

## **SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: KRŪTIES VĖŽIO DIAGNOSTIKA NAUDOJANT VAKUUMINĘ KRŪTIES BIOPSIJĄ SANTRAUKA**

**Sveikatos technologijos vertinimo metodika.** Sveikatos priežiūros technologijos vertinimas atliktas remiantis Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo „EUnetHTA“ parengta sveikatos technologijų vertinimo metodika. Mokslinių straipsnių paieška, naudojant duomenų filtrą – publikacijos išspausdintos laikotarpiu nuo 2012 m., buvo vykdyta 2016 m. lapkričio mėn. PubMed (Medline), CRD (angl. *Centre for Reviews and Dissemination*), Cochrane Registry of Controlled Trials duomenų bazėse, taip pat remtasi klinikinių tyrimų registrais ir informacija iš gamintojų internetinių puslapių.

Vertinime naudojamų technologijos diagnostinį tikslumą vertinančių tyrimų kokybė buvo įvertinta specialiu „QUADAS-2“ klausimynu. Vertinime naudojamų sisteminių literatūros apžvalgų kokybė buvo patikrinta specialiu, sisteminiams literatūros apžvalgoms skirtu, „AMSTAR“ kontrolės klausimynu, o trijų tyrimų (vienas tyrimas įtrauktas į „Saugumo“ skyrių, kiti du – į „Klinikinio efektyvumo“ skyriaus poskyrį apie gyvenimo kokybę ir pacientų pasitenkinimą) kokybė buvo tikrinta specialiu, nekontroliuojamiems tyrimams skirtu, Sveikatos Ekonomikos instituto kontrolės klausimynu (angl. *The IHE checklist*).

Straipsniai, susiję su „Saugumo“ ir „Klinikinio efektyvumo“ skyriais, buvo atrinkti Akreditavimo tarnybos (VASPVT, Valstybinė akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos) Medicinos technologijų skyriaus specialistų. Papildomi moksliniai straipsniai buvo įtraukti arba atmesti vadovaujantis PICO lentele.

**Situacija Lietuvoje.** Lietuvoje krūties vėžys yra dažniausiai pasitaikanti moterų vėžio rūšis: kasmet naujai diagnozuojamas apie 2500 moterų ir apie 550 moterų kasmet miršta dėl krūties vėžio. 2015 metais Lietuvoje dėl krūties vėžio (pagal TLK-10-AM: C50) mirė 576 moterys, o ligotumas siekė 7.9 atv./1000 moterų. Duomenys apie gerybinius krūties navikus yra neaiškūs dėl duomenų sujungimo statistinėse formose.

Lietuvoje 2011 metais vidutinė vieno paciento tiesioginių išlaidų dalis, skirta krūties vėžio atvejui, buvo apie 2580 €; vidutinė tiesioginių išlaidų dalis skyrėsi priklausomai nuo krūties vėžio stadijos: nuo 2409 € pirmojoje stadijoje iki 3688 € ketvirtojoje stadijoje. Atsižvelgiant į Akreditavimo tarnybai pateiktą paraišką, vakuuminės krūties biopsijos sistemos (gamintojas: EnCor®) kaina Lietuvoje siekia apie 91,000 €; papildomai kasmetinės tiesioginės ir netiesioginės išlaidos gali siekti dar apie 67,000 €.

**Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas.** 2012 m. (paskutinių metų prieinami duomenys) krūties vėžys buvo antras iš visų dažniausiai diagnozuojamų vėžių (abiems lytims): 12% visų diagnozuotų vėžių (1.7 mln. gyv.). Krūties vėžys yra pagrindinė moterų mirties dėl vėžio priežastis mažiau išsivysčiusiuose regionuose (14.3% nuo visų mirčių) ir antra moterų mirties dėl vėžio priežastis labiau išsivysčiusiuose regionuose (15.4% nuo visų mirčių). Nepaisant aukšto sergamumo Vakarų šalyse, dėl ankstyvo krūties vėžio nustatymo ir gydymo apie 89% moterų išgyvena 5 m. po krūties vėžio diagnozės. Pasaulinė krūties biopsijų (visų tipų ir lokacijų) rinka nuo 409.2 mln. € (2015 m.)

pasieks apie 683.3 mln. € (2020 m.).

**Tikslinė pacientų grupė.** Pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikaciją (TLK-10-AM) krūties navikai apibrėžiami kaip Krūties piktybinis navikas (pagal TLK-10-AM: C50), Krūties karcinoma in situ (pagal TLK-10-AM: D05) ir Krūties gerybinis navikas (pagal TLK-10-AM: D24). Vakuuminė krūties biopsija (VABB) gali būti atliekama įvairaus amžiaus moterims, kurioms įtariami pirminiai didelės rizikos ar piktybiniai krūties dariniai, mikrokalcifikatai ar dariniai, matomi tik magnetiniu rezonanso tomografu (MRI). Siekiant užtikrinti krūties vėžio patikrą ir diagnostiką, Europos gairėse yra rekomenduojama stebėti tam tikrus veiklos parametrus ir rodiklius. Mamografinė patikra, atliekama kas 2 metus, parodė didžiausią mirtingumo mažinimo naudą 50–69 metų moterims ir yra rekomenduojama tiek Europos Sąjungos, tiek kitų šalių.

**Technologijos aprašymas.** Vakuuminės krūties biopsijos technologija, leidžianti manipuluoti adata 360° kampu ir vieno dūrio metu paimiti ne vieną biopstatą, buvo sukurta ir pristatyta ~1995 m. Laisvai pastatomas pultas užtikrina vakuumo funkciją (išskyrus VaCora® sistemą). Priklausomai nuo skirtingų VABB technologijos gamintojų, procedūras atliekant su skirtingais vaizdinimo prietaisais reikia ir skirtingo pultų skaičiaus: ATEC® sistemai pakanka vieno pulsto ir mamografui, ir ultragarsiniam prietaisui, ir MRI, EnCor® sistemai reikia dviejų pultų, Mammotome® sistemai reikia trijų skirtingų pultų. Ši biopsija yra minimaliai invazinė procedūra; jos metu adata yra įvedama į įtariamai navikinį židinį ir vakuuminės pompos pagalba (vieno dūrio metu) paimiti keli biopstatai, kurie surenkami į specialų konteinerį pritvirtintą ant prietaiso. Paimtas didesnis tiriamo audinio kiekis padidina histologinio tyrimo tikslumą. Procedūra paprastai trunka apie 30–60 min., po jos pacientas gali būti išleidžiamas namo. Dar vienas technologijos privalumas – ji gali būti taikoma terapiniais tikslais nedidelių nepiktybinių krūties darinių, pvz., fibroadenoma, šalinimui.

**Alternatyvi technologija.** Aspiracinė punkcija yra citologinis tyrimas, kurio metu plona punktuojamą adata praduriama krūties oda ir švirkštu paimita darinio ląstelių arba skysčio. Vis dėlto, susiduriant su šio metodo trūkumais, dažniausiai taikoma stulpelinė biopsija, kurios pagrindinis privalumas – histologinio mėginio paėmimas. Vieno dūrio metu paimitas vienas biopstatas, tačiau norint paimiti pakankamą biopsinės medžiagos kiekį reikalingi 4–6 adatos dūriai. Stulpelinė biopsija gali būti atliekama su skirtingais vaizdinimo prietaisais. Referencinis standartas – chirurginė biopsija, kuri ilgą laiką buvo vadinama „auksiniu standartu“, šiuolaikinėje praktikoje paprastai taikoma tik tais atvejais, kai su kitų rūšių biopsijomis nepavyksta nustatyti diagnozės. Procedūros metu, kuri atliekama su bendrąja arba vietine nejautra, įtariamai navikinis darinys pažymimas metaline viela. Chirurgas atlieka pjūvį, pašalina vielą ir visą pažymėtą krūties audinių sektorių (paprastai golfo kamuoliuko dydžio), po to seka histologinis audinių ištyrimas diagnozei nustatyti.

**Saugumo vertinimas.** Nepageidaujami įvykiai, susiję su VABB procedūra, nurodyti 7-juose į vertinimą įtraukuose tyrimuose (n=2697). Išskirtos trys nepageidaujamų įvykių grupės: susiję su prietaisu ir/ arba procedūra (0.5–21.3%), gyvybei keliantys grėsmę (pavojingi) (0–6.2%) ir gyvybei nepavojingi (1.1–41.3%). Dažniausios su VABB susijusios komplikacijos – intraoperacinis kraujavimas (0.5–21.3%) ir hematoma (0.1–41.3%). Stengiantis sumažinti šių nepageidaujamų atvejų dažnį, prieš VABB pacientams rekomenduojama pakoreguoti dozę ar visiškai nutraukti gydymą antikoagulantais. Iš karto po procedūros, intervencijos vieta yra sutvarstoma, tikintis, jog spaudimas užtikrins hemostazę. Remiantis vienu palyginamuoju tyrimu, statistiškai reikšmingai dažniau intraoperacinis kraujavimas (p<0.001) ir pooperacinė hematoma (p=0.029) įvyksta procedūras atliekant su didesnio diametro adatomis (8G), kai buvo naudojama Mammotome® sistema, bet ne ATEC® (9G); vis dėlto, statistiškai reikšmingai mažiau kraujavimo (p=0.015)/ hematomų (p=0.001) atvejų įvyko naudojant Mammotome® sistemos mažesnio diametro (11G) adatas, bet ne ATEC® (12G).

Klaidingai teigiamos/ neigiamos reikšmės buvo nurodytos 16-oje tyrimų (iš 19-os). Visuose tyrimuose klaidingai teigiamų atvejų dažnis lygus 0%. Taip yra todėl, kad VABB pašalina daug įtariamai navikinio audinio ir po VABB atliekant chirurginę biopsiją galima gauti priešingus rezultatus (be vėžinių ląstelių). VABB patvirtinus krūties vėžį, tokie rezultatai laikomi teisingai teigiamais, vietoj

klaidingai teigiamų, nes manoma, jog visos vėžinės ląstelės buvo pašalintos per VABB procedūrą. Klaidingai neigiamų atvejų dažnis tyrimuose varijavo nuo 0% iki 23.2%. Skirstant pagal vaizdinimo sistemas, didžiausias klaidingai neigiamų atvejų dažnis buvo su MRI-VABB – 6–23.2%. Su CNB klaidingai neigiamų reikšmių dažnis buvo aukštesnis nei su VABB – 42.1% (8 iš 19 pacientų) vs. 9.1% (1 iš 11 pacientų). Klaidingi diagnostinių tyrimų rezultatai gali daryti neigiamą įtaką paciento būklei. Yra mokslškai įrodyta, jog klaidingai teigiami tyrimo rezultatai pasireiškia nuolatiniu susirūpinimu ir baime dėl diagnozuotos ligos. Taip pat gali būti susiję su nereikalingu papildomos biopsinės procedūros atlikimu, nereikalingo gydymo taikymu ir didesnėmis ekonominėmis išlaidomis. Dėl klaidingai neigiamų tyrimo rezultatų pacientui gali būti nesuteiktas reikalingas gydymas.

**Klinikinis efektyvumas.** Bendras VABB jautrumas svyravo nuo 0% iki 100%: septyniuose tyrimuose jautrumas buvo 0%, trijuose – 100%, tačiau šešiuose tyrimuose VABB jautrumas svyravo nuo 88.9% iki 98.4%. Bendras VABB specifiskumas visuose įtrauktuose tyrimuose buvo 100%. Teigiama prognostinė vertė (PPV) svyravo nuo 0% iki 100%, o neigiama prognostinė vertė (NPV) – nuo 75.7% iki 100%. Bendras krūties vėžio neįvertinimo rodiklis svyravo nuo 0% iki 23.2% (nuo 0 iki 114 pacientų tyrimuose buvo klasifikuoti kaip nesergantys krūties vėžiu (pagal TLK-10-AM: C50 arba D05)), tačiau dažniausiai neįvertinimo rodiklis tyrimuose buvo nuo 0% iki 7.6% (nuo 0 iki 16 pacientų buvo klasifikuoti kaip nesergantys krūties vėžiu).

VABB buvo atliekamas su trimis skirtingomis vaizdinimo sistemomis (ultragarsas, rentgenas ir magnetinio rezonanso tomografai). Jautrumas svyravo nuo 0% iki 100% visoms vaizdinimo sistemoms, tačiau S-VABB jautrumas daugiausiai buvo nuo 89.2% iki 94.7%, MRI-VABB – 0%. Visų vaizdinimo sistemų specifiskumas – 100%. Visų vaizdinimo sistemų PPV svyravo nuo 0% iki 100%, tačiau 4/5 tyrimai nurodė, kad S-VABB PPV yra 100%, o 3/4 tyrimai nurodė, kad MRI-VABB reikšmė yra 0%. S-VABB neigiama prognostinė vertė buvo nuo 80.6% iki 100%, MRI-VABB – 76.8% iki 94%. Krūties vėžio neįvertinimo rodiklis pagal vaizdinimo sistemas buvo: US-VABB – 1.3% (2 iš 152 pacientų buvo neteisingai klasifikuoti kaip nesergantys krūties vėžiu), S-VABB – 10.9% (155 iš 1419 pacientų), o MRI-VABB – 15.2% (56 iš 368 pacientų).

Dviejuose tyrimuose pagrindinis tikslas buvo ištirti gyvenimo kokybės ir pacientų pasitenkinimo VABB procedūra rezultatus. Pacientai buvo pakankamai patenkinti kosmetiniais rezultatais po biopsijos (97.3%) ir, prireikus, vėl rinkęsi VABB procedūrą (88–92.3%), o ne chirurginę biopsiją. Vis dėlto, abiejuose tyrimuose gyvenimo kokybės ir bendro pasitenkinimo procedūra balai buvo mažesni jaunesnio amžiaus moterų grupėse; jaunesnės moterys dažniau pranešdavo apie įvykusias komplikacijas ( $p=0.02$ ). Be to, pacientai, kuriems diagnozuotas piktybinis krūties navikas, statistiškai reikšmingai blogiau vertino VABB procedūrą: savo būklę per procedūrą ( $p=0.011$ ), savo būklę po procedūros ( $p=0.035$ ) bei kosmetinį rezultatą po biopsijos ( $p=0.024$ ).

**Biudžeto įtakos analizė.** Pagal Valstybinės Ligoninių Kasos LK pateiktus duomenis ir papildomai remiantis literatūros šaltiniais, buvo nustatyta, jog vidutiniškai 5% pacientų kiekvienais metais reikalinga pakartotinė biopsija diagnozei patvirtinti arba paneigti; kiekvienais metais pakartotinė biopsija Lietuvoje galėtų būti atliekama vidutiniškai 394 pacientams.

Remiantis pareiškėjo 2016 m. rugsėjo 15 d. sveikatos priežiūros technologijų (susijusių su medicinos prietaisais) vertinimo ir valdymo informacinėje sistemoje TechnoMedTas (paraiškos numeris TD4-00014) pateiktais duomenimis, S-VABB procedūros materialinės išlaidos sudaro 561,33 €, US-VABB – 551,11 €, o MRI-VABB – 946,41 €.

Apskaičiuota, kad kai atliekama krūties stulpelinė biopsija ir, esant įtarimui, atliekama pakartotinė biopsija, tačiau navikas nenustatomas, vienam pacientui atliktų biopsijų kaina gali svyruoti nuo 129,78 € iki 1047,8 €, priklausomai nuo pakartotinės biopsijos tipo; kai po pakartotinės biopsijos nustatomas navikas, vienam pacientui atliktų biopsijų kaina gali svyruoti nuo 237,09 € iki 1140,8 €, priklausomai nuo pakartotinės biopsijos tipo.

**Funkcinė vertė.** Vadovaujantis Ligoninių 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 Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, buvo įvertinta šios sveikatos technologijos – vakuuminės krūties biopsijos – kaip medicinos pagalbos priemonės (MPP), funkcinė vertė. Vakuuminės krūties biopsijos funkcinė vertė buvo vertinta krūties vėžio atveju, funkcinė vertė – 11 balų (iš 17 galimų) (1 lentelė)

**Lentelė 1.** Funkcinės vertės nustatymas.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	3 <sup>a</sup>
Socialinė MPP svarba	2 <sup>b</sup>
MPP inovatyvumas	1 <sup>c</sup>
MPP klinikinis efektyvumas	3 <sup>d</sup>
MPP ekonominis efektyvumas	2 <sup>e</sup>
<b>Galutinis balas:</b>	<b>11</b>

**Paaškinimai:** a – krūties vėžys laikomas gyvybei pavojinga būkle; b – VABB gali padėti užkirsti kelią grėšiančiam neįgalumui ir prarastam darbingumui, jei naudojama laiku; c – VABB gali iš dalies pakeisti alternatyvias MPP, kai nepavyksta nustatyti diagnozės, tačiau lieka įtarimas dėl krūties darinio piktybiškumo; d – VABB efektyvumas didesnis nei alternatyvių MPP; naudojama tada, kai alternatyvios MPP neefektyvios arba yra indikacijų, dėl kurių alternatyvios MPP nėra efektyvios; e – vakuuminės krūties biopsijos metu naudojamų priemonių kaina yra didesnė nei tų, kurios naudojamos stulpelinės biopsijos metu, tačiau ir VABB priemonių kaina yra aukštesnė.

## IŠVADOS:

- Krūties vėžys yra antra dažniausia moterų mirties dėl vėžio priežastis labiau išsivysčiusiuose regionuose, tačiau dėl ankstyvo krūties vėžio nustatymo ir gydymo 5 m. išgyvenamumas siekia ~89%. Atrankinė mamografinė patikra dėl krūties vėžio, atliekama kas 2 metus, parodė didžiausią mirtingumo mažinimo naudą 50–69 metų moterims. Jei po profilaktinio patikrinimo yra įtarimų dėl vėžio, pataloginė diagnostika turėtų remtis biopsijos rezultatais.
- Rinkoje yra 4-ių gamintojų prietaisai, turintys CE ir FDA ženklus, skirti vakuuminei krūties biopsijai: Mammotome®, EnCor®, ATEC®, VaCora®; šios sistemos turi keletą skirtingų modelių. Visos sistemos gali būti naudojamos trimis būdais – rentgeno (mamografija), ultragarso arba magnetinio rezonanso kontrolėje, tačiau tik naudojantis ultragarsiniu prietaisu procedūra vyksta esamuoju laiku.
- Dažniausios su VABB susijusios komplikacijos – intraoperacinis kraujavimas (0.5–21.3%) ir hematomos (0.1–41.3%). Bendras visų nepageidaujamų atvejų dažnis – 0–41.3%, tačiau dauguma šių komplikacijų – nekeliančios pavojaus. Biopsinės adatos diametras gali daryti įtaką komplikacijų dažniui, tačiau norint tai patvirtinti, reikalingi papildomi tyrimai.
- Visuose tyrimuose *klaidingai teigiamų* atvejų dažnis lygus 0% – VABB pašalina daug įtariamai navikinio audinio ir po VABB atliekant chirurginę biopsiją gaunami priešingi rezultatai (be vėžinių ląstelių). *Klaidingai neigiamų* atvejų dažnis tyrimuose varijavo nuo 0% iki 23.2%. Pagal vaizdinimo sistemas, didžiausias klaidingai neigiamų atvejų dažnis buvo su MRI-VABB – 6–23.2%. Klaidingi diagnostinių tyrimų rezultatai sukelia problemų, dėl kurių pacientui gali būti nesuteiktas savalaikis gydymas.
- Bendras VABB jautrumas siekia 88.9–98.4%, specifiskumas – 100%. Bendras krūties vėžio neįvertinimo rodiklis svyravo apie 0–23.2% (nuo 0 iki 114 pacientų klasifikuoti kaip nesergantys krūties vėžiu (pagal TLK-10-AM: C50 arba D05)). Pagal vaizdinimo sistemas, S-VABB rodikliai (jautrumas: 89.2–94.7%, krūties vėžio neįvertinimas: 10.9% (155 iš 1419 pacientų)) geresni nei MRI-VABB (jautrumas: 0%, krūties vėžio neįvertinimas: 15.2% (56 iš 368 pacientų)). Biopsinės adatos diametras testo tikslumui reikšmingos įtakos neturėjo.

6. Daugelis pacientų (97.3%) buvo patenkinti kosmetiniais rezultatais po VABB, ir, prireikus, vėl rinkęsi VABB procedūrą (88–92.3%), o ne chirurginę biopsiją. Vis dėlto, bendro pasitenkinimo procedūra ir gyvenimo kokybės balai buvo mažesni jaunesnio amžiaus moterų grupėse ( $p=0.02$ ), taip pat, pacientai, kuriems diagnozuotas piktybinis krūties navikas, statistiškai reikšmingai blogiau vertino VABB procedūrą ( $p=0.011-0.035$ ).
7. Kiekvienais metais Lietuvoje pakartotinė biopsija galėtų būti atliekama vidutiniškai 394 pacientams, o vienam pacientui atliktų biopsijų, priklausomai nuo pasirinkto pakartotinės biopsijos tipo, kaina gali svyruoti nuo 129,78 € iki 1047,8 €, kai nenustatomas navikas, ir nuo 237,09 € iki 1140,8 €, kai nustatomas navikas.

#### **REKOMENDACIJOS:**

1. Atsižvelgiant į didesnę VABB kainą, lyginant su rutiniškai atliekamomis biopsijomis (CNB), VABB turėtų būti skiriama pacientams, kuriems įprastais diagnostiniais metodais nepavyko nustatyti diagnozės, tačiau specialistams išliko abejonė dėl darinio piktybiškumo.
2. Šiuo metu turimų diagnostinio tikslumo rezultatų patikslinimui ir patvirtinimui reikalingi palyginamieji prospektyviniai tyrimai, kuriuose VABB saugumo bei efektyvumo rezultatai būtų sugretinami su alternatyvių technologijų (CNB, FNA) ar kitų VABB sistemų rezultatais.