

## **SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: PROSTATOS VĖŽIO GYDYMAS TAIKANT AUKŠTO INTENSYVUMO FOKUSUOTO ULTRAGARSO ABLIACIJĄ SANTRAUKA**

**Sveikatos technologijos vertinimo metodika.** Vertinimas atliktas remiantis tarptautinio Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo „EUnetHTA“ parengta sveikatos technologijų vertinimo metodika. HIFU gydymo metodo vertinimo analizė atlikta remiantis mokslinės literatūros šaltiniais, esančiais: • The Cochrane Library duomenų bazėje; • PubMed (Medline) duomenų bazėje; • CRD duomenų bazėje; • Gamintojų internetiniuose puslapiuose, kurių ieškota rankiniu būdu viešai prieinamoje erdvėje (internete).

2015-ųjų metų kovo – gegužės mėn. vykdyta sisteminė literatūros paieška buvo tikslinama naudojant duomenų filtrą – publikacijos data ne senesnė nei 2011 metų. Dalis informacijos buvo atnaujinta ir panaudota remiantis AGENAS agentūros (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Italija) atliktu sveikatos technologijų vertinimu „Prostatos vėžio gydymas HIFU metodu“.

Straipsniai, susiję su „Saugumo“ ir „Klinikinio efektyvumo“ skyriais, buvo atrinkti VASPVT (Valstybinė akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos, Lietuva) Medicinos technologijų skyriaus specialistų ir recenzuoti Liudviko Boltzmano instituto sveikatos technologijų vertinimui (Ludwig Boltzmann Institute-Health Technology Assessment, Austrija) specialistų. Papildomi moksliniai straipsniai buvo įtraukti arba atmesti vadovaujantis PICO lentele.

Vertinime naudojamų sisteminių literatūros apžvalgų kokybė buvo patikrinta specialiu, sisteminiams literatūros apžvalgoms skirtu, „AMSTAR“ kontrolės klausimynu. Vertinime naudojamų nelyginamųjų tyrimų kokybė buvo tikrinta specialiu, nekontroliuojamiems tyrimams skirtu, Sveikatos Ekonomikos Instituto kontrolės klausimynu (angl. *The IHE checklist*). Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo (RKT) kokybė patikrinta specialiais – „Consort 2010“ ir „The Cochrane risk of bias“ – kontrolės klausimynais.

**Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) pagrindimas.** Ankstyvųjų stadijų prostatos vėžys dažniausiai nesukelia jokių simptomų, tačiau atsiranda pokyčiai prostatos ląstelėse, kurie gali būti matomi tik mikroskopu. Formuojantis vėžinėms ląstelėms susidaro piktybiniai navikai, kurie gali plisti į aplinkinius audinius ir sudaryti metastazes. Vis dėlto, vėlesnių stadijų prostatos vėžys gali būti susijęs su padažnėjusiu šlapinimusi ar silpnesne šlapimo tekėjimo srove šlapinantis, tačiau šiuos simptomus taip pat gali sukelti ir gerybinė prostatos hiperplazija, dar vadinama padidėjusia prostata. Pagrindiniai rizikos veiksniai, susiję su prostatos vėžio vystymusi, yra etninė rasė, šeimos istorija ir amžius. Dėl senėjančios gyventojų populiacijos prostatos vėžio įtaka stiprės, net jei susirgimų dažnis išliks pastovus. Taip pat padidės finansinių ir žmogiškųjų išteklių poreikis, tokių kaip gydymo įstaigos bei apmokyti specialistai.

Tikslinė populiacija, kuriai gali būti skirtas prostatos vėžio gydymas atliekant aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliaciją, yra bet kokio amžiaus vyrai, kuriems diagnozuotas

prostatos vėžys. Lietuvoje prostatos vėžys yra labiausiai paplitusi vėžio forma tarp vyrų, kiekvienais metais nustatoma beveik 3.000 naujų prostatos vėžio atvejų ir apie 500 mirčių, susijusių su šia liga.

**Aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliacija (HIFU).** Remiantis mokslininkų išvadomis, HIFU metodas yra pirmo pasirinkimo gydymo būdas diagnozavus histologiškai patvirtintą, neišplitusį prostatos vėžį (stadijos T1–T2N0M0, Gleason balas  $\leq 4+3$ ), atlikus magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (arba prostatos transrektalinį ultragarsinį tyrimą) ir biopsijas pacientams, kurie nėra tinkami kandidatai chirurginiam gydymui dėl vyresnio amžiaus, gretutinių ligų ar asmeninio paciento pasirinkimo; HIFU metodas yra antro pasirinkimo gydymo būdas, kai po atliktos biopsijos diagnozuojamas vėžio atsinaujinimas, jei tikėtina paciento gyvenimo trukmė yra ne mažesnė nei 10 m. ir kliniškai bei radiologiniais metodais ištyrus pacientą nėra aptinkamos metastazės. Nors Europos Urologų Asociacija (angl. *The European Association of Urology*) bei Jungtinių Amerikos Valstijų Urologų Asociacija (angl. *The American Urological Association*) HIFU terapiją vertina kaip eksperimentinį gydymą, tačiau pacientai, kuriems nustatytos T3–T4 vėžio stadijos ir skirtas kombinuotas gydymas (pvz., chemoterapija, transuretrinė prostatos rezekcija (TURP), kt.) gali būti įtraukti į klinikines studijas.

HIFU technologija buvo analizuojama maždaug 50 metų, o nuo 1990-ųjų HIFU pradėtas taikyti gerybinės prostatos hiperplazijos ir prostatos vėžio gydymui. Nuolat tobulėjant vaizdinėms technologijoms HIFU jau taikomas prostatos, kepenų, inkstų, kasos ir kitų organų vėžiui gydyti. Šis gydymo būdas yra tinkamas tik esant vienam navikui arba gydant didelio naviko dalį, tačiau negali būti taikomas, kai vėžys išplinta ir susiformuoja metastazės.

Pagrindinis HIFU prietaiso veikimo principas paremtas pakankamai greitai citotoksinio poveikio aukštos temperatūros audiniuose sukėlimu, išsaugant aplinkinių audinių kraujagysles nuo reikšmingo neigiamo poveikio. Ultragarso bangos preciziškai nukreipiamos į prostatos audinį, per 2–3 sekundes temperatūra pakyla iki 80–98 °C ir vėžinės ląstelės yra sunaikinamos, tačiau aplinkiniai audiniai lieka nepažeisti. Toks gydymas gali būti kartojamas ne vieną kartą, standartinė procedūros trukmė yra apie 1.3–3 valandas. HIFU procedūra gali būti atliekama dienos stacionare arba ambulatoriniams pacientams. Procedūra atliekama operacinėje po bendrosios ar spinalinės anestezijos, jos metu dalyvauja gydytojas urologas, gydytojas anesteziologas ir viena arba dvi slaugytojos.

Iš viso yra trys prietaiso modeliai, skirti prostatos vėžio gydymui – Ablatherm (EDAP TMS S.A., Prancūzija), Sonablate500 (Focus surgery Inc., JAV) ir Focal One (EDAP TMS S.A., Prancūzija).

**Saugumas.** Sveikatos priežiūros specialistų patirtis daro įtaką nepageidaujamų įvykių atsiradimui, o tinkama pacientų atranka yra viena iš esminių sąlygų užtikrinant vėžio kontrolę. Prieš taikant HIFU gydymą, atrankos proceso metu turėtų būti atmesti netinkami kandidatai:

- Pacientai su subklinikinėmis, tolimosiomis metastazėmis;
- Pacientai, kuriems anksčiau atliktos tiesiosios žarnos chirurginės intervencijos, apsunkinančios transrektalinio zondo įvedimą;
- Pacientai, kuriems pasireiškia analinė stenozė arba kita būklė apsunkinanti transrektalinio zondo įvedimą į tiesiąją žarną;
- Pacientai, kuriems dėl intraprostatinės kalcifikacijos būtų sudėtinga atlikti HIFU gydymą.

Visi nepageidaujami įvykiai susiję su HIFU gydymu buvo suskirstyti į 4 pagrindines grupes: šlapimo takų, tiesiosios žarnos, seksualinės potencijos ir skausmo. Dažniausiai pasireiškiantys nepageidaujami įvykiai, susiję su šlapimo takais yra šie: hematurija (5.5–65%), skirtingų laipsnių šlapimo nelaikymas (0.7–35.9%), nuosėdos šlapime (18–34%), dizurija (22–30%), šlapimo susilaikymas (2–24%), sunkumai šlapinantis (9.5–22%), šlapimo takų infekcija (0–17%); nepageidaujamas įvykis, susijęs su tiesiąja žarna yra rektouretrinė fistulė (0.4–15.8%); nepageidaujami įvykiai, susiję su seksualine potencija yra neišlaikoma potencija (57.7%), erekcijos disfunkcija (5–37%), nepakankama erekcija įsiskverbimui sueities metu (11%). Tyrimuose, kurie

buvo išspausdinti nuo 2011 m. ir įtraukti į vertinimą, skausmas, kaip nepageidaujamas įvykis, nebuvo minimas. Beveik visuose tyrimuose po HIFU gydymo pacientams taikyta kateterizacija, tačiau tai nėra komplikacija ar nepageidaujamas įvykis. Vis dėlto, tais atvejais, kai kateterizacija buvo netaikoma, pacientų hospitalizacijos laikotarpis buvo trumpesnis.

Prireikus, HIFU gydymas gali būti kartojamas ne vieną kartą, tačiau yra prieštaringų duomenų, jog HIFU gydymą taikant kaip antrinio pasirinkimo metodą, nepageidaujamų įvykių dažnis yra didesnis, lyginant su HIFU gydymu kaip pirminio pasirinkimo metodu. Buvo rasta ir daugiau informacijos apie atitinkamus rizikos veiksnius, kurie gali didinti nepageidaujamų įvykių dažnį po HIFU gydymo.

**Klinikinis efektyvumas.** Prostatos specifinio antigeno (PSA) lygio sumažėjimas po HIFU gydymo yra laikinas – iš pradžių stebimas statistiškai reikšmingas ( $p < 0.05$ ) sumažėjimas, tačiau pagal Fenikso kriterijų (angl. *Phoenix criteria*) (pakilimas 2ng/ml ar daugiau virš nadir PSA), 4-ių metų specifinių biocheminių žymenų neatsinaujinimo rodiklis (po antrinio pasirinkimo gydymo Ablatherm modeliu) yra 67%, 5-ių metų (po antrinio pasirinkimo gydymo Sonablate500 modeliu ir po pirminio pasirinkimo gydymo Ablatherm modeliu, atitinkamai) – 73.3–85%, 7-ių metų (po pirminio pasirinkimo gydymo Ablatherm modeliu) – 79%, 10-ies metų (po pirminio pasirinkimo gydymo Ablatherm modeliu) – 60%.

Neigiamos biopsijos dažnis po HIFU gydymo varijuoja nuo 63% iki 95.5%; tačiau, prostatos vėžio neprogresavimo rodiklis po 4-ių metų (po antrinio pasirinkimo gydymo su Ablatherm modeliu) yra 47.4–67%, po 5-ių metų (po pirminio pasirinkimo gydymo su Ablatherm modeliu) – 64%, po 7-ių metų (po pirminio pasirinkimo gydymo su Ablatherm modeliu) – 54%, po 10-ies metų (po pirminio pasirinkimo gydymo su Ablatherm modeliu) – 97%.

Reprodukcinės sistemos funkcijos buvo įvertintos naudojantis Tarptautiniais Erekcijos Funkcijos Indekso klausimynais (IIEF-15 ir IIEF-5). Beveik visų tyrimų duomenys patvirtino statistiškai reikšmingą minėtų klausimynų balų sumos sumažėjimą, tai reiškia, jog stebėjimo laikotarpio pabaigoje sumažėjo vyrų, kurių erekcinė funkcija galėtų užtikrinti gerą penetraciją sueities metu.

**Investicijos, reikalingos technologijos naudojimui.** Kai kuriose Europos šalyse HIFU gydymo metodas yra kompensuojamas iš sveikatos draudimo fondų. Vis dėlto, HIFU terapija neturi jai priskirto specialaus kodo pagal giminingų diagnozių grupių (DRG) sąrašą, kuris naudojamas Europos šalių sveikatos sistemose. Pagal DRG sąrašą, į HIFU terapiją panašiausia procedūra yra „Transuretrinė prostatektomija“; vidutinės trukmės vieno gydymo kaina atliekant transuretrinę prostatektomiją, kai yra pavojingų gyvybei ar sunkių komplikacijų ir (ar) gretutinių ligų (L05A) Lietuvoje kainuoja 1828.43 €, kai nėra pavojingų gyvybei ar sunkių komplikacijų ir (ar) gretutinių ligų (L05B) – 695.83 €.

Prietaiso kaina taip pat skiriasi priklausomai nuo modelio ir gamintojo, pvz., Ablatherm modelis (EDAP TMS S.A., Prancūzija) kainuoja apie 550.000 €, Sonablate500 modelis (Focus surgery Inc., JAV) – apie 300.000 €, JC/JC200 modeliai (Chongqing Haifu Tech Ltd., China) – 1.650.000 €. Prietaiso išlaikymo išlaidos per metus sudaro atitinkamai 45.000 €, 25.000 € ir 8.000 €, atitinkamai. Kiekvienai procedūrai papildomai reikalingos ir vienkartinės priemonės – prezervatyvai, specialus skystis ir kt.

#### **Išvados:**

1. Šiuo metu pasaulyje yra trys HIFU prietaiso modeliai, skirti prostatos vėžio gydymui – Ablatherm modelis (EDAP TMS S.A., Prancūzija), Sonablate500 modelis (Focus surgery Inc., JAV) and Focal One modelis (EDAP TMS S.A., Prancūzija). Yra ir kitų HIFU prietaiso modelių, pvz., JC arba JC200 modeliai (Chongqing Haifu Tech Ltd., Kinija) ir kt., tačiau jie naudojami esant kitokioms indikacijoms.
2. HIFU prietaiso kaina priklauso nuo modelio ir gamintojo, pvz., Ablatherm modelis (EDAP TMS S.A., Prancūzija) kainuoja apie 550.000 €, Sonablate500 modelis (Focus surgery Inc.,

JAV) – apie 300.000 €, o JC/ JC200 modeliai (Chongqing Haifu Tech Ltd., Kinija) – apie 1.650.000 €. Prietaiso išlaikymo išlaidos per metus sudaro atitinkamai apie 45.000 €, 25.000 € ir 8.000 €.

3. Visi nepageidaujami įvykiai susiję su HIFU gydymu gali būti suskirstyti į 4 pagrindines grupes: šlapimo takų, tiesiosios žarnos, seksualinės potencijos ir skausmo. Rimčiausi ir svarbiausi nepageidaujami įvykiai yra skirtingų laipsnių šlapimo nelaikymas ir rektouretrinė fistulė.
4. Po HIFU gydymo šlapimo takų sistemos rodikliai ir vyrų erekcinė funkcija, užtikrinanti gerą penetraciją sueities metu, prastėja. Tai nustatyta vertinant prieš HIFU gydymą buvusią situaciją ir tuos pačius rodiklius tiriamųjų stebėjimo laikotarpio pabaigoje.
5. PSA lygio sumažėjimas po HIFU gydymo yra laikinas – iš pradžių stebimas statistiškai reikšmingas ( $p < 0.05$ ) sumažėjimas, tačiau 4–10 metų specifinių biocheminių žymenų neatsinaujinimo rodiklis varijuoja nuo 60% iki 85%.

#### **Rekomendacijos:**

1. Tam, kad šiuo metu turimi rezultatai iš atliktų tyrimų būtų patvirtinti, reikalingi tiksliai suplanuoti perspektyviniai tyrimai su aiškiai apibrėžtais planuojamais tikslais ir reikiamos trukmės stebėjimo laikotarpiu. Iki tol, kol tokio aukšto lygio duomenys taps prieinami, HIFU gydymo taikymas turėtų apsiriboti klinikiniais tyrimais, arba būtų skiriamas pacientams, kuriems įprasti gydymo metodai netinkami.
2. Kai atsiras neginčijamų įrodymų, pagrindžiančių HIFU gydymo metodo taikymo svarbą, rekomenduojama išanalizuoti ir apskaičiuoti konkrečias šio gydymo metodo kompensavimo galimybes.