
	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>1 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

1. Название отчета	«Симуляция протонно-лучевой терапии методом ядерно-магнитного резонанса»
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Бейсахметов Еркнат, магистр общественного здравоохранения, главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения ЦЭиОТЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»
3. Заявитель	ТОО «Национальный научный онкологический центр»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует
5. Заявленные показания	<p>Данная технология используется для симуляции лучевой терапии при 9 злокачественных новообразованиях (ЗН):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• поджелудочной железы,</li> <li>• гортани,</li> <li>• бронхов и легкого,</li> <li>• меланомы кожи,</li> <li>• молочной железы,</li> <li>• шейки матки,</li> <li>• предстательной железы,</li> <li>• головного мозга и спинного мозга.</li> </ul>
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Компараторы действующие на территории РК отсутствуют

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>2 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

### **Краткая информация о технологии (структурированная)**


Лучевая терапия под магнитным резонансом сочетает в себе устройство магнитно-резонансной томографии с устройством лучевой терапии, что позволяет в реальном времени получать изображения целевых объемов злокачественных новообразований и органов, подверженных риску, до и во время проведения лечения с перепланированием по мере необходимости, что особенно полезно на пораженных участках за счет меж- и внутрифракционных движений, таких как грудная клетка, живот и таз. Во время терапии снимки МРТ обрабатываются в специальном приложении на компьютере для моделирования 3D модели пораженной зоны. Далее, создается контур опухолей и назначается лучевая терапия в зависимости от размера. При необходимости проводится повторное сканирование для определения изменений.

### **Резюме (результат экспертизы)**

Согласно проведённому поиску исследований по клинической эффективности технология «Симуляция протонно-лучевой терапии методом ядерно-магнитного резонанса» является эффективным методом визуализации злокачественных новообразований в мягких тканях для проведения ЛТ. Использование данной технологии снизило острую мочевую токсичность 2 степени на 22%. Более того контур предстательной железы был меньше при МРТ на 26% по сравнению с КТ ( $p=0.001$ ), что снизило лучевую нагрузку на пациентов (уровень доказательности C). При проведении ЛТ при раке шейки матки, КТ значительно превышала ширину, что значительно увеличивало нагрузку лучевой терапии опухоли по сравнению с МРТ (уровень доказательности B). При симуляции лучевой терапии у пациентов с холангиокарциномой, МРТ значительно снизила токсичность и увеличила период сдерживание роста опухоли по сравнению с симуляцией радиотерапии КТ (уровень доказательности B). Однако МРТ ассоциировался с более длительным временем проведения терапии.

В процессе поиска доказательств экономической эффективности технологии было обнаружено одно исследование, которое показало, что анализ полезности затрат, что БТкМРТ экономически эффективна по сравнению с БТкКТ или ДБТ. Основными причинами экономической эффективности являлись меньшие токсичность и количество послеоперационных осложнений.

Для охвата услугой пациентов, со злокачественными новообразованиями мягких тканей, ежегодно регистрируемых в РК для проведения 1 сеанса ЛТ общие затраты составят 1,15 млрд. тенге в год.

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>3 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

В действующем тарификаторе отсутствуют альтернативные услуги, в связи с чем, сравнить экономические расчеты с каким либо компараторам не представляется возможным.

### Список аббревиатур и сокращений

МРТ - Магнитно-резонансная томография

КТ- Компьютерная томография

БТкМРТ - Брахиотерапия под контролем Магнитно-резонансная томография

БТкКТ - Брахиотерапия под контролем компьютерной томографии

ДБТ – двухмерная Брахиотерапия

ЗН – Злокачественное новообразование

МИАР - Международное агентство по исследованию рака

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – Вирус папилломы человека

ВЛР - внешняя лучевая радиотерапия

ОВ – общая выживаемость

## 1. Цель отчета

Оценка клинической эффективности и безопасности вмешательства, экономической целесообразности включения в списки возмещения.


## 2. Описание проблемы

### 2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)

Раковые клетки отличаются от нормальных клеток тем, что они могут бесконтрольно расти, становиться инвазивными, что позволяет им проникать и разрушать нормальные ткани организма. Рак является второй по значимости причиной смерти в мире. Но показатели выживаемости улучшаются для многих видов рака благодаря улучшениям в скрининге и лечении рака. Признаки и симптомы, вызванные раком, будут различаться в зависимости от того, какая часть тела поражена. <sup>1</sup>

По данным Национального института рака, существует более 100 видов рака. Рак возникает в результате трансформации нормальных клеток в опухолевые клетки в ходе многостадийного процесса, который обычно прогрессирует от предракового поражения до злокачественной опухоли. Эти изменения являются результатом взаимодействия между генетическими факторами человека и 3 категориями внешних агентов, в том числе:

<sup>1</sup> What Is Cancer? (2015). National Cancer Institute/Retrieved September 24, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>4 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

физические канцерогены, такие как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение; химические канцерогены, такие как асбест, компоненты табачного дыма, афлатоксин (пищевой загрязнитель) и мышьяк (загрязнитель питьевой воды); биологические канцерогены, такие как инфекции от определенных вирусов, бактерий или паразитов.<sup>2</sup>

Обычно невозможно точно знать, почему у одного человека развивается рак, а у другого нет. Но исследования показали, что определенные факторы риска могут увеличить шансы человека на развитие рака.<sup>3</sup> ВОЗ через свое агентство по исследованию рака, Международное агентство по исследованию рака (МАИР), поддерживает классификацию возбудителей рака. Старение является еще одним фундаментальным фактором развития рака. Заболеваемость раком резко возрастает с возрастом, скорее всего, из-за увеличения риска для конкретных видов рака, которые увеличиваются с возрастом. Общее накопление риска сочетается с тенденцией к тому, что механизмы восстановления клеток становятся менее эффективными по мере взросления человека.<sup>4</sup>

Употребление табака, употребление алкоголя, нездоровое питание и отсутствие физической активности являются основными факторами риска развития рака во всем мире, а также четырьмя общими факторами риска для других неинфекционных заболеваний. Некоторые хронические инфекции являются факторами риска развития рака и имеют большое значение в странах с низким и средним уровнем дохода. Приблизительно 15% раковых заболеваний, диагностированных в 2012 году, были связаны с канцерогенными инфекциями, включая *Helicobacter pylori*, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус гепатита В, вирус гепатита С и вирус Эпштейна-Барр. Вирусы гепатита В и С и некоторые виды ВПЧ повышают риск развития рака печени и шейки матки соответственно. Инфекция с ВИЧ существенно увеличивает риск развития рака, такого как рак шейки матки.<sup>5</sup>

Данная технология используется для симуляции лучевой терапии при 9 злокачественных новообразованиях (ЗН):


- Злокачественное новообразование поджелудочной железы,
- гортани,
- бронхов и легкого,

<sup>2</sup> Cancer Statistics. (2018). National Cancer Institute Retrieved September 24, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>

<sup>3</sup> Risk Factors for Cancer. (2015). National Cancer Institute Retrieved September 24, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>

<sup>4</sup> IARC Monographs – List of Classifications by Cancer Site. (2012). IARC Retrieved September 24, 2020, from <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-monographs-list-of-classifications-by-cancer-site/>

<sup>5</sup> Cancer. (2018, September 12). Retrieved September 24, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>5 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

- меланома кожи,
- молочной железы,
- шейки матки,
- предстательной железы,
- головного мозга и спинного мозга.

## **2.2. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространенность и т.д.)**

Рак является второй ведущей причиной смерти в мире, на которую, по оценкам, приходится 9,6 миллиона смертей, или одна из шести смертей в 2018 году. Ожидается, что число новых случаев заболевания раком в год вырастет до 23,6 миллиона к 2030 году. Рак легких, простаты, толстой кишки, желудка и печени являются наиболее распространенными видами рака у мужчин, в то время как рак груди, толстой кишки, легких, шейки матки и щитовидной железы наиболее распространены среди женщин.<sup>6</sup>

От 30% до 50% случаев смерти от рака можно предотвратить, изменив или избегая ключевые факторы риска и внедрив существующие научно обоснованные стратегии профилактики. Более того, случай ЗН может быть уменьшено за счет ранней диагностики и лечения у пациентов в ранней стадии рака. Профилактика является наиболее эффективной с точки зрения затрат на стратегию борьбы с раком.<sup>7</sup>

## **2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)**


Согласно данным Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) в 2018 года на территории Казахстана было зарегистрировано 32 228 новых случаев онко заболеваний, и более 14 тысяч пациентов умерли от рака. Самые высокие показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения встречается в СКО (289 случаев), Костанайской области (268 случаев), Павлодарской области (263 случаев).

Наиболее распространенными видами рака у обоих полов (в 2018 году) являются рак молочной железы, рак легких и бронхов, колоректальный рак, злокачественные новообразования желудка, шейки матки, пищевода, простаты, почки, яичника, поджелудочной железы, эндометрия и печени.<sup>8</sup>

<sup>6</sup> Cancer. (2020). WHO . Retrieved August 10, 2020, from [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)

<sup>7</sup> American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Retrived from <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>

<sup>8</sup> Статистика. (2018). КазНИИОиР. Retrieved September 08, 2020, from <https://onco.kz/o-rake/ponimanie-raka/statistika-raka/>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>6 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

#### **2.4. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ожидаемый эффект от внедрения).**

Во время этапа симуляции подбирается положение тела пациента, называемое укладкой, в котором он будет находиться во время сканирования и последующих сеансов лечения, а также изготавливаются специальные иммобилизирующие устройства (термопластические маски, вакуумные матрасы и др.), позволяющие зафиксировать тело пациента.

После чего, проводится МРТ. Используя данные полученные на МРТ, врач с помощью специального программного обеспечения оконтуривает опухоль и органы риска вокруг нее. На данном этапе также часто используются результаты дополнительных методов диагностики (ПЭТ, КТ и др.), позволяющие более точно определить границы опухолевого очага.

Данный метод применяется в качестве дополнения к КТ для лучевой терапии.


#### **2.5. История создания, различные модели /версии/ модификации.**

Первые исследования о целесообразности интеграции линейного ускорителя 6 МВ (linac) с модулем МРТ были опубликованы в 2004 году. В сотрудничестве между Elekta Oncology Systems и Philips Medical Systems, группа разработала первый прототип. В 2006 году компания Kron et al. опубликовала предложение по созданию комбинированной установки МРТ-адаптивной кобальтовой томотерапии или радиотерапии. Предложенный ими аппарат они назвали "MiCoTo", ядерной МРТ-интегрированной установкой кобальтовой томотерапии. Первый клинически активный аппарат для лучевой терапии под руководством МРТ - прибор ViewRay - был установлен в Сент-Луисе, МО, в онкологическом центре имени Элвина Дж. Устройство называется "MRIdian®" или "ViewRay system" (VRS). Система имеет три многолистных коллимированных источника  $^{60}\text{Co}$  с двойной фокусировкой, установленных на кольце и соединенных между собой МРТ 0,35-Т.20. Как терапия, так и система визуализации имеют один и тот же изоцентр, что позволяет проводить одновременную визуализацию и лечение.<sup>9</sup>

#### **2.6. Опыт использования в мире (какие производители).**

О лечении первых пациентов было объявлено в феврале 2014 г. В настоящее время разрабатываются и другие аппараты лучевой терапии, включающие МРТ-мониторинг опухолей в режиме реального времени.<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Pollard, J. M., Wen, Z., Sadagopan, R., Wang, J., & Ibbott, G. S. (2017). The future of image-guided radiotherapy will be MR guided. The British journal of radiology, 90(1073), 20160667. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160667>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>7 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

## 2.7. Опыт использования в Казахстане, кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

ТОО «Национальный научный онкологический центр» обладает необходимыми условиями и оборудованием для проведения симуляции протонно лучевой терапии методом ядерно-магнитного резонанса.


## 3. Клинический обзор

### 3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “MRI”, “Magnetic resonance imaging”, “Cancer”, “proton beam therapy”, “Proton therapy”. Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2010 по 2020 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, систематический обзор и мета анализ. Было найдено три систематического обзора. Дополнительно был проведен поиск эффективности без ограничения по дизайну, по предварительному поиску было найдено 7 релевантных исследований. Однако, после анализа публикации было выбрано 2 исследования.

#### Методология PICO.

Популяция, пациенты	Больные раком поджелудочной железы, гортани, бронхов и легкого, меланомы кожи, молочной железы, шейки матки, предстательной железы, головного мозга и спинного мозга.
Вмешательство	Симуляция протонно-лучевой терапии методом ядерно-магнитного резонанса
Альтернативное Вмешательство	Компьютерная томография
Исходы клинической эффективности и безопасности	- выживаемость - определения контура опухоли - токсичность
экономической эффективности	Прямые и косвенные затраты QALY
Источники	- мета-анализы - систематические обзоры

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>8 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		
<b>- руководства</b>		

### 3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

В систематическом обзоре Канадского агентства по лекарствам и технологиям здравоохранения, оценивалось клиническая и экономическая эффективность лучевой терапии под руководством магнитно-резонансной томографии для лечения рака легких. Был проведен поиск литературы по ключевым ресурсам Medline, Кокрановская библиотека, база данных Центра обзоров и распространения Йоркского университета, канадские и крупные международные агентства по технологиям здравоохранения. Критериями включения в систематический обзор были – исследования, проводившие лучевую терапию на пациентах с раком легкого. Из 56 релевантных исследований, только одно соответствовало критериям и было включено в данный обзор.

Пациенты были разделены на две группы, те, которые получали лучевую терапию руководствуясь снимками МРТ (MRIdian) и те, кто получал лучевую терапию руководствуясь снимками КТ (LINAC SABR). Для обеих групп доза облучения была 52 единицы Грея (Гр) для одной фракции и 60 единиц Гр для четырех фракции.

После первого и второго сканирования не было выявлено значительных различий между экспериментальной и контрольной группами по изменениям средней плотности легких ( $P > 0,05$ ). Это позволяет предположить, что не было значительной разницы в раннем радиологическом повреждении легких между МРТкЛТ и КТкЛТ


Данных об экономической эффективности методы не было найдено.<sup>10</sup>

Данное исследование имеет ряд ограничений, ни систематические обзоры, ни рандомизированные контролируемые испытания не соответствовали критериям отбора; единственное включенное исследование - ретроспективное когортное исследование, которое по своей природе более подвержено систематическим ошибкам из-за своего дизайна. Отсюда следует, что уровень доказательности данного исследования «С». Во-вторых, данное когортное исследование имеет малую выборку, что может привести к систематическим ошибкам.

Аналогичное исследование было проведено Канадским агентством по лекарствам и технологиям здравоохранения. В данном систематическом обзоре оценивалась клиническая и экономическая эффективность симуляции лучевой терапии МРТ при раке простаты. Был проведен поиск литературы по ключевым ресурсам Medline, Кокрановская

<sup>10</sup> Lachance C, McCormack S. Magnetic Resonance Imaging-Guided Radiotherapy Delivery Systems for Cancer Treatment: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar 25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546999/>



	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>9 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

библиотека, база данных Центра обзоров и распространения Йоркского университета, канадские и крупные международные агентства по технологиям здравоохранения. Фильтры по типу исследования не применялись. Поиск также ограничивался исследованиями на английском языке, опубликованными в период с 1 января 2013 г. по 12 декабря 2018 г.

После оценки полного текста 54 релевантных исследований, авторы нашли только одно исследование, соответствующее критериям отбора.

В исследование были включены пациенты с раком простаты, пролеченные в одном учреждении в период между 2004 и 2008 годами. Пациенты были разделены на две группы, методом моделирования КТ-МРТ (n=28 пациентов) средний возраст пациентов составлял 71 год и методом моделирования КТ (n=53 пациента) средний возраст пациентов составлял 67 лет.

В данном исследовании МРТ использовалось как дополнение к КТ для планирования лучевой терапии пациентов с раком простаты. Обычно МРТ выполняли в течение одной недели после КТ.

Авторы включенного исследования обнаружили абсолютное снижение острой мочеполовой токсичности 2 степени примерно на 22% для КТ-МРТ по сравнению с планом лечения основанное на КТ. Более того, наблюдается статистически значимое уменьшение контурного объема предстательной железы, при МРТ, примерно на 26% по сравнению с КТ (P = 0,001). Однако статистически значимого снижения острой ректальной токсичности не наблюдалось (P=0,495).


Многофакторная регрессия показала, что использование МРТ оказало значительное влияние на снижение мочеполовой токсичности при анализе всей базы данных и тех пациентов, у которых для моделирования использовались реперные маркеры.

Данных об экономической эффективности данного метода не было найдено.<sup>11</sup>

Как и в предыдущем исследовании, данный систематический обзор не включает в себя ни одного систематического обзора или рандомизированного контролируемого испытания. Единственное включенное исследование - ретроспективное когортное исследование, которое по своей природе более подвержено систематическим ошибкам из-за своего дизайна.

Целью метода лучевой терапии является доставка высокой дозы облучения к опухоли и максимальное сохранение прилегающих здоровых тканей. Abubakar et al., (2017) провели систематический обзор, с целью исследования клинических данных об

<sup>11</sup> Lachance C, McCormack S. Magnetic Resonance Imaging Simulators for Simulation and Treatment for Patients Requiring Radiation Therapy: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544989/>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>10 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) в определении целевого объема опухолей головного мозга и планирования лучевой терапии. Систематический поиск проводился в шести электронных базах данных (Medline, ScienceDirect, Web of Knowledge, CINAHL, Amed и Cochrane Central Register of Controlled Trials) с января 2000 года по декабрь 2013 года. В ходе поиска было выявлено всего 609 исследований, однако только пять исследований с общим числом 72 пациентов, соответствовали критериям включения.

Результаты четырех исследований показали, что МРТ последовательно определяет больший объем опухоли, чем КТ. Единственное исследование, в котором предпочтение отдавалось КТ, показало, что МРТ в 90% случаев занижала объем опухоли. Два других исследования показали, что МРТ выявила большие объемы в 54,5% и 96% случаев соответственно. Средняя абсолютная разница составила -1,85 (95% ДИ; -7,24, 10,94),  $Z=0,40$  ( $p=0,069>0,5$ ).<sup>12</sup>


В этом исследовании сделан вывод, что объемы опухолей головного мозга, измеренные на МРТ были больше во многих случаях по сравнению с объемами опухоли, определенных с помощью КТ. Однако, данные результаты не являются статистически значимыми и прогностическая сила модели низкая. Данное исследование имеет уровень доказательности С.

Пациентам с локально прогрессирующим раком шейки матки требуется брахитерапия после внешней лучевой радиотерапии (ВЛР) для повышения вероятности выживания и оптимизации результатов. КТ был стандартным методом планирования лучевой терапии из-за низкой цены, однако в последнее время, ввиду относительной доступности МРТ стали использовать для планирования лучевой терапии. Для оценки эффективности в планирования лучевой терапии авторы Viswanathan et al., (2006) провели исследования, сравнивая КТ против МРТ.

В Медицинском Университете Вены, десяти пациентам с подтвержденным раком шейки матки провели КТ и МРТ во время брахитерапии. Высота, толщина и общий объем опухоли, определенные с помощью КТ существенно не различались по сравнению с МРТ. Однако, было различие в определении ширины опухоли,  $4.5\pm 1.0$  для МРТ и  $5.5\pm 1.8$  для КТ ( $p=0.01$ ), что значительно повлияло на уровень дозы,  $8.7\pm 1.5$  и  $6.7\pm 1.6$  ( $p < 0.01$ ) для МРТ и КТ соответственно. Кроме того, МРТ был связан с более длительным временем лечения, так как сам процесс занимал в среднем до 30 мин.

Компьютерная томография или МРТ-сканирование при брахитерапии позволяют определить объемы дозы облучения опухолей и органов, подверженных риску. Тем не

<sup>12</sup> Abubakar, A., Bojude, A. D., Usman, A. U., Garba, I., Obotiba, A. D., Barde, M., ... Abubakar, U. (2017). Magnetic resonance imaging in radiotherapy treatment target volumes definition for brain tumours: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 1–10. doi:10.1017/s1460396917000693

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>11 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

менее, контуры опухоли КТ могут значительно завышать ширину опухоли, что приводит к различиям в объеме лучевой терапии.<sup>13</sup>


В исследовании Leuterstein et al., (2019), авторы стремились оценить безопасность и эффективность симуляции радиотерапии методом МРТ у пациентов с холангиокарциномой. Основной причиной использования МРТ является хороший контраст мягких тканей и прямая визуализация опухолей, синхронное отслеживание опухоли в реальном времени и респираторная синхронизация, что позволяет локализовать лучевую терапию. Авторы прооперировали 17 пациентов с холангиокарциномой с применением метода симуляции лучевой терапии МРТ в период с мая 2015 по август 2017. Средняя доза радиотерапии составила 40 Гр в 5 фракциях.

Согласно результатам, средняя общая выживаемость (ОВ) составила 18,5 месяцев, сдерживание роста опухоли на 85,6% в первом году и 73,3% во втором году. Двенадцать из 17 пациентов испытали острую токсичность 1 степени в после операционное время, ни у одного не было острой токсичности 2 степени. У одного пациента была острая язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки 3 степени с перфорацией (6%), и у одного пациента была поздняя лучевая токсичность - гастрит / колит 2 степени.

Полученные результаты авторы сопоставили с результатами предыдущих исследований с использованием КТ для симуляции. Аналогичное исследование лучевой терапии с использованием КТ у 31 пациента с холангиокарциномой показал ОВ 15,7 месяцев. За первый год общая выживаемость составила 59%, сдерживание роста опухоли составила 78%. У шести пациентов наблюдалась острая токсичность, пять пациентов испытали тяжелую позднюю желудочно-кишечную токсичность. Другое ретроспективное исследование 28 пациентов с внутривенной холангиокарциномой были пролечены радиотерапией с использованием КТ для визуализации. Общая выживаемость после терапии составила 15 месяцев, за первый год общая выживаемость составила 57,1%, сдерживание роста опухоли за первый год составило 89,3%. Однако сопутствующий послеоперационный профиль токсичности был значительным. У пяти из 28 пациентов наблюдалось желудочно-кишечная токсичность 3 степени, у двух наблюдалось токсичность 2 степени.

Авторы утверждают, что радиотерапии методом МРТ значительно снижает токсичность и период сдерживание роста опухоли по сравнению с симуляцией

<sup>13</sup> Viswanathan, A. N., Dimopoulos, J., Kirisits, C., Berger, D., & Pötter, R. (2007). Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging-Based Contouring in Cervical Cancer Brachytherapy: Results of a Prospective Trial and Preliminary Guidelines for Standardized Contours. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 68(2), 491–498. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.021

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>12 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

радиотерапии КТ. Однако данные результаты имеют уровень доказательности С, так как отсутствует контрольная группа и рандомизация пациентов.<sup>14</sup>

Симуляция протоно лучевой терапии при помощи МРТ является безопасным и эффективным методом по сравнению с КТ. МРТ более точно определяет объем злокачественных новообразований, что позволяет значительно сократить поражение здоровых органов. Однако, не было значительной разницы в определении объема ЗН при раке лёгкого. Использование МРТ в качестве дополнения к КТ при раке простаты помог уменьшить острую мочеполовую токсичность 2 степени примерно на 22% по сравнению с КТ.

#### **4. Экономический обзор**

##### **4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности**


При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “MRI-guided proton therapy cost effectiveness”, “proton therapy cost effectiveness”, “Cost efficiency”. Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2010 по 2020 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, без ограничения по дизайну исследований. По предварительному поиску было найдено 5 релевантных исследований. Однако, после анализа публикации было выбрано 3 исследования, 2 из которых ранее описанные систематические обзоры Канадского агентства по лекарствам и технологиям здравоохранения.

А также использовались данные предоставленные заявителем для расчета нагрузки на бюджет.

##### **4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки, экономические расчеты с учетом данных Казахстана, стоимость существующих методов в Казахстане).**

Стандартным лечением местнораспространенного рака шейки матки является лучевая терапия и одновременное лечение цисплатином с последующей брахитерапией. Традиционно используется двухмерная брахитерапия (ДБТ) или брахитерапия под контролем компьютерной томографии (БТкКТ), но в последнее время МРТ используется

<sup>14</sup> Luterstein E, Cao M, Lamb JM, Raldow A, Low D, Steinberg ML, Lee P, Clinical Outcomes Using Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Cholangiocarcinoma, *Advances in Radiation Oncology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.09.008>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>13 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

для моделирования брахитерапии (БТкМРТ). С целью выяснить рентабельность трех методов Perdrizet et al., (2020) провели анализ экономической эффективности.


Анализ полезности затрат (АПЗ) был проведен для сравнения общей клинической и экономической ценности БТкМРТ по сравнению с БТкКТ и ДБТ с точки зрения плательщика в Онтарио, Канада. Анализ проводился в соответствии с рекомендациями Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении, по экономической оценке, и Сводными стандартами отчетности по экономической оценке здравоохранения. Таргетной популяцией являлись женщины с впервые диагностированным раком шейки матки стадии от IB до IIIB, получавшие лечебную лучевую терапию с применением внешнего луча и сопутствующую терапию цисплатином с последующей брахитерапией.

БТкМРТ был более эффективным и менее затратным, чем БТкКТ и ДБТ независимо от группы населения, за исключением сравнения БТкМРТ и БТкКТ у пациентов с низким риском, где БТкМРТ был связан с небольшими дополнительными затратами. При сравнении БТкМРТ с ДБТ, дополнительная эффективность составила 0,38, 0,20 и 0,45 QALY на каждого пролеченного пациента, а экономия затрат составила 2040, 420 и 2720 долларов на пациентов в общей популяции, низкого риска и высокого риска, соответственно. При сравнении БТкМРТ и БТкКТ, МРТ имел более высокие значение QALY при общей популяции и у пациентов с высоким риском, а экономия затрат составила 1400 и 2110 долларов. У пациентов с низким риском МРТ ассоциировалось с дополнительными затратами в размере 260 канадских \$. Одним из главных причин эффективности БТкМРТ являлось в более точном определении контуров злокачественной опухоли, снижением токсичности и меньшими послеоперационными осложнениями. ICER для БТкМРТ по сравнению с ДБТ и БТкКТ не превышал 10 000 долл. США / QALY, что намного ниже канадского порога готовности платить 20 000 до 100 000 долл. США / QALY.

Анализ полезности затрат показал, что БТкМРТ экономически эффективна по сравнению с БТкКТ или ДБТ с точки зрения плательщика общественного здравоохранения Онтарио, Канада. Авторы заявляют, что БТкМРТ должна стать стандартным лечением в Онтарио, для женщин с прогрессирующим раком шейки матки.<sup>15</sup>

Канадское агентство по лекарствам и технологиям здравоохранения провели два систематических обзора, которые описаны ранее, целью которых была оценка клинической и экономической эффективности лучевой терапии с применением магнитно-

<sup>15</sup> Perdrizet, J., D'Souza, D., Skliarenko, J., Ang, M., Barbera, L., Gutierrez, E., ... Milosevic, M. (2020). A Cost-Utility Analysis of Magnetic Resonance (MR) Guided Brachytherapy versus Two Dimensional and Computed Tomography (CT) Guided Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.03.004

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>14 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

резонансной томографии при раке легкого и раке простаты. Однако авторам не удалось найти данные об экономической эффективности МРТ при лечении данных опухолей.<sup>10 11</sup>


Ориентировочная стоимость проведения симуляции протонно-лучевой терапией методом ядерно-магнитного резонанса в ТОО «Национальный научный онкологический центр» составляет 102879,1 тенге за одно исследование (в стоимость включены затраты на оплату труда задействованному персоналу, стоимость расходного материала).

Таблица. Расчет ориентировочной стоимости проведения симуляции протонно-лучевой терапией методом ядерно-магнитного резонанса.

№	Наименование	Стоимость (тенге)
1	Затраты на оплату труда специалистов на проведение исследования	<b>8468,8</b>
1.1	Отчисления	<b>893,5</b>
1.2	Затраты на лекарственные средства и одноразовые изделия медицинского назначения	<b>90112,7</b>
3	Накладные расходы	<b>3404,1</b>
	<b>Итого</b>	<b>102879,1</b>

По данным заявителя, в данной технологии ежегодно нуждаются 4500 пациентов с злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, гортани, бронхов и легкого, меланомы кожи, молочной железы, шейки матки, предстательной железы, головного мозга и спинного мозга. Соответственно нагрузка на бюджет составит 462 955 950 млн тенге в год для проведения 12 сеанса ЛТ. Более того, согласно информации заявителя, данный метод предпочтителен для женщин и детей, однако из-за отсутствия статистических данных более точный расчет не представляется возможным. Однако, согласно статистике КазНИИОиР, в 2018 году, по 8 нозологиям из 9 были впервые продиагностированы 11227 пациентов со злокачественными новообразованиями: поджелудочной железы (1096), гортани (171), бронхов и легкого (3741), меланомы кожи (369), молочной железы (4648), шейки матки (1830), предстательной железы (1202), головного мозга и спинного мозга – нет данных.<sup>16</sup> Таким образом, прогностическая нагрузка на бюджет составит 1,15 млрд тенге в год для проведения 1 сеанса ЛТ. Согласно информации, предоставленной заявителем, пропускная способность аппарата, в зависимости от сложности, составляет

<sup>16</sup> Показатели Онкологической Службы Республики Казахстан ЗА 2018 ГОД (статистические и аналитические материалы) (2019). КазНИИОиР, Алматы, 2019

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>15 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

6-10 пациентов в день. Исходя из этого диапазона, при 246 рабочих дней в году, 5 дней в неделю, 8 часов в день и 100% доступности оборудования, расчетная годовая пропускная способность аппарата будет равна 1476 до 2460 пациентов. Таким образом, прогностическая нагрузка на бюджет исходя из этих результатов составит от 151 849 552 тенге до 253 288 098 тенге для проведения 1 сеанса ЛТ.


**5. Важность для системы здравоохранения (психологические, социальные и этические аспекты; организационные и профессиональные последствия; экономические последствия: последствия для ресурсов, анализ влияния на бюджет)**

Данная технология позволит точно определить место где нужно провести лучевую терапию, соответственно больший объем здоровой ткани, не получит дозу облучения. Более того, улучшение метода динамического наблюдения пациентов для оценки эффективности протонной терапии и снижение вероятности образования вторичного индуцированного рака. В добавок данный метод поможет отказаться от инвазивных методов, таких как введение маркера золота в опухоль или инвазивные инъекции гидрогеля, так как МРТ позволяет контрастировать мягкие ткани. Другим важным преимуществом систем с МРТ-контролем является адаптивный процесс лучевой терапии. В традиционной лучевой терапии планы лечения составляются с использованием анатомии первого дня, и создается оптимальный план для использования в лечебных целях во всех фракциях, предполагая, что анатомия всегда одинакова. Однако опухоли обычно уменьшаются в размерах в процессе лечения, а нормальные органы ежедневно деформируют окружающие структуры в зависимости от их движения и / или наполненности в повседневной реальной жизни. Таким образом, применение оптимального плана первого дня ко всем последующим фракциям может вызвать недостаточную или передозировку радиотерапии. Адаптивная лучевая терапия устраняет данный недостаток, путем ежедневного перепланирования в соответствии с анатомией дня.<sup>17</sup>

**6. Обсуждение (краткое изложение результатов, обсуждение релевантности, ограничения исследования)**

Согласно клинической безопасности и эффективности, симуляция протонно лучевой терапии методом ядерно магнитного резонанса показала свою эффективность при определении объемов злокачественных новообразований. Более того использование МРТ

<sup>17</sup> Van Herk, M., McWilliam, A., Dubec, M., Faivre-Finn, C., & Choudhury, A. (2018). Magnetic Resonance Imaging–Guided Radiation Therapy: A Short Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats Analysis. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 101(5), 1057–1060. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.009

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>16 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

в качестве симуляции протонно лучевой терапии ассоциировалось с меньшей токсичностью по сравнению с КТ. Кроме того, МРТ более точно определяют контур опухолей по сравнению с КТ.

Анализ экономической эффективности при раке шейки матки показал, что БТкМРТ экономически эффективна по сравнению с БТкКТ или ДБТ с точки зрения плательщика общественного здравоохранения Онтарио. Экономия затрат в общей группе и в группе высокого риска превышало 1000 канадских долларов. Поиск Канадского агентства по лекарствам и технологиям здравоохранения экономической эффективности МРТ по сравнению с КТ при раке легкого и простате результатов не дал.

Данный метод является относительно новым, о лечении первых пациентов было объявлено в феврале 2014 г, в связи с этим, в международных базах данных количество качественных исследований ограничено.

На сегодняшний день для симуляции лучевой терапии чаще всего используется КТ-симулятор, однако КТ-симулятор лучше всего воспринимает костные структуры, в связи с чем, КТ-симулятор удобно использовать для определения костных метастазов.<sup>18</sup>

На МРТ - симуляторе хорошо визуализируются мягкие ткани: мышцы, сосуды, хрящи, спинной и головной мозг, что определяет преимущества МРТ-симулятора в выявлении опухолей и патологий нервной системы, органов эндокринной системы.<sup>16</sup>

Основным преимуществом МРТ-симулятора от КТ-симулятора является отсутствие лучевой нагрузки и превосходный контраст мягких тканей, при котором можно чётко видеть опухоль и органы, подверженные риску. Таким образом, увеличивается вероятность точности определения границ новообразования и появляется возможность разрабатывать наилучшие планы лечения.<sup>14</sup>


МРТ-симулятор является необходимым при предлучевой подготовке детей перед процедурой протонной терапии. Он наиболее предпочтителен, так как не имеет лучевой нагрузки; исследование происходит при помощи радиоволн и магнитного поля, действие которых совершенно безвредно для организма.<sup>19</sup>

Также МРТ-симулятор применяется в брахитерапии (контактной лучевой терапии), обеспечивая лучшую визуализацию мягких тканей органов малого таза, что позволяет при проведении курса брахитерапии предоставить лучшее конформное распределение дозы, тем самым ограничивая дозу на критические органы.<sup>13</sup>

<sup>18</sup> Bone Scan. (2020, March 03). Retrieved October 26, 2020, from <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/bone-scan>

<sup>19</sup> Your child is having an MRI scan under oral sedation. (2019, February). Retrieved October 26, 2020, from <https://www.gosh.nhs.uk/conditions-and-treatments/procedures-and-treatments/your-child-having-mri-scan-under-sedation>



	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№357 от 30.10.2020 года</b>	<b>17 из 17</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

## 7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Согласно проведенному поиску клинической эффективности технология «Симуляция протонно-лучевой терапии методом ядерно-магнитного резонанса» является эффективным методом визуализации злокачественных новообразований в мягких тканях для проведения ЛТ. Использование данной технологий снизило острую мочевую токсичность 2 степени на 22%. Более того контур предстательной железы был меньше при МРТ на 26% по сравнению с КТ ( $p=0.001$ ), что снизило лучевую нагрузку на пациентов (уровень доказательности С). При проведении ЛТ рака шейки матки, КТ значительно превышала ширину, что значительно увеличивало нагрузку лучевой терапии опухоли по сравнению с МРТ (уровень доказательности В). При диагностике пациентов с холангиокарциномой, МРТ значительно снизил токсичность и период сдерживание роста опухоли по сравнению с симуляцией радиотерапии КТ (уровень доказательности В). Однако МРТ ассоциировался с более длительным временем проведения терапии.

Анализ полезности затрат, проведенный в Канаде, показал, что БТкМРТ экономически эффективна по сравнению с БТкКТ или ДБТ с точки зрения плательщика общественного здравоохранения. Основными причинами экономической эффективности являлось меньшая токсичность и количество послеоперационных осложнений.

Согласно информации КазНИИОиР в 2018 году было выявлено 11227 пациентов со злокачественными новообразованиями по 8 локализациям. Соответственно, если использовать эту цифру в качестве показателя годовой потребности в применении анализируемой технологии, то прогностическая нагрузка на бюджет составит 1,15 млрд тенге в год. Дневная пропускная способность аппарата в зависимости от сложности составляет 6-10 (в среднем 8) пациентов, что при расчете годовой пропускной способности аппарата составит в среднем 1968 пациентов. Таким образом, для охвата услугой пациентов, ежегодно регистрируемых в РК потребуется 6 аппаратов, при этом общие затраты составят 1,15 млрд. тенге в год (на проведение 1 сеанса ЛТ).

В Приказе Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 июля 2020 года № ҚР ДСМ-83/2020 О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № ҚР ДСМ-10 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» услуга симуляция лучевой терапии методом КТ, МРТ или же с другим визуализатором отсутствует. Таким образом, сравнить экономические расчеты с каким либо компаратором не представляется возможным.

### Преимущества:



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№357 от 30.10.2020 года

18 из 18

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Возможность визуализации мягких тканей
- Возможность контроля процесса протонной терапии
- Точное определение целевого объема опухоли и критически структур;
- Эффективный метод динамического наблюдения пациентов для оценки эффективности протонной терапии.

**Недостатки:**

- Более длительное время лечения
- Дорогостоящее оборудование

Применение МРТ ограничено пациентам:

1. с искусственными водителями сердечного ритма
2. с интракраниальными металлическими клипсами, особенно на сосудах
3. с металлическими вставками
4. с клаустрофобией.

Ведущий специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Бейсахметов Е.Б.

Ведущий специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Кусманова А.Ж.

Начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Жолдасов З.К.

Руководитель ЦЭиОТЗ

Табаров А.Б.