

SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: PROSTATOS IR INKSTŲ VĖŽIO GYDYMAS TAIKANT KRIOABLIACIJĄ SANTRAUKA

Sveikatos technologijos vertinimo metodika. Vertinimas atliktas remiantis tarptautinio Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo „EUnetHTA“ sveikatos technologijų vertinimo metodika. Krioabliacijos (CRYO) gydymo metodo vertinimo analizė atlikta remiantis mokslinės literatūros šaltiniais, esančiais: The Cochrane Library, PubMed (Medline) ir CRD duomenų bazėse. Sisteminė literatūros paieška vykdyta 2015 m. kovo – gegužės mėn., naudojant duomenų filtrus: publikacijos data 2009–2015 m., kalba: anglų/lietuvių.

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 sveikatos technologijų vertinimo instituto (*Ludwig Boltzmann Institute-Health Technology Assessment, Austrija*) specialistų. Atsakant į „Saugumo“ ir „Klinikinio efektyvumo“ skyrių klausimus, atrinkti perspektyviniai tyrimai (atvejo-kontrolės tyrimai, kohortiniai tyrimai, atvejų analizės tyrimai bei klinikiniai atsitiktinių imčių tyrimai), kurių tiriamąją imtį sudarė ≥ 20 tiriamųjų bei sisteminės literatūros apžvalgos. Atsakant į „Sveikatos problema ir dabartinis technologijos taikymas“ ir „Technologijos apibūdinimas ir techninės charakteristikos“ skyriaus klausimus, atlikta papildoma nesisteminė literatūros paieška (klinikinėse rekomendacijose, ekspertų, specialistų asociacijų ir gamintojų internetinėse svetainėse). Atsirinktų straipsnių kokybė, atsižvelgiant į straipsnių tipą, buvo vertinta šiais klausimynais: „AMSTAR“, Sveikatos Ekonomikos instituto kontrolės klausimynu (*angl. The IHE checklist*), „Consort 2010“ ir „The Cochrane risk of bias“.

Vertinimo pagrindimas. Šio vertinimo tikslinė sveikatos būklė yra prostatos vėžys (TLK-10 C61) ir inkstų vėžys (TLK-10 C64). Sergamumas prostatos vėžiu 2013 m. Lietuvoje buvo 17266 atvejai, kasmet nustatomi vidutiniškai 3000 naujų atvejų. Pagal sergamumo inkstų vėžiu rodiklį 2012 m. Lietuva buvo 2-oje vietoje (773 atvejai) tarp Europos šalių.

Šiame vertinime tikslinė populiacija (pagal indikacijas) buvo:

- Prostatos vėžio grupė (kai CRYO kaip pirminis gydymas) - pacientai, kuriems radioterapija ar chirurginis gydymas yra kontraindikuojami; nustatytas neišplitęs prostatos vėžys, arba minimalus naviko išplitimas į periferinius prostatos audinius (T1-T2c); kai tikėtina gyvenimo trukmė ≥ 10 metų; prostatos specifinio antigeno (PSA) įvertis < 20 ng/mL; Gleason balas ≤ 7 ; prostatos tūris < 40 ml.
- Prostatos vėžio grupė (kai CRYO kaip gelbstinčioji terapija) - esant ≥ 10 metų tikėtina gyvenimo trukmei; kaip rekomenduoja Europos Urologų Asociacija (EAU), esant mažai rizikai (PSA < 10 ng/ml, $< T2a$, Gleason balas < 6) arba vidutinei rizikai (PSA > 10 ng/ml, arba Gleason balas < 7 , arba $> 2b$ stadija); remiantis JAV Nacionalinio Visapusiško Vėžio Tinklo informacija, kai – stadija T1-T2, NX ar N0, PSA lygis < 10 ng/mL.

▪ Inkstų vėžio grupė – pacientai, kuriems chirurginis gydymas negalimas; esant mažiems (<4 cm) T1 inksto žievės navikams; taip pat pacientai su daugybiniais abipusiais inkstų navikais; arba esant vienintelio inksto navikams.

Technologijos charakteristika. Krioabliacija – tai minimaliai invazinis abliacinis gydymo metodas, kuris sunaikina navikinį audinį jį šaldant suslėgtomis argono dujomis. CRYO metodu sukeliamas šaldymas sąlygoja ląstelių žūtį dėl: baltymų denatūracijos ir dehidratacijos; kristalizacijos sukeltų pažeidimų ląstelių membranose; smulkiųjų kraujagyslių stazės ir mikrotrombozės – sukelia išemiją ir apoptozę. Procedūros metu atliekami 2 šildymo ir šaldymo ciklai, kurių metu pasiekama -40⁰C temperatūra. Šis metodas indikuojamas urologijos, onkologijos, neurologijos, dermatologijos, ginekologijos, bendrosios ar krūtinės chirurgijos bei proktologijos sritims. CRYO procedūra gali būti atliekama pakartotinai, kaip antrinio pasirinkimo gydymas.

CRYO procedūrą šioms indikacijoms atlieka urologas, besispecializuojantis chirurgijos srityje. Procedūra trunka apie 90 min. Anestezija parenkama, priklausomai nuo procedūros tipo: gali būti taikoma sedacija, regioninė ar bendra anestezija. Vidutinė hospitalizacijos trukmė 1–2 dienos.

Investicijos ir darbo aplinka. Apytikslė CRYO sistemos kaina - 72500 eurų. Be CRYO sistemos, procedūrai atlikti yra reikalingi vienkartiniai įrankiai: CRYO adatos, temperatūros sensoriai, šlapišės šildymo rinkinys, azoto dujų balionas(-ai), helio dujų cilindras(-ai) ir specialus komplektas (inkstų gydymui – 5-ių, prostatos gydymui - 14-kos kateterių komplektas). CRYO dažniausiai atliekama operacinėje, reikalinga standartinė įranga. Procedūros valdymui papildomai yra reikalinga vaizdinimo įranga: ultragarsas, magnetinio rezonanso tomografija ar kompiuterinė tomografija.

Saugumas (taikant kaip pirminį gydymą prostatos vėžiui)

CRYO metodo saugumas buvo vertintas lyginant su išorine spinduline terapija (EBRT) (1 lentelė).

Lentelė 1. Komplikacijų dažnis po krioabliacijos, lyginant su išoriniu spinduliniu gydymu.

Genitourinarinių NĮ grupė	CRYO (n=117), (%)	EBRT (n=114), (%)
Skubumas/dažnumas	29.8	18,9
Nelaikymas	14.9	4
Sulaikymas	10	7
Kraujavimas	1	0.5
Kiti	17	2.7
Gastrointestinalinių NĮ grupė	CRYO (n=117), (%)	EBRT (n=114), (%)
Skubumas/ dažnumas/ diarėja	3	14
Nelaikymas	3.5	5
Proktitas	1	13
Kraujavimas	3.5	9
Anorektaliniai NĮ	2	14
Kiti	2	0.4
Skausmas	CRYO (n=117), (%)	EBRT (n=114), (%)
Genitourinarinis	4	9.6
Gastrointestinalinis	6,7	0.5
Lytinė funkcija	CRYO (n=48), seksualiai aktyvūs vyrai prieš gydymą, (%)	EBRT (n=47), seksualiai aktyvūs vyrai prieš gydymą, (%)
Lytiškai neaktyvūs po 36 mėn.	70,8	70,2

Paryškintos ir pabrauktos tos vertės, kurios parodo blogesnius CRYO saugumo duomenis lyginant su EBRT gydymu.

Nelyginant CRYO gydymo saugumo duomenų su alternatyviu gydymu, dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami įvykiai (NĮ) gali būti suskirstyti į 4 grupes:

- Šlapimo takų sistemos grupė: skubus/dažnas šlapinimasis (29,8%), šlapimo nelaikymas (14,9-22,6%), šlapimo susilaikymas ($\leq 15\%$), apatinių šlapimo takų simptomai (13,2%) ir kt.;
- Tiesiosios žarnos grupė: diarėja (4,2%), vidurių užkietėjimas (4,1%), kraujavimas (0,9-3,5%), inkontinencija (3,5%) ir kt.;
- Lytinių organų/ seksualinės funkcijos: kapšelio edema (7,2%), epididimitas (3,6%), prostatitas (1,8%), pažeista tarpvietė (1,9%) ir kt.;
- Skausmo grupė: lokalizuotas šlapimo takuose (4,3%), sėklidėse (0,9%), tiesiojoje žarnoje (1,9%), virškinamajame trakte (6,7%).

Sunkūs NĮ sudarė 5,1%.

Saugumas (gydymą taikant inkstų vėžiui)

NĮ, susiję su laparoskopinio CRYO metodo taikymu, gydant inkstų vėžį apima: šlapimo takų infekciją - 5,3%, pooperacinį kraujavimą (iki 4,3%), perirenalinę hematomą (3,5%) ir kt. Didelės komplikacijos, kurios reikalauja chirurginės, endoskopinės ar radiologinės intervencijos sudaro 1,8% pacientų.

Laparoskopinį CRYO metodą lyginant su robotu asistuojama laparoskopine daline nefrektomija (RPN) ir laparoskopine daline nefrektomija (LPN), CRYO pasižymėjo mažesniu perioperaciniu kraujavimo netekimu. RPN grupė buvo siejama su mažesniu silpnų komplikacijų dažniu (4,3% prieš 5,4%), bet didesniu sunkių komplikacijų dažniu (4,3% prieš 1,8%). CRYO ir LPN saugumo palyginimas pateiktas lentelėje 2.

Lentelė 2. Komplikacijų dažnis po laparoskopinės krioabliacijos, lyginant su laparoskopine daline nefrektomija (inkstų vėžio gydymas)

Komplikacijų grupė	CRYO	LPN
Intra – operacinės (%):	3,3	8,3
Šlapimtakio sužalojimas	0	2,1
Kraujavimas	3,3	6,2
Operacijos tipo keitimas į atvirą	0	8,3
Po – operacinės (%):	6,7	22,9
Šlapimo pratekėjimas	0	4,2
Su plaučiais susijusios	<u>3,3</u>	2,1
Kraujavimas	0	8,3
Miokardo infarktas	0	2,1
Infekcija	<u>3,3</u>	0
Tromboembolija	0	6,3

Paryškintos ir pabrauktos tos vertės, kurios parodo blogesnius CRYO saugumo duomenis lyginant su daline nefrektomija.

Klinikinis veiksmingumas (taikant kaip pirminį gydymą prostatos vėžiui)

- Išgyvenamumas. CRYO lyginant su EBRT pasižymi vienodais 5 m. (89,7% prieš 88,3%) ir 8 m. (60% prieš 62,1%) bendrojo išgyvenamumo rodikliais ($p=0,78$) bei 5 m. (96,4% prieš 96,1%) ir 8 m. (64% prieš 69%) ligai specifinio išgyvenamumo rodikliais ($p>0,05$).
- *Sergamumas*. Po CRYO teigiamų biopsijų dažnis varijuoja nuo 7,7% iki 22,6%. CRYO lyginat su EBRT yra lygiavertės (19,4% prieš 22,6%; $p>0,05$), arba CRYO yra būdingas mažesnis teigiamų biopsijų dažnis (7% prieš 8,9%; $p=0,0004$). Mažesnis ilgalaikis (84 mėn.) biocheminių žymenų pablogėjimo dažnis stebimas po pirminės CRYO, lyginant su EBRT (27% prieš 31,7%). Vis dėlto, 8 m.

išgyvenamumas be biocheminių prostatos vėžio žymenų yra mažesnis po CRYO nei po EBRT (17,4% prieš 59,1%); $p=0,01$).

- *Gyvenimo kokybė ir kūno funkcijos.* Iškart po gydymo CRYO pacientams pasireiškiantis gyvenimo kokybės pablogėjimas, po 6-12 mėn. atsistato į prieš-operacinį lygį. Neaptikta reikšmingo skirtumo tarp CRYO ir EBRT rezultatų, išskyrus seksualinę funkciją ir šlapinimosi sutrikimus. 3 mėn. po gydymo reikšmingai geresne seksualine funkcija pasižymėjo pacientai po EBRT. 45,3% pacientų po CRYO reikalingas gydymas, nukreiptas į seksualinės funkcijos gerinimą. CRYO taip pat susijusi su reikšmingai ūmesniais šlapinimosi sutrikimais nei EBRT; Prostatos vėžio indekso vidurkis po 3 mėn.: CRYO – 69,4; EBRT – 90,7; $p<0,001$). Vis dėlto, yra įrodymų, jog po CRYO su šlapimo nelaikymu susiję įvykiai nustatyti 22,6%, dažniausiai išsisprenžia praėjus 9 mėn.

Klinikinis veiksmingumas (taikant kaip gelbstinčiąją terapiją prostatos vėžiui)

- *Sergamumas.* Po CRYO, 1 m. išgyvenamumas be biocheminių ligos žymenų būdingas 89% pacientų, 2 m. – 73,7%, 3 m. – 66,7%, 5 m. – 28%; geresni rezultatai būdingi pacientams, kurių PSA <5 ng/mL (prieš CRYO).

- Duomenų apie išgyvenamumą bei kūno funkcijas ir gyvenimo kokybę nėra.

Klinikinis veiksmingumas (gydymą taikant inkstų vėžiui)

- *Išgyvenamumas.* Analizuojant 3, 5 ir 7 m. bendrąjį išgyvenamumą, po LPN lyginant su laparoskopine CRYO, nebuvo aptikta reikšmingo skirtumo (atitinkamai: 93%, 93%, 86% prieš 93%, 88%, 82%; $p=0,74$). 5 m. bendras išgyvenamumas po CRYO varijuoja nuo 84%-88%. Nepaisant šių rezultatų, po LPN nustatytas didesnis 3, 5 ir 7 m. ligai specifinis išgyvenamumas nei po CRYO (100% prieš 93%, 88%-92%, 82%).

- *Sergamumas.* Vertinant glomerulų filtracijos greitį (eGFR, mL/min/1.73m²), 3 mėnesiai po CRYO stebimas mažesnis vidutinis eGFR sumažėjimas nei po LPN (7,3±12,2 vs. 14,5±16,4. $p=0,02$); serumo kreatinino lygis (SCr, mmol/L) po LPN padidėja dvigubai nei po CRYO (0,4±0,5 vs. 0,2±0,3; $p=0,04$). CRYO lyginant su RPN pasižymi panašiu veiksmingumu inkstų funkcijai: >60 eGFR išliko po gydymo RPN 78.7% vs. CRYO 55.4%; SCr vidutinis padidėjimas po CRYO – 5.4 mmol/L, po RPN – 9.2 mmol/L ($p=0,66$). Skausmas po laparoskopinės CRYO negrįžta į priešoperacinį lygį, išlikdamas aukštesnis dar 3 mėn. po operacijos. Vertinant 3, 5 ir 7 metų išgyvenamumą be vietinio ligos atsinaujinimo neaptikta reikšmingo skirtumo tarp rezultatų po dalinės nefrektomijos (100%) ir CRYO (atitinkamai: 92%, 86%, 86%) ($p=0,05$). Nepaisant to, išgyvenamumo be inkstų vėžio pasireiškimo rodikliai po dalinės nefrektomijos yra reikšmingai didesni nei po CRYO ($p=0,0003$). Bendrai, išgyvenamumas be inkstų vėžio atsinaujinimo po CRYO praėjus 3 m. - 78%, 5 m. – 64%-81%, 7 m. – 43%, 10 m. – 78%, po dalinės nefrektomijos būdingas stabilus 96% išgyvenamumas.

- *Gyvenimo kokybė.* Bendroji ir vėžiui specifinė gyvenimo kokybė pagerėja praėjus 9-12 mėn. po CRYO. Skirtumai, būdingi bendrajai gyvenimo kokybei, aptinkami tokiose srityse: fizinis funkcionavimas (*SF-36* balų medianos pokytis po 9 mėn.- 8); fiziniai vaidmenys (pokytis- 25), kūno skausmas (pokytis- 16), bendras sveikatos suvokimas (pokytis- 5), socialinis funkcionavimas (pokytis- 1), emociniai vaidmenys (pokytis- 6). Inkstų vėžiui specifinė gyvenimo kokybė pagerėja fizinio funkcionavimo srityje (EORTC-QLQ-C30 balų pokytis nuo pradinio- 2), bei emocinio funkcionavimo srityje (pokytis- 9).

Funkcinė vertė. Vadovaujantis ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašu (toliau – Aprašas), 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“, įvertino šios sveikatos technologijos – krioabliacijos – kaip medicinos pagalbos priemonės (toliau – MPP), funkcinę vertę. CRYO funkcinė vertė buvo vertinta 3 indikacijoms:

krioabliaciją taikant kaip pirminį prostatos vėžio gydymą, kaip gelbstinčiąją terapiją prostatos vėžiui ir kaip inkstų vėžio gydymą (3 lentelė).

Lentelė 3. CRYO funkcinė vertė.

Funkcinės vertės kriterijai	CRYO pirminis prostatos vėžio gydymas	CRYO gelbstinčioji terapija prostatos vėžio gydymui	CRYO inkstų vėžio gydymui
Ligos įtaka sveikatai	3	3	3
Socialinė MPP svarba	0 ^a	ND	1 ^b
MPP inovatyvumas	1 ^c	2 ^d	1 ^c
MPP klinikinis efektyvumas	1 ^e	ND	1 ^f
MPP ekonominis efektyvumas	0 ^g	ND	0 ^h
Galutinis balas	5	5	6

Pastabos:

a – CRYO nepagerina seksualinės ir šlapinimosi funkcijos, o gyvenimo kokybė po gydymo praėjus 6-12 mėn. grįžta į priešoperacinį lygį;

b – CRYO inkstų funkcijos rodiklių nepagerina, o gyvenimo kokybės lygis po 9-12 mėn. tampa geresnis už priešoperacinį;

c – Lietuvoje taikomas alternatyvias sveikatos technologijas CRYO prostatos (EBRT) ir inkstų (LPN) vėžio gydymui pakeistų tik iš dalies (CRYO siūloma taikyti, kai kiti gydymo metodai negalimi);

d – CRYO galėtų pakeisti mažiau efektyvias alternatyvias technologijas (medikamentinį gydymą, radikalią prostatektomiją), tačiau šiame sveikatos technologijos vertinime alternatyvių technologijų efektyvumas nebuvo plačiau analizuotas;

e – CRYO ir EBRT klinikinis efektyvumas yra panašus (išgyvenamumo ir sergamumo rodikliai reikšmingai nesiskiria);

f – CRYO ir LPN klinikinis efektyvumas yra panašus (išgyvenamumo ir sergamumo rodikliai reikšmingai nesiskiria);

g – CRYO yra panašiai kliniškai efektyvi kaip EBRT, tačiau brangesnė už pastarąją technologiją (šiam sveikatos technologijos vertinime nebuvo atliktas ekonominis vertinimas. Orientacinė vieno vidutinės trukmės gydymo atveju vidutinė kaina EBRT – 259,58 €; CRYO – 5089,65 €);

h – CRYO yra panašiai kliniškai efektyvi kaip LPN, tačiau brangesnė už pastarąją technologiją (šiam sveikatos technologijos vertinime nebuvo atliktas ekonominis vertinimas. Orientacinė vieno vidutinės trukmės gydymo atveju vidutinė kaina LPN – 2808,16 €; CRYO – 2834,05 €);

ND – nepakanka duomenų.

IŠVADOS

PROSTATOS VĖŽYS (Pirminis gydymas):

- Saugumas.** Su CRYO gydymu susiję nepageidaujami įvykiai (NĮ), gali būti suskirstyti į 4 grupes: šlapimo takų, tiesiosios žarnos, seksualinės potencijos ir skausmo. Dažniausi nepageidaujami įvykiai yra šlapinimosi skubumas/dažnumas, šlapimo susilaikymas ir nelaikymas. Sunkūs NĮ sudaro 5,1%, todėl CRYO laikomas saugiu gydymo metodu.
- Klinikinis efektyvumas.** Taikant CRYO metodą, nustatytas geresnis ilgalaikis biocheminių žymenų atsinaujinimo rodiklis nei EBRT metodu. Kiti efektyvumo rodikliai (bendrasis ir ligai specifinis išgyvenamumas bei teigiamų biopsijų dažnis), lyginant šiuos metodus, reikšmingai nesiskiria. Vertinant pacientų išgyvenamumą be ligos atsinaujinimo, CRYO rezultatai buvo prastesni nei EBRT metodu.

PROSTATOS VĖŽYS (*Gelbstinčioji terapija*):

3. **Saugumas.** Saugumo aspektai nebuvo tirti nei viename analizuotame klinikiniam tyrime.
4. **Klinikinis efektyvumas.** Po gelbstinčiosios CRYO pirmųjų metų išgyvenamumas be prostatos vėžio biocheminių žymenų yra 89%, po 5 metų – 28%. Geresni rezultatai būdingi pacientams, kurių PSA lygis prieš gelbstinčiąją CRYO yra <5 ng/mL. Vis dėlto šie rezultatai nėra patikimi dėl aukštos kokybės palyginamųjų tyrimų trūkumo.

INKSTŲ VĖŽYS (*Laparoskopinė krioterapija*):

1. **Saugumas.** Nepageidaujamų įvykių dažnis buvo mažas (0% - 5.3%), todėl CRYO laikomas saugiu gydymo metodu. Taikant CRYO metodą, nustatytas mažesnis perioperacinis kraujavimas, lyginant su robotu asistuojama daline nefrektomija (RPN) bei laparoskopine daline nefrektomija (LPN). Taikant CRYO, nustatytas mažesnis bendras intra- ir po- operacinių komplikacijų dažnis (lyginant su LPN), bei sunkių komplikacijų dažnis (lyginant su RPN), tačiau didesnis lengvų komplikacijų dažnis (lyginant su RPN).
2. **Klinikinis efektyvumas.** Atsižvelgiant į inkstų funkcijos rodiklius (pagal apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį ir serumo kreatinino lygį) laparoskopinė CRYO yra veiksmingesnė nei LPN ir vienodai veiksminga su RPN. CRYO palyginti su LPN pasižymi blogesniais ligai specifinio išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos rodikliais nei LPN. Vertinant bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be vietinio ligos atsinaujinimo rodiklius, tarp CRYO ir LPN metodų, reikšmingo skirtumo nėra.

REKOMENDACIJOS:

1. CRYO metodo saugumas ir efektyvumas prostatos ir inkstų vėžiui gydyti nėra pakankamai moksliskai pagrįstas. Išvadoms pagrįsti tarptautinėse mokslinių tyrimų duomenų bazėse nepakanka metodologiškai patikimų tyrimų įrodančių CRYO efektyvumą bei saugumą, todėl reikalingi papildomi gerai suplanuoti, pakankamos apimties prospektyviniai palyginamieji tyrimai su ilgu stebėjimo laikotarpiu.
2. Atsižvelgiant į tai, kad CRYO sistema jau yra naudojama sveikatos priežiūros įstaigoje Lietuvoje, rekomenduotume šį metodą toliau taikyti tais atvejais, kai kiti lokalaus gydymo metodai nėra galimi, o klinikinėje praktikoje gautus CRYO taikymo rezultatus įpareigojant įtraukti į mokslinius tyrimus.
3. Remiantis šio vertinimo metu analizuotais klinikinių tyrimų duomenimis ir Lietuvos specialistų nuomone, CRYO yra veiksmingas ir galėtų būti taikomas gydant:
 - 3.1 lokalizuotą inkstų vėžį (T1); esant mažiems (≤ 3 cm) abipusiems daugybiniams arba vienintelio inksto navikams; kai paciento būklė (senyvas amžius, gretutinės patologijos) ar naviko lokalizacija (chirurginis gydymas techniškai neįmanomas) neleidžia taikyti standartinio gydymo.
 - 3.2 pirminį neišplitusį prostatos vėžį, tokiems pacientams, kuriems negalimi kiti gydymo metodai.
 - 3.3 neišplitusį atsinaujinusį prostatos vėžį, CRYO taikant kaip gelbstinčiąją terapiją pacientams, kuriems negalimi kiti gydymo metodai.

Lentelė 4. Specialistų pastabų lentelė.

Srities specialisto nuomonė	VASPVT pastabos
Prof. dr. M. Jievalto komentareai (Gauta: 2015-11-02)	
<p>1. Dėl tikslinės sveikatos technologijos vertinimo (STV) populiacijos: „Tikslinės populiacijos galėtų būti: 1. Neišplitęs/nemetastazavęs (patvirtinta radiologiniais tyrimais) prostatos vėžys, kuris recidyvavo/atsinaujino po radikalaus spindulinio gydymo. 2. Neišplitęs/nemetastazavęs (patvirtinta radiologiniais tyrimais) inkstų vėžys, kurio negalima operuoti dėl gretutinių ligų arba esant vieninteliui inkstui, gresiant hemodializėms po operacijos.”</p>	<p>1. Atsižvelgta iš dalies: 1. STV prostatos vėžio populiacija buvo skirstoma į dvi grupes: pirminis prostatos vėžys ir recidyvas po spindulinio gydymo. Recidyvo po spindulinio gydymo populiaciją sudarė: 283 pacientai (68-70.3m.) su nemetastazavusiu vėžiu iš kurių 85% nustatytas <T2b vėžys po atliktos spindulinės terapijos. 2. STV inkstų vėžio, tikslinę (vertinamąją) populiaciją sudarė (remiantis analizuotų tyrimų duomenimis): 61-70m. amžiaus pacientai (n=223) su lokalizuotu (T1 >74%), mažesniu nei 3 cm inkstų naviku (100%), turintys gretutinių patologijų (49%) ir/ar esant vienintelio inksto navikui (44%).</p>
Dr. A. Ulio komentarai (Gauta: 2015-11-05)	
<p>1. Dėl prašymų (dokumentų), patikslinti tikslinę STV populiaciją: “<...> Tikslinės populiacijos, kuriai būtų galima taikyti krioabliacija, buvo pateiktos 2015-09-10 Lietuvos ultragarso asociacijos prašyme ir 2015-09-03 Lietuvos urologų draugijos prezidento prof. M. Jievalto prašyme. Papildomų pastabų dėl tikslinės populiacijos neturiu.”</p>	<p>2. Neatsižvelgta: VASPVT šių prašymų (dokumentų) negavo.</p>
<p>3. Dėl išvados „Inkstų vėžys“ nr. 2: “a) Vertinant inksto vėžio krioabliaciją pastebėta, išvadose ir atitinkamai rekomendacijose, netikslumų. Pvz., aprašant klinikinį efektyvumą nurodoma, kad krioabliacija inkstų funkcijai daro minimalią įtaką. Nurodoma, kad vertinant glomerulų filtracijos greitį, 3 mėn. po krioabliacijos stebimas mažesnis vidutinis eGFR sumažėjimas nei po dalinės nefrektomijos (7,3 prieš 14,5). <...>Tačiau išvadose (žr. Inkstų vėžys 2 p.) kalbant apie klinikinį efektyvumą, nurodoma, kad krioabliacija pasižymi blogesniais inkstų funkcijos rodikliais, kas yra neteisinga ir nepagrįsta.”</p>	<p>3. Atsižvelgta, išvada pataisyta (nustatyta techninio tipo netikslumas): Atsižvelgiant į šią pastabą, patikslinta informacija STV 26-27, 64, 68 psl. Pakoreguota/performuluota “Inkstų vėžys” antroji išvada.</p>
<p>4. Dėl išvados „Prostatos vėžys“ nr. 2: „a) Lyginamos dvi nesulyginamos tikslinės populiacijos grupės. Mes prašėme atlikti STV tų inkstų navikų, kuriems negalimas chirurginis</p>	<p>4. Neatsižvelgta: Vertinimas atliktas pagal 2015-01-14 pateiktoje ir pasirašytoje paraiškoje pateiktus duomenis/informaciją (siūlomas indikacijas ir populiacijas).</p>

<p>gydymas, t.y. kai negalima inksto rezekcija, įskaitant ir robotinę ar laparoskopinę chirurgiją. Šiuo atveju reikėtų lyginti šių pacientų išgyvenamumą, komplikacijas, kai šiems pacientams ne būtų taikomas radikalus gydymas, o didėjant vienintelio inksto navikui, vystytūsi inkstų nepakankamumas ir būtų taikoma dializė, esant nepašalintam inksto navikui. Dializė, esant inkstų navikui, didina metastazavimo riziką.”</p>	<p>Kitų pareiškėjo poziciją tikslinančių dokumentų VASPVT negavo.</p>
<p>5. Dėl išvados „Prostatos vėžys“ nr. 2: „b) Aprašant klinikinį efektyvumą nurodoma, kad krioabliacija lyginant su EBRT pasižymi vienodais 5 m. – 89,7 proc. prieš 88,3 proc. ir 8 m. – 60 proc. prieš 62 proc. bendro išgyvenamumo rodikliais ir bei 5 ir 8 m. specifinio išgyvenamumo rodikliais. T.y. absoliučiai geri rezultatai ir kalba apie krioabliacijos didelį efektyvumą. Tačiau jau išvadose pateikiama, kad krioabliacijos rezultatai buvo prastesni nei EBRT metodo.“</p>	<p>5. Atsižvelgta iš dalies: „Prostatos vėžys” antroji išvada teigia, jog CRYO rezultatai buvo prastesni nei EBRT metodo, šias technologijas lyginant išgyvenamumo be ligos atsinaujinimo aspektu. Šioje išvadoje, kaip ir STV rezultatuose pateikiama, jog mirštamumo rodikliai tarp CRYO ir EBRT reikšmingai nesiskiria. Atsižvelgiant į šią pastabą, “Prostatos vėžys” antroji išvada patikslinta terminą “mirštamumo” pakeičiant –“bendras ir ligai specifinis išgyvenamumas”</p>
<p>6. Dėl tikslinės STV populiacijos: „b) Aprašant klinikinį efektyvumą nurodoma, kad krioabliacija lyginant su EBRT pasižymi <...> Šiuo atveju mes nenorėjome palyginti šių metodų efektyvumo, nes tikslinėje populiacijos grupėje buvo nurodyta, kad krioabliacija numatoma tiems pacientams, kuriems negalimas spindulinis gydymas (EBRT) ar radikalus chirurginis gydymas.<...> Atliekant STV reikėtų pacientų grupę, kuriems negalimas chirurginis ar spindulinis radikalus gydymas, lyginti su pacientais, kuriems nebuvo taikytas radikalus gydymas, nors buvo klinikinės indikacijos su pacientų grupe, kuriai buvo taikytas paliatyvus gydymas, t.y. taikyta hormonoterapija, vėliau chemoterapija, o dar vėliau biologinė terapija.<...> Ypač svarbus populiacinės grupės vertinimas, kuriai yra nustatytas lokalus recidyvas po spindulinio gydymo ir negalimas chirurginis gydymas ar pakartotinis spindulinis gydymas.<...> Klinikinis efektyvumas taikant krioabliaciją kaip gelbstinčią terapiją nurodomas STV labai aukštas, po krioabliacijos 1 m. išgyvenamumas be biocheminių ligos žymenų būdingas 89 proc. pacientų, 2 m. – 73 proc., 3 m. – 66,7 proc. Ššiuos pacientus reikėtų lyginti su pacientais, kuriems buvo netaikytas gelbstintis gydymas, o buvo taikyta hormonoterapija,</p>	<p>6. Neatsižvelgta: Vertinimas atliktas pagal 2015-01-14 pateiktoje ir pasirašytoje paraiškoje pateiktus duomenis/ informaciją (siūlomas indikacijas ir populiacijas). Kitų pareiškėjo poziciją tikslinančių dokumentų VASPVT negavo.</p>

chemoterapija, bioloģinā terapija.”	
-------------------------------------	--