



# VASPVT

Valstybinė akreditavimo  
sveikatos priežiūros veiklai tarnyba  
prie Sveikatos apsaugos ministerijos

## **ADAPTUOTAS SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: SPINDULINĖS TERAPIJOS METU NAUDOJAMOS TIESIOSIOS ŽARNOS LAIKINOSIOS APSAUGOS PRIEMONĖS, SKIRTOS SUMAŽINTI TOKSIŠKĄ SPINDULINĖS TERAPIJOS POVEIKĮ GYDANT PROSTATOS VĖŽĮ SANTRAUKA**

**Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) metodika.** Sveikatos priežiūros technologijos vertinimas „Spindulinės terapijos metu naudojamos tiesiosios žarnos laikinosios apsaugos priemonės, skirtos sumažinti toksišką spindulinės terapijos poveikį gydant prostatos vėžį“ yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) narių – NIPHNO (Norvegija), NSPHMPDB (Rumunija), SNHTA (Šveicarija), NICE (Jungtinė Karalystė) ir VASPVT (Lietuva) – jungtinio vertinimo „Biodegradable rectum spacers to reduce toxicity for prostate cancer“ adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Vertinimo elementų parinkimas grindžiamas STV šerdinio modelio (*angl.* Core model) taikymu greitajam STV vertinimui (versija 4.2) (*angl.* „HTA Core Model Application for Rapid REA Assessments“).

Šis STV remiasi 2019 m. lapkričio mėn. atlikta sistemine literatūros paieška taikant laiko apribojimą nuo 2010 m. iki 2019 m. (be kalbos, tyrimų tipo, publikavimo statuso apribojimų) šiose duomenų bazėse – Medline (Ovid), AMED, Embase (Ovid), Epistemonikos ir Cochrane Central Register of Controlled Trials. Atlikus sisteminę literatūros paiešką duomenų bazėse į kokybinę vertinimo analizę buvo įtrauktas 1 randomizuotas kontroliuojamas tyrimas (ir 7 su juo susiję tyrimai) bei 1 nerandomizuotas kontroliuojamas tyrimas.

**Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas.** Priešinės liaukos (prostatos) vėžys atsiranda kai prostatos liaukoje pradeda nekontroliuojamai augti pakitusios (vėžinės) ląstelės. Prostatos vėžys gali būti lokalizuotas (vietinis), kai navikas nėra išplitęs ir yra tik prostatoje, gali būti lokalizuotas (vietinis) išplitęs, kai navikas yra išplitęs iš prostatos į gretimas struktūras, pvz., sėklinės pūsleles, šlapimo pūslės kaklelį arba aplink prostatą esančius limfmazgius, taip pat gali būti metastazavęs priešinės liaukos vėžys, kai navikas išplinta į toliau esančius limfmazgius arba į tolimus organus, kaulus.

Priešinės liaukos vėžio diagnostika bei gydymas gali neigiamai paveikti vyrų bei jų šeimos gyvenimo kokybę, gali padidėti jaučiamas nerimas ir stresas. Prostatos vėžio gydymas gali neigiamai paveikti ilgalaikę gyvenimo kokybę veikiant lytinę (seksualinė disfunkcija), šlapimo (šlapimo nelaikymas), žarnyno funkcijas. Diagnozavus priešinės liaukos vėžį, priklausomai nuo to, kokia prostatos vėžio stadija ir diferenciacijos laipsnis, galima taikyti aktyvų sveikatos būklės stebėjimą (aktyvi priežiūra), laukimą (budrus laukimas), gydymą hormonais, radikalų chirurginį gydymą (prostektomija), išorinę spindulinę terapiją (radioterapija) ar brachiterapiją. Pacientams, kuriems nustatytas lokalizuotas ar lokaliai išplitęs prostatos vėžys bei gydomiems spindulinės terapijos metodais, rekomenduojama pasiūlyti priemones, kurios optimizuotų naviko gaunamą radioterapijos dozę bei sumažintų sveikų audinių pažeidimo riziką.

**Tikslinė pacientų grupė.** Prostatos vėžys pasaulyje yra antras dažniausiai diagnozuojamas vyrų vėžys (daugmaž 1,3 mln. naujų atvejų 2018 m., tai sudaro apie 15% visų diagnozuotų vėžio atvejų). Prostatos vėžio diagnozės dažnis labai skiriasi skirtingose geografinėse vietovėse, daugiausia dėl prostatos specifinio antigeno testavimo ir gyventojų senėjimo: Rytų ir Pietų Europoje rodikliai, anksčiau buvę maži, stabiliai didėja.

Europoje apie 2 mln. vyrų gyvena su prostatos vėžio diagnoze ir daugiau nei 92 tūkst. vyrų kasmet miršta dėl prostatos vėžio. Lietuvoje 2019 m. daugiau nei 17,5 tūkst. vyrų sirgo prostatos vėžiu, o daugiau nei 500 vyrų kasmet miršta dėl šios priežasties. Prostatos vėžio 5 metų išgyvenamumas Europoje yra apie

83% ir svyruoja nuo 51% (Bulgarija) iki 90% (Austrija); Lietuvoje šis rodiklis yra apie 82%. Ekonominė našta dėl prostatos vėžio Europoje kasmet siekia apie 9 mlrd. eurų.

Tikslinę šio STV populiaciją sudaro suaugę (18 m. amžiaus ir vyresni) vyrai, kuriems diagnozuotas lokalizuotas priešinės liaukos (prostatos) vėžys ir kuriems gydomaisiais tikslais skirta spindulinė terapija (radioterapija), t.y. radikali radioterapijos dozės, skiriamos pirmą kartą pasireiškusiam arba pasikartojančiam prostatos vėžiui gydyti.

**Alternatyvi technologija.** Spindulinė terapija yra vienas iš pagrindinių gydymo metodų, naudojamas siekiant sumažinti prostatos vėžio keliamą pavojų. Yra keletas būdų kaip aukštos energijos jonizuojančioji spinduliuotė gali padėti sunaikinti vėžines ląsteles. Prostatos vėžio gydymui naudojama radioterapija yra klasifikuojama pagal spindulių šaltinio vietą, tipą ir jų padėtį prostatos atžvilgiu, tai gali būti išorinė radioterapija arba brachiterapija (vidinė radioterapija). Šiuolaikinės išorinės radioterapijos aukso standartas yra moduluoto intensyvumo radioterapija, įgyvendinama su arba be vaizdų pagalbos. Pastaraisiais metais prostatos vėžio gydymui pradėtas naudoti vienas moderniausių radioterapijos būdų – stereotaksinė radioterapija. Siekiant sulėtinti ligos progresavimą arba išgydyti vėžį, spindulinis gydymas gali būti taikomas kartu su kitais gydymo metodais (hormonų terapija, chemoterapija). Didesnių išorinės radioterapijos dozių taikymas yra susijęs su geresne ligos kontrole, tačiau didesnės radiacijos dozės gali būti susijusios su šalia išsidėsčiusių organų (pvz., tiesiosios žarnos) pažeidimais.

**Technologijos aprašymas.** Dėl priešinės liaukos ir tiesiosios žarnos anatominių išsidėstymo ypatybių (tiesiosios žarnos priekinė sienelė yra priešais prostatą), tiesioji žarna gali būti lengvai pažeidžiama, taigi spindulinio gydymo toksiškumo mažinimas yra terapinis prioritetas. Siekiant sumažinti spindulinio gydymo toksiškumą, naudojamos tiesiosios žarnos laikinosios apsaugos priemonės (LAP). Pagrindinis tiesiosios žarnos LAP veikimo principas – laikinai padidinti atstumą tarp prostatos ir tiesiosios žarnos (paprastai sukuriamas 1–1,5 cm atstumas), kad radioterapijos metu sumažėtų radiacijos skvarba į tiesiąją žarną. Šiuo metu Europos rinkoje yra trys CE ženklą turinčios laikinosios apsaugos priemonės: SpaceOAR™, ProSpace™ Balloon ir Barrigel™.

Tiesiosios žarnos LAP rinkoje gali būti įvairių tipų, pagamintos iš gelio arba hidrogelio, hialurono rūgšties, žmogaus kolageno ar baliono formos biologiškai skaidomo apvalkalo. Procedūra paprastai atliekama taikant bendrąją nejautrą, tačiau kartais taikoma tik vietinė arba spinalinė nejautra. Pasirinkus gelio konsistencijos LAP, transperinealiniu būdu gelis išvirkščiamas tarp tiesiosios žarnos ir prostatos, naudojant transrektalinį ultragarsą. Pasirinkus baliono formos LAP, atliekamas nedidelis tarpvietės pjūvis ir su ultragarso pagalba yra įterpiamas baliono formos apvalkalas, kuris užpildomas fiziologiniu tirpalu. Vykstant hidrolizei, LAP dažniausiai suskystėja, yra absorbuojamos ir pašalinamos iš organizmo per 3 mėn., tačiau kartais, esant poreikiui, gali išlikti ir apie metus.

Pagrindinė LAP teikiama nauda – prostatos vėžio gydymui taikomos radioterapijos toksiškumo mažinimas, ypač siekiant apsaugoti tiesiąją žarną. Nėra tvirtai aišku, ar LAP nauda yra didesnė už patiriamas išlaidas ir galimą žalą, taip pat nėra vieningos nuomonės, ar tiesiosios žarnos laikinosios apsaugos priemonės turėtų būti naudojamos rutiniškai.

**Saugumo vertinimas.** Analizuotame RCT (bei su juo susijusiuose tyrimuose) neįvyko nė viena mirtis ir nė vienas sunkus ar gyvybei pavojingas nepageidaujamas įvykis, kuris būtų susijęs su spindulinės terapijos metu naudojamų tiesiosios žarnos LAP taikymu.

Randomizuotame kontroliuojamame tyrime nurodyti šie lengvi, 1 laipsniui priskiriami nepageidaujami įvykiai (visų po vieną atvejį), kurių gydymui nebuvo reikalingi medikamentai: hematospermija, anorektalinis spaudimas, hematurija, diskomfortas sėdint, skausmas tarpvietėje, skausmas tiesiojoje žarnoje, kraujavimas iš tiesiosios žarnos (susijęs su priešoperacine klizma), vidurių užkietėjimas ir meteorizmas. Taip pat nurodyti šie laikini vidutinio sunkumo, 2 laipsniui priskiriami nepageidaujami įvykiai, kurių gydymui buvo reikalingi medikamentai: lengvi apatinių šlapimo takų simptomai, hipotenzija, vidutinio stiprumo skausmas tarpvietėje. Per hidrogelio išvirkštimo procedūrą 6% pacientų įvyko tiesiosios žarnos sienelės infiltracija, t.y. hidrogelis buvo išvirkštąs į žarnos sienelę. Medžiaga iš kurios gaminamas hidrogelis nebuvo susijusi su jokiais nepageidaujamais įvykiais.

Nebuvo nustatyta jokių su tiesiosios žarnos LAP susijusių nepageidaujamų įvykių, žarnų perforacijų, gyvybei pavojingo kraujavimo ar infekcijų. Nebuvo rasta duomenų, kurie padėtų atsakyti į klausimus, kaip keičiasi, jeigu keičiasi, nepageidaujamų įvykių sudėtingumas ar dažnis per tam tikrą laiką ir priklausomai nuo skirtingų aplinkybių bei kokiems pacientams kyla didžiausia nepageidaujamų įvykių grėsmė, taikant vertinime analizuojamą technologiją.

**Klinikinio efektyvumo vertinimas.** Spindulinio gydymo metu naudojamų tiesiosios žarnos LAP įtaką organizmo funkcijoms apibūdina toksiškas poveikis tiesiajai žarnai, toksiškas poveikis šlapimo sistemai, radiacijos kiekio, tenkančio tiesiajai žarnai, pokytis, atstumo tarp prostatos ir tiesiosios žarnos pokytis bei prostatos specifinio antigeno lygio pakartotinis padidėjimas.

Toksiškas poveikis tiesiajai žarnai. Trumpuoju (3–15 mėn.) laikotarpiu pacientams, kuriems SpaceOAR™ naudotas kartu su radioterapija, 1 laipsnio toksiško poveikio tiesiajai žarnai rizika buvo 23–66% mažesnė, o 2 ar didesnio laipsnio toksiško poveikio rizika buvo 9–85% mažesnė nei kontrolinėje pacientų grupėje, tačiau skirtumai tarp pacientų grupių nebuvo statistiškai reikšmingi. Vis dėlto SpaceOAR™ naudojimas atliekant spindulinę terapiją ilguoju laikotarpiu (36 mėn.) gali statistiškai reikšmingai 76% sumažinti toksiško poveikio tiesiajai žarnai riziką (HR 0,24; 95% PI [0,06; 0,97]; p<0,03).

Toksiškas poveikis šlapimo sistemai. Nors trumpuoju (3–15 mėn.) laikotarpiu pacientams, kuriems kartu su spinduliniu gydymu buvo naudotas SpaceOAR™, 1 laipsnio toksiško poveikio šlapimo sistemai rizika buvo apie 35% mažesnė nei kontrolinėje pacientų grupėje, o 2 ar didesnio laipsnio toksiško poveikio rizika buvo 3–57% mažesnė, tačiau skirtumai tarp pacientų grupių nebuvo statistiškai reikšmingi. SpaceOAR™ naudojimas atliekant spindulinę terapiją ilguoju laikotarpiu (36 mėn.) gali statistiškai reikšmingai 64% sumažinti 1 laipsnio toksiško poveikio šlapimo sistemai riziką (HR 0,36; 95% PI [0,12–1,1]; p=0,046).

Radiacijos kiekio, tenkančio tiesiajai žarnai, pokytis. Tiesiosios žarnos tūris (cm<sup>3</sup>), apšvitinamas ekvivalentiška 70 Gy (daugiau kaip 70% (70 Gy) paskirtos dozės), buvo pasirinktas kaip reikšmingiausias parametras dėl jo koreliacijos su lėtinio toksiško poveikio tiesiajai žarnai rizika. Prieš gydymą tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas 70 Gy izodoze, intervencijos ir kontrolinėje grupėse buvo po 12,4%, o po gydymo – atitinkamai 3,3% ir 11,7% (p<0,0001), vadinasi SpaceOAR™ gali statistiškai reikšmingai sumažinti tiesiosios žarnos tūrį, apšvitinamą 70 Gy radiacijos doze. Tiesiosios žarnos tūris, apšvitintas 95 Gy doze, kontrolinėje grupėje buvo vidutiniškai 17,6 (±8,3) cm<sup>3</sup>, o SpaceOAR™ grupėje – 10,9 (±8,8) cm<sup>3</sup> (38% mažesnis nei kontrolinėje grupėje), baliono formos LAP grupėje – 6,6 (±6,9) cm<sup>3</sup> (63% mažesnis nei kontrolinėje grupėje). Nerandomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai patvirtino randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatus, kad spindulinio gydymo metu naudojamos LAP gali sumažinti radiacijos dozę, kurią gauna tiesioji žarna, tačiau lieka neaišku, ar tai sumažina ir toksišką poveikį tiesiajai žarnai bei ar pagerina pacientų gyvenimo kokybę.

Atstumo tarp prostatos ir tiesiosios žarnos pokytis. Tyrimų rezultatai rodo, kad SpaceOAR™ padidina perirektalinį atstumą tarp tiesiosios žarnos ir priešinės liaukos ~1,1 cm – pradinis atstumas buvo 0,16±0,22 cm, o įterpus LAP atstumas padidėjo iki 1,26±0,39 cm; SpaceOAR™ naudojant kartu su spinduline terapija per 3 mėnesius išlaikė vidutinį 0,9±0,59 cm atstumą.

Prostatos specifinio antigeno (PSA) lygio pakartotinis padidėjimas. Abiejose pacientų grupėse PSA reikšmingai sumažėjo po radioterapijos taikymo, o, praėjus 12 ir 15 mėn., nebuvo statistiškai reikšmingo PSA lygio skirtumo tarp SpaceOAR™ pacientų grupės ir kontrolinės grupės.

Po 36 mėn. stebėjimo laikotarpio visose trijose (žarnyno, šlapimo sistemos bei seksualinė funkcijos) su sveikata susijusios gyvenimo kokybės srityse rodikliai sumažėjo 2,5% pacientų, kuriems naudotas SpaceOAR™ kartu su radioterapija, ir 20% pacientų, kuriems taikant radioterapiją nenaudotos LAP (p=0,002). SpaceOAR™ naudojimas atliekant spindulinę terapiją ilguoju laikotarpiu (36 mėn.) gali statistiškai reikšmingai (p=0,002) pagerinti su žarnyno funkcijomis susijusią gyvenimo kokybę (skirtumas SpaceOAR™ pacientų grupėje buvo vidutiniškai 5,8 balo geresnis nei kontrolinėje grupėje), taip pat statistiškai reikšmingai (p=0,013) pagerinti su šlapimo sistemos funkcijomis susijusią gyvenimo kokybę, tačiau turi labai mažai ar visai neturi įtakos su seksualine funkcija susijusiai gyvenimo kokybei.

**Funkcinė vertė.** Vadovaujantis Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, buvo įvertinta šios sveikatos priežiūros technologijos – tiesiosios žarnos laikinųjų apsaugos priemonių, naudojamų spindulinės terapijos metu – kaip medicinos pagalbos priemonės (prietaiso) (MPP) funkcinė vertė.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	3 <sup>a</sup>
Socialinė MPP svarba	1 <sup>b</sup>
MPP inovatyvumas	1 <sup>c</sup>

MPP klinikinis efektyvumas	1 <sup>d</sup>
MPP ekonominis efektyvumas	0 <sup>e</sup>
<b>Galutinis balas</b>	<b>6</b>

**Paiškinimai:** a – Priešinės liaukos (prostatos) vėžys gali būti įvairių formų: dažnai gerybinis ir lėtai augantis, nors agresyvesnės formos gali greitai plisti į kitas kūno dalis bei kelti pavojų gyvybei; b – Spindulinio gydymo metu naudojamos tiesiosios žarnos laikinosios apsaugos priemonės gali reikšmingai pagerinti su žarnyno bei su šlapimo sistemų funkcijomis susijusią gyvenimo kokybę, tačiau, tikėtina, turi labai mažai ar visai neturi įtakos su seksualine funkcija susijusiai gyvenimo kokybei bei negali atkurti prarastų funkcijų, sumažinti neįgalumo arba padidinti darbingumo; c – Spindulinio gydymo metu naudojamos tiesiosios žarnos laikinosios apsaugos priemonės iš dalies pakeis šiuo metu naudojamą alternatyvų gydymo metodą (spindulinę terapiją be tiesiosios žarnos LAP) ir bus taikomos tik atrinktiems pacientams; d – Pagal dabartinius turimus duomenis, spindulinis gydymas, kurio metu naudojamos tiesiosios žarnos laikinosios apsaugos priemonės, nėra statistiškai reikšmingai veiksmingesnis nei tik spindulinis gydymas (be tiesiosios žarnos LAP) ūmaus ar lėtinio toksiško poveikio tiesiajai žarnai ir šlapimo sistemai atvejais, tačiau gali statistiškai reikšmingai sumažinti radiacijos dozę, kurią gauna tiesioji žarna, ir nepaveikti prostatos specifinio antigeno lygio padidėjimo skirtumo tarp pacientų grupių; e – Spindulinės terapijos metu naudojamos tiesiosios žarnos LAP yra kliniškai tiek pat efektyvios kiek ir alternatyvus gydymo metodas (spindulinė terapija be tiesiosios žarnos LAP), tačiau gydymo kaštai yra didesni. Vis dėlto spindulinės terapijos metu naudojamų tiesiosios žarnos LAP ekonominis efektyvumas nebuvo šio sveikatos priežiūros technologijos vertinimo objektas.

### Išvados.

1. Dauguma (98,7%) apklaustų sveikatos priežiūros specialistų, kurie atliko tiesiosios žarnos LAP įterpimo (išvirkštimo) procedūrą, ją įvertino kaip labai paprastą ar paprastą, dažniausiai sėkmingą ir neilgai trunkančią. Remiantis vieno randomizuoto kontroliuojamo tyrimo, kurio intervencijos grupėje dalyvavo 149 pacientai, duomenimis, galima teigti, jog procedūra nėra susijusi su sunkiais ir gyvybei pavojingais nepageidaujama įvykiais; nedidelė dalis pacientų patyrė laikinus ir lengvus arba vidutinio sunkumo nepageidaujamus įvykius, kurių gydymui dažniausiai nebuvo reikalingi medikamentai.
2. Spindulinio gydymo metu naudojamos tiesiosios žarnos LAP ilguoju laikotarpiu (36 mėn.) gali statistiškai reikšmingai 76% sumažinti toksiško radioterapijos poveikio tiesiajai žarnai riziką bei 64% sumažinti toksiško poveikio šlapimo sistemai riziką. Tiesiosios žarnos LAP, naudojamos spindulinio gydymo metu, gali statistiškai reikšmingai sumažinti tiesiosios žarnos tūrį, apšvitinamą 70 Gy radiacijos doze: tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas 70 Gy, tiek intervencijos, tiek kontrolinėje grupėse prieš buvo 12,4%, o po – atitinkamai 3,3% ir 11,7% ( $p < 0,0001$ ). Vis dėlto lieka neaišku, ar tiesiosios žarnos LAP nauda yra didesnė už patiriamas išlaidas ir galimą žalą, taip pat ar šios priemonės turėtų būti naudojamos rutiniškai.
3. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės rodikliai pablogėjo 2,5% pacientų, kuriems tiesiosios žarnos LAP naudotos kartu su radioterapija, ir 20% pacientų, kuriems taikant radioterapiją nenaudotos LAP ( $p = 0,002$ ). Tiesiosios žarnos LAP, naudojamos spindulinio gydymo metu, ilguoju laikotarpiu (36 mėn.) gali statistiškai reikšmingai pagerinti su žarnyno funkcijomis ( $p = 0,002$ ) bei su šlapimo sistemos funkcijomis ( $p = 0,013$ ) susijusią gyvenimo kokybę, tačiau turi labai mažai ar visai neturi įtakos su seksualine funkcija susijusiai gyvenimo kokybei. Vis dėlto iš dabartinių tyrimų rezultatų neaišku, kuriems pacientams, sergantiems prostatos vėžiu ir gydomiems spinduline terapija, tiesiosios žarnos LAP teikiama nauda būtų didžiausia.

### Rekomendacijos.

1. Nors spindulinio gydymo metu naudojamos tiesiosios žarnos LAP atrodo perspektyvios, tačiau šiuo metu turimų mokslinių įrodymų patikimumas įvertintas kaip „žemas“ ar „labai žemas“, tad priimant sprendimus įrodymai turėtų būti vertinami kritiškai. Siekiant geriau įvertinti spindulinės terapijos metu naudojamų tiesiosios žarnos LAP klinikinį efektyvumą ir saugumą, reikalingi aukštos kokybės randomizuoti kontroliuojami tyrimai, leidžiantys palyginti šio gydymo poveikį esant įvairioms aplinkybėms bei populiacijoms. Vis dėlto kai kuriose Europos valstybėse tiesiosios žarnos LAP jau yra taikomos klinikinėje praktikoje ir finansuojamos Valstybinių ir (arba) privačių sveikatos priežiūros draudimo fondų lėšomis.