

Sztereotaxiás sugársebészet és a gamma-kés egészség-gazdaságtani elemzése

Jelen összefoglaló az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet (ESKI) Egészségügyi technológia-értékelése alapján készült. Publikációjára az ESKI engedélyével kerül sor. Kivonata az egészségügyi döntések hazai előkészítői és a döntéshozók számára készült összefoglalónak, amelynek célja, hogy informált beruházási és finanszírozási (befogadási) döntés meghozásához adjon tájékoztatást a sztereotaxiás sugársebészeti eljárások, azon belül pedig elsősorban a gamma-kés, mint új egészségügyi technológia vonatkozásában. Hazánkban a sztereotaxiás sebészeti eljárásra szoruló betegek ellátására elvileg többféle megoldás lehetséges, amelyek vonatkozásában a döntést a jelenlegi (módosított) lineáris gyorsító kapacitás kihasználtságának és fejleszthetőségének vizsgálata után, illetve a szomszédos országokban rendelkezésre álló szabad sztereotaxiás sugársebészeti (elsősorban gamma-kés) kapacitások igénybevétele biztosítói és társadalmi terheinek felmérése után érdemes meghozni.

BEVEZETÉS

Sztereotaxiás sugársebészeti beavatkozást először Dr. Lars Leskell végzett Svédországban 1951-ben. A sztereotaxiás sugársebészeti eljárás (SRS) olyan nem invazív besugárzási technika, amelynek alkalmazásával lehetőség nyílik a besugárzott célterületen (kisméretű, akár szabálytalan formájú, alakú agyi léziók) korlátozására és a környező egészséges szövetek lehető legnagyobb mértékű megkímélésére. Az SRS kezelés célja egy funkcionális rendellenesség kiküszöbölése vagy kóros szövetek megsemmisítése, nagymértékben fókuszált besugárzás erőteljes dózisának alkalmazásával. A módszert elsősorban agyi jó- és rosszindulatú kórképek kezelésére alkalmazzák. Az SRS bizonyos típusú daganatok kezelésében alkalmazott invazív jellegű beavatkozások számos típusának lehet megfelelő alternatívája, és lehetővé teszi a léziók alakulásának szoros monitorozását. A nemzetközi szakirodalom 1998 óta 40-60/millió lakos/év közöttire becsüli a sztereotaxiás sugárkezelésre szakmailag indokoltan beutalható betegek számát, amely alapján Magyarországon évente elvileg 400-600 beteg esetében jöhetne szóba ennek az eljárásnak alkalmazása, elsősorban agyi jó- és rosszindulatú kórképek kezelésére. A rendelkezésre álló adatok szerint jelenleg hazánkban csak a betegek töredéke (egyötöde) részesül ilyen ellátásban.

Az SRS olyan besugárzási technika, amelynek alkalmazása során sztereotaxiás célzókészüléket (keretet), valamint nagy felbontású képkalkoló rendszert (pl. Számítógépes rétegfelvétel és/vagy mágnesesrezonancia-leképezés,

esetleg angiográfia) használnak. Az utóbbiak segítségével gyűjtött adatokat átvizsgál egy olyan digitalizált adatfeldolgozó rendszerre, amely nagy pontossággal kiszámítja a beavatkozás célpontjával szolgáló objektum jellemzőit és precíz koordinátáit, valamint az adott lézió extrém nagyteljesítményű sugárterápiás készülékkel történő felszámolásához szükséges besugárzási dózisokat.

Az SRS végzésére használatos berendezések alapvetően a következő három típus valamelyikébe sorolhatók:

- A Leksell Gamma Knife® (GK; gamma-kés) a két leginkább általánosan használt SRS technológia egyike. Ez összesen 201 szabályozott kobalt 60 sugárforrást használ, amelyek félgömb felszínén helyezkednek el beágyazva a leárnycső, kupola-alakú sugárzási egységbe. Az alapvető rendszerhez tartozik a sugárzási egység, a beteg fekvőhelyével és a kollimátor sisakkal, az irányító panel és kisegítő rendszerek. Az SRS team MRI és CT képeket és speciális kezelés-szervező szoftvert használ a beteg fején belüli pontos koordináták meghatározására, illetve az idegsebész számára az invazív keret elhelyezéséhez. A beteg koponyáján belüli pontos koordináták meghatározása hasonló minden SRS technológia esetében. A GK egységekben kezelt minden beteg invazív keret elhelyezését igényli a besugárzás előtt, amely a frakcionálást kevésbé kívánatosá teszi.
- Lineáris gyorsító (LINAC), amely lehet adaptált, azaz módosított (a sztereotaxiás készülék és annak tartozékai hozzáadásával), vagy dedikált, melyet kifejezetten agysebészeti célokra állítottak elő. A berendezés rendelkezhet ún. „single leaf” vagy „multileaf” („egy ujjas” ill. „több ujjas”) kollimátorokkal. A módosított lineáris gyorsítót (LINAC) számos cég gyártja. Az egyik rendszer a Novalis®. A konvencionális LINAC egyetlen pontból rotált ívek vagy ívek halmaza segítségével állít elő fotonokat. A sugarat a teljes kezelési idő alatt a célterületi lézióra irányítják, de az egy-egy időszakban az agy más részén is keresztül halad. A kezelést megelőzően a beteg fejét egy kerettel immobilizálják. A dóziszráta növelésével a gép súlyának csökkentésével és a sugár célzásával az SRS kezelés céljára módosított LINAC pontosabb, mint a hagyományos LINAC. A Novalis® ugyancsak rendelkezik röntgensugár képkalkolóval, amely biztosítja a besugárzás koordinátáinak pontos meghatározását, és az agyon kívüli területek ugyancsak kezelhetők vele.
- Egy újonnan teret nyitó SRS technológia a CyberKnife® (CK) alapvetően egy olyan kis LINAC, amelyet a cél-lézió körül robot technológia alkalmazásával mozgatnak körbe. A CK eljárás alatt a beteg fejét rögzítve, mozdulatlanul tartják. A CK egység magában foglal egy videó

helymeghatározó rendszert, amelyet a célpont lokalizálására használnak a beteg arcának jellegzetes vonásai alapján. Ez hasznos a frakcionált SRT szempontjából, ahol a betegek több kezelési napon kapnak dózisokat. A frakcionált SRT számára alacsony dóziszrátájú kezeléseket alkalmaznak. Úgy vélik, hogy a betegek 90%-a alkalmas nagy dóziszú, egyetlen frakciójú kezelésre.

A GK, a Novalis® és a CK mellett létezik néhány új, fejlesztés alatt álló SRS technológia, ezek azonban jelenleg és a közeli jövőben szignifikánsan költségesebbek, és a kereskedelmi forgalomban sem kaphatók. Ilyen technológia például az SRS kezelésre alkalmas ciklotron, amely elektromos töltéssel rendelkező nehéz részecskék (pl. protonok vagy alfa-részecskék) körpályán történő gyorsítását végzi. E készüléktípust jelenleg még nem állítják elő sorozatgyártás formájában, maga a módszer nagyon költséges és rendkívül fejlett infrastruktúrát igényel, úgyhogy a belátható jövőben (az elkövetkezendő 10-15 év) nem jósolható lényeges szerep számára az SRS területén.

A LINAC módszer az ív sugárterápia kiterjesztése, amikor nagy számú ívet használnak a minden irányban történő gyors dóziscsökkenés („fall-off”) eléréséhez. A gamma-késsel ellentétben mindössze három-öt sugárnyalábót alkalmaz, hasonlóképpen a konvencionális radioterápiában alkalmazott sugár-elrendezéshez, viszont a töltött részecske besugárzás mélység-dózis karakterisztikájának segítségével ér el nagymértékben lokalizált dóziseloszlást.

A frakcionált sztereotaxiás sugárterápiában (FSRT) az alkalmazott dózist megosztják több terápiás ülés között, ahogyan az a konvencionális sugárterápia esetében is történik. Egy nagyobb dózis frakcionálása számos kisebb adagra a hevenyen, illetve később reagáló sejtek regenerációs kapacitásának inherens eltéréseit használja ki. A hatás helyrehozhatatlan károsodást okoz akután reagáló sejtekben, míg viszonylagosan megkíméli a később reagáló szöveteket. A frakcionált sztereotaxiás sugárterápia összekapcsolja ezt a biológiai előnyt a sugársebészet sztereotaxiás kis volumenű besugárzásának dozimetriás előnyeivel. Ahol azelőtt a sugárzás sztereotaxiás alkalmazása csak egyetlen dózisban volt lehetséges, a betegek immobilizálása terén mutatott előrelépések és az ismételt fixáció lehetősége azt jelenti, hogy kihasználhatókká váltak a frakcionált alkalmazás előnyei.

Jóllehet a gamma-késsel folyó frakcionált kezelés lehetősége is kifejlesztés alatt áll, általában azt mégis inkább szokták egyetlen frakcióból álló kezelésnek tekinteni. Jóval gyakoribb a frakcionált alkalmazás a lineáris gyorsító rendszerrel, amelynek előnye, hogy lehetővé teszi nagyobb méretű léziók kezelését is. Ezen túlmenően a frakcionált sugáradagolás segítségével megvalósítható lehet olyan, az agy kritikus területein elhelyezkedő struktúrák vagy kritikus képletekhez annyira közel fekvő eltérések kezelése, amelyeket a korábbiakban még a sztereotaxiás sugársebészet alkalmazása szempontjából is elérhetetlennek tartottak.

Az SRS alkalmazásának lehetséges főbb indikációs területei:

VASCULARIS LÉZIÓK

- Arteriovenosus malformációk
- Cerebralis cavernomák

KOPONYAÚRI DAGANATOK

- Rosszindulatú daganatok intracranialis áttétei
- Acusticus neurinoma
- Neurinomák (trigeminalis schwannomák)
- Meningeoma
- Craniopharyngeoma (extracerebralis)
- A gliaszövetek daganatai
- Pinealoma
- Hypophysis adenoma
- Ocularis melanomák
- Chordoma (extracerebralis)
- Chondrosarcoma (extracerebralis)

EGYÉB FUNKCIONÁLIS RENDELLENESSÉGEK

- Trigemínus neuralgia
- Kezelhetetlen fájdalom
- Parkinson-kór
- Epilepszia
- Bizonyos pszichoneurosisok (pl. obsessiv-compulsiv zavar)

A felsoroltak közül a mértékadó szakirodalom három fő indikációs kört emel ki, nevezetesen:

- Az arteriovenosus malformációkat;
- Extracranialis tumorok agyi metasztatizisait, különös tekintettel a sugárrezisztens áttétekre, a kisméretű daganatokra, a műtét utáni recidívákra, valamint ha célkitűzésként merül fel, bizonyos agyidegek integritásának fenntartása
- A vestibularis schwannomákat és az utóbbi időben a trigemínus neuralgiát.

AZ SRS ELJÁRÁS MENETE

Az SRS nem invazív, besugárzásos technikát használ az agyban (vagy más szervben) belül elhelyezkedő léziók eltávolítására. Főleg kisebb méretű agyi léziók (többnyire 3 cm-nél kisebbek) kezelésére használják. Ez a megszorítás az SRS használatát az összes idegsebészeti betegek töredékére korlátozza. A képalkotás, a tervezés, és maga az eljárás a maximális pontosság biztosítása érdekében háromdimenziós környezetben történik. A daganat vagy egyéb szövet specifikus célpontot szolgáltat a besugárzásnak, míg a környező egészséges szöveteket az eljárás igyekszik megkímélni a sugárkárosodástól. A betegeket (jellemzően a GK esetében) általában egyetlen ülésen kezelik, lényegében ambuláns körülmények között. A frakcionált sztereotaxiás irradációs kezelés (FSRT) számos ülést foglal magában, amely napok vagy hetek során zajlik le. A frakcionálás egyik előnye, hogy több, a daganatot körülvevő egészséges szövetet lehet evvel a technikával megkímélni. Nagyobb méretű léziókra is lehet alkalmazni, valamint olyanokra, amelyek kritikus képletekhez közel helyezkednek el.

A sztereotaxiás sugársebészet koncepciója azon alapul, hogy intrakraniális léziókat sztereotaxiás készülékkel

célba véve többszörös kollimált (vagy konvergens) sugarakra osztott egyetlen nagy ionizáló sugárzás frakció közlésével kezelnek, melynek dózisa a célhatáron gyors csökkenést mutat. Ezt a technikát, mint már említettük eredetileg kisméretű, jóindulatú koponyaúri léziók felszámolása céljából fejlesztették ki, mivel a nagy dózissal besugárzás helyrehozhatatlan fokális sejtpusztulást okoz a nagy sugárdózissal kezelt céltérfogatban. A célszövet pusztulása bekövetkezhet akár közvetlen sejtkárosodás útján, akár érelzáródás következtében.

A sugársebészeti eljárások egyike a 201 rögzített, a célterületre irányuló, nagymértékben kollimált, egy gömbfelületen szétszórt ^{60}Co forrást használó gamma-kés (GK).

A módszerrel folyó beavatkozás négy lépésben történik:

- a sztereotaxiás keret alkalmazása,
- kép előállítás,
- dózistervezés,
- sugárközlés.

A célterület lokalizálására és a fej kezelés alatti megtámasztására egy megfelelő sztereotaxiás fej-keretet használnak, melyet négy helyen rögzítenek a beteg fejéhez, csavarok segítségével. A keret szolgál a célkoordináták meghatározására, valamint a kezelés alatt a beteg fejének immobilizálására és pozicionálására a kollimátor sisakon belül.

A dózistervezés alapjául a megfelelő képalkotó eljárásokkal elkészített felvételek szolgálnak, ezeket általában angiográfiával, számítógépes rétegvételrel (CT), vagy mágnesrezonancia leképezéssel (MRI) nyerik. Miután elkészítették a felvételek egy sorozatát, a nyert képeket elektronikus úton továbbítják a kezelés tervező rendszerbe.

A célterületet három dimenzióban lokalizálják és meghatározzák a megfelelő x, y, és z koordinátákat. A képeknek a kezelés tervező rendszerbe történt importját követően körvonalozódik a lézió, amely geometriájával konform dóziselosztást alakítanak ki. A tényleges sugárközlés akkor történik meg, amikor a beteget felfektették a kezelőágyra és a fejét az adott koordináták szerint pozicionálták a megfelelő kollimátor sisakban. A sztereotaxiás keret a lézió pozicionálására szolgál a 201 ^{60}Co sugár gyújtópontjában. Az ágyat becsúsztatják a Gamma Egységbe a kezelés megkezdésére. Egy tipikus terápiás ülés mintegy 40-60 percig tart, annak függvényében, hogy a terápiás terv mennyire volt komplex.

A KÜLÖNBÖZŐ SRS TECHNOLÓGIÁK EREDMÉNYESSÉGÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA ÉS NÉHÁNY ADAT A KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGRÓL

A tárgyalt három SRS technológia pontosságát meglehetősen nehéz összehasonlítani. Elterjedt az a vélekedés, hogy a GK rendelkezik a legnagyobb pontossággal közülük, mivel itt nem mozog a sugárforrás, míg a LINAC mozog a kezelés alatt. Az új LINAC technológiák fejlesztése azonban nagymértékben fokozta elsősorban a dedikált, de az adaptált LINAC egységek pontosságát is. Ugyanakkor azt is érdemes szem előtt tartani, hogy a besugárzó berendezés térbeli pontossága a pontosságnak csak egyik aspektusa; a képalkotás, a célterület megválasztása, a dózis kalkulálása még fon-

tosabb tényezők lehetnek. Úgy tűnik, hogy gyakorlatilag a GK, a Novalis® és a CK technológiák pontossága nem tér el szignifikánsan egymástól, valamint eddig még nem publikáltak jó minőségű tanulmányokat az említett három SRS technológia pontosságának ún. klinikai (outcome szempontú) összehasonlításáról, illetve annak jelentőségéről. A különböző SRS technológiák, valamint az SRS és a konvencionális mikrosebészet eredményességének összehasonlításáról szóló közlemények közül két kanadai összefoglaló [3, 6] arra a következtetésre jutott, hogy nincs bizonyíték arra, miszerint a GK és a LINAC technológiák szignifikánsan különböznenek eredményesség terén akár egymástól, akár a hagyományos mikrosebészeti beavatkozásoktól. Mindazonáltal ezek a következtetések nem randomizált, kontrollált vizsgálatokon alapulnak. Az Alberta Heritage Foundation for Medical Research [2, 4] két áttekintésében 2002-ben és 2003-ban a következő lényeges megállapításokat tette:

- Az SRS más kezelési típusokkal összehasonlított eredményességéről rendelkezésre álló információk minősége korlátozott.
- Nincs még olyan bizonyíték, mely alátámasztaná, hogy az SRS bármely formája előnyösebb lenne, mint egy másik.
- Egyre gyakrabban használnak frakcionált SRT-t az SRS alternatívája vagy kiegészítőjeként. Kisebb adatsorokból vannak olyan jelek, miszerint a frakcionált SRT rendelkezhet előnyökkel az SRS-el szemben bizonyos szituációkban, a szövődmények gyakorisága tekintetében.
- A robot technológiát felhasználó SRS (a CK) ma már hozzáférhető; ez a technológia a test bármely részének kezelését lehetővé teszi. Az előzetes klinikai eredmények e módszerrel ígéreteseknek tekinthetők.
- Az SRS technológiák gazdasági kiértékeléséhez szükséges túllépni a költségelemzésen és megfelelően figyelembe venni a helyi körülményeket.
- Lényeges a minőségbiztosítás alkalmazása és annak biztosítása, hogy az SRS egységet speciális centrumban helyezték el.
- Az SRS alkalmazható olyan akusztikus neurinómás betegeknél, akik számára a műtét elfogadhatatlan kockázatot jelent, vagy akik nem járulnak ahhoz hozzá, valamint arteriovenózus malformációk (AVM) esetében, mint kiegészítő megközelítési mód, ha a léziót nem lehet biztonságosan megoperálni, vagy ha a műtét egyéb okok miatt nem végezhető, továbbá bizonyos agyi metasztatizisok, és primér agydaganatok gondosan megválogatott eseteiben.
- Több bizonyítékra van szükség az olyan alkalmazásokkal kapcsolatosan, mint a trigeminus neuralgia, a Parkinson-kór és az epilepszia (funkcionális rendellenességek).

Az SRS költséghatékonyságáról eddig még nem végeztek randomizált, kontrollált vizsgálatot. Egy közleményben [5] az orvosi szakirodalomban 1974 és 1994 között megjelent közleményekben szereplő értékek és adatok alapján hasonlították össze a mikrosebészeti eljárásokat, a teljes agy sugárterápiát, (WBRT) és az SRS (GK) plusz WBRT kezelést szo-

liter metasztatikus agydaganatokban. A vizsgálat azt mutatta, hogy a mikrosebészet + WBRT költsége 32 149 USD/megmentett életév (LYS) volt, míg az SRS plusz WBR esetében ez az érték 24 811 USD volt; az inkrementális költséghatékonysági arányszám pedig rendre 52 384, illetve 40 648 USD/LYS volt, ha ezeket az alternatívákat az önmagában alkalmazott WBR-el hasonlították össze. Egy másik hasonló vizsgálatban (Mehta & al.) ugyancsak azt találták, hogy szoliter agyi metasztázisok kezelésére a sugársebészet plusz WBR költséghatékonyabb volt, és jobb költség/minőséggel korrigált életév (költség/QUALY) hányadost eredményezett, mint a mikrosebészet és WBR kombinációja. Ugyanakkor tekintetbe kell venni azt is, hogy ezek a QUALY eredmények a Karnowsky-féle teljesítményskála használatával végzett orvosi értékelésen alapultak, és az ilyen mérőszám használata gazdasági elemzéseknél szokatlannak minősül.

AZ EGÉSZSÉGÜGYI TECHNOLÓGIA-ELEMZÉS SZAKIRODALMÁBAN FELLEMLHETŐ ADATOK ÉS EREDMÉNYEK SZINTÉZISE

Az alábbi összefoglalás a felhasznált szakirodalom főbb megállapításain alapul. Bizonyos agyi megbetegedések és állapotok (arteriovenosus malformációk, meningeomák – schwannomák, primer agytumorok egyes fajtái, más szervekben elhelyezkedő primer tumorok agyi metasztázisai valamint trigeminus neuralgia) megfelelő szempontok szerint válogatott eseteiben a sztereotaxiás sugársebészeti eljárások bármelyik fajtája önmagában (alternatívaként) vagy egyéb, általában ugyancsak radioterápiás eljárás kiegészítőjeként hatásosan és relatíve biztonságosan alkalmazható.

Alapelvként leszögezhető, hogy a bevezető mondatban felsorolt megbetegedések többségének kezelésében továbbra is elsőbbsége van a sebészeti vagy mikrosebészeti technikáknak és/vagy a hagyományos radioterápiás eljárásoknak. Annak ellenére, hogy a sztereotaxiás sugársebészeti eljárások közül jó néhányat számos egyéb agyi kórkép kezelésében is kipróbáltak, mindeddig nincsenek jó minőségű bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy ezekben a megbetegedésekben (pld. epilepszia, Parkinson-kór) ez a relatíve új eljárás a komparátor (hagyományos; pld. sebészeti, gyógyszeres stb.) technológiákkal összevetve hatását (efficacy) és eredményességét (effectiveness) tekintve felülmúlja az utóbbiakat.

A felsorolt megbetegedések és állapotok műtéttel nem kezelhető igen ritka eseteiben (elsősorban akkor, amikor az elváltozás a vitális struktúrák közelsége, egyéb technikai okok, a beteg állapota vagy a műtéti beleegyezés hiánya miatt más módon nem látható el) a sztereotaxiás sugársebészeti eljárás nem alternatíva többé, hanem az ún. „watchfull waiting” (azaz palliatív) stratégia mellett az aktív, azaz érdemi, potenciálisan egészségnyereséget eredményező kezelés egyetlen lehetséges eszközévé válik. A nemzetközi epidemiológiai adatokon és a fenti, elsősorban hatásossági és nem eredményességi megfontolásokon alapuló, nagy és hi-

teles összefoglaló technológiaértékelő elemzésekben szereplő közlések szerint a sztereotaxiás beavatkozásokra szóbajövő betegek száma 40–60/millió lakos/év. Nincsenek azonban hiteles kimutatások arról, hogy az egyes fejlett országokban, ahol ez a technológia korlátozás nélkül rendelkezésre áll, évente pontosan hány ilyen beavatkozás történik. Hazánkban, ahol – tudomásunk szerint egyetlen sztereotaxiás célzóberendezés működik – az elmúlt évben az ezzel az eljárással kezelt betegek száma 46 volt. Ez a szám töredéke (egytizede) a potenciálisan ezzel az eljárással kezelhető betegszámnak.

A sztereotaxiás sugársebészeti eljárások eredményességéről (a tárgykörben megjelent publikációk nagy száma ellenére) relatíve kevés jó minőségű bizonyíték áll rendelkezésre. Ez azt jelenti, hogy továbbra is bizonytalannak tekinthetők a rendelkezésre álló ismeretek elsősorban az egyes, fenti megbetegedések gyógyítására alkalmas technológiák hosszú távú kimeneteléről, mégpedig az ún. „kemény” végpontokon (halálozás, illetve megnyert minőségi életek száma). A rendszerezett elemzések a daganatos esetekben e betegségek természetéből adódó néhány hónapos, vagy maximum 1-2 x 10 hónapos átlagos túlélési eredményeket hasonlítanak össze és az egyes technológiák közötti (túlélésben jelentkező) különbségeket néhány hónapban jelölik meg. Ráadásul az azonosan tervezett vizsgálatok eredményei is gyakorta ellentétes eredményeket adnak. A rövidtávú, ún. „puha” paraméterekkel végzett eredményességi vizsgálatok azonban egyértelműen kedvezőbb képet mutatnak a sugársebészeti eljárások vonatkozásában, és még kedvezőbb a kép a sugársebészeti eljárások javára, ha a betegek rövidtávú életminőségét (önálló életvitel megtartása, kórházi kezelési idő minimalizálása, koponyaműtét mellőzése) vesszük tekintetbe. Az eredményesség megítélésében mutatkozó bizonytalanságok miatt jó minőségű, bizonyító erejű költség-hatékonyság vizsgálatot a világ egyetlen országában sem készítettek. Adatok és számítások vannak viszont a sztereotaxiás eszközök beruházási és működtetési költségeiről, valamint a komparátor technológiával (sebészeti) való költség-összehasonlítás vonatkozásában. Eszerint általában elmondható, hogy ugyanazon kórkép kezelése esetén a sebészeti eljárás jelenti a legmagasabb biztosítói költséget, ezt követi csökkenő sorrendben az ún. cyber-kés, majd a gamma-kés, a dedikált lineáris gyorsító végül a módosított (többfunkciós) lineáris gyorsító. Megjegyzendő, hogy a működtetési költségek az éves igénybevételre (betegszám) igen érzékenyek, és bizonyos (magasabb) beavatkozásszám esetén a gamma-kés működési költségei a dedikált lineáris gyorsító szintjére, vagy az alá csökkenhetnek.

Néhány költségelemzés a társadalmi (beteg-) terheket is vizsgálja. Ilyen aspektusból a sztereotaxiás sugársebészet rendkívül kedvező képet mutat (a betegek és hozzátartozóik költsége a vizsgálatokban szereplő országokban a sebészeti beavatkozás során jelentkező betegterhek mindössze egyhatodát éri el). Fel kell hívni a figyelmet azonban arra, hogy az egyes országokban végzett ilyen elemzések eredményei természetesen még egymással sem hasonlíthatók

össze, a hazai viszonyokra pedig végképp nem adaptálhatók.

A sztereotaxiás sugársebészeti (SRS) eljárások, azon belül a gamma-kés (GK) gyógyászati alkalmazásának eredményességéről (effectiveness) a bizonyítékokon alapuló orvoslás szempontrendszerét figyelembe véve jelenleg az alábbi megállapítások tehetők:

- A sebészileg hozzáférhetetlen arteriovenosus malformáció (AVM) és az akusztikus neurinoma SRS kezelése (függetlenül az alkalmazott SRS kezelés típusától – lineáris gyorsító /LINAC/ vagy GK-) eredményes, de általában és alapesetben (sebészeti ellátható esetek) e két betegség kezelésében a legjobb eredményt a mikrosebészet adja.
- Az akusztikus neurinoma SRS kezelésekor a frakcionált LINAC kevesebb szövődést okoz, mint a GK.
- Agyi metasztázisok első vonalbeli kezelésekor az SRS semmi előnnyel nem bír a teljes agyi sugárterápiával (WBRT) szemben, továbbá nincs bizonyíték arra, hogy a sebészeti excízió előnnyel bír az önmagában alkalmazott WBRT-vel szemben.
- Rekurrens primer agytumorkok esetében, első vonalbeli WBRT-t követően alkalmazott SRS bizonyíthatóan előnyös.
- Rekurrens agyi metasztázisok esetében a GK jobb eredményt ad a lokális tumorkontrollban, mint a LINAC, ugyanakkor a GK kezeléssel elérhető 13%-os javulás mellett 22% a súlyos neurotoxicitás aránya, melynek 42%-a irreverzibilis, és 3% a neurotoxicitás okozta halálozás.
- Trigemínus neuralgia esetében a gamma kés 90%-ban vezet a fájdalom csökkenéséhez, függetlenül az előző kezelésektől és ez a jó eredmény valószínűleg az eszköz célzási precizitásának köszönhető.

A fentiek figyelembe vételével az egészségügyi technológiaelemzés (HTA) nemzetközi szakirodalmában az utóbbi néhány évben (2000 óta) egyre erőteljesebben megjelenő és elfogadott alábbi véleménnyel lehet egyetérteni:

Bizonyos agyi megbetegedések különleges, sebészeti nem, vagy rossz prognózissal kezelhető eseteiben az SRS eljárások valamelyikének alkalmazása eredményes. Az egyes agyi daganatokhoz kapcsolódó indikációkban és AVM esetében – azaz a leglényegesebb egészségnyereséget jelentő javallatokban – a LINAC a GK-val azonos eredményességet biztosít. Azokban az országokban, ahol van megfelelő (dedikált, vagy megfelelően módosított) LINAC berendezés, ezért az egészségügyi technológiákat értékelő, mértékadó független vagy kormányzati szervezetek – az előbbi tény és a költségtényező egyidejű figyelembe vételével – a LINAC technológiát tekintik a lehető legalkalmasabbnak az SRS kezelésre szoruló betegek ellátására. Bár bizonyos, rendkívül ritka esetekre elismerték a GK néhány technikai előnyét (valamivel nagyobb célzási pontosság, egy dózisban /ülésben/ való kezelés lehetősége), azonban a GK-t nem helyettesítő, hanem kiegészítő lehetőségként javasolják alkalmazni egyes, az SRS-re alkalmas betegek

körén belül is, csak kivételes esetekben, hangsúlyozva a GK-val kapcsolatos további kutatások fontosságát is. Összefoglalva: ezek – az utóbbi években megjelent – egészségügyi technológia értékelések nem javasolják GK berendezés telepítését, illetve közpénzekből történő finanszírozását. (Franciaország, Kanada Ontario Tartomány, Ausztrália). Ezeknek az országoknak az egészségügyi döntéshozói e vélemény elfogadásában az alábbi vizsgálati, illetve kutatási eredmények is erősítették:

- bár megfelelően kivitelezett vizsgálatok hiányában az SRS mikrosebészettel szembeni költséghatékonysága nem bizonyítható, az SRS mind a biztosítói szempontból, mind a társadalmi szempontból végzett költség-elemzés alapján kevesebb ráfordítást igényel, mint a mikrosebészet,
- egyes vizsgálatok szerint az SRS jelentős, elsősorban rövid távú életminőségjavulást eredményezett a megfelelően kiválasztott betegeknél,
- az elvégzett költségszámítások alapján a módosított vagy dedikált LINAC-al végzett beavatkozásokat lényegesen (egyes esetekben többszörösen, 1,7 – 2,9-szer) olcsóbbnak találták a GK-hoz viszonyítva.

Emellett meg kell jegyezni a következőket:

- Egyes országokban illetve területeken annak ellenére működik (és biztosítói források felhasználásával finanszírozott) a GK kezelés, hogy az adott területen véleményformáló HTA szervezet állásfoglalása ezzel a gyakorlattal ellentétes, vagy legalábbis a GK eredményességét illetve költséghatékonyságát illetően súlyosan kritikus (Franciaország, Svédország).
- További országokban illetve területeken az adott területen működő HTA szervezet javaslatot fogalmazott meg a már működő dedikált LINAC mellé GK berendezés telepítésére, annak ellenére, hogy elemzésében maga is hangsúlyozza kétségeit, melyek elsősorban az összehasonlító eredményességet (comparative effectiveness) illető jó minőségű bizonyítékok szegényes voltából, illetve költség-hatékonysági bizonyítékok teljes hiányából erednek.
- Valószínű, hogy a fenti ellentmondások oka abban keresendő, hogy a GK kezelés
 - napjainkban is folyamatosan fejlődő, de relatíve biztonságos eljárás,
 - technikailag rendkívül „elegáns” pontossága (megfelelően képzett személyzet esetén) imponáló,
 - az egészségügyi technológia-elemzések és a rendszerezett áttekintések egy része egymásnak ellentmondó (pld. a NICE két egymást követő évben kiadott ellentétes értelmű ajánlása), mely elbizonytalanítja a döntéshozókat,
 - a betegek számára lényegesen elfogadhatóbb, és kevesebb társadalmi terhet jelent, mint az egyéb eljárások,
 - a technológia előállítója évtizedek óta gyakorlatilag monopol helyzetben van, melyet azonban kiváló szervvel párosít.

MEGFONTOLÁSOK A SZTEREOTAXIÁS SUGÁRSEBÉSZET HAZAI ALKALMAZÁSÁRÓL

A gamma-kés gyógyászati alkalmazásának közpénzekből történő finanszírozására vonatkozó hazai döntés meghozatala szempontjából a következő (további) tényezők ajánlhatók megfontolásra:

- Amint ezt korábban említettük, az SRS kezelésre alkalmas betegek éves száma Magyarországon (a nemzetközileg általánosan elfogadott és évek óta konstans epidemiológiai számítások illetve becslések figyelembe vételével, mely 40-60 eset/millió lakos/év) 400-600 fő lenne. A hazai betegszámra vonatkozó becslések részlete a következő táblázatban található

Jelölés	Incidenciák	Magyarországra eső %	SRS-re alkalmas esetek %	SRS-re alkalmas esetek száma Magyarországon
Külső idegrendszer daganatai	11'182 000/év	1180		
Malignus	8'100 000/év	800	10%	73
Bénignus	6'100 000/év	600	30%	181
AVM	1'100 000/év	100	33%	33
Meningeálisok	11'180 000/év	1180	24%	287
Trigeminalis neuralgia	2'180 000/év	200	33%	67
Összesen				621

1. táblázat

Az SRS terápiára szoruló betegek számának becslése Magyarországon

Az előzőekben felsorolt bizonyítékokat figyelembe véve leszögezhető, hogy GK kezelésre lényegében e 400-600 betegnek csupán töredéke szorul, a többi érintett ellátása LINAC-al, vagy egyéb, jelenleg is rendelkezésre álló módszerrel (pld. WBRT) megoldható.

- Hazánkban jelenleg évente 40-50 beteg részesül SRS kezelésben (lásd 2. táblázat).

További vizsgálatot igényel annak tisztázása, hogy mi okozza a fejlett országok statisztikáikhoz képest vélelmezhetően (de nem bizonyíthatóan) alacsony beavatkozásszámot. Az okok a következők lehetnek:

- a rendelkezésre álló (módosított) LINAC kapacitás szűk volta,
- az SRS kezelésbe potenciálisan bevonható betegek relatíve alacsony száma, (megfelelő időben történő diagnózis hiányossága),
- az SRS kezelésre vonatkozó szakmai konszenzus hiánya,
- az SRS eljárásba bevonás szakmai protokollja esetleges hiányossága, a nem megfelelő szervezés (az SRS kezelésre is alkalmas LINAC nem megfelelő helyen történő elhelyezkedése, a szükséges multidiszciplináris team nem megfelelő együttműködése),
- vagy a fenti okok közül több együttes fennállásának a következménye.
- A nemzetközileg elismert HTA szervezetek értékelése szerint bármilyen SRS berendezés gazdaságos működtetéséhez évi legalább 100-200 beavatkozás elvégzése

	Esetszám			Kezelt betegek száma		
	Rosszindulatú agydaganatok	Más daganatok	Összesen	Rosszindulatú agydaganatok	Más daganatok	Összesen
Radionécia Összesen	1 032	37 188	38 220	511	17 887	18 398
LINAC kezelés	580	22 583	23 163	278	10 678	10 956
⁶⁰ Co-kezelés	360	11 787	12 147	233	6 209	6 423
Sztereotaxiás sugárkezelés	96	199	295	46	145	191
Egyéb kezelés	36	2 687	2 723	16	2 490	2 506

2. táblázat

Sugárterápia és sztereotaxiás sugársebészet igénybevételi adatai Magyarországon 2004-ben

szükséges. A fenti (2. pont alatt jelzett) kérdések tisztázása után lehet tehát eldönteni, hogy (figyelembe véve az eredményességre vonatkozó 1-6. pont alatt felsorolt megállapításokat is)

- szükség van-e új SRS berendezés (kapacitás) telepítésére?
- a telepítendő berendezés kizárólag agyi sztereotaxiás beavatkozások céljaira szolgáljon-e (dedikált LINAC, GK, esetleg más eszköz)?
- igény esetén nem célszerűbb-e olyan kapacitásbővítés, mely biztosítja az SRS beavatkozások elvégzése mellett egyéb onkológiai sugárkezelések folytatásának lehetőségét is az adott készülékkel, különös tekintettel az üzemeltetés méretgazdaságossági szempontjaira?
- ez utóbbi esetben nem érdemel-e megfontolást az megoldás, mely figyelembe veszi, hogy az SRS szempontjából hazánkban szóba jövő 400-600 beteg csupán töredékénél szükséges GK beavatkozás, melyet a szomszédos országok bőségesen rendelkezésre álló kapacitásai (Ausztria, Csehország stb.) kielégíthetnek?
- Valamennyi mértékadó HTA értékelés egyetért abban, hogy az SRS technológia – függetlenül attól, hogy GK-ról, LINAC-ról vagy egyéb modalitásról (cyber-knife, ciklotron stb.) van szó – multidiszciplináris team (idegsebész, onkológus, technikusok stb.) együttműködését igényli. Ezért az SRS-t általában egyetemi centrumba telepítendő technológiának tartják, ahol az egyéb orvosi szakágak magas szintű közreműködése is feltételezhető, valamint (lehetőleg épületen belül) rendelkezésre állnak azok a diagnosztikai eszközök (CT, MRI, angiográfia), melyek a diagnózis, a terápia tervezése és a tényleges kezelés időben és térben egymásra épülő kivitelezéséhez szükségesek.

ÖSSZEFOGLALÁS ÉS AJÁNLÁS

Magyarországon évente elvileg 400-600 beteg esetében jön szóba sztereotaxiás sugársebészeti eljárás elvégzése, elsősorban agyi jó- és rosszindulatú kórképek kezelésére. A rendelkezésre álló adatok szerint jelenleg hazánkban csak a

betegek töredéke (egyizede) részesül ilyen ellátásban. Ennek oka pontosan nem ismert. A fenti kalkuláció (400-600 beteg/év) nemzetközi epidemiológiai közleményeken, valamint elvi megfontolásokon, és nem hiteles igénybevételi adatokon alapul, így a majdani lehetséges igénybevételt valószínűleg túlbecsüli. Vélelmezhető azonban, hogy hazánkban jelenleg az indokoltnál lényegesen kevesebb sztereotaxiás beavatkozás történik, tehát a kapacitás bővítése szükségesnek látszik.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás nemzetközi szakirodalmi adatai szerint a rászoruló betegek esetében az eredményesség szempontjából az egyes sugársebészeti módszerek és eszközök (gamma-kés, módosított ill. dedikált lineáris gyorsító, egyéb eljárások, úgymint ciklotron, cyber-kés) alkalmazása között lényeges különbség nincs. Ezért különböző – részben költség, részben kihasználási, részben eredményességi – megfontolások alapján rigorózus megközelítésben egyes fejlett országokban hosszú évek óta elutasítják a gamma-kés biztosítói befogadását, azaz közpénzből történő finanszírozását, elsősorban arra hivatkozva, hogy a rendelkezésre álló lineáris gyorsító-kapacitás elegendő a rászorulóknak ellátására.

Más országokban – bizonyos fenntartások hangoztatása mellett – javaslatot fogalmaztak meg a már meglévő módosított vagy dedikált lineáris gyorsító készülék(ek) mellé általában 5-15 millió lakosra egyetlen gamma-kés készülék telepítésére vonatkozóan. Szigorúan vett jó minőségű eredményességi bizonyítékok (melyek a bizonyítékok hierarchiájában legalább közepes szintűek), kevés kivételtől eltekintve nem támasztják alá azt a feltételezést, hogy a gamma-kés technológia felülmúlná a dedikált vagy az adaptált lineáris gyorsítót.

Hazánkban a sztereotaxiás sebészeti eljárásra szoruló betegek ellátására elvileg többféle megoldás lehetséges, amelyek vonatkozásában a döntést a jelenlegi (módosított) lineáris gyorsító kapacitás kihasználtságának és fejlesztetőségének vizsgálata után, illetve a szomszédos országokban rendelkezésre álló szabad sztereotaxiás sugársebészeti (elsősorban gamma-kés) kapacitások igénybevétele biztosítói és társadalmi terheinek felmérése után érdemes megvizsgálni.

A lehetséges megoldások:

- a jelenlegi (módosított) lineáris gyorsító kapacitás igények szerinti bővítése + abban a néhány 10 esetben, ahol a bizonyítékok szerint a gamma-kés kezeléstől kis mértékű inkrementális egészségnyereség prognosztizálható, a kezelés finanszírozása valamelyik szomszédos országban,
- a jelenleginél vélelmezhetően nagyobb igény kielégítése speciális (dedikált) lineáris gyorsító berendezés telepítésével + kivételes (1. pontban említett) esetekben pedig gamma-kés kezelés valamelyik szomszédos országban,
- gamma-kés telepítése és finanszírozása a jelenlegi speciális (sztereotaxiás sebészeti célokat szolgáló) lineáris gyorsító kapacitás változatlanul hagyásával.

Figyelembe kell venni, hogy az SRS kapacitás hazai bővítése még abban az esetben is finanszírozói (biztosítói) többletkiadással jár majd, ha az elvégzett beavatkozás ellenértékét a finanszírozó a komparátor technológiák (elsősorban sebészeti) jelenlegi „árához igazítja”. Ennek oka egyrészt, hogy – amennyiben a nemzetközileg elfogadott szakmai szabályok alapján végzik a beavatkozást – olyan betegek kerülnek aktív ellátásra, akik eddig palliatív kezelésben részesültek, másrészt mindenképpen várható a szolgáltató indukálta keresletnövekedés. Természetesen méltányossági megfontolásból az előbbi indok nem képezheti az SRS ellátás bővítésének akadályát, mert a jelenlegi adatokból ítélve vélelmezhető, hogy hazánkban jelenleg a rászorulóknak csak töredéke részesül SRS kezelésben.

Amennyiben a sztereotaxiás sugársebészeti kapacitás bővítése (akár a gamma-kés, akár a lineáris gyorsító formájában) magánberuházásból valósul meg, és a szolgáltató egy beteg kezelését a mikrosebészet finanszírozási összegéhez igazítja, akkor 0,5-1 millió forint/eset költség esetén évi négy száz új beteg ellátása 200-400 millió forint többletfinanszírozással járna. (600 beteg esetén a költségarányosan 300-600 millió forintba növekszik.) Tekintettel arra, hogy a nemzetközi szakirodalom 1998 óta 40-60/millió lakos/év közöttire becsüli a sztereotaxiás sugárkezelésre szakmailag indokoltan beutalható betegek számát, az összeg drámai növekedésétől a jövőben sem kell tartani.

A kivonatot Dr. Kósa József, lapunk Egészség-gazdaságtan rovat vezetője készítette.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Borcsek B., Nagy J., Odhiambo R., Vittay P.: Sztereotaxiás sugársebészet és gamma-kés: Egészségügyi technológiaértékelő áttekintés ajánlásokkal. ESKI Füzetek 3., 2005.
- [2] Hailey D.: Stereotactic radiosurgery: an update. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, editor. Edmonton, AB: 2002. Information Paper IP12.
- [3] Mehta M, Noyes W, Craig B, Lamond J, Auchter R, French M, et al.: A costeffectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):445-54.
- [4] Ohinmaa A. Cost: estimation of stereotactic radiosurgery: application to Alberta. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Health Technology Assessment; 2003
- [5] Rutigliano M, Lundford L, Kondziolka D, Strauss M, Khanna V, Green M.: The cost effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 1995;37(3):445-53.

A teljes tanulmány a http://www.eski.hu/new3/politika/zip_doc_2005/gamma_kes.pdf internetes oldalon olvasható.