

## **SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: ELEKTROCHEMOTERAPIJA PIRMINĖS IR METASTAZAVUSIOS ODOS MELANOMOS GYDYMUI SANTRAUKA**

**Sveikatos technologijos vertinimo metodika.** Vertinimas atliktas remiantis tarptautinio Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo „EUnetHTA“ parengta sveikatos technologijų vertinimo metodika. Kaip pirminis šaltinis pasirenkant vertinimo klausimus buvo naudota „HTA Core Model<sup>®</sup> medicininėms ir chirurginėms intervencijoms versija (3.0)“. Sveikatos technologijos vertinimas atliktas remiantis mokslinės literatūros šaltiniais, esančiais: 1) The Cochrane Library duomenų bazėje; 2) PubMed (Medline) duomenų bazėje; 3) CRD duomenų bazėje; 4) Gamintojų internetiniuose puslapiuose, kurių ieškota rankiniu būdu viešai prieinamoje erdvėje (internete). Sisteminei literatūros paieška buvo tikslinama naudojant duomenų filtrą – publikacijos publikuotos 5 metų laikotarpiu nuo 2012 m.

Vertinime naudojamų atvejų tyrimų kokybė buvo tikrinta nekontroliuojamiems tyrimams skirtu Sveikatos Ekonomikos instituto kontrolės klausimynu (*angl. The IHE checklist*), o sisteminių literatūros apžvalgų kokybė patikrinta specialiu, sisteminei literatūros apžvalgoms skirtu, „AMSTAR“ kontrolės klausimynu.

Straipsnius, susijusius su „Saugumo“ ir „Klinikinio efektyvumo“ skyriais, atrinko Akreditavimo tarnybos (VASPVT, Valstybinė akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos, Lietuva) Medicinos technologijų skyriaus specialistai (V.M ir K.G). Papildomi moksliniai straipsniai buvo įtraukti arba atmesti vadovaujantis PICO lentele.

**Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas.** Pasaulyje sergamumas odos melanoma didėja – vien tik per pastaruosius 30 metų sergamumas melanoma padidėjo 237%. Melanoma labiausiai mirtina odos vėžio forma: melanoma sudaro apie 4% visų odos vėžio atvejų, tačiau sukelia apie 80% mirčių, susijusių su odos vėžiu. Sergamumas piktybine odos melanoma svyruoja nuo 3–5 atvejų/100,000 gyventojų kasmet Viduržemio jūros regiono šalyse iki 12–25 (ir didėja) atvejų/100,000 gyventojų Šiaurės regiono šalyse.

**Situacija Lietuvoje.** Lietuvoje 2016 m. naujai diagnozuoti 669 odos melanomos (pagrindinė diagnozė pagal TLK-10-AM: C43) atvejai, kasmet dėl šios ligos miršta 150 Lietuvos gyventojų.

2016 m. iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto 8 pacientams buvo finansuotos elektrochemoterapijos procedūros. Pacientams, kuriems buvo taikomos minėtos procedūros, buvo diagnozuoti šie susirgimai (pagrindinės diagnozės pagal TLK-10-AM): C79.2 Odos metastazinis piktybinis navikas (3 atvejai), C50.4 Viršutinio išorinio krūties kvadranto piktybinis navikas (3 atvejai), C50.8 Krūties išplitęs piktybinis navikas (1 atvejis), C43.7 Kojos, įskaitant klubą, piktybinė melanoma (1 atvejis). 2016 m. elektrochemoterapijos procedūros buvo atliekamos tik Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose.

Nėra informacijos apie reglamentuotas indikacijas, kurioms esant Lietuvoje galima būtų taikyti elektrochemoterapijos metodą, tačiau, atsižvelgiant į Nacionalinio vėžio instituto bei Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų informaciją, elektrochemoterapija gali būti naudojama visų lokalizacijų navikų metastazėms odoje ir poodyje gydyti arba kai diagnozuotas piktybinis susirgimas (pagal TLK-10-AM, C00–C80).

Pagal Akreditavimo tarnybai pateiktos paraiškos duomenis, elektrochemoterapijai atlikti reikalingas prietaisas (gamintojas: BionMed<sup>®</sup> Technologies GmbH) galėtų kainuoti apie 60,500 €, elektrodai ir kitos priemonės, reikalingos procedūrai atlikti, apie 499 €, o specialistų mokymas apie 2,000 €.

**Tikslinė pacientų grupė.** Pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikaciją (TLK-10-AM) odos melanoma apibrėžiama kaip Odos piktybinė melanoma (pagal TLK-10-AM: C43), kuri gali būti pirminė, vietiškai odoje atsinaujinusi, tranzitinė metastazavusi, satelitinė metastazavusi. Europos medicininės onkologijos draugijos gairėse teigiama, kad elektrochemoterapija gali būti atliekama visų amžiaus grupių vyrams ir moterims, kuriems diagnozuota vietiškai odoje atsinaujinusi melanoma arba odos melanomos metastazės.

**Technologijos aprašymas.** Elektrochemoterapija yra ne terminiu principu pagrįsta, vietiška naviko abliacijos procedūra, kuri padidina naviko ląstelių membranos pralaidumą ir užtikrina, jog menkai besirezorbuojantys arba visai nesirezorbuojantys chemoterapiniai vaistai praeitų pro ląstelių membraną. Kitaip tariant, elektrochemoterapija yra grįžtamosios audinių elektroporacijos ir chemoterapinių vaistų (bleomicino arba cisplatinos) naudojimo kombinacija, kuri taikoma apie 20 metų įvairioms vėžio rūšims gydyti. Procedūra atliekama tiek ambulatorinėmis, tiek stacionarinėmis sąlygomis, taikant bendrąją arba vietinę nejautrą (su ar be sedacijos). Elektrochemoterapija gali būti atliekama kaip vietinė-regioninė terapija išplitusiai odos melanomai gydyti, ypač tinkama paliatyviam gydymui. Procedūros trukmė priklauso nuo navikinių židinių skaičiaus ir jų ploto, dažniausiai trunka apie 30 min, gydomi navikiniai židiniai, esantys ne giliau nei 4 cm nuo odos paviršiaus. Rinkoje šiuo metu yra 2 CE ženklą turintys prietaisai: SENNEX<sup>®</sup> Tumour System (BionMed<sup>®</sup> Technologies GmbH, Vokietija) ir Cliniporator<sup>™</sup> (IGEA S.p.A., Carpi, Modena, Italija). Procedūrai reikalingi prietaisai ir priemonės: elektros impulsų generatorius, sterilizuota jungtis, jungianti generatorių su steriliais, vienkartiniais elektrodais, aseptinėmis sąlygomis paruošiami chemoterapiniai vaistai, sterilios pirštinės ir apsiaustai, sterili tvarsliaiva, speciali liniuotė naviko dydžiui matuoti, odos dezinfekavimo priemonės. Procedūra turi teigiamą rizikos-naudos santykį, nes pasižymi nesudėtinga eiga, ekonominiu efektyvumu, saugumu ir ribotu toksiškumu.

**Alternatyvios technologijos.** Pirmojo pasirinkimo gydymo metodas yra chirurginė operacija, tačiau ji taikyti galima ne visada. Kiti gydymo metodai: izoliuotos galūnės perfuzija (arba infuzija), chemoterapija, imunoterapija, taikinių terapija, radioterapija, kuri dažniausiai skiriama pašalintų limfmazgių srityje arba esant tolimosioms melanomos metastazės.

**Saugumo vertinimas.** Su elektrochemoterapija susiję nepageidaujami įvykiai analizuoti penkiuose į šį vertinimą įtrauktuose tyrimuose (n=299). Svarbu atkreipti dėmesį, jog keturių tyrimų autoriai pabrėžė, kad po elektrochemoterapijos procedūros nebuvo nė vienos gyvybei pavojingos ar su ilgalaikiu neigiamu poveikiu sveikatai susijusios komplikacijos.

Dviejuose tyrimuose nepageidaujamiems įvykiams vertinti buvo panaudota Bendrųjų toksiškumo kriterijų skalė (nuo G1 iki G5). Po procedūros įvykusios komplikacijos, atsižvelgiant į minėtą skalę: G2 laipsnio (vidutinio sunkumo) sinusinė bradikardija pasireiškė vienam pacientui (1.2%, 1/85), odos pažeidimai nustatyti iki 50% pacientų (57/114) (G3 laipsnio pažeidimai varijavo nuo 1.8% (2/114) iki 17.6% (15/85)), G1–G2 laipsnio (lengvo, vidutinio sunkumo) trumpalaikis sąmonės netekimas, pykinimas ir/ ar vėmimas, karščiavimas pasireiškė 12.9% pacientų (11/85).

Kiti tyrimuose nurodyti nepageidaujami įvykiai: nė vienam pacientui nepasireiškė sisteminis šalutinis vaistų poveikis – 0% (0/60), pykinimo dažnis buvo – 4.4% (5/114), limfoedema diagnozuota 4.4% pacientų (5/114), gripas – 5.3% (6/114), mialgija – 13.3% pacientų (8/60). Išanalizavus duomenis lieka neaišku, ar skirtingų gamintojų prietaisai bei skirtingo tipo elektrodai yra susiję su konkrečiais specifiniais nepageidaujamais įvykiais.

Su elektrochemoterapija susijęs skausmas nurodytas keturiuose į vertinimą įtrauktuose tyrimuose (n=279). Tiek remiantis tyrimuose rastais duomenimis, tiek mokslinė literatūra, galima teigti, jog skausmas yra dažniausiai po elektrochemoterapijos nurodomas nepageidaujamas įvykis, kurio dažnis varijuoja nuo 36.7% iki 100% atvejų.

Į vertinimą įtrauktuose tyrimuose neanalizuoti faktoriai, kurie gali būti susiję su padidėjusia skausmo po procedūros tikimybe, tačiau literatūroje nurodoma, jog navikinio audinio ploto dydis ir anksčiau taikyta spindulinė terapija statistiškai reikšmingai padidina tikimybę, jog pacientas jaus stipresnį skausmą po procedūros (p=0.008 ir p=0.014, atitinkamai). Stipresnis skausmas po procedūros yra susijęs su didesniu elektros impulsų intensyvumu (stiprumu), prieš elektrochemoterapiją jaustu skausmu bei diagnozuota melanoma arba krūties vėžiu.

**Klinikinis efektyvumas.** Bendras išgyvenamumas (mirštamumas) buvo skaičiuojamas nuo pirmosios elektrochemoterapijos iki mirties ar paskutinio stebėjimo. Pacientų, kuriems buvo diagnozuota melanoma, išgyvenamumas 1, 3 arba 6 mėnesių stebėjimo laikotarpiu buvo 100%, o ilguoju laikotarpiu (12–26 mėn.) siekė 56.5–73.7%.

Visuose į vertinimą įtrauktuose tyrimuose buvo vertinamas odos melanomos navikų visiškasis (naviko išnykimas), dalinis (naviko sumažėjimas) bei bendrasis (naviko išnykimas arba sumažėjimas) atsakas į elektrochemoterapijos procedūrą. Iš viso 46.8% (132/282) pacientų pasiekė visišką odos melanomos išnykimą, o 28.7% (81/282) pacientų pasiekė odos melanomos sumažėjimą; bendras atsakas į elektrochemoterapijos procedūrą buvo pasiektas 75.5% (213/282) pacientų (nepriklausomai nuo stebėjimo laikotarpio).

Laikotarpis po elektrochemoterapijos	Visiškas atsakas % (pacientų skaičius)	Dalinis atsakas % (pacientų skaičius)	Bendrasis atsakas % (pacientų skaičius)
60 d.	48.2 (55/114)	25.4 (29/114)	73.7 (84/114)
3 mėn.	48.3 (29/60)	38.3 (23/60)	86.6 (52/60)
6 mėn.	10.0 (2/20)	45.0 (9/20)	55.0 (11/20)
20 mėn.	45.0 (9/20)	25.0 (5/20)	70.0 (14/20)
26 mėn.	68.8 (33/48)	18.8 (9/48)	87.5 (42/48)
<b>Iš viso:</b>	<b>46.8 (132/282)</b>	<b>28.7 (81/282)</b>	<b>75.5 (213/282)</b>

Visuose į vertinimą įtrauktuose tyrimuose buvo vertinami odos melanomos navikų stabilumo ir/ arba progresavimo rodikliai. Iš viso 21.9% (70/319) pacientų buvo nustatytas odos melanomos navikų stabilumas ir/ arba progresavimas (nepriklausomai nuo stebėjimo laikotarpio).

Laikotarpis po elektrochemoterapijos	Stabilumas % (pacientų skaičius)	Progresavimas % (pacientų skaičius)
1 mėn.	3.5 (3/85)	2.4 (2/85)
60 d.	2.6 (3/114)	22.8 (26/114)
3 mėn.	13.3 (8/60)	
6 mėn.	15.0 (3/20)	30.0 (6/20)
20 mėn.	30.0 (6/20)	
<b>Iš viso:</b>	<b>21.9 (70/319)</b>	

Elektrochemoterapija gerai toleruojama (net ir tų pacientų, kuriems chirurginė operacija netinkama dėl gretutinių ligų), o, jei reikia, gydymas gali būti pakartojamas. Praėjus 1 savaitei po procedūros pacientai jaučia subjektyvią klinikinę naudą, apibrėžiamą kaip skausmo sumažėjimas, lengvesnė odos metastazių priežiūra (reikėjo mažiau sveikatos priežiūros paslaugų dėl žaizdų perrišimo, sumažėjo kraujo ir išskyūrų kiekis iš pažeidimo vietos, sumažėjo pažeidimo vieta).

Rezultatai rodo, kad elektrochemoterapija gali būti naudinga odos melanomos metastazių paliatyviam gydymui, kai kiti gydymo metodai neveiksmingi. Tokiu būdu sumažėjusi simptomų sukeliama našta, gali pagerinti gyvenimo kokybę, o negrįžtamai sergančių pacientų gyvenimą padaryti oresniu.

**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 technologijos – elektrochemoterapijos – kaip medicinos pagalbos priemonės (MPP), funkcinė vertė. Elektrochemoterapijos funkcinė vertė buvo vertinta pirminės ir metastazavusios odos melanomos atveju.

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	1 <sup>d</sup>
MPP ekonominis efektyvumas	– <sup>e</sup>
<b>Galutinis balas:</b>	<b>7</b>

**Paaikškinimai:** a – odos melanoma yra laikoma gyvybei pavojinga būkle, o jei anksti negydoma – daug labiau linkusi plisti (metastazuoti) į kitas kūno dalis; b – elektrochemoterapija didžiąja dalimi (daugiau nei 50 proc.) atkuria prarastas funkcijas, sumažina neįgalumą arba padidina darbingumą. Atsižvelgiant į sveikatos technologijos vertinimo duomenis, iš viso 46.8% pacientų pasiekė visišką odos melanomos išnykimą, o 28.7% pacientų pasiekė odos melanomos sumažėjimą, tačiau 21.9% pacientų buvo nustatytas odos melanomos navikų stabilumas ir/ arba progresavimas; c – elektrochemoterapija iš dalies galėtų pakeisti šiuo metu naudojamas alternatyvias medicinos pagalbos priemones ir galėtų būti taikoma kai kurioms indikacijoms (paliatyvus gydymas) arba kartu su šiuo metu naudojamomis alternatyviomis medicinos pagalbos priemonėmis toms pačioms indikacijoms; d – elektrochemoterapijos klinikinis efektyvumas panašus kaip alternatyvių procedūrų (chemoterapijos, radioterapijos, imunoterapijos, taikinių terapijos); e – ekonominio efektyvumo aspektas nebuvo vertintas, tačiau yra žinoma, kad elektrochemoterapijos procedūrai reikalingų priemonių (elektrodų ir kt.) kaina yra 499 €.

## **IŠVADOS:**

1. Odos melanoma yra gana reta, tačiau pavojingesnė nei kitos odos vėžio formos, o jei anksti negydoma – labiau linkusi metastazuoti. Melanoma gali atsinaujinti net ir praėjus daugeliui metų, kai liga buvo nustatyta ir gydyta. Po elektrochemoterapijos procedūros pacientų, kuriems buvo diagnozuota melanoma, išgyvenamumas trumpuoju stebėjimo laikotarpiu (1–6 mėn.) siekė 100%, o ilguoju laikotarpiu (12–26 mėn.) – 56.5–73.7%.
2. Šiuo metu rinkoje yra 2 CE ženklą turintys elektrochemoterapijos prietaisai: SENNEX<sup>®</sup> Tumour System (Vokietija) ir Cliniporator<sup>™</sup> (Italija). Elektrochemoterapija gali būti naudinga odos melanomos metastazių paliatyviam gydymui, kai kiti gydymo metodai nebeveiksmingi. Tokiu būdu sumažėjusi simptomų (skausmo, opų, kraujavimo) sukeliama našta, gali pagerinti gyvenimo kokybę, o negrįžtamai sergančių pacientų gyvenimą padaryti oresniu.
3. Skausmas yra dažniausiai po elektrochemoterapijos pasireiškiantis nepageidaujamas įvykis, kurio dažnis varijuoja nuo 36.7% iki 100% atvejų. Elektrochemoterapijos procedūros nėra susijusios su gyvybei pavojingomis ar ilgalaikį neigiamą poveikį sveikatai sukeliančiomis komplikacijomis.
4. Po elektrochemoterapijos procedūros odos melanomos navikų visišką atsaką (naviko išnykimas) pasiektas 46.8% pacientų, o dalinis atsakas (naviko sumažėjimas) – 28.7% pacientų; iš viso 75.5% pacientų pasiekė bendrąjį atsaką į elektrochemoterapijos procedūrą. Odos melanomos navikų stabilumas ir/ ar progresavimas buvo nustatytas 21.9% pacientų. Elektrochemoterapija gerai toleruojama, o, jei reikia, gydymas gali būti pakartojamas.
5. Lietuvoje nėra reglamentuotų indikacijų, kurioms esant galima būtų taikyti elektrochemoterapijos metodą, tad dėl elektrochemoterapijos naudojimo yra sprendžiama bendru sveikatos specialistų bei paciento sutarimu. Vis dėlto, Lietuvoje elektrochemoterapija gali būti atliekama (2016 m. atliktos 8 procedūros), tačiau elektrodai, reikalingi procedūrai, nėra finansuojami iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo.

## **REKOMENDACIJOS:**

1. Elektrochemoterapijos, taikomos pirminės ir metastazavusios odos melanomos gydymui, rezultatai yra pagrįsti vienpusiais klinikiniais tyrimais ir klinikinės patirties duomenimis, o ne perspektyviniais atsitiktinių imčių ar randomizuotais tyrimais. Elektrochemoterapija gali būti sėkmingai naudojama ateityje, tačiau reikalingi aukštos kokybės randomizuoti ir lyginamieji tyrimai, pagrindžiantys klinikinį efektyvumą.
2. Elektrochemoterapija turėtų būti atliekama pagal standartines taikymo procedūras ir naudojantis tarptautiniu elektrochemoterapijos duomenų registru (InspECT register). Planuojant atlikti elektrochemoterapijos procedūrą, specialistai raginami naudotis InspECT registru ir registruoti pacientus bei jų duomenis (diagnozė, stebėjimo laikotarpis, rezultatai).