

Kan vi forebygge stråleskader ved behandling av prostatakreft?

Bruk av nedbrytbar beskytter (SpaceOar™) kan muligens forebygge stråleskader ved behandling av prostatakreft. Dokumentasjonsgrunnlaget er imidlertid svakt på det nåværende tidspunkt. Det viser en EUnetHTA-oversikt.

Hva sier forskningen?

I systematiske oversikter samles og vurderes tilgjengelig forskning. I denne systematiske EUnetHTA-oversikten var spørsmålet: «Kan vi forebygge stråleskader ved behandling av prostatakreft?». Forfatterne av denne rapporten har samlet forskning om effekt og sikkerhet av nedbrytbar beskytter ved strålebehandling av prostatakreft.

Resultatene viser at bruk av nedbrytbar beskytter ved strålebehandling:

- muligens kan føre til en liten forskjell i akutt (opptil 3 måneder etter bestråling) og sen toksisitet (opptil 15 måneder). Vi er usikre på effekten av nedbrytbar beskytter på lengre sikt
- muligens reduserer stråledosen mottatt på rektum, men vi vet ikke om beskytter gir mindre toksisitet
- muligens kan forbedre livskvalitet («quality of life» or QoL) knyttet til tarm og har muligens ingen eller liten effekt på livskvalitet knyttet til urinveier. Vi vet ikke om beskytter påvirker livskvalitet knyttet til seksuell helse.
- muligens kan gi sjeldne prosedyrerelaterte uønskede hendelser som, for eksempel, infiltrasjon i rektum

Basert på det tilgjengelige datagrunnlaget er fordelene med nedbrytbar beskytter usikre, ytterligere forskning er nødvendig for å evaluere effekten av nedbrytbar beskytter.

Resultattabell 1: Toksisitetsutfall. Nedbrytbar beskytter sammenlignet med vanlig praksis ved strålebehandling for prostatakreft**.

Hva skjer?	Antall pasienter		Absolutt effekt (95% konfidensintervall)	Tillit til resultatet ¹
	Nedbrytbar beskytter + Strålebehandling n = 148	Strålebehandling n = 71		
Akutt rektaltoksisitet grad ≥ 2 (0 - 3 måneder etter strålebehandling)	6	3	6 mindre per 1000 (fra 47 mindre til 152 mer) *	⊕⊕○○ Liten
Sen rektal toksisitet grad ≥ 2 (3 - 15 måneder etter strålebehandling)	0	1	13 mindre per 1000 (fra 15 mindre til 41 mer) *	⊕⊕○○ Liten
Akutt urinveistoksisitet grad ≥ 2 (0 - 3 måneder etter strålebehandling)	56	32	25 mindre per 1000 (fra 156 mindre til 148 mer) *	⊕⊕○○ Liten
Sen urinveistoksisitet grade ≥ 2 (3 - 15 måneder etter strålebehandling)	10	3	25 mer per 1000 (fra 23 mindre til 196 mer) *	⊕⊕○○ Liten
Akutt og sen rektal -og urinveistoksisitet grad ≥ 2 (median 3 år)	Vi rapporterer ikke tall vi har svært liten tillit til			⊕○○○ Svært liten
Tarm QoL ² (3-15 måneder etter strålebehandling)	17/148 (11%)	15/71 (21%)	10 færre menn i intervensjons gruppe rapporterte nedgang på 10 poeng	⊕⊕○○ Liten
Urinveis QoL ² (3-15 måneder etter strålebehandling)	14/148 (9%)	9/71 (12%)	3 færre menn i intervensjons gruppe rapporterte nedgang på 12 poeng	⊕⊕○○ Liten
Seksuell QoL ² (36 måneder etter strålebehandling)	Vi rapporterer ikke tall vi har svært liten tillit til			⊕○○○ Svært liten
Prosedyrerelaterte uønskede hendelser	6% av tilfeller infiltrerte beskytter i rektal vegg 6.7% milde uønskede hendelser som ikke krevde behandling 3.3 % milde uønskede hendelser som krevde behandling 2 av 149 menn hadde ingen nedbrytbar beskytter etter innsettingsprosedyre grunnet feil plassering av nål			⊕⊕○○ Liten
Rektal dose (70 Gy)***	97 % av menn som fikk nedbrytbar beskytter nådde $\geq 25\%$ reduksjon i 70 Gy			⊕⊕○○ Liten
Avstand mellom prostata og rektum	Beskytter økte distansen mellom prostata og rektum med 1.1 cm			⊕⊕○○ Liten

¹Tilliten til resultatet handler om hvor trygge vi kan være på at resultatet gjenspeiler virkeligheten.

² Utfall knyttet til tarm-, urinveis- og seksuell-livskvalitet («quality of life» QoL) kan vurderes med spørreskjemaet Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-50), hvor høyere verdier betyr bedre livskvalitet.

* Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter.

**Utfall kun fra RCT, utfall fra ikke-RCT hadde svært liten tillitt og ble ikke rapportert; CTCAE var brukt til å vurdere alvorlighetsgrad av toksisitet og EPIC-50 til å vurdere tarm-, urinveis- og seksuell-livskvalitet.

*** Stråledose måles i Gray (Gy).

Bakgrunn

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen blant menn i Norge. Strålebehandling er en av de viktigste behandlingsalternativene for pasienter med prostatakreft. Stråling ødelegger kreftceller med høyenergi røntgenstråler eller andre partikler. Når strålebehandling blir gitt innvendig (også kalt brakyterapi), blir radioaktivt materiale plassert i kreftsvulst eller omgivende vev permanent eller midlertidig. Utvendig strålebehandling gir stråling fra maskinen (lineærakselerator) utenfor kroppen og er den vanligste typen strålebehandling. Høyere stråledoser er assosiert med bedre sykdomskontroll, men kan også forårsake stråleskader på de tilstøtende organene. Vanlige bivirkninger av strålebehandling ved prostatakreft er rektal- og urinveistoksisitet, som kan gi følgende symptomer: rektal blødning, blod i urinen, diaré, lekkasje av urin og avføring, fistler, tarmobstruksjon etc. Hvis symptomer oppstår mellom 0 og 3 måneder etter strålebehandling, omtales det som akutt toksisitet, etter 3 måneder omtales det som sen toksisitet. Alvorlighet av toksisiteter kan graderes ved hjelp av klassifiseringssystemet Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), hvor 0 er ingen symptomer, 1 er milde symptomer, som vanligvis ikke behandles, 2 er moderate, 3 er alvorlige, 4 er livstruende og 5 er død. Utfall knyttet til tarm-, urinveis- og seksuell-livskvalitet («quality of life» QoL) kan vurderes med spørreskjemaet Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-50), hvor høyere verdier betyr bedre livskvalitet.

For å gi tryggere behandling og fremme livskvalitet har flere nedbrytbare beskyttere blitt utviklet. Nedbrytbar beskytter settes inn i perirektal rommet (rommet mellom prostata og endetarmen) og øker avstanden mellom rektum og prostata. På denne måten reduseres bestråling av rektum og dermed også risikoen for bivirkninger. EUnetHTA-oversikten inkluderte tre teknologier som har godkjente indikasjoner: SpaceOAR™ (hydrogel), ProSpace System (rektal ballong) og Barrigel™ (ikke-dyrestabilisert hyaluronsyre).

Hva er denne informasjonen basert på?

Forfatterne av EUnetHTA-oversikten gjorde et litteratursøk i aktuelle forskningsdatabaser frem til november 2019. De fant en randomisert kontrollert studie (RCT) som inkluderte 222 personer og en ikke-randomisert kontrollert studie som inkluderte 78 personer. RCTen sammenlignet effekt og sikkerhet av SpaceOAR™ i tillegg til strålebehandling med strålebehandling alene, mens ikke-RCTen inkluderte SpaceOAR™ + strålebehandling, ProSpace System + strålebehandling og strålebehandling alene. Vi har svært liten tillit til utfallene fra ikke-RCTen og viser derfor ikke resultater fra denne studien her, resultatene er imidlertid presentert i EUnetHTA-oversikten.

Forfatterne av EUnetHTA-oversikten identifiserte videre 8 pågående studier, 3 av dem er RCTer.

Selv om bruk av nedbrytbar beskytter ved strålebehandling ser lovende ut, gir små studier liten og svært liten tillit til dokumentasjonsgrunnlaget. Det var heller ikke mulig å slå sammen resultatene fra flere studier. Forfatterne av EUnetHTA-oversikten nedgraderte tillit på bakgrunn av begrensninger i studiene. Når det er få tilfeller av toksisitet etter strålebehandling, vil fremtidige studier måtte inkludere flere menn som skal få strålebehandling for prostatakreft slik at effektestimaterne kan bli sikrere. Dersom ny forskning utføres i fremtiden, kan konklusjonene bli endret.

PICO	Hva lette de etter?	Hva fant de?
Populasjon	Hvem er disse personene?	Menn (> 18 år) med prostatakreft som mottar kurativ strålebehandling. Videre pasientkjennetegn er ikke godt beskrevet, RCTen oppgir alder og stadium på svulst.
Tiltak og sammenligning	Effekt av nedbrytbar beskytter for å forhindre eller redusere rektal toksisitet sammenlignet med ingen beskytter.	De fant tre CE-merkede teknologier med godkjent indikasjon: <ul style="list-style-type: none"> - SpaceOAR™, produsert av Boston Scientific - ProSpace System, produsert av BioProtect - Barrigel™, produsert av Palette Life Sciences Oversikten omfattet to av de tre teknologiene (hydrogel og ballong) og inkluderte studier som ble gjennomført prospektivt (RCT og ikke-RCT). Studiene brukte utvendig strålebehandling (EBRT).
Utfall	Primært utfall var toksisitet. Sekundære utfall inkluderte livskvalitet knyttet til tarm, urinveier og seksuell helse, reduksjon i stråledose på endetarm, avstand mellom prostata og rektum, samt uønskede hendelser, PSA-verdier.	RCTen rapporterte på: rektal og urinveis-toksisitet, livskvalitet knyttet til urinveier, tarm og seksuell helse, rektal stråledose, avstand mellom rektum og prostata, uønskede hendelser og PSA-verdier. Oppfølgingstiden var 3, 6, 12, 15 og 36 måneder. Det ble brukt CTCAE*-klassifiseringssystemet, versjon 4.0 for å måle arvorlighet av toksisiteter og EPIC-50** spørreskjema for å måle tarm-, urinveis-, og seksuell livskvalitet.
Setting	Hvilke land, hvilken helsesetting?	RCTen er en multisenter studie utført i USA.
Tillit til resultatet	De brukte GRADE for å vurdere tilliten til dokumentasjonsgrunnlaget for hvert utfall.	Tilliten til dokumentasjonsgrunnlaget for utfallene var liten eller svært liten. De vanligste begrensningene var: 1) alvorlig risiko for bias, 2) manglende presisjon. RCTen ble vurdert til å ha selektiv rapportering, manglende blinding og stort frafall av menn fra langvarig oppfølging (37%).

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) er et sett med kriterier for standardisert klassifisering av bivirkninger av legemidler som brukes i kreftterapi.

**Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) er spørreskjema utviklet for å overvåke helse relaterte livskvalitetsutfall blant menn behandlet for prostatakreft

Systematisk oversikt

I systematiske oversikter søker man etter og oppsummerer studier som svarer på et konkret forskningsspørsmål. Studiene blir funnet, vurdert og oppsummert ved å bruke en systematisk og forhåndbeskrevet fremgangsmåte

Tillit til resultatet (GRADE)

Når vi oppsummerer studier og presenterer et resultat, så er det viktig å si noe om hvor mye tillit vi kan ha til dette. Det handler om hvor trygge vi kan være på at resultatet gjenspeiler virkeligheten. [GRADE](#) er et system vi bruker for å kunne bedømme tilliten til resultatet. I GRADE vurderer vi blant annet:

- hvor godt studiene er gjennomført
- om studiene er store nok
- om studiene er like nok
- hvor relevante studiene er
- om alle relevante studier er fanget opp

«Kort oppsummert»-malen er tilgjengelig fra: <https://www.cochrane.no/nb/ressurser/bruk-og-formidling-av-systematiske-oversikter/kort-oppsummert/fremgangsmetode-og-mal>

Kilde

Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO), National School of Public Health, Management and Professional Development (NSPHMPDB); et al. Biodegradable rectum spacers to reduce toxicity for prostate cancer. Collaborative Assessment. Oslo, Norway: EUnetHTA; 2020. Report No.: OTCA23. [Internet]. [cited 2020 Sep 12].

Tilgjengelig fra: https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/07/EUnetHTA-Assessmente_OTCA23_July28_for-publication.pdf

Omtalt av Kateryna Porkhun og Gunhild Hagen, Område Helsetjenester, Folkehelseinstituttet

«Kort oppsummert»-malen er tilgjengelig fra: <https://www.cochrane.no/nb/ressurser/bruk-og-formidling-av-systematiske-oversikter/kort-oppsummert/fremgangsmetode-og-mal>