



VASPVT

Valstybinė akreditavimo
sveikatos priežiūros veiklai tarnyba
prie Sveikatos apsaugos ministerijos

SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: ULTRAGARSINIO SIGNALO ALGORITMINIO ANALIZATORIAUS PROSTATOS AUDINIO DIFERENCIACIJAI – PROSTATE HISTOSCANNING™ – NAUDOJIMAS PROSTATOS VĖŽIO DIAGNOSTIKAI BEI LOKALIZACIJAI SANTRAUKA

Sveikatos technologijos vertinimo metodika. Vertinimas atliktas remiantis tarptautinio Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo „EUnetHTA“ parengta sveikatos technologijų vertinimo metodika. „HistoScanning™“ diagnostinės technologijos 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 rugsėjo – spalio mėn. vykdyta sisteminė literatūros paieška nebuvo tikslinama jokiais duomenų filtrais. Randomizuotų kontroliuojamų tyrimų nebuvo rasta. 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.

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.

Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) pagrindimas. Natūrali prostatos vėžio eiga nėra visiškai iširta – liga gali vystytis itin greitai ar lėtai arba visai neprogresuoti; prostatos vėžys dažniausiai prasideda kaip priešvėžinė būklė. Pagrindiniai rizikos veiksniai, susiję su prostatos vėžio vystymusi, yra etninė rasė, šeimos istorija ir amžius. Dauguma sergančiųjų – vyrai, sulaukę 50 ir daugiau metų, o su amžiumi rizika didėja. Vidutiniškai, prostatos vėžys diagnozuojamas sulaukus 70–74 m. Dėl senstančios 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 kvalifikuoti specialistai. 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.

Rekomenduojama, jog stebėsenos tyrimai (prostatos specifinio antigeno (PSA) lygis kraujyje) būtų atliekami vyrams tarp 40–70 m. amžiaus, 50–75 m. amžiaus arba tiems, kurie turi padidėjusią riziką susirgti – sulaukusiems 45 m. amžiaus, jei jų tėvai ar broliai sirgo priešinės liaukos vėžiu. Vis dėlto, vien PSA tyrimas, kaip ir digitalinis rektalinis tyrimas (DRE), nėra specifinis testas prostatos vėžio diagnostikai, tačiau šių dviejų tyrimų kombinacija turėtų būti atliekama visiems pacientams, kuriems kliniškai įtariamas prostatos vėžys, arba tiems, kurie

pageidauja tolesnio ištyrimo dėl praeityje buvusio prostatos vėžio.

Prostate HistoScanning™, pateikdamas prostatos vaizdą, turėtų teikti papildomą informaciją geresniam pacientų valdymui. Naudojant PHS, kai kuriuos pacientus, kuriems PSA lygis yra nereikšmingai didesnis nei nustatyta norma, galima palikti aktyviam stebėjimui ir taip išvengti biopsijos.

Prostate HistoScanning™ (PHS). PHS technologija yra nauja, neinvazinė vaizdinimo priemonė, kuri apdoroja informaciją, gautą 3-D transrektalinio ultragarsinio (3D-TRUS) prietaiso pagalba, o rezultatai atvaizduojami monitoriaus ekrane. Ši technologija buvo sukurta privačios Belgijos įmonės „Advanced Medical Diagnostics“, o prekyboje pasirodė 2008 m. lapkričio mėn.

Technologijos veikimo principas, paremtas histopatologiniais atgalinės sklaidos signalo vertinimo algoritmais, leidžia aptikti specifinius morfologinius pokyčius audiniuose, diferencijuoti gerybinius ir piktybinius navikus bei charakterizuoti naviko apimtį (dydį). PHS gali padėti priimti klinikinius sprendimus įvairiuose prostatos vėžio valdymo etapuose: pakitusių audinių aptikimas ir diagnozės nustatymas, gydymo planavimas, situacijos stebėjimas po gydymo.

Nauja PHS technologijos programinės įrangos versija TT (True Targeting) prekyboje pasirodė 2014 m. Patobulinta programinė įranga suteikia galimybę diagnostinės procedūros metu atlikti pritaikomą biopsiją (angl. *targeted biopsy*) in situ esamuoju laiku ir monitoriuje stebėti visą procesą. Programinė įranga šiuo metu suderinta naudoti tik su BK Medical (Peabody, MA, JAV) įmonės parduodamais ultragarsiniais prietaisais.

Alternatyvios technologijos ir referenciniai standartai. Kai pacientui nustatomas padidėjęs PSA lygis kraujyje bei aptinkami įtartini radiniai digitalinio rektalinio tyrimo metu, rekomenduojama atlikti prostatos biopsijos tyrimą su ultragarsinio prietaiso pagalba. Prostatos biopsijų rūšys klasifikuojamos pagal procedūros atlikimo pobūdį: transrektalinė prostatos biopsija (per tiesiąją žarną), transuretrinė prostatos biopsija (per šlaplę) ir transperinealinė prostatos biopsija (per tarpvietę).

Dažniausiai atliekamos transrektalinės biopsijos. Remiantis Europos Urologų Asociacijos (angl. The European Association of Urology) parengtomis gairėmis, prostatos vėžio diagnozei patvirtinti rekomenduojama atlikti transrektalinę sisteminę 10–12 mėginių biopsiją, mėginius imant iš kiek įmanoma tolimesnių užpakalinės ir šoninių prostatos zonų.

Vis dėlto, pritaikomosios biopsijos (angl. *targeted biopsy*) įgauna vis daugiau susidomėjimo. Remiantis vaizdinimo technologijų rezultatais, pritaikomųjų biopsijų mėginiai imami tik iš prostatos tikslinių „taškų“. Dauguma pritaikomųjų biopsijų atliekamos vadovaujantis multiparametrinės magnetinio rezonanso tomografijos (mpMRI) tyrimo rezultatais.

Saugumas. Komplikacijos po PHS procedūrų ar pritaikomųjų biopsijų, literatūroje nėra plačiai aprašytos. Logiškai suprantama, jog nepageidaujami įvykiai turėtų būti susiję su paimtų prostatos audinio mėginių skaičiumi. Remiantis literatūros duomenimis, transrektalinės biopsijos, atliekamos TRUS pagalba, susijusios su padidėjusia infekcijos rizika (2–4%), sepsiu (0.1%), daugeliui vyrų būdingas diskomforto jausmas, kraujavimas, tačiau gyvybei pavojingos komplikacijos itin retos.

Dviejuose tyrimuose buvo nurodyti atsitiktiniai radiniai, aptikti su PHS technologija: prostatos intraepitelinė neoplazija (priešvėžinė būklė) (6.3–12.4%), lėtinis uždegimas (28.1–60.8%), prostatos epitelinių ląstelių proliferacija (2.1%). Įdomu tai, jog viename tyrime naudojant dvi technologijas (PHS ir mpMRI) uždegiminiai prostatos audinio pakitimai buvo identifikuoti kaip prostatos vėžys. Atlikus radikalią prostatektomiją ir histologiškai ištyrus prostatą paaiškėjo, jog pacientas buvo sveikas.

Klaidingai teigiamos/ neigiamos reikšmės buvo nurodytos keturiuose tyrimuose ir išskirtos į du pogrupius – „pacientui“ ir „prostatos daliai“. Pogrupyje „pacientui“ klaidingai teigiamos reikšmės (62.5%) buvo nurodytos viename tyrime, o klaidingai neigiamos reikšmės nurodytos visuose tyrimuose. Rezultatai „prostatos daliai“ pogrupyje rodo, jog visuose tyrimuose, lyginant dažnį, klaidingai teigiamų reikšmių yra daugiau nei klaidingai neigiamų.

Yra moksliai įrodyta, jog klaidingai teigiami tyrimo rezultatai daro neigiamą įtaką

paciento psichologinei būklei, pasireiškia nuolatiniu susirūpinimu ir baime dėl diagnozuotos ligos. Taip pat gali būti susiję su nereikalingu biopsinės procedūros atlikimu ar nereikalingo gydymo taikymu. Dėl klaidingai neigiamų tyrimo rezultatų pacientui gali būti nesuteiktas reikalingas gydymas.

Klinikinis efektyvumas. Prostatos vėžio nustatymo, naudojant Prostate HistoScanning™ technologiją, dažnis grupėje “Technologija, skirta stebėsenai” varijavo nuo 12.3% iki 67.7%. Deja, prostatos vėžio nustatymo dažnis “Technologija, skirta lokalizacijai nustatyti” grupės tyrimuose nebuvo stebėtas. Papildomai referencinių standartų prostatos vėžio nustatymo dažniai buvo nurodyti visuose įtrauktuose tyrimuose, tačiau rezultatai buvo išskirti atsižvelgiant į biopsijos tipą – standartinės sisteminės 12 mėginių biopsijos, imamos TRUS pagalba, prostatos vėžio diagnostinis tikslumas buvo 44–78.1%, transperinealinės šabloninės prostatos biopsijos – 54.4%, standartinės sisteminės 10–12 mėginių biopsijos, imamos TRUS pagalba, – 50%, o standartinės sisteminės 14 mėginių biopsijos, imamos TRUS pagalba, – 70.1%.

PHS jautrumas ir specifiskumas nustatant prostatos vėžį “Technologija, skirta stebėsenai” grupėje buvo atitinkamai 22.6–53.3% ir 9–100% “pacientui” bei 48.1–100% ir 5.9–57.5% “prostatos daliai”. Beje, “Technologija, skirta lokalizacijai nustatyti” grupėje PHS jautrumas ir specifiskumas nustatant ≥ 0.1 ml prostatos vėžį buvo atitinkamai 60% ir 66%; nustatant ≥ 0.2 ml prostatos vėžį atitinkamai – 63–90% ir 53–72%; o nustatant ≥ 0.5 ml prostatos vėžį atitinkamai – 37–90% ir 70–71%.

Vis dėlto, viename tyrime lyginant PHS ir mpMRI rezultatus buvo nustatyta, kad jautrumas atitinkamai yra 46.2% ir 52.6%, o specifiskumas atitinkamai 74.1% ir 96.5%. Taip pat, PHS parodė statistiškai reikšmingai ($p < 0.0001$) mažesnę PPV vertę nei mpMRI (45.0% vs. 87.2%). Nors bendras vėžio nustatymo dažnis mpMRI ir PHS buvo panašus, tačiau mpMRI identifikavo 19/22 (86.4%) žymių navikų, bet tik 23/62 (37.1%) nežymius navikus; vis dėlto, PHS identifikavo 11/22 (50%) žymių navikų ir 25/62 (40.3%) nežymius navikus.

Deja, į tyrimą įtraukti tyrimai nepateikia vieningos nuomonės dėl biopsijos mėginių skaičiaus: vieni siūlo mažinti biopsijos mėginių skaičių PHS neigiamuose sektoriuose ir sutelkti dėmesį į pažeidžiamesnius ar labiau įtarimą keliančius prostatos regionus; vis dėlto, kiti negali rekomenduoti nusistovėjusių biopsijos mėginių ėmimo standartų keitimo ir biopsijos mėginių mažinimo, remiantis Prostate HistoScanning™ signalu.

Nė viename tyrime nebuvo pateikta informacija apie mirštamumą, sergamumą, gyvenimo kokybę ir pacientų pasitenkinimą procedūra.

Investicijos, reikalingos technologijos naudojimui. Remiantis platintojo UAB „Interlux“ pateikta informacija, Prostate HistoScanning™ prietaiso kaina (su BK Medical ultragarsiniu prietaisu) Lietuvoje yra 260.000 €, o naudojimo (tiesioginės ir netiesioginės) išlaidos vienam tyrimui (prezervatyvai, vienkartiniai chalatai, biopsinės adatos) – apie 20 €, t.y., tokios pat, kaip atliekant standartinę transrektalinę prostatos biopsiją.

Išvados:

1. Skirtingos prostatos audinio vaizdinimo technologijos versijos yra naudojamos skirtingai: (1) naudojant Prostate HistoScanning™ technologiją, rezultatai monitoriaus ekrane yra peržiūrėti po procedūros (ne esamuojų laiku), o jei nusprendžiama atlikti prostatos biopsiją, tai daroma vadovaujantis vaizdu, matomu monitoriaus ekrane; (2) Prostate HistoScanning™ technologijos TT versija yra papildyta specialia programine įranga, kuri leidžia apžiūrėti prostatą monitoriaus ekrane, procedūros metu (esamuojų laiku), o, jei reikia, galima atlikti ir biopsiją – biopsinės adatos kelias ir įtartini „taškai“ stebimi monitoriaus ekrane, kol vyksta procedūra.
2. Nepageidaujami įvykiai susiję su Prostate HistoScanning™ technologijos naudojimu nėra gerai ir tiksliai įvardinti. Vis dėlto, jie panašūs į nepageidaujamus įvykius, kurie būdingi tikslinių biopsijų (angl. *targeted biopsy*) procedūroms: diskomforto jausmas, kraujavimas, infekcija. Gyvybei pavojingos komplikacijos yra labai retos.

3. Prostate HistoScanning™ technologijos naudojimas nėra patikimas, nes susijęs su aukštu klaidingai teigiamų rezultatų dažniu: analizuojant pacientus – 0–62.5%; analizuojant skirtingas prostatos liaukos dalis – 14.6–74.2%. Tai reiškia, kad ši technologija rodo paciento prostatoje esančius vėžinius pakitimus, nors iš tikrųjų (patikrinus kitais metodais) tai nepasitvirtina. Tokie atvejai daro didelę neigiamą įtaką paciento psichologinei būklei (nerimas, stresas, baimė, nežinomybė) ir sveikatos sistemos biudžetui, nes padidina nepagrįstas išlaidas, atliekant pacientui papildomus tyrimus ir procedūras, kai realaus pagrindo (prostatos vėžio) nėra.
4. Prostate HistoScanning™ technologija stebėsenai: prostatos vėžio aptikimo dažnis svyravo nuo 12.3% iki 67.7%. Palyginimui, atliekant standartinę sistematinę 12 mėginių biopsiją, atliekamą transrektalinio ultragarso pagalba, vėžio aptikimo dažnis yra nuo 44% iki 78.1%. Prostate HistoScanning™ technologija nepagerina prostatos vėžio aptikimo dažnio ir nėra geresnis diagnostinis įrankis – biopsijos mėginių skaičius negali būti sumažintas remiantis Prostate HistoScanning™ technologijos nurodytais įtartiniais „taškais“, juolab, kad dabar biopsijos atliekamos pagal nustatytus standartus.
5. Prostate HistoScanning™ technologija lokalizacijai nustatyti: Prostate HistoScanning™ technologijos ir multiparametrinio magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo tikslumo rodikliai, nustatant prostatos vėžį, parodė atitinkamai 46.2% ir 52.6% jautrumą bei 74.1% ir 96.5% specifiškumą. Nors abiejų technologijų bendras prostatos vėžio nustatymo dažnis buvo panašus, tačiau su Prostate HistoScanning™ technologija nebuvo nustatyti didesni ir žymesni navikai negu multiparametrinio magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo metu. Vis dėlto, magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas yra brangus ir ne visada prieinamas.
6. Trūksta patikimų ir metodologiškai tikslių Prostate HistoScanning™ technologiją nagrinėjančių klinikinių tyrimų. Vertinime naudotų diagnostinio tikslumo tyrimų kokybė buvo įvertinta specialiu „QUADAS-2“ klausimynu – 4 tyrimų (iš 11) pacientų atrankos aspektas buvo įvertintas kaip turintis aukštą neatsitiktinių klaidų riziką, o 3 tyrimų kokybė referencinio standarto aspektu, atsižvelgiant į neatsitiktinių klaidų riziką, buvo įvertinta kaip „neaiški“ dėl nepakankamai detalizuotų duomenų.

Rekomendacijos:

1. Tam, kad šiuo metu turimi rezultatai iš atliktų diagnostinį tikslumą vertinančių tyrimų būtų patvirtinti, reikalingi kruopščiai suplanuoti perspektyviniai tyrimai su aiškiai apibrėžtais planuojamais tikslais ir referenciniais standartiniais metodais. Iki tol, kol tokio aukšto lygio duomenys taps prieinami, Prostate HistoScanning™ naudojimas turėtų apsiriboti moksliniais klinikiniais tyrimais.
2. Nerekomenduojama Prostate HistoScanning™ technologijos taikyti klinikinėje praktikoje ir tokių tyrimų kompensuoti iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) biudžeto dėl žemo technologijos patikimumo lygio ir galimų nepagrįstų sveikatos sistemos išlaidų. Pacientai, kurie vis tik pageidautų šio tyrimo, turėtų būti išsamiai informuojami apie technologiją ir tyrimo išlaidas padengti patys, o konkrečiais atvejais svarstyti galimybę gautus klinikinius rezultatus įtraukti į mokslinius tyrimus.