДИ 0,53–0,61).

Возраст пациента является важным предиктором РИЭД [5]. В связи с тем что проведение БТ требует анестезиологического пособия, этот метод лечения предлагается более молодым мужчинам. По данным обзора R.C. Wortel et al., различия в медианах возраста лежат в интервале от 1 до 9 лет в пользу пациентов групп дистанционного облучения [3].

Сопутствующая патология также имеет непосредственное отношение к ЭФ, существенно снижая вероятность ее сохранения после лучевого лечения. Основную роль здесь играют такие состояния, как сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы [6]. В исследовании Y. Wang et al. среди 732 пациентов РИЭД отмечена у 40–46% при отсутствии сопутствующей сосудистой патологии, а при ее наличии – у 71–76% [7].

Проведению ЛТ у больных РПЖ групп высокого и крайне высокого риска должна сопутствовать андрогенная депривационная терапия (АДТ). Повышая эффективность лучевого лечения за счет блокады систем репарации ДНК опухолевых клеток, АДТ в ближайшем постлучевом периоде оказывает существенное негативное влияние на ЭФ [8]. По данным S.H. Son et al., эта тенденция прослеживается на протяжении первых 2 лет после окончания лечения, а потом показатели РИЭД у пациентов с АДТ и без нее фактически не отличаются [9].

В последнее время в клиническую практику внедрены новые технологии облучения: брахитерапия с высокой мощностью дозы (БТ-ВМД), модулированная по интенсивности (Intensity-Modulated

Radiotherapy, IMRT) и объему (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) ДЛТ, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ). Они продемонстрировали повышение эффективности лечения при снижении уровня лучевой токсичности со стороны органов желудочно-кишечного тракта и нижних отделов мочевыводящих путей по сравнению с конвенциональной ЛТ [10]. Однако преимущества в сохранении ЭФ не столь очевидны. Так, в исследовании T. Kushnir et al. сравнение стандартной 3D-конформной ДЛТ и IMRT (VMAT) по частоте развития РИЭД не показало значимых различий [8].

При конформной 3D-ДЛТ и IMRT в одинаковых суммарных очаговых дозах (СОД) (79,2 Гр) в работе D.W. Bruner et al. также не выявлено значимых различий: количество нарушений 1-й, 2-й и 3-й ст. составили 11,4%, 10,5%, 23,7% и 16,5%, 14,6%, 20,1% соответственно ($p = 0,19$) [11]. O. Marina et al. в группе из 384 пациентов (медиана наблюдения 2 (0,5–6,1) года) проанализировали уровни токсичности IMRT с визуальным контролем (СОД 75,6 Гр) и БТ-ВМД (СОД 38 Гр за четыре фракции) [12]. У пациентов, имевших ЭД 1-й ст. до лечения, число нарушений 2 ст. и более к исходу 3-го года после IMRT составило 47%, после БТ-ВМД – 34% ($p = 0,79$). Частота развития ЭД 3-й ст. в обеих группах – 15% ($p = 0,59$).

M. Loi et al. (2019 г.) выполнили обзор работ, посвященных оценке сохранности ЭФ после СТЛТ РПЖ [13]. В анализ был включен 1221 пациент из 12 исследований, полностью удовлетворяющих критериям включения: наличие исходного уровня ЭФ и отсутствие в анамнезе АДТ. Было показано, что к 5-му году наблюдения ЭД развивается приблизительно у 55% исходно потенциальных мужчин. Это позволило авторам сделать вывод, что при стандартной методике СТЛТ сохранность ЭФ значимо не отличается от других вариантов лучевого лечения. Отсутствие существенного влияния режима фракционирования ДЛТ на частоту РИЭД также подтверждено в недавно опубликованном рандомизированном исследовании по сравнению конвенционального (разовая очаговая доза (РОД) 1,8–2 Гр) и ультрагипофракционирования (РОД 6,1 Гр) [14].

Механизмы развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции

В основе нормальной эрекции лежат три механизма, нарушение любого из которых ведет к ЭД: нейронально обусловленное повышение артериального притока к половому члену, релаксация кавернозных гладкомышечных структур и рестрикция венозного оттока [15]. Существующие на данный момент представления о вероятных причинах развития РИЭД были суммированы J. Mahmood et al. [16] (см. рис.).



Вероятные механизмы развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции [16].

ВПА – внутренняя половая артерия; nNOS – neuronal nitric oxid synthase (нейрональная синтаза оксида азота)

Probable mechanisms of radiation-induced erectile dysfunction. (A) Vascular damage: fibrotic changes in blood vessels resulting in less blood flow in the erection chamber. (B) Neuronal damage: inflammation and neuronal nitric oxid synthase reduction in cavernous nerve. (C) Smooth muscle atrophy: the corpus cavernosa undergoes atrophy similar to other muscles when they go unused [16]

Индукцируемый облучением оксидативный стресс ведет к гибели гладкомышечных элементов, фиброзу кавернозных тел и эндотелиальной дисфункции [17].

Исследования, посвященные изучению РИЭД, условно можно разделить на три группы: описательные (сравнение исходных и последующих уровней ЭФ), дозиметрические (оценка корреляции величин лучевой нагрузки на критические структуры и уровня ЭФ) и механистические (поиск и оценка вероятных патогенетических механизмов РИЭД). Традиционно выделяют четыре основных анатомические структуры, напрямую связанные с РИЭД: ножки кавернозных тел (НКТ), внутренняя половая артерия (ВПА), луковица полового члена (ЛПЧ) и сосудисто-нервные пучки (СНП). Удельный вес роли каждого из них в развитии РИЭД до сих пор неясен.

Ножки кавернозных тел. НКТ – проксимальная часть кавернозных тел, дистальной границей которых является уровень отчетливой взаимной дивергенции в сагиттальной плоскости. Этот ориентир используется в радиационной онкологии при оконтурировании НКТ в качестве критических органов [14, 18].

G.J. van der Wielen et al. осуществили обзор проведенных в 2001–2007 гг. исследований, оценивающих величины радиационной нагрузки на

различные анатомические структуры [19]. В целом ряде работ, посвященных как брахитерапии, так и ДЛТ РПЖ, корреляции частоты РИЭД и вовлеченности НКТ в объем облучения выявлено не было [20–22]. Аналогичные результаты опубликованы M. Chasseray et al., которые изучили связь индивидуальной половой анатомии пациентов с сохранностью ЭФ после БТ-НМД [23]. Из всех критических органов только величина дозной нагрузки на ЛПЧ имела связь с 3-летним уровнем ЭД ($D_{10\%} > 51$ Гр; $p = 0,005$). В исследовании M. Thor et al. клинические проявления половых нарушений у исходно сексуально активных 328 пациентов были разделены на три группы: ЭД, нарушения оргазма и болевой синдром. Лучевое лечение было представлено ДЛТ со стандартным режимом фракционирования до СОД 70 Гр [24]. Все три группы имели статистически значимую корреляцию с рядом дозиметрических переменных: ЭД – с D_{max} (максимальная доза) комплекса НКТ + ЛПЧ ($p = 0,001–0,03$), нарушения оргазма – с D_{mean} (средняя доза) НКТ ($p = 0,03$) и ЛПЧ ($p = 0,02$); боль – с D_{mean} комплекса НКТ + ЛПЧ ($p = 0,02–0,03$). Авторы сделали вывод, что для прогнозирования и предотвращения нарушений в сексуальной сфере более целесообразно оценивать лучевую нагрузку на комплекс критических структур.

Вероятное объяснение патогенеза РИЭД, обусловленного облучением НКТ, представлено в исследовании J. Mulhall et al. [25]. В него вошли 16 пациентов с признаками РИЭД (медиана манифестации – 11 мес после окончания ЛТ), которые были обследованы посредством динамической инфузионной кавернозографии(метрии). У всех 11 больных имелись признаки артериальной недостаточности, а у 85% – веноокклюзивная дисфункция (ВОД). У 80% наблюдаемых диагностирована венозная утечка с преимуществом локализацией в области НКТ. Исследователи приходят к выводу, что в основе РИЭД лежит существенное нарушение гемодинамики полового члена, имеющее смешанный артериовенозный характер. При этом в качестве причины ВОД рассматривается снижение окклюзионных свойств белочной оболочки кавернозных тел вследствие фиброзных постлучевых изменений. Оценка роли венозной утечки в патогенезе РИЭД затрудняется необходимостью применения достаточно инвазивных диагностических приемов – кавернозографии(метрии), позволяющей, в отличие от фармакодоплерографии, точно выявить ее локализацию и степень [26]. Определенные ожидания в сфере изучения неблагоприятного воздействия ионизирующего излучения на структуры кавернозных тел связаны с внедрением в практику нового метода соноэластографии – эластографии сдвиговой волной [27, 28].

Внутренняя половая артерия. Этой анатомической структуре отводится особая роль в изучении вероятного генеза РИЭД. ВПА, являющаяся конечной ветвью внутренней подвздошной артерии, представляет собой основной источник кровоснабжения эректильной ткани полового члена.

Первые работы, указывающие на перфузионные нарушения кавернозных тел в качестве основной причины РИЭД, были опубликованы еще в 80–90-х годах прошлого столетия [29, 30]. Эти представления подтверждены рядом экспериментальных работ на животных. Так, G.J. van der Wielen et al. продемонстрировали существенные фиброзные изменения стенок ВПА и снижение числа гладкомышечных клеток кавернозных тел у лабораторных крыс, подвергнутых облучению в режиме 7,4 Гр в виде пяти ежедневных фракций (наиболее распространенная современная схема СТЛТ) [31]. В исследовании M.W. Nolan et al. на собаках предпринята попытка определения ведущей патогенетической роли лучевого повреждения ВПА или полового нерва в развитии РИЭД [32]. Авторы разделили животных на три группы в зависимости от облучаемых объемов: воздействие на предстательную железу, ЛПЧ и СНП. Во всех случаях использовалось пятифракционное облучение с подведением СОД 50, 40 или 30 Гр. Оценка перфузионных нарушений проводилась на основании фармакодуплерографии. Ультразвуковое исследование на фоне введения вазоактивного препарата (папаверин) показало значимое снижение показателя времени систолического подъема во всех группах, свидетельствующее о функциональных нарушениях регуляции тонуса сосудистой стенки. Патоморфологический анализ выявил склеротическую облитерацию сосудов среднего диаметра и окклюзионный тромбоз. В артериях большего диаметра на фоне выраженного васкулита проходимость сохранялась. Наибольшую выраженность эти изменения приобретали через 6 мес после лучевого лечения.

Э.А. Повелица и др. провели сравнительный анализ причин половых нарушений у пациентов с РПЖ после РПЭ и конформной ДЛТ [33]. Функциональный и анатомический статус артериального русла полового члена определяли посредством фармакодуплерографии и ангиографии (динамическая компьютерная контрастная ангиография или динамическая магнитно-резонансная ангиография). Показатели пиковой систолической скорости у здоровых мужчин контрольной группы в бассейне ВПА в покое находились в диапазоне от 20,2 до 21,5 см/с, а при фармакологической стимуляции достигали значений 64,2 см/с. После ДЛТ регистрировалось существенное снижение пиковой систолической

скорости: в покое – 8–14 см/с, на фоне введения простагландина E1 – не более 20,1 см/с. Стенозы ВПА носили мультифокальный характер, были протяженными и двусторонними. Чаще стеноокклюзивные нарушения локализовались на уровне седалищного бугра и имели протяженность от 2 до 25 мм. Авторы делают вывод, что ДЛТ РПЖ сопровождается значительным поражением ВПА, приводящим к критическим перфузионным нарушениям полового члена.

Эндотелиальная дисфункция – превалирующий патогенетический вариант нарушения работы артерий различного диаметра при лучевой терапии РПЖ [17]. Выделяют несколько типов ответа эндотелиальных клеток на облучение в зависимости от величины подведенной дозы и тканевой специфичности органа. В основе острых лучевых реакций (повреждений) преимущественно лежит апоптоз, отдаленных (хронических) – ускоренное старение клеток. При стандартном фракционировании (РОД 1,8–2,0 Гр) приблизительно 90% эндотелиальных клеток подвергаются гибели в виде митотической смерти, а при величине РОД, равной или превышающей 10 Гр, начинают превалировать различные механизмы апоптоза (p53- и сфингомиелин-керамид-медируемые). На фоне оксидативного стресса, запущенного радиационным воздействием, протекает целый ряд биологических процессов: преждевременное старение эндотелия, клеточная адгезия, радиационно-индуцированная коагулопатия, ингибирование ангиогенеза, а также метаболические и иммунологические нарушения [17]. Описанные процессы наблюдаются не только в стенках артерий, но и в эндотелиальной выстилке трабекул эректильной ткани кавернозных тел.

Ведущая патогенетическая роль повреждения сосудистых структур в развитии РИЭД была подтверждена в рандомизированном исследовании II фазы, в котором оценивались исходы длительного наблюдения за пациентами после стандартной и сосудосохраняющей ДЛТ РПЖ [34]. Опубликованные результаты свидетельствуют о сохранности ЭФ на приемлемом уровне приблизительно в 90% случаев на протяжении 5 лет после лучевого лечения. Эти данные подтверждены в другом проспективном исследовании [35].

Луковица полового члена. ЛПЧ – расширение проксимальной части губчатого тела, охватывающее мочеиспускательный канал. В отличие от кавернозных тел, обеспечивающих необходимую для совершения полового акта ригидность, основной функцией губчатого тела является сохранение проходимости мочеиспускательного канала. В состоянии полной туминисценции максимальное давление в губчатом теле не превышает 1/3 значения давления в кавернозных телах [15].

Таким образом, непосредственная роль ЛПЧ в ЭФ неочевидна. Вместе с тем именно эту анатомическую структуру на протяжении многих лет считали основным критическим органом для постлучевой ЭД. Впервые суррогатная роль ЛПЧ определена J.P. Mulhall и P.M. Yonover [36]: центральное положение и тесный контакт с другими анатомическими образованиями, связанными с ЭФ (НКТ, дистальный отдел ВПА, СНП), делает ее референсной структурой, позволяющей получить представления о величине дозой нагрузки при лучевом лечении РПЖ.

В радиационной онкологии чрезвычайно важно корректное определение границ критических органов в ходе предлучевой подготовки, так как это позволяет оценивать истинные дозообъемные параметры лечебного плана. Существует несколько вариантов описания границ ЛПЧ. Специалисты Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) при оконтуривании нормальных тканей мужского таза относят к ЛПЧ дистальную часть губчатого тела, прилежащую к мочеполювой диафрагме [37]. M. Roach 3rd et al. определяют ЛПЧ как наиболее дистальный отдел губчатого тела, располагающийся непосредственно под предстательной железой [38]. В рандомизированном исследовании ISRCTN47772397 дистальная граница ЛПЧ определяется плоскостью, проходящей через нижнюю точку седалищной бугристости [39]. В работе P.B. Новикова и др., посвященной анатомо-топографическому обоснованию сосудосохраняющей ЛТ РПЖ, граница ЛПЧ совпадает с границами НКТ (уровень начала их отчетливой конвергенции в сагиттальной плоскости) [18]. Отсутствие стандартных критериев проявляется значительной вариабельностью в определении объема этой критической структуры, а следовательно, и значительной погрешностью в последующих дозиметрических расчетах. Так, по данным ряда работ, средние значения объема ЛПЧ составили $3,5 \pm 1,8 \text{ см}^3$ (ЛПЧ определена как проксимальная утолщенная часть губчатого тела) [40], $7,12 \pm 2,91 \text{ см}^3$ [18] и $18,0 \pm 9,0 \text{ см}^3$ [41]. Представляется наиболее оправданным использование в качестве точки отсчета уровня конвергенции НКТ.

Анализ опубликованных данных дает неоднозначные результаты относительно корреляции лучевой нагрузки на ЛПЧ и частоты развития РИЭД. В обзоре M. Roach 3rd et al. такая связь отсутствует в 3 из 10 исследований [38]. Проведенные расчеты позволили авторам определить максимально допустимые границы значений величины СОД, при которых вероятность сохранить потенцию достаточно высока: D_{95} (доза, подводимая к 95% объема ЛПЧ) менее 50 Гр. По данным A. Magli et al., приемлемый уровень лучевой нагрузки на область ЛПЧ при проведении 3D-конформной ДЛТ РПЖ

с целью предотвращения РИЭД по такому показателю, как D_{mean} , лежит в интервале 40–45 Гр [42]. J. Murray et al. на основании анализа отдаленных результатов самого большого в мире рандомизированного исследования по сравнению стандартного и гипофракционного (РОД 3 Гр) режима облучения (СННП) определили новую величину критически значимой лучевой нагрузки на ЛПЧ [43]. Использование технологии IGRT (Image Guided RadioTherapy – визуальный контроль проведения ЛТ) позволило существенно снизить значение D_{mean} : с 25 Гр (стандартное проведение ДЛТ) до 11 Гр (IGRT) ($p < 0,0001$). Расчеты показали, что у потенциальных пациентов D_{mean} была близка к 20 Гр, которые и были определены в качестве оптимального констрейнта. Аналогичные данные получены в другом рандомизированном исследовании по сравнению результатов лучевого лечения РПЖ посредством стандартного и ультрагипофракционирования [14].

Сосудисто-нервный пучок. Иннервация полового члена осуществляется посредством симпатической и парасимпатической нервных систем, чьи эффекты на гладкомышечные элементы эректильной ткани имеют противоположный характер [15]. Активация парасимпатических нервных путей стимулирует приток крови в кавернозные тела, а симпатических – обеспечивает детумесценцию. Парасимпатические (S2–S4) и симпатические (Th10–L2) нервные волокна далее через *nn. pelvis splanchnici* попадают в нижнее гипогастральное сплетение (*nn. erigentes*) и, наконец, в простатическое сплетение. M.K. Ramirez-Fort et al., в отличие от большинства исследователей, рассматривают именно простатическое сплетение, а не идущие далее в составе СНП кавернозные нервы (*nn. cavernosi*) в качестве основного критического органа в развитии РИЭД [44]. Соматосенсорная иннервация полового члена обеспечивается за счет ветвей *n. pudendus*, который берет свое начало на уровне S2–S4. Ход этого нерва совпадает с топографией ВПА.

Первыми, кто указал на вероятную патогенетическую роль РИЭД чрезмерной лучевой нагрузки на область СНП при брахитерапии РПЖ, были S.J. DiBiase et al., сделавшие этот эмпирический вывод без адекватных расчетов [45]. Последующий анализ дозиметрических планов в различных группах пациентов, перенесших низкоэнергетическую брахитерапию (2000–2004 гг.), не продемонстрировал значимой зависимости [19]. Схожие результаты получены и в более современных исследованиях [23, 46]. Поиск опубликованных на сегодняшний день работ говорит о том, что не существует клинических данных, однозначно подтверждающих роль лучевого повреждения нервных структур в развитии РИЭД. Причин этому может

быть несколько: во-первых, сложности с адекватной визуализацией СНП и, как следствие, оконтуриванием в качестве критической структуры для расчета дозной нагрузки [47]; во-вторых, фактическое отсутствие методов объективной оценки радиационно-индуцированных нарушений проводимости в повседневной практике. Определение латентного времени бульбокавернозного рефлекса, вызванных соматосенсорных половых потенциалов и симпатических кожных ответов в рамках нейрофизиологического обследования у пациентов с ЭД не вошло в стандартные клинические рекомендации и оставались методиками эксперимента [48].

Особенности проведения пенильной реабилитации больных РПЖ после различных вариантов радикального лечения также могут указывать на вероятную роль повреждения кавернозных нервов в постлучевом снижении статуса ЭФ. Хорошо известно, что двустороннее пересечение СНП в ходе РПЭ делает фактически бесполезной медикаментозную коррекцию развившейся ЭД [49]. В обзоре W. Doherty et al., включившем 19 работ, опубликованных с 1999 по 2015 г., несмотря на отсутствие четких выводов относительно роли и практических аспектов пенильной реабилитации, указано, что она улучшает показатели ЭФ примерно у 50% больных после ЛТ [50]. В проспективном рандомизированном исследовании M.J. Zelefsky et al. на группе из 279 пациентов изучена эффективность назначения силденафила цитрата на протяжении 24 мес после окончания ЛТ [51]. Рассматривая в качестве основного патогенетического механизма нарушение артериального кровоснабжения кавернозной ткани, авторы выявили значимое улучшение как общего статуса ЭФ, так и отдельных его показателей в случае медикаментозной коррекции по сравнению с плацебо. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что подведение рекомендованных 70–90 Гр при конвенциональном режиме фракционирования либо эквивалентных им доз посредством СТЛТ или брахитерапии не оказывает критически значимого повреждения СНП у большинства пациентов.

Экспериментальные исследования на животных (крысы и собаки) в большей степени, чем клинические, указывают на ключевую роль повреждения нервных путей в развитии РИЭД [32, 52–54]. Применение количественной полимеразно-цепной реакции, а также иммуногистохимии и трансмиссионной электронной микроскопии позволяют выявить ультраструктурные

нарушения в ткани кавернозных нервов, развивающиеся в различные периоды после окончания лучевого воздействия. Нейрофизиологические методики демонстрируют значимое снижение проводимости нервного импульса как в кавернозных, так и в половых нервах. Принимая во внимание результаты этих работ, необходимо помнить, что полная их интерполяция на человека возможна с той оговоркой, что несоответствие размеров и анатомии животных приводит к значительным погрешностям в оценке пространственного изодозного распределения [16].

Для поиска ответа на вопрос о роли лучевого воздействия на область СНП и разработки оригинальной методики по сохранению потенции после СТЛТ в 2018 г. инициировано проведение контролируемого рандомизированного исследования II фазы POTEN-C. Пациенты (120 человек) рандомизированы в две группы: со снижением лучевой нагрузки на эректильные сосудисто-нервные структуры и со стандартной СТЛТ. Предварительные клинические результаты планируется опубликовать в 2022 г., окончательные – в 2024 г. В настоящее время представлен сравнительный анализ полученных величин дозной нагрузки при планировании СТЛТ РПЖ в исследуемых группах [55].

Заключение

Анализ представленных в данном обзоре материалов позволяет сформулировать несколько важных выводов:

1. РИЭД – часто встречающееся осложнение лучевого лечения РПЖ, частота развития которого достигает 50–55% к исходу 5-го года наблюдения и существенно не зависит от методики ЛТ и режима фракционирования дозы.

2. В качестве основных критических структур РИЭД рассматриваются ВПА, ЛПЧ, НКТ и СНП. Удельный вес повреждения этих структур (основной патогенетический механизм) в постлучевом снижении статуса ЭФ на сегодняшний день точно не установлен.

3. На преимущественно сосудистый генез РИЭД, в основе которого лежит повреждение ВПА, ЛПЧ и НКТ, указывают как клинические, так и экспериментальные данные, полученные в ходе рандомизированных исследований.

4. Поражение кавернозных нервов как основная причина РИЭД в настоящее время подтверждено только рядом экспериментальных исследований на животных.

Литература [References]

1. Tétreault-Laflamme A, Zilli T, Meissner A, et al. The Quadrella: a novel approach to analyzing optimal outcomes after permanent seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2014; 111(1): 110–3. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.017>.
2. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med.* 2016; 13(2): 135–43. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>.
3. Wortel RC, Incrocci L, Mulhall JP. Reporting erectile function outcomes after radiation therapy for prostate cancer: challenges in data interpretation. *J Sex Med.* 2017; 14(10): 1260–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.08.005>.
4. Gaither TW, Awad MA, Osterberg EC, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.07.010>.
5. Olsson CE, Alsadius D, Pettersson N, et al. Patient-reported sexual toxicity after radiation therapy in long-term prostate cancer survivors. *Br J Cancer.* 2015; 113(5): 802–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.275>.
6. Bazinet A, Zorn KC, Tausky D, et al. Favorable preservation of erectile function after prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Brachytherapy.* 2020; 19(2): 222–7. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.11.003>.
7. Wang Y, Liu T, Rossi PJ, et al. Influence of vascular comorbidities and race on erectile dysfunction after prostate cancer radiotherapy. *J Sex Med.* 2013; 10(8): 2108–14. <https://doi.org/10.1111/jsm.12215>.
8. Kushnir T, Gofrit ON, Elkayam R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on sexual and hormonal function in patients receiving radiation therapy for prostate cancer. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(1): 49–53.
9. Son CH, Chennupati SK, Kunnavakkam R, Liauw SL. The impact of hormonal therapy on sexual quality of life in men receiving intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015; 5(3): e223–8. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2014.10.003>.
10. Kamran SC, D'Amico AV. Radiation therapy for prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(1): 45–69. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.017>.
11. Bruner DW, Hunt D, Michalski JM, et al. Preliminary patient-reported outcomes analysis of 3-dimensional radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 prostate cancer trial. *Cancer.* 2015; 121(14): 2422–30. <https://doi.org/10.1002/cncr.29362>.
12. Marina O, Warner J, Ye H, et al. An age-corrected matched-pair study of erectile function in patients treated with dose-escalated adaptive image-guided intensity-modulated radiation therapy vs. high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2014; 13(2): 163–8. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.10.006>.
13. Loi M, Wortel RC, Francolini G, Incrocci L. Sexual function in patients treated with stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a systematic review of the current evidence. *J Sex Med.* 2019; 16(9): 1409–20. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.05.019>.
14. Rasmusson 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.022>.
15. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005; 32(4): 379–95. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2005.08.007>.
16. Mahmood J, Shamah AA, Creed TM, et al. Radiation-induced erectile dysfunction: recent advances and future directions. *Adv Radiat Oncol.* 2016; 1(3): 161–9. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2016.05.003>.
17. Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, et al. Radiation-induced endothelial vascular injury: a review of possible mechanisms. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 3(4): 563–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacbt.2018.01.014>.
18. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Летинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020; 2: 84–91. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91>. [Novikov RV, Ponomareva OI, Litinskiy SS, Novikov SN. Anatomical and topographical justification of “vessel-spare” radiation therapy of prostate cancer. *Experimental & Clinical Urology.* 2020; 2: 84–91 (in Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91>.]
19. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol.* 2007; 84(2): 107–13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.07.018>.
20. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54(4): 1055–62. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)03031-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)03031-6).
21. Selek U, Cheung R, Lii M, et al. Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structures: a lack of correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(4): 1039–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.12.028>.
22. Wright JL, Newhouse JH, Laguna JL, et al. Localization of neurovascular bundles on pelvic ct and evaluation of radiation dose to structures putatively involved in erectile dysfunction after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(2): 426–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.022>.
23. 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. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1574981>.
24. Thor M, Olsson CE, Oh JH, et al. Radiation dose to the penile structures and patient-reported sexual dysfunction in long-term prostate cancer survivors. *J Sex Med.* 2015; 12(12): 2388–97. <https://doi.org/10.1111/jsm.13031>.
25. Mulhall J, Ahmed A, Parker M, Mohideen N. The hemodynamics of erectile dysfunction following external beam radiation for prostate cancer. *J Sex Med.* 2005; 2(3): 432–7. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.20362.x>.
26. Herwig R. Erectile dysfunction and caverno-venous leak disease. *J Transl Sci.* 2018; 4(1): 3–5. <https://doi.org/10.15761/JTS.1000205>.
27. Cui A, Xu L, Mu J, et al. The role of shear wave elastography on evaluation of the rigidity changes of corpus cavernosum penis in venogenic erectile dysfunction. *Eur J Radiol.* 2018; 103: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.025>.

28. Lee JY, Jung DC, Lee S, et al. Stiffness of the central corpus cavernosum on shear-wave elastography is inversely correlated with the penile rigidity score in patients with erectile dysfunction. *World J Mens Health*. 2021; 39(1): 123–30. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190094>.
29. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, et al. Radiation-associated impotence. a clinical study of its mechanism. *JAMA*. 1984; 251(7): 903–10. <https://doi.org/10.1001/jama.251.7.903>.
30. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 40(1): 129–33. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00554-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00554-3).
31. van der Wielen GJ, Vermeij M, de Jong BW, et al. Changes in the penile arteries of the rat after fractionated irradiation of the prostate: a pilot study. *J Sex Med*. 2009; 6(7): 1908–13. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01272.x>.
32. Nolan MW, Marolf AJ, Ehrhart EJ, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.025>.
33. Повелица Э.А., Залуцкий И.В., Доста Н.И. и др. Анализ причин половых нарушений у больных раком предстательной железы после хирургического и комплексного лечения. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(6): 933–41. [Povelitsa EA, Zalutsky IV, Dosta NI, et al. Analysis of the causes of sexual disorders in patients with prostate cancer after surgical and complex treatment. *Problems in Oncology*. 2017; 63(6): 933–41 (in Russ.).]
34. Spratt DE, Lee JY, Dess RT, 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.007>.
35. Samlali H, Udrescu C, Lapierre 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. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160877>.
36. Mulhall JP, Yonover PM. Correlation of radiation dose and impotence risk after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2001; 58(5): 828. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01415-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01415-7).
37. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3): 353–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.023>.
38. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.094>.
39. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, et al. Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). *Radiother Oncol*. 2006; 80(3): 355–62. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.07.037>.
40. Tøndel H, Lund JÅ, Lydersen S, et al. Dose to penile bulb is not associated with erectile dysfunction 18 months post radiotherapy: a secondary analysis of a randomized trial. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018; 29(13): 50–6. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.09.006>.
41. Böckelmann F, Hammon M, Lettmaier S, et al. Penile bulb sparing in prostate cancer radiotherapy: dose analysis of an in-house MRI system to improve contouring. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(2): 153–63. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1377-0>.
42. 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. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0227-8>.
43. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.12.006>.
44. DiBiase SJ, Wallner K, Tralins K, Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46(5): 1301–7. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00551-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00551-9).
45. Ramirez-Fort MK, Rogers MJ, Santiago R, et al. Prostatic irradiation-induced sexual dysfunction: a review and multidisciplinary guide to management in the radical radiotherapy era (Part I defining the organ at risk for sexual toxicities). *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020; 25(3): 367–75. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2020.03.007>.
46. Solan AN, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. There is no correlation between erectile dysfunction and dose to penile bulb and neurovascular bundles following real-time low-dose-rate prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(5): 1468–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.06.1946>.
47. Roach D, Holloway LC, Jameson MG, 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. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12844>.
48. Giuliano F, Rowland DL. Standard operating procedures for neurophysiologic assessment of male sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2013; 10(5): 1205–11. <https://doi.org/10.1111/jsm.12164>.
49. Clavell-Hernandez J, Ermeç B, Kadioğlu A, Wang R. Perplexity of penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Turk J Urol*. 2019; 45(2): 77–82. <https://doi.org/10.5152/tud.2019.18488>.
50. Doherty W, Bridge P. A systematic review of the role of penile rehabilitation in prostate cancer patients receiving radiotherapy and androgen deprivation therapy. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019; 50(1): 171–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2018.09.004>.
51. Zelefsky MJ, Shasha D, Branco RD, et al. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol*. 2014; 192(3): 868–74. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.097>.
52. Kimura M, Yan H, Rabbani Z, et al. Radiation-induced erectile dysfunction using prostate-confined modern radiotherapy in a rat model. *J Sex Med*. 2011; 8(8): 2215–26. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02351.x>.
53. Mahmood J, Connors CQ, Alexander AA, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.2449>.
54. Ashcraft KA, Hannan JL, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.064>.
55. Leiker AJ, Rezaeian NH, Laine AM, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.335>.