

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

**Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) metodika.** Sveikatos priežiūros technologijos vertinimas (STV) „Prostatos vėžio gydymas taikant aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliaciją (HIFU)“ yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) narių – LBI-HTA (Austrija), VASPVT (Lietuva), ISCIII (Ispanija), OSTEBA (Ispanija), SNHTA (Šveicarija) – jungtinio vertinimo (angl. “High-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of prostate cancer”) adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Vertinimo elementų parinkimas grindžiamas STV šerdinio modelio (angl. Core model) taikymu greitajam STV vertinimui (versija 4.2) (angl. „HTA Core Model Application for Rapid REA Assessments”).

VASPVT specialistai, kaip bendraautorai, prisidėjo prie EUnetHTA Joint Action 3 (2016–2020) projekto metu vykdyto vertinimo „Prostatos vėžio gydymas taikant aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliaciją (HIFU)“ atlikimo – dalyvavo diskusijose, įvertino parengtą vertinimo projekto planą, kartu su autoriais atliko ir patvirtino STV eigos veiksmus (literatūros šaltinių atrinkimas, duomenų ištraukimas, šališkumo rizikos įvertinimas, įrodymų kokybės vertinimas), užtikrino STV skaidrumą, įvertino parengtą STV, siūlė pakeitimus, pateikė raštiškus atsiliepimus.

STV remiasi LBI-HTA agentūros 2010 m. atlikta sistemine literatūros apžvalga, tad sisteminė literatūros paieška vykdyta apribotu laikotarpiu (nuo 2010 m. sausio mėn iki 2017 m. gruodžio mėn.) duomenų bazėse – Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Atlikus sisteminę literatūros paiešką duomenų bazėse rasta 1200 publikacijų; iš viso į STV įtraukti 6 tyrimai. Papildomai tarptautiniuose klinikinių tyrimų registruose (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform) atlikta klinikinių tyrimų, kurie ateityje turėtų duoti tvirtesnę mokslinį pagrindą HIFU taikymui, paieška.

Naudotų tyrimų nepageidaujamo poveikio rizika buvo įvertinta specialiais klausimynais – IHE-20 (vienpusiams tyrimams) bei ROBINS-I (nerandomizuotiems kontroliuojamiems tyrimams). Į vertinimą įtrauktų įrodymų kokybė buvo vertinta, taikant rekomendacijų kūrimo ir vertinimo metodiką (angl. “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” – GRADE).

**Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas.** Prostatos vėžys (toliau – PCa) yra dažniausia Europoje onkologinė ne odos srities liga, o dėl gyvenimo trukmės ilgėjimo prognozuojama, kad ligotumas prostatos vėžiu augs. Ankstyvųjų stadijų prostatos vėžys dažniausiai nesukelia jokių simptomų, o vėlesnių stadijų PCa gali sukelti įvairių problemų (padažnėjęs šlapinimasis, silpnesnė šlapimo tekėjimo srovė šlapinantis). Prostatos vėžys, ypač lokalizuotas, dažniausiai diagnozuojamas remiantis PSA prevencinės programos rezultatais, o ne pajutus simptomus. Svarbiausi prognostiniai veiksniai nustatant prostatos vėžį yra rektalinis tyrimas ir/ ar prostatos specifinio antigeno (PSA) lygis, tačiau galutinė diagnozė nustatoma remiantis transuretrinės prostatos rezekcijos rezultatais (TURP).

PCa diagnozė ir gydymas gali turėti įtakos žmogaus gyvenimo kokybei, sukelti fizinių problemų (pvz., erekcijos sutrikimas, šlapimo nelaikymas, žarnyno pokyčiai, nuovargis, skausmas, karščio bangos, tolimosios metastazės, nugaros skausmas, svorio kitimas, hematurija, anemija). Nesugebėjimas spręsti su PCa diagnoze bei gydymu susijusių fizinių ir psichosocialinių problemų gali išvarginti tiek

pacientą, tiek jo šeimą ir gali turėti įtakos ligos eigai. Išoriniai veiksniai (gyvenimo būdas, ultravioletinių spindulių poveikis, lėtinis uždegimas) etimologiniu požiūriu yra svarbūs bei gali turėti įtakos PCa progresavimui nuo latentinės iki klinikinės stadijos.

**Tikslinė pacientų grupė.** Tikslinė populiacija, kuriai gali būti skirtas prostatos vėžio gydymas atliekant aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliaciją, yra bet kokio amžiaus vyrai, kuriems diagnozuotas žemos arba vidutinės rizikos prostatos vėžys (cT1a–T2, N0–Nx, M0) arba lokaliai recidyvuojantis ar atsinaujinęs PCa (cT1a–T2, N0–Nx, M0). Maždaug trečdalis vyresnių nei 50 metų vyrų turi teigiamus histologinius PCa žymenis, tačiau dauguma šių atvejų išlieka kliniškai nereikšmingi. Ligos progresavimo tikimybę sunku nuspėti, vis dėlto PCa gali tiek metastazuoti, tiek tapti mirties priežastimi.

**Situacija Lietuvoje.** Rytų ir Pietų Europoje prostatos vėžio atvejų skaičius nuolat didėja nuo 1980-ųjų. Lietuvoje kiekvienais metais nustatoma beveik 3.000 naujų PCa atvejų ir apie 500 mirčių, susijusių su šia liga. Prostatos vėžiu 2017 metais sirgo 16.526 vyrai (5,84 atv./ 1000 gyventojų), dėl PCa mirė 525 vyrai (18,56 atv./ 100.000 gyv.).

**Technologijos aprašymas.** Aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliacija (HIFU) yra atliekama naudojant ultragarso bangas, kurios, nukreiptos į prostatos audinius, sukelia mechaninį ir terminį poveikį bei kavitaciją. Tikslinių audinių absorbuota ultragarso bangų energija virsta šiluma (temperatūra pakyla daugiau nei 60°C) ir sukelia koaguliacinę nekrozę. Abliacija gali būti fokusuota (dalinė) arba atliekama visai prostatai.

Procedūros metu dalyvauja urologas, anesteziologas, radiologas ir viena arba dvi slaugytojos. Procedūra atliekama operacinėje po bendrosios ar spinalinės anestezijos į tiesiąją žarną (arba šlaplę) įvedus specialų zondą. Šis zondas leidžia realiu laiku stebėti prostatos audinį ir taip pat sklaidžia ultragarso bangas, kurios reikalingos norint sunaikinti tikslinę parenchimą. Standartinė procedūros trukmė yra apie 1,5–4 valandos ir tiesiogiai priklauso nuo prostatos dydžio. HIFU procedūra gali būti atliekama dienos stacionare, tačiau pacientai ligoninėje dažniausiai praleidžia 2–4 dienas.

Pagal naudojamą vaizdinimo priemonę yra išskiriami du HIFU prietaisų tipai:

1. *HIFU procedūra atliekama transrektalinio ultragarso (TRUS) kontrolėje* – tradicinis metodas, Europoje naudojamas daugelį metų. Šiuo metu prekyboje yra trys ultragarsiniai HIFU prietaiso modeliai: Ablatherm®, Sonablate 500® ir FocalOne®.

2. *HIFU procedūra atliekama magnetinio rezonanso kontrolėje* – naujausias metodas. Magnetinio rezonanso tomografas leidžia matyti didelės raiškos vaizdą, tai padeda tiksliai įvertinti vėžio pažeistą plotą, suplanuoti gydymo eigą, taip pat įmanoma realiu laiku stebėti temperatūrą ir ją koreguoti. Prekyboje 2018 metais buvo dvi HIFU sistemos, kurios leidžia procedūrą atlikti magnetinio rezonanso kontrolėje: ExAblate® ir TULSA-PRO®.

Pagrindiniai HIFU procedūros privalumai: pakankamai greitas citotoksinio poveikio aukštos temperatūros audiniuose sukėlimas, išsaugant aplinkinių audinių kraujagysles nuo reikšmingo neigiamo poveikio; retos vėlyvos, su gydymu susijusios komplikacijos; galimybė gydymą kartoti ne vieną kartą. HIFU procedūra susijusi su sąlyginai mažesniu komplikacijų (erekcijos sutrikimų ir šlapimo pūslės disfunkcijos) dažniu, lyginant su kitais abliacijos metodais.

Prietaisai tapo komerciškai prieinami 2000 m.; HIFU technologijai suteiktas CE (Conformité Européenne) ženklas leidžia gydyti pacientus, kuriems diagnozuotas pirminis lokalizuotas prostatos vėžys arba po ankstesnio gydymo pasikartojantis lokalizuotas prostatos vėžys.

**Alternatyvios technologijos.** *Aktyvi priežiūra/ stebėsena (AS)* ir *sargus laukimas* yra pasyvaus gydymo strategijos vyrams, kuriems diagnozuotas lokalizuotas prostatos vėžys ir kuriems aktyvaus gydymo metodai nėra tinkami. Šios konservatyvaus gydymo strategijos padeda išvengti perteklinio gydymo, kai jis nėra reikalingas.

*Radikali prostatektomija* – priešinės liaukos pašalinimas chirurginiu būdu. Atliekant šią operaciją, pagrindinis prioritetas yra radikalus vėžio pašalinimas, siekiant užtikrinti erekcijos išsaugojimą bei gerą šlapinimosi funkciją.

*Spindulinė (radiacinė) terapija* – gydymas, kurio metu naudojama didelės energijos jonizuojančioji spinduliuotė. Yra kelios spindulinio gydymo rūšys: išorinės spinduliuotės radiacinė terapija, brachiterapija arba minėtų rūšių derinys.

**Saugumo vertinimas.** Vertinant saugumą, svarbiausi rodikliai – funkciniai sutrikimai (šlapinimosi ir seksualinė funkcija) ir nepageidaujami įvykiai. Pagal Clavien-Dindo skalę, nepageidaujami įvykiai pagal sudėtingumą skirstomi į 1, 2, 3 ir 4 klases (1 klasė – nepavojingos, lengvai išsprendžiamos komplikacijos, o 4 – gyvybei pavojingos komplikacijos). Tyrimuose nebuvo analizuota, kaip, ir ar, nepageidaujamų įvykių dažnis priklauso nuo procedūrą atlikusio specialisto.

*Pirminis gydymas HIFU.* Į vertinimą įtrauktuose tyrimuose, su intervencija susijusių mirties atvejų nebuvo. Šlapinimosi sutrikimai buvo nurodyti visuose tyrimuose. Remiantis tyrimu su palyginamąja grupe, pacientams, kurių grupėje buvo atlikta HIFU procedūra, šlapimo nelaikymo atvejų dažnis buvo didesnis nei pacientams, kuriems taikyta brachiterapija; vis dėlto skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (7,2% ir 3,8%,  $p=0,44$ , atitinkamose pacientų grupėse). Kituose tyrimuose šlapimo nelaikymo atvejų dažnis varijavo nuo 2% iki 6%. Iki HIFU procedūros minėti pacientai neturėjo bėdų dėl šlapimo nelaikymo, nepageidaujamas įvykis prasidėjo po procedūros ir tęsėsi praėjus 12 mėn. stebėjimo laikotarpiui.

Reprodukcinės sistemos funkcijos buvo įvertintos naudojantis Tarptautiniu erekcijos funkcijos indekso klausimynu (IIEF). Tyrimuose erekcijos funkcijos pablogėjimu buvo laikomas IIEF klausimyno įverčių sumažėjimas arba vyrų, pirmą kartą turinčių potencijos sutrikimų, skaičius. Vyrų skaičius, kurie prieš HIFU procedūrą neturėjo erekcijos funkcijos sutrikimų, bet po procedūros nurodė erekcijos disfunkciją, varijavo nuo 11,6% iki 48%.

Pagal Clavien-Dindo skalę, dažniausiai visuose tyrimuose pasitaikantys nepageidaujami įvykiai priklausė 1 ir 2 klasėms (šlapimo takų infekcija, šlapimo susilaikymas ar pratekėjimas, susijęs su apatinių šlapimo takų simptomais (LUTS)). Lyginant nepageidaujamų įvykių dažnį tyrime su palyginamąja grupe, 3 klasės nepageidaujami įvykiai dažnesni pacientų grupėje, kuriems atlikta HIFU procedūra, nei tiems pacientams, kuriems taikyta brachiterapija (35% vs. 13%). Minėtame tyrime nurodyta, jog po HIFU procedūros ūmus šlapimo susilaikymas ir šlaplės susiaurėjimas įvyko dažniau nei po brachiterapijos (>20% vs. <6%), tačiau nėra aišku ar skirtumas statistiškai reikšmingas. Analizuojant tyrimus nustatyta, jog įvairūs nepageidaujami įvykiai dažnesni, kai atliekama visos prostatos abliacija (ne dalinė).

*Gelbstintysis gydymas HIFU.* Naudojantis Tarptautine prostatos simptomų skale (IPSS), viename tyrime nustatytas statistiškai reikšmingas seksualinės funkcijos pablogėjimas praėjus 6 mėn. po HIFU intervencijos ( $p<0,001$ ). Komplikacijos, priklausančios 3 klasei, nustatytos 62% pacientų, kurie dalyvavo tyrime, taip pat nustatytos ir trys 4 klasės komplikacijų atvejai.

**Klinikinis efektyvumas.** Svarbiausi klinikinio efektyvumo įvertinimo rodikliai, kuriais remiantis vertinama gydymo sėkmė, – bendras išgyvenamumas/ mirštamumas, PCa specifinis išgyvenamumas/ mirštamumas bei vietinis PCa atsinaujinimas.

*Pirminis gydymas HIFU.* Praėjus 5 metams po gydymo, bendras pacientų išgyvenamumas brachiterapijos bei HIFU grupėse nebuvo statistiškai reikšmingas (88% palyginti su 97,5%; rizikos santykis (HR) 0,24; 95% CI 0,01–1,34). PCa specifinis išgyvenamumas praėjus 5 metams po gydymo HIFU grupėje siekė 89%, o brachiterapijos grupėje – 92%; vis dėlto statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tirtųjų grupių nebuvo (HR 0,67; 95% CI 0,32–1,29).

Biocheminis PCa atsinaujinimas, dažniausiai matuojamas pagal PSA lygį, po pirminio gydymo gali būti naviko klinikinio atsinaujinimo požymis. PSA lygio didėjimas skiriasi priklausomai nuo pirminio gydymo būdo, kurį pacientas gavo. Išgyvenamumas be biocheminio PCa atsinaujinimo, vertinant HIFU poveikį lokalizuoto ar lokaliai atsinaujinančio PCa progresavimui (arba pasikartojimui), buvo statistiškai reikšmingai mažesnis HIFU grupėje: pagal Phoenix apibrėžimą – 53.1% pacientų, o pagal Stuttgart kriterijų – 68.5% pacientų (Phoenix: HR 0,41, 95% CI 0,19–0,81; Stuttgart: HR 0,39, 95% CI 0,19–0,74)<sup>1</sup>. Papildomi veiksniai, tinkamesni PCa progresavimui vertinti (gelbstinčiosios ir/ ar sisteminės terapijos reikalingumas, nepavykusi abliacija, lokalus naviko atsinaujinimas, tolimas naviko pasikartojimas ir/ar metastazių buvimas) nebuvo aprašyti į vertinimą įtrauktuose tyrimuose.

*Gelbstintysis gydymas HIFU.* Nebuvo jokių įrodymų, kuriais remiantis būtų galima gelbstinčiojo gydymo HIFU veiksmingumą palyginti su alternatyvomis.

<sup>1</sup> Phoenix criteria: PSA nadir +2ng/mL; Stuttgart criteria: PSA nadir +1.2 ng/mL.

Europos Urologų Asociacijos, kai kurių Europos valstybių (Vokietijos, Jungtinės Karalystės) bei Jungtinių Amerikos Valstijų Urologų Asociacijos gairių rekomendacijose teigiama, kad HIFU terapiją reikėtų taikyti tik kaip eksperimentinį gydymą.

**Funkcinė vertė.** Vadovaujantis Ligu, 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 – aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliacija – kaip medicinos pagalbos priemonės (MPP), funkcinė vertė. HIFU funkcinė vertė buvo vertinta prostatos vėžio atveju.

<b>Funkcinės vertės kriterijai</b>	<b>Balai</b>
Ligos įtaka sveikatai	3 <sup>a</sup>
Socialinė MPP svarba	2 <sup>b</sup>
MPP inovatyvumas	1 <sup>c</sup>
MPP klinikinis efektyvumas	0 <sup>d</sup>
MPP ekonominis efektyvumas	0 <sup>e</sup>
<b>Galutinis balas:</b>	<b>6</b>

**Paaiškinimai:** a – priešinės liaukos (prostatos) piktybinis navikas laikomos gyvybei pavojinga būkle; b – aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso abliacija didžiąja dalimi (daugiau nei 50%) atkuria prarastas funkcijas, sumažina neįgalumą, padidina darbingumą. Dalis (remiantis vertinimo rezultatais – 89%) pacientų po gydymo HIFU išgyvena 5 metus be vietiskai atsinaujinusio prostatos vėžio. Vis dėlto remiantis vertinimo rezultatais, nepageidaujami įvykiai dažnesni po HIFU procedūros nei po brachiterapijos; c – HIFU bus naudojama kartu su šiuo metu naudojamomis alternatyviomis MPP toms pačioms indikacijoms; d – HIFU klinikinis efektyvumas yra mažesnis už alternatyvios MPP (remiantis vertinimo rezultatais – brachiterapijos). Be to, HIFU dažniau nei brachiterapija sukelia įvairius nepageidaujamus įvykius, reikalaujančius papildomų sveikatos priežiūros paslaugų; e – HIFU klinikinis efektyvumas vertinamas kaip mažesnis nei alternatyvios MPP (remiantis vertinimo rezultatais – brachiterapijos), tad ekonominis efektyvumas neturėtų būti vertinamas.

#### **Išvados.**

1. Lyginant pirminio gydymo HIFU ir brachiterapijos saugumą, statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant šlapimo nelaikymo atvejus nebuvo, tačiau komplikacijos dažnesnės pacientams, kuriems atlikta HIFU procedūra; ūmus šlapimo susilaikymas ir šlaplės susiaurėjimas taip pat dažniau įvyksta po HIFU procedūros nei po brachiterapijos (>20% vs. <6%). Dalis vyrų (11,6–48%) po HIFU procedūros susiduria su erekcijos funkcijos sutrikimais, kurių neturėjo prieš HIFU procedūrą.
2. Lyginant pirminio gydymo HIFU ir brachiterapijos klinikinį efektyvumą, statistiškai reikšmingo skirtumo bendro bei specifinio išgyvenamumo aspektais nebuvo, o išgyvenamumas be biocheminio prostatos vėžio atsinaujinimo buvo statistiškai reikšmingai mažesnis HIFU grupėje.
3. Po gelbstinčiojo gydymo HIFU nustatytas statistiškai reikšmingas seksualinės funkcijos (pagal IIEF-5) pablogėjimas, tačiau šlapinimosi sutrikimai (pagal IPSS) po procedūros nebuvo statistiškai reikšmingai pakitę. Vis dėlto, nepakanka įrodymų, kuriais remiantis būtų galima teigti, kad gelbstinčiojo gydymo HIFU klinikinis efektyvumas ar saugumas yra didesnis (ar toks pat) nei dabar praktikoje taikomų alternatyvų.

#### **Rekomendacija.**

1. Tam, kad šiuo metu turimi rezultatai būtų patvirtinti, reikalingi tiksliai suplanuoti randomizuoti prospektyviniai tyrimai su aiškiai apibrėžtais planuojamais tikslais, tinkama pacientų imtimi ir reikiamos trukmės stebėjimo laikotarpiu. Kol tokio aukšto lygio duomenys taps prieinami, HIFU terapiją reikėtų taikyti tik kaip eksperimentinį gydymą – naudoti klinikiniuose tyrimuose arba skirti pacientams, kuriems įprasti gydymo metodai netinkami.