



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

1 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

1. Объект экспертизы	Высокодозная брахитерапия при раке женских половых органов
2. Заявитель	РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» МЗ РК, № 01-14-135 от 30 января 2018 года
3. Заявленные показания	С51. Злокачественное новообразование вульвы С52. Злокачественное новообразование влагалища С53. Злокачественное новообразование шейки матки С54. Злокачественное новообразование тела матки С55. Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации
4. Компараторы, применяемые в РК	Медикаментозное лечение (химиотерапия); хирургическое лечение (тотальное/радикальное абдоминальное или влагалищное удаление опухоли с/без лимфаденэктомии); лучевая терапия (наружная дистанционная лучевая терапия)
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Высокодозная брахитерапия - один из важных компонентов сочетанного или самостоятельного лучевого лечения, которая широко применяется при злокачественных новообразованиях различных локализаций и позволяет провести контактное лучевое лечение путем введения специальных интрастатов непосредственно в ткань опухоли (внутрикожно, интрамаммарно) или путем расположения эндостатов в непосредственной близости с опухолевой тканью.</p> <p>Высокодозная брахитерапия позволяет добиться максимальной регрессии опухолевого процесса или полной/частичной резорбции опухолевого очага за относительно короткий период времени (3-4 недели), в отличие от дистанционных методик облучения, которые в радикальных дозах по длительности занимают в среднем 6-8 недель лечения. Однако высокодозная брахитерапия является вариантом локального лечения опухоли (т.е. при такой ее локализации, когда возможно подведение к очагу аппликаторов лучевого аппарата), а при наличии подтвержденных регионарных или отдаленных метастазов возможно сочетание высокодозной брахитерапии с различными методиками дистанционной лучевой терапии или химиотерапии. Непосредственный контакт радиоактивного препарата с патологическим очагом позволяет получить высокую поглощенную дозу в стенках полости при относительно малых дозах за ее пределами.</p> <p>Процедура высокодозной брахитерапии включает выполнение следующих этапов:</p> <p>1. Предлучевая топометрическая подготовка на виртуальном</p>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

2 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

	<p>симуляторе с КТ-исследованием в 3D-режиме зоны опухолевого поражения.</p> <p>2. Предлучевая рентген-топометрическая подготовка (а также рентген-контроль) на рентген-установке с С-дугой в 2D/3D режиме зоны опухолевого поражения с введенными в зону облучения пациента лучевых аппликаторов.</p> <p>3. Дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии (брахитерапии).</p> <p>4. Реализация плана лечения в виде проведения сеанса высокодозной брахитерапии.</p> <p>По данным, представленным заявителем, стоимость проведения 1 сеанса высокодозной брахитерапии для одного пациента составляет 91 809,77 тенге услуги без учета стоимости проведенных койко-дней.</p>
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	<p>Процедура выполняется лучевыми терапевтами, имеющими специализацию по лучевой терапии; медицинскими физиками, имеющими специализацию по медицинской физике; лучевыми лаборантами (средний мед. персонал по обслуживанию лучевых аппаратов).</p> <p>Необходимые условия и оборудование для проведения высокодозной брахитерапии:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Виртуальный КТ-симулятор;</li><li>- Рентген аппарат с С-дугой;</li><li>- Аппарат для контактной лучевой терапии в комплекте с дозиметрической системой и радиоактивным источником излучения;</li><li>- Ионизационная камера для калибровки источников брахитерапии HDR;</li><li>- Комплект дозиметрического оборудования.</li></ul>
7. Результаты ОМТ	<p>Проведение высокодозной брахитерапии (в отдельности или в комбинации с наружной дистанционной лучевой терапией) является клинически эффективным и относительно безопасным методом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями женских половых органов, включающих рак шейки матки, эндометрия, влагалища и вульвы.</p> <p>Проведение брахитерапии может явиться экономически эффективной стратегией лечения по сравнению с наблюдением после оперативного вмешательства у пациентов со злокачественными новообразованиями женских половых органов.</p> <p>Брахитерапия на основе МРТ визуализации является менее дорогостоящей, чем брахитерапия под КТ-визуализацией; использование 3D визуализации, в свою очередь, обладает</p>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

3 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

преимуществами со стороны эффективности затрат по сравнению с 2D визуализацией.

**Преимущества:**

- Возможность максимально близкого подведения (с помощью аппликаторов брахиаппарата) радиоактивного источника или интерстициальное расположение аппликаторов в ткани опухоли для достижения лучшего эффекта лучевого лечения при минимальном воздействии на окружающие критические органы и ткани;

- Применение радиоактивных источников излучения высокой мощности дозы уменьшает количество фракций, необходимых для достижения радикальной дозы лечения (3-4 недели лечения методом брахитерапии против 6-8 недель дистанционного облучения).

**Недостатки:**

Брахитерапия является ресурсоемкой и технически сложной технологией, в связи с чем данная технология не является общедоступной и может проводиться только в высокоспециализированных онкологических центрах.

**Список использованных аббревиатур и сокращений**

EBRT	External Beam Radiation Therapy (наружная дистанционная лучевая терапия)
HDR	High dose rate brachytherapy (Высокодозная брахитерапия)
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy ЛТМИ (лучевая терапия с модулированной интенсивностью)
IVBT	Adjuvant Intravaginal Brachytherapy (адьювантная интравагинальная брахитерапия)
LDR	Low dose rate brachytherapy (Низкодозная брахитерапия)
LMIC	Low and middle-income countries (страны с низким и средним уровнем дохода)
ДИ	Доверительный интервал
РЦРЗ	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

**1. Описание заболевания**

**1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.**

Рак шейки матки является большой и растущей проблемой в странах с низким и средним уровнем дохода (LMIC). Рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным раком, в среднем по всему миру регистрируется 530 000 случаев в год (по данным 2012 года) [1]. Из них почти 85% случаев в странах с низким и средним уровнем дохода. Непропорциональность распространенности заболевания со значительным перевесом в LMIC связано с ограниченностью скрининг-программ,



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

4 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

отсутствием вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) и ко-инфекцией вирусами, предрасполагающими к ВПЧ инфекции, такими как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Помимо тяжелого бремени болезни, имеет место непропорциональность числа смертей от рака шейки матки до 90% в странах LMIC [1].

Из-за отсутствия скрининга и осведомленности о симптомах рака, многие женщины обращаются за помощью в прогрессирующей стадии заболевания [2]. Своевременный доступ к необходимым методам лечения рака также ограничен во многих странах LMIC [3].

Лечение рака шейки матки зависит от стадии и включает хирургическую резекцию, химиотерапию, лучевую терапию, или комбинацию этих методов [4]. Рак шейки матки является излечимым даже при локально развитой болезни, и поэтому важность лечения, подходящего для каждого этапа, нельзя недооценивать. Для локально распространенных заболеваний, одновременная химиорадиотерапия, сопровождаемая брахитерапией, является стандартом медицинской помощи в США с 1990-х годов, когда несколько клинических испытаний показали более лучшие показатели выживаемости при добавлении химиотерапии [5, 6, 7, 8].

Рак эндометрия также является наиболее часто диагностируемым гинекологическим раком, например, в Соединенных Штатах регистрируется примерно 60 000 новых случаев заболевания в год [9]. Большинство женщин диагностируются с ранней стадией заболевания, которым проводится тотальное хирургическое лечение с последующей адъювантной лучевой терапией для отдельных пациентов. После тотальной хирургической резекции особенно важно, чтобы женщины, даже те, у кого была стадия I-II болезни, подвергались пристальному наблюдению, особенно женщины с ранней стадией заболевания, которым не была применена лучевая терапия, так как риск рецидива в данных случаях может составить примерно 10-15% по сравнению с 5% для тех, кто получил адъювантную радиотерапию [10, 11]. Рекомендации в соответствии с руководящими принципами Национальной комплексной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) показывают, что женщины проходят физический осмотр каждые 3-6 месяцев в течение 2-3 лет, а затем каждые 6 месяцев или ежегодно [12].

Влагалище является одним из наиболее распространенных мест рецидива (особенно у женщин без предшествующей истории облучения после операции), причем большинство рецидивов происходит в верхней части влагалища [13]. Во время рецидива 50-70% пациентов являются симптоматическими, причем наиболее распространенным симптомом является вагинальное кровотечение. Пациенты с более развитыми рецидивами могут также сообщать о гематурии, гематоцезии, снижении аппетита, потере веса, боли (в области таза, живота, бедра или спины), кашле, одышке или отеке (в брюшной полости или ногах) [14, 15, 16].

## **1.2. Популяция (характеристика, количество).**

### **Распространённость/заболеваемость.**

Согласно статистическим данным в Республике Казахстан в 2017 году было выявлено 1 827 новых случаев рака шейки матки (из них с 1 по 3 стадии – 96,3%, 4 стадии



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

5 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

– 2,4%). В пересчете на женское население Республики Казахстан, первичная заболеваемость составила 2 случая на 100 000 женщин [17].

Данные по заболеваемости другими злокачественными новообразованиями женских половых органов в официальных статистических сборниках Республики Казахстан не представлены.

**1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.**

В Республике Казахстан бюджетные затраты на лечение онкологических заболеваний занимают 2-е место после противомикробных препаратов. Столь большие бюджетные затраты выдвигают перед системой общественного здравоохранения задачу увеличения рациональности затрат и инициируют рассмотрение различных вариантов оптимизации использования основных методов хирургического лечения и химиорадиотерапии.

Для локально распространенных заболеваний, проведение хирургической резекции в комбинации с химиорадиотерапией, сопровождаемой брахитерапией, является стандартом медицинской помощи, что сопровождается большой нагрузкой на бюджет системы здравоохранения.

**1.4. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане**

Брахитерапия включена в казахстанские клинические протоколы диагностики и лечения:

1) Рак шейки матки (рекомендован Экспертным советом РЦРЗ от «30» октября 2015 года, протокол №14.

«14.4.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: лучевая терапия, химиолучевая терапия.

**Виды лучевой терапии:**

- дистанционная лучевая терапия;
- брахитерапия
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT);
- подвижная дистанционная лучевая терапия.

**Показания к лучевой терапии:**

- опухоли в стадии IIa1-IVa;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах и метастазами в общие
- подвздошные и парааортальные лимфоузлы
- GOG более 120 (Табл. 8;)
- отказа пациента от операции;
- рецидив опухоли.»

2) Злокачественные неоплазии тела матки (рекомендован Экспертным советом РЦРЗ от «30» октября 2015 года, протокол №14.

**«Неоперабельные по медицинским показаниям пациенты**

Патологическое ожирение и тяжелые сердечно-легочные заболевания являются основными причинами отказа в хирургическом лечении. Внутриматочная брахитерапия обеспечивает хорошие результаты лечения, превышающие 70% и может сочетаться с



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

6 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

дистанционным облучением при наличии факторов высокого риска внематочных поражениях (метастазов в регионарных лимфатических узлах). У пациентов с высокодифференцированными опухолями и противопоказаниями к общей анестезии и неподходящих для брахитерапии может быть использована гормонотерапия высокими дозами прогестерона».

**«Практические рекомендации на основе доказательной медицины:**

Лучевая терапия, несомненно, показана в случаях с метастазами в регионарных лимфатических узлах и поздних стадиях заболевания. Вне клинических испытаний большинство используют лучевую терапию при наличии факторов высокого риска для лучшего локального контроля. Для пациентов подвергнутых хирургическому стадированию с отсутствием регионарных метастазов может быть рекомендована влагалищная брахитерапия при наличии высокого риска. Уровень доказательности В.»

3) Рак вульвы (рекомендован Экспертным советом РЦРЗ от «30» октября 2015 года, протокол №14.

**«Близкие края резекции**

Послеоперационная лучевая терапия используется при близком расположении опухоли к краям резекции (< 5.0 мм), если нет возможности для ре-резекции. Однако, несмотря на улучшение местного контроля при таком подходе, общая выживаемость практически не отличается, потому что при возникновении местного рецидива как правило есть возможности для его адекватного лечения.

В некоторых случаях при положительных краях резекции возможно использование брахитерапии, хотя использование этой техники требует опыта и подготовки в связи с высоким риском развития некрозов. В качестве альтернативы для облучения ложа опухоли можно использовать электронный пучок.

**2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.**

Медикаментозное лечение - неoadьювантная химиотерапия; адьювантная химиотерапия; самостоятельная химиотерапия для уменьшения метастатических раковых опухолей; конкурентная - используется параллельно с облучением для достижения радиосенсибилизирующего эффекта; таргетная терапия.

Хирургическое лечение – тотальное/радикальное абдоминальное или влагалищное удаление опухоли с/без лимфаденоэктомии.

Лучевая терапия (наружная дистанционная лучевая терапия).

**2.2. Стоимость/Затраты.**

Возмещение затрат на лечение пациентов со злокачественными новообразованиями женских половых органов проводится в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи согласно приказу Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 16 сентября 2015 года № 725:

1) Медикаментозное лечение: согласно кодам диагнозов МКБ-10 «Злокачественные новообразования матки и ее придатков» (C51, C52, C53, C54, C55) составляет 174 077,45 тенге за 1 пролеченный случай (взрослый весовой коэффициент (ВКВ) 1,7427 \* базовая ставка (БС) 99 889,51 тенге) с дополнительным возмещением затрат на проведение химио или таргетной терапии.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

7 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

2) Хирургическое лечение: код КЗГ № 576 «Экстрипации и ампутации матки» - 139 006,24 тенге за 1 пролеченный случай (ВКВ 1,3916 \* БС 99 889,51 тенге); код КЗГ № 577 «Лапароскопические гинекологические операции на матке и придатках» - 121 175,96 тенге за 1 пролеченный случай (ВКВ 1,2131 \* БС 99 889,51 тенге); код КЗГ № 5019 «Лапароскопические операции в гинекологии» - 328 216,95 тенге за 1 пролеченный случай (ВКВ 3,2858 \* БС 99 889,51 тенге).

3) Лучевая терапия: D92.245.026 «Лучевая терапия с модулированной интенсивностью при раке женских гениталий» - 16 149,17 тенге за 1 услугу.

### **2.3. Недостатки.**

Существующая система возмещения затрат в рамках ГОБМП не предусматривает государственное возмещение затрат на проведение сеансов высокодозной брахитерапии при злокачественных новообразованиях женских половых органов.

## **3. Вмешательство**

### **3.1. Необходимость внедрения.**

Внедрение технологии позволит обеспечить комплексный подход в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями женских половых органов, включающий хирургическое лечение, химио и радиотерапию, что, в конечном итоге, позволит улучшить выживаемость и качество жизни пациентов, снизить частоту рецидивов, осложнений и неблагоприятных событий, связанных с проводимым лечением.

Использование брахитерапии даст возможность максимально близкого подведения (с помощью аппликаторов брахиаппарата) радиоактивного источника или интерстициальное расположение аппликаторов в ткани опухоли для достижения лучшего эффекта лучевого лечения при минимальном воздействии на окружающие критические органы и ткани. Применение радиоактивных источников излучения высокой мощности дозы уменьшает количество фракций, необходимых для достижения радикальной дозы лечения (3-4 недели лечения методом брахитерапии против 6-8 недель дистанционного облучения). Использование предлучевой КТ-топометрии и рентген-установки с С-дугой позволяет повысить точность лечения и снизить риск осложнений со стороны критических органов и окружающих здоровых тканей, в то время как сама опухоль подвергается более высоким дозам. Это способствует улучшению результатов облучения и повышению эффективности радиотерапии.

### **3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.**

Высокодозная брахитерапия - один из важных компонентов сочетанного или самостоятельного лучевого лечения, которая широко применяется при злокачественных опухолях различных локализаций и позволяет провести контактное лучевое лечение путем введения специальных интрастатов непосредственно в ткань опухоли (внутрикожно, интрамаммарно) или путем расположения эндостатов в непосредственной близости с опухолевой тканью.

Данный метод лечения является высокоэффективным, малоинвазивным, практически безболезненным, экономически не затратным. Эффективность метода сравнима с радикальными вариантами оперативного лечения, но в отличие от последнего, позволяет сохранить орган, без тяжелых последствий и сопутствующих осложнений,



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

8 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

которые возможны при обширных радикальных оперативных вмешательствах, часто приводящих к дальнейшей инвалидизации онкологических пациентов, что отражается и на качестве жизни больных.

Высокодозная брахитерапия позволяет добиться максимальной регрессии опухолевого процесса или полной/частичной резорбции опухолевого очага за относительно короткий период времени (3-4 недели), в отличие от дистанционных методик облучения, которые в радикальных дозах по длительности занимают в среднем 6-8 недель лечения. Однако высокодозная брахитерапия является вариантом локального лечения опухоли (т.е. при такой ее локализации, когда возможно подведение к очагу аппликаторов лучевого аппарата), а при наличии подтвержденных регионарных или отдаленных метастазов возможно сочетание высокодозной брахитерапии с различными методиками дистанционной лучевой терапии или химиотерапии. Непосредственный контакт радиоактивного препарата с патологическим очагом позволяет получить высокую поглощенную дозу в стенках полости при относительно малых дозах за ее пределами.

На данный момент высокодозная брахитерапия является оптимальным решением для лечения пациентов со злокачественным поражением тела и шейки матки, влагалища. Для высокодозной брахитерапии используют радиоактивные препараты как гамма-излучающие (искусственные радиоактивные изотопы кобальта ( $^{60}\text{Co}$ ), золота ( $^{198}\text{Au}$ ), тантала ( $^{182}\text{Ta}$ ), цезия ( $^{131}\text{Cs}$ ), иридия ( $^{192}\text{Ir}$ ) и др.), так и бета-излучающие препараты (иттрий ( $^{90}\text{Y}$ ), фосфор ( $^{32}\text{P}$ ), стронций ( $^{90}\text{Sr}$ )). Высокодозная брахитерапия в КазНИИОиР проводится на брахитерапевтическом аппарате «GammaMed Plus» с радиоактивным источником иридий 192 ( $^{192}\text{Ir}$ ).

Процедура высокодозной брахитерапии включает выполнение следующих этапов:

1. Предлучевая топометрическая подготовка на виртуальном симуляторе с КТ-исследованием в 3D-режиме зоны опухолевого поражения.

2. Предлучевая рентген-топометрическая подготовка (а также рентген-контроль) на рентген-установке с С-дугой в 2D/3D режиме зоны опухолевого поражения с введенными в зону облучения пациента лучевых аппликаторов.

3. Дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии (брахитерапии)

4. Реализация плана лечения в виде проведения сеанса высокодозной брахитерапии

### **3.3. История создания, различные модели/версии/модификации.**

Сама методика брахитерапии была впервые разработана еще в начале XX века американскими учеными Д. Пасто и П. Дегрз, которые смогли обеспечить доставку необходимой дозы радиоактивного вещества к предстательной железе, не прибегая к тотальному облучению организма пациента (капсула  $^{226}\text{Ra}$  была доставлена в пораженную зону через уретру). Позже другими исследователями были предложены разные варианты введения в опухоль радиоактивных микро источников с помощью специальных, полых внутри игл (троакаров). Дальнейшее развитие технологий в медицине способствовало развитию методики имплантации радиоактивных источников под трансректальным ультразвуковым сканированием, что позволило повысить точность расположения источников в теле онкологического пациента (Х. Холм, Дж. Гаммелгард, США).





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

9 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

**3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.**

Процедура выполняется при различных видах рака, лучевыми терапевтами, имеющими специализацию по лучевой терапии; медицинскими физиками, имеющими специализацию по медицинской физике; лучевыми лаборантами (средний мед. персонал по обслуживанию лучевых аппаратов).

Заявитель обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения высокодозной брахитерапии:

- Виртуальный КТ-симулятор «Somatom Definition» («Siemens»), представляет собой 64-срезовый спиральный компьютерный томограф с широкой апертурой гантри:

- Рентгеновский аппарат с С-дугой BV Endura:

- Аппарат для контактной лучевой терапии «GammaMed Plus» в комплекте (включая дозиметрическую систему BrachyVision), с радиоактивным источником излучения  $^{192}\text{Ir}$ ;

- Ионизационная камера для калибровки источников брахитерапии HDR;

- Комплект дозиметрического оборудования;

- Штат специалистов.

**3.4 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.**

Внедрение новой технологии обладает следующими клиническими преимуществами:

- Возможность направить максимально возможную дозу на саму опухоль, с учетом толерантности окружающих здоровых тканей;

- Возможность максимально близкого подведения (с помощью аппликаторов брахиаппарата) радиоактивного источника или интерстициальное расположение аппликаторов в ткани опухоли для достижения лучшего эффекта лучевого лечения при минимальном воздействии на окружающие критические органы и ткани;

- Применение радиоактивных источников излучения высокой мощности дозы уменьшает количество фракций, необходимых для достижения радикальной дозы лечения (3-4 недели лечения методом брахитерапии против 6-8 недель дистанционного облучения);

- Использование предлучевой КТ-топометрии и рентген-установки с С-дугой позволяет повысить точность лечения и снизить риск осложнений со стороны критических органов и окружающих здоровых тканей, в то время как сама опухоль подвергается более высоким дозам. Это способствует улучшению результатов облучения и повышению эффективности радиотерапии.

Рецензии и заключения ЛЭК Заявителем не были представлены.

**3.5 Опыт использования в мире (какие производители).**

Современные брахитерапевтические комплексы оснащены всеми технологическими возможностями, позволяющими не только точно и локально подвести необходимую дозу облучения к опухоли, но и максимально защитить работающий на нем медицинский персонал. Современные аппараты имеют автоматическую загрузку и подачу радиоактивного источника, тем самым исключая непосредственный контакт обслуживающего персонала с источником. По окончании



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

10 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

заданного срока облучения, реле времени автоматически выключает установку и прекращает облучение, одновременно возвращая источник в специальное хранилище аппарата. Программное управление брахиаппарата имеет специальную систему, при котором весь режим облучения задается и контролируется индивидуально для каждого пациента. Планирующая система аппаратов позволяет реализовать сеанс брахитерапии как в 2D, так и в 3D-режиме, что широко применяется во многих ведущих клиниках Европы и США.

### **3.6 Опыт использования в Казахстане.**

В Казахстане имеется опыт использования высокодозной терапии при лечении рака предстательной железы. Утверждено два клинических протокола:

- Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства «Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного рака предстательной железы» (рекомендован Экспертной комиссией по вопросам здравоохранения МЗ РК от «05» мая 2014 года, протокол №6;

- Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства «Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы» (рекомендован Экспертной комиссией по вопросам здравоохранения МЗ РК от «05» мая 2014 года, протокол №6;

Технологии 92.202 «Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного рака предстательной железы», 92.201 «Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы» включены в перечень услуг/манипуляций, подлежащих оплате по стоимости КЗГ основного диагноза с дополнительным возмещением затрат в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 16 сентября 2015 года № 725).

### **3.7 Затраты/Стоимость.**

По данным, представленным заявителем, стоимость проведения 1 сеанса высокодозной брахитерапии для одного пациента составляет 91 809,77 тенге услуги без учета стоимости проведенных койко-дней.

## **4 Поиск доказательств**

### **4.1 Поиск (Ключевые слова).**

Для возможности оценки клинической эффективности и безопасности высокодозной брахитерапии при злокачественных новообразованиях женских половых органов был проведен поиск литературы в базе данных MEDLINE по следующим ключевым словам: «брахитерапия рака шейки матки», «брахитерапия рака эндометрия», «брахитерапия рака влагалища», «брахитерапия рака вульвы»; «(((cervical cancer brachytherapy) OR endometrial cancer brachytherapy) OR vaginal cancer brachytherapy) OR vulva cancer brachytherapy».

Были использованы следующие фильтры: 1) тип статей: мета-анализ, систематический обзор, руководство; 2) дата публикации: не позднее 5-ти лет (с 2014 года).

**Дальнейший отбор исследований для анализа был проведен согласно методологии PICO:**



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

11 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

1. Population/Patient (население/ пациент): пациенты со злокачественными новообразованиями женских половых органов (вульвы, влагалища, шейки матки, тела матки);

2. Intervention/Exposure (вмешательство/ воздействие): низко- или высокодозная брахитерапия;

3. Comparison (альтернативная технология сравнения): медикаментозное лечение (химиотерапия); хирургическое лечение (тотальное/радикальное абдоминальное или влагалищное удаление опухоли с/без лимфаденоэктомии); лучевая терапия (наружная дистанционная лучевая терапия).

4. Outcomes (результат: конечные и промежуточные результаты оценки): клиническая эффективность (исчезновение очагов поражения, отсутствие рецидивов, наличие осложнений); 5-ти летняя выживаемость; качество жизни.

Согласно поисковому запросу по ключевым словам в базе данных MEDLINE было представлено 4 552 публикации. После использования фильтров было определено 50 публикаций для ознакомления с абстрактами исследований. При дополнительном поиске в базах данных EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, NICE, Tripdatabase, CRD (Univ. of York) было найдено 1 руководство. В анализ было включено 20 исследований, соответствующих критериям PICO.



**4.2 Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.).**

**Брахитерапия при раке шейки матки**

Руководство Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Clinical Excellence, NICE) «Высокодозная брахитерапия для карциномы шейки матки» было опубликовано в марте 2006 года [18].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

12 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

Существующие данные о безопасности и эффективности высокодозной брахитерапии для карциномы шейки матки являются адекватными для поддержки использования этой процедуры.

**Эффективность.**

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), которые сравнивали пациентов, получавших высокодозную брахитерапию (HDR), и пациентов, получивших низкодозную брахитерапию (LDR), общая выживаемость (на всех стадиях заболевания) с HDR составила 68% и 54% - через 3 и 5 лет соответственно, по сравнению с 71% и 55% после LDR. Эти различия были незначительными [19, 20].

В другом РКИ общая 5-летняя выживаемость (на всех стадиях) у 31 пациента, которым была проведена HDR, составила 61%, тогда как у 29 пациентов, получавших брахитерапию средней дозы (MDR), было 63%. В том же исследовании, у 67% пациентов, получавших HDR брахитерапию, была достигнута локальная безрецидивная выживаемость по сравнению с 78% у пациентов, получавших MDR [21].

Дистальные метастазы наблюдались у 6% (15/236), 19% (372/1992) и 22% (43/200 и 25/112) пациентов, получавших HDR, в РКИ и серии случаев. В тех случаях, когда сообщалось о результатах, местное рецидивирование наблюдалось у 6% (7/112), 21% (415/1992) и 22% (51/236) пациентов, получавших HDR, с последующим наблюдением от 3 до 10 лет [19, 20, 22, 23, 24].

Некоторые из специалистов-консультантов заявили, что брахитерапия HDR имеет эквивалентную эффективность с брахитерапией LDR.

**Безопасность.**

В большом исследовании серии случаев 1 992 пациентов имели в среднем 8-летний период наблюдения, общий уровень осложнений в кишечнике и мочевом пузыре составил 35%. Радиационная терапия В РКИ, сравнивающей брахитерапию HDR и MDR, уровень осложнений 2-й степени среди пациентов, получавших HDR, составлял 13% (4/31). В группе MDR осложнения 2 степени были у 3% (1/29) пациентов [19, 20].

Там, где сообщалось отдельно, ректальные осложнения наблюдались у 4% до 20% (22/112) пациентов, а осложнения мочевого пузыря затронули 4% (8/200) пациентов [19, 20, 21].

Серьезные осложнения, такие как обструкция кишечника, тяжелое ректальное кровотечение и стеноз, которые потребовали последующей операции, имели место у 2% и 6% (11/200) пациентов в двух исследованиях серии случаев [19, 20].

Специалисты-консультанты сообщили, что осложнения включают диарею, кровотечение, колит и цистит, а также свищи, требующие хирургического вмешательства. Они отметили возможность долгосрочных проблем, влияющих на кишечник, мочевой пузырь и прямую кишку.

Литературный обзор «Ведение пациентов с раком шейки матки I-III стадий» был опубликован de Souza Lawrence L. в июле 2017 года [25].

В выводах авторы отмечают, что рак шейки матки требует многодисциплинарного вмешательства для выбора соответствующей стратегии лечения стратегия. Радиотерапия используется при послеоперационном лечении пациентов с ранней стадией рака шейки матки со средним или высоким риском, а также с целью окончательного излечения у



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

13 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

пациентов с локальным развитым заболеванием. Радиотерапия должна состоять из комбинации наружной дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

Брахитерапия является важным компонентом для лучевой терапии при лечении рака шейки матки. Однако, брахитерапия является ресурсоемкой, технически сложной и не общедоступной технологией. Кроме того, брахитерапия является относительно инвазивной и в идеале должна выполняться у пациентов с относительно хорошими показателями. По этим причинам и с появлением новых технологий, использование брахитерапии, похоже, снижается. Han K. et. al отметили снижение использования брахитерапии рака шейки матки с 83% в 1988 году до 58% в 2009 году, со значительным снижением в 2003 году, что совпало с введением правительством США скидок на проведение IMRT (ЛТМИ, лучевая терапия с модулированной интенсивностью введением медицинской помощи) [26]. Однако у пациентов, получавших брахитерапию, отмечались более высокие показатели болезнь-обусловленной и общей выживаемости, что свидетельствует о том, что брахитерапия не может быть заменена доступными в настоящее время подходами наружной дистанционной лучевой терапии у пациентов, которые являются кандидатами на лечение брахитерапией. Альтернативные методы лечения рака шейки матки в настоящее время находятся на стадии исследования и включают стереотаксическую лучевую терапию тела (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) и протонную терапию.

Литературный обзор «Модели ухода за раком шейки матки у пожилых людей» был опубликован Venkatesulu BP. et. al в марте 2017 года [27].

Брахитерапия должна быть частью стандарта ухода за пожилыми раками шейки матки. Использование лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) или стереотаксического усиления вместо брахитерапии привело к снижению общей выживаемости с коэффициентом отношения риска 1,86 (95% ДИ, 1,35-2,55,  $P < 0,01$ ) [28]. Брахитерапия с использованием МРТ обеспечивает лучшее конформное распределение дозы и ограничение дозы для кишечника и мочевого пузыря [29, 30]. Интеграция функциональной визуализации при брахитерапии может дополнительно ограничить токсичность и повысить качество жизни у пожилых пациентов [31, 32, 33].

В остальных исследованиях также подтверждается клиническая эффективность и относительная безопасность брахитерапии (в том числе в комбинации с наружной дистанционной лучевой терапией) при лечении пациентов с раком шейки матки [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

#### **Брахитерапия при раке эндометрия**

Литературный обзор Американского общества брахитерапии (American Brachytherapy Society) «Рецидивирующая карцинома эндометрия» был опубликован Kamrava M. et. al в декабре 2017 года [41].

В литературе представлены лучшие результаты при использовании комбинированного подхода наружной дистанционной лучевой терапии (EBRT) и брахитерапии. В одном из крупнейших исследований по рецидивирующему раку эндометрия, Jhingran A. et. al, проведя однофакторный анализ, сообщили, что использование EBRT и брахитерапия по сравнению с проведением только одного варианта терапии явилось значительным предиктором общей выживаемости (ОВ) (5-



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№261 от 30 августа 2018 года**

**14 из 22**

**Отчет оценки медицинской технологии**

летняя ОВ: при EBRT - 28%, при брахитерапии - 36%, при комбинации EBRT и брахитерапии - 52%) [42]. Другие исследования показывают улучшение местного контроля при комбинированной терапии. Sears J.D. et. al, проведя многофакторный анализ, сообщили об улучшении местного контроля с дополнительным использованием брахитерапии, EBRT или без использования брахитерапии и EBRT (5-летний местный контроль с включением брахитерапии - 64%, EBRT - 44%, без включения - 28%) [43]. Наконец, в небольшом исследовании, проведенном Nag S. et. al и включившем 15 пациентов, пациенты, которым была проведена только брахитерапия, имели локальный контрольный показатель в 64% по сравнению со 100%, которым была проведена брахитерапия в комбинации с EBRT [44]. До тех пор, пока не будут определены подгруппы пациентов, где достаточно только брахитерапии, или где поле EBRT может быть ограничено только местом рецидива, рекомендуемым проводить лечение с помощью тазовой лучевой терапии с последующей брахитерапией в качестве терапии выбора.

Систематический обзор и анализ национальной базы данных онкологических пациентов «Ведение пожилых пациентов с ранней стадией с медицинской точки зрения неоперабельным раком эндометрия» был опубликован Dutta S.W. et. al в июне 2017 года [45].

Целью систематического обзора явилась оценка эффективности лучевой терапии среди пожилых пациентов, которые считаются с медицинской точки зрения неоперабельными.

В обзор было включено 13 исследований, соответствующих критериям включения. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с опухолями I стадии составила 30-95%. Сообщается о тазовом контроле у 888 пациентов для I стадии опухоли - 80-100% и 61-89% для II стадии. Поздние осложнения для всех пациентов, получавших лечение, варьировали от 0% до 21%.

Анализ национальной базы данных онкологических пациентов показал, что любая лучевая терапия была связана с улучшенной выживаемостью по сравнению с отсутствием локальной терапии. Комбинированная терапия (наружная дистанционная лучевая терапия, EBRT и брахитерапия) была связана с наиболее благоприятным выживанием с коэффициентом отношения риска (ОР) 0,442 ( $p < 0,001$  по сравнению с отсутствием лучевой терапии), хотя преимущества наблюдались также при монотерапии EBRT (ОР 0,694,  $p < 0,001$ ) и только при брахитерапии (ОР 0,499,  $p < 0,001$ ) по сравнению с отсутствием лучевой терапии.

Авторы отмечают, что проведение лучевой терапии улучшает показатели выживаемости, а комбинированная терапия показывает самые благоприятные результаты. Учитывая относительно благоприятный профиль токсичности, радикальную лучевую терапию следует рассматривать как предпочтительный подход для пациентов с неоперабельным с медицинской точки зрения раком эндометрия.

В остальных исследованиях также подтверждается клиническая эффективность и относительная безопасность брахитерапии (в том числе в комбинации с наружной дистанционной лучевой терапией) при лечении пациентов с раком эндометрия [46, 47, 48, 49, 50], раком влагалища [51, 52, 53] и раком вульвы [54].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

15 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

**4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)**

Для возможности оценки экономической эффективности брахитерапии при злокачественных новообразованиях женских половых органов был проведен поиск литературы в базе данных MEDLINE по следующим ключевым словам: «брахитерапия», «затраты», «исключая рак простаты»; «((brachytherapy) AND cost) NOT prostate».

Были использованы следующие фильтры: 1) дата публикации: не позднее 5-ти лет (с 2014 года).

**Дальнейший отбор исследований для анализа был проведен согласно методологии PICO:**

1. Population/Patient (население/ пациент): пациенты со злокачественными новообразованиями женских половых органов (вульвы, влагалища, шейки матки, тела матки);

2. Intervention/Exposure (вмешательство/ воздействие): низко- или высокодозная брахитерапия;

3. Comparison (альтернативная технология сравнения): медикаментозное лечение (химиотерапия); хирургическое лечение (тотальное/радикальное абдоминальное или влагалищное удаление опухоли с/без лимфаденоэктоми); лучевая терапия (наружная дистанционная лучевая терапия).

4. Outcomes (результат: конечные и промежуточные результаты оценки): клиническая эффективность (исчезновение очагов поражения, отсутствие рецидивов, наличие осложнений); 5-ти летняя выживаемость; качество жизни; экономическая эффективность (ICER, показатель эффективности затрат и т.п.).

Согласно поисковому запросу по ключевым словам в базе данных MEDLINE было представлено 386 публикаций. После использования фильтров было определено 111 публикаций для ознакомления с абстрактами исследований. При дополнительном поиске в базах данных EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, NICE, Tripdatabase, CRD (Univ. of York) не было найдено исследований, соответствующих целям поискового запроса. В анализ было включено 5 исследований, соответствующих критериям PICO.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

16 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

5 исследований включены  
в анализ

Целью исследования, опубликованного Stahl J.M. et. al в 2018 году «Экономическая эффективность адъювантной внутривагинальной брахитерапии при карциноме эндометрия с высоким уровнем риска», явилась оценка экономической эффективности адъювантной интравагинальной брахитерапии (IVBT) против наблюдения после тотальной гистерэктомии и двусторонней сальпингофоректомии (ТН/BSO) у пациентов с карциномой эндометрия высокого риска. [55]

Проведение IVBT было связано с чистым увеличением QALY на 0,094 (4,512 против 4,418), а также с увеличением средней стоимости (17 453 долл. США против 15 620 долл. США) по сравнению с наблюдением. ICER для IVBT составлял 19 500 долларов США за QALY. В однофакторном анализе чувствительности IVBT оставался рентабельным, когда его стоимость составляла менее 12 937 долларов США. Если вероятность вагинального рецидива в контрольной группе увеличивалась или уменьшалась на 25%, ICER составляла 1 335 долларов США за QALY и 87 925 долларов США за QALY соответственно. Вероятностный анализ чувствительности показал, что проведение IVBT было предпочтительным вариантом в 86% симуляций.

IVBT является экономически эффективной стратегией по сравнению с наблюдением после ТН/BSO у пациентов с карциномой эндометрия высокого риска с общепринятыми порогами готовности платить.

Исследование «Оценка затрат наружной дистанционной лучевой терапии и брахитерапии локального рака шейки матки с использованием ориентированной на время калькуляции на основе фактических затрат» было опубликовано Bauer-Nilsen K. et. al в 2018 году [56].

Общая стоимость лучевой терапии рака шейки матки составила 12 861,68 долларов США, а расходы на персонал составили 49,8%. Брахитерапия стоила 8 610,68 долларов США (66,9% от общего количества) и потребляла 423 минуты пребывания в онкологии (80,0% от общего числа). Наружная дистанционная лучевая терапия стоила 4 055,01 долларов США (31,5% от общего числа). Расходы на персонал были выше при брахитерапии, чем на наружную дистанционную лучевую терапию (4 798,73 долл. США против 1 404,72 долл. США).

Для расчета общей стоимости лучевой терапии при раке шейки матки использовалась ориентированная на время калькуляция на основе фактических затрат, что свидетельствует о том, что доставка действующих веществ при брахитерапии и использование кадровых ресурсов составляет большую часть затрат.

Мы выдвигаем гипотезу о том, что существенное расхождение между затратами на лечение и использование кадровых ресурсов по сравнению с возмещением расходов может стать потенциальным стимулом для тенденций к сокращению использования брахитерапии в практике, и мы предлагаем переоценку политики в отношении платежей, чтобы стимулировать качественный уход.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

17 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

Также ряд авторов указывают, что брахитерапии на основе МРТ визуализации является менее дорогостоящей, чем проведение брахитерапии под КТ-визуализацией [57, 58]; использование 3D визуализации, в свою очередь, обладает преимуществами со стороны эффективности затрат по сравнению с 2D визуализацией [59].

**4.5. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)**

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было.

**5. Заключение**

**5.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности.**

Проведение высокодозной брахитерапии (в отдельности или в комбинации с наружной дистанционной лучевой терапией) является клинически эффективным и относительно безопасным методом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями женских половых органов, включающих рак шейки матки, эндометрия, влагалища и вульвы.

**5.2. Выводы об экономической эффективности.**

Проведение брахитерапии может явиться экономически эффективной стратегией лечения по сравнению с наблюдением после оперативного вмешательства у пациентов со злокачественными новообразованиями женских половых органов.

Брахитерапия на основе МРТ визуализации является менее дорогостоящей, чем брахитерапия под КТ-визуализацией; использование 3D визуализации, в свою очередь, обладает преимуществами со стороны эффективности затрат по сравнению с 2D визуализацией.

**5.3. Преимущества и недостатки метода.**

**Преимущества:**

- Возможность направить максимально возможную дозу на саму опухоль, с учетом толерантности окружающих здоровых тканей;
- Возможность максимально близкого подведения (с помощью аппликаторов брахиаппарата) радиоактивного источника или интерстициальное расположение аппликаторов в ткани опухоли для достижения лучшего эффекта лучевого лечения при минимальном воздействии на окружающие критические органы и ткани;
- Применение радиоактивных источников излучения высокой мощности дозы уменьшает количество фракций, необходимых для достижения радикальной дозы лечения (3-4 недели лечения методом брахитерапии против 6-8 недель дистанционного облучения);
- Использование предлучевой КТ-топометрии и рентген-установки с С-дугой позволяет повысить точность лечения и снизить риск осложнений со стороны критических органов и окружающих здоровых тканей, в то время как сама опухоль подвергается более высоким дозам.

**Недостатки:**

Брахитерапия является ресурсоемкой и технически сложной технологией, в связи с чем данная технология не является общедоступной и может проводиться только в высокоспециализированных онкологических центрах.

**6. Список использованных источников**



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№261 от 30 августа 2018 года**

**18 из 22**

**Отчет оценки медицинской технологии**

1. Cervical cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
2. Sankaranarayanan R. Overview of cervical cancer in the developing world. Figo 26TH annual report on the results of treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstetrics 2006;95:S205eS210.
3. Brown CA, Suneja G, Tapela N, et al. Predictors of timely access of oncology services and advanced-stage Cancer in an HIV-Endemic setting. Oncologist 2016;21:731e738.
4. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical Cancer, version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:395e404. quiz 404.
5. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004;22:872e880.
6. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J Clin Oncol 2002;20:966e972.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144e1153.
8. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18:1606e1613.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7e30.
10. Nout R, Smit V, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2010;375:816e823.
11. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:744e751.
12. Fayna Ferkle N, Nicole McMillian P, Jillian Scavone M, et al. NCCN Guidelines Index Uterine Neoplasms TOC Discussion NCCN Guidelines Version 2.2016 Panel Members Uterine Neoplasms MD/Liaison Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center.
13. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial. Gynecol Oncol 2003;89:201e209.
14. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. Gynecol Oncol 2006;101:520e529.
15. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A clinical and histopathological study of 379 patients. Gynecol Oncol 1984;17:85e103
16. Jereczek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Recurrent endometrial cancer after surgery alone: Results of salvage radiotherapy. Int J Radiat Oncol 2000;48:405e413
17. Статистический сборник. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году. Министерство здравоохранения Республики Казахстан.
18. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. NICE Interventional procedures guidance. Published: 22 March 2006. [nice.org.uk/guidance/ipg160](http://nice.org.uk/guidance/ipg160)
19. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 59(5):1424-31, 2004.
20. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A clinical trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics Vol 28(2)(pp 335-341), 1994 1994;(2):335-341.
21. el Baradie MM, Inoue T, Inoue T, Fournier-Bidoz N. High dose rate and medium dose rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: Fiveyear clinical experience of Osaka University Hospital. Journal of Brachytherapy International Vol 13(3)(pp 261-269), 1997 1997;(3):261-269.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

19 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

22. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 94(1):117-24, 2002.
23. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, Srisomboon J, Wanwilairat S et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 46(5):1185-91, 2000.
24. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Teshima T, Inoue T. Long term follow-up results of high-dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Strahlentherapie und Onkologie* Vol 170(5)(pp 269-276), 1994;(5):269-276.
25. de Souza Lawrence L. Radiation Oncology Management of Stage I-III Cervix Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Jul;26(3):477-489. doi: 10.1016/j.soc.2017.01.002.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28576184>  
[https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207\(17\)30002-9/fulltext](https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207(17)30002-9/fulltext)
26. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):111-9.
27. Venkatesulu BP, Mallick S, Rath GK. Patterns of care of cervical cancer in the elderly: A qualitative literature review. *J Geriatr Oncol*. 2017 Mar;8(2):108-116. doi: 10.1016/j.jgo.2016.12.004.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28169196>  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879-4068\(16\)30169-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879-4068(16)30169-2)
28. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National cancer data base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Dec 1;90(5):1083-90.
29. Tanderup K, Viswanathan AN, Kirisits C, Frank SJ. Magnetic resonance image guided brachytherapy. *Semin Radiat Oncol* 2014 Jul;24(3):181-91.
30. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jun 1;68(2):491-8.
31. Lin LL, Mutic S, Malyapa RS, Low DA, Miller TR, Vicic M, et al. Sequential FDG-PET brachytherapy treatment planning in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Dec 1;63(5):1494-501.
32. Malyapa RS, Mutic S, Low DA, Zoberi I, Bosch WR, Laforest R, et al. Physiologic FDGPET three-dimensional brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Nov 15 2002;54(4):1140-6.
33. J Nam H, Huh SJ, Ju SG, Park W, Lee JE, Choi JY, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography guided conformal brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Sep 1 2012;84(1):e29-34.
34. Vordermark D. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat*. 2016;39(9):516-20. doi: 10.1159/000448902.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614991>  
<https://www.karger.com/Article/FullText/448902>
35. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, Gupta V, Horton S, Jacob G, Kidd EA, Lishimpi K, Nakisige C, Nam JH, Ngan HYS, Small W, Thomas G, Berek JS. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2016 May 25;2(5):311-340. doi: 10.1200/JGO.2016.003954.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28717717>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493265/pdf/JGO.2016.003954.pdf>
36. Lee KK, Lee JY, Nam JM, Kim CB, Park KR. High-dose-rate vs. low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: Systematic review and meta-analysis. *Brachytherapy*. 2015 Jul-Aug;14(4):449-57. doi: 10.1016/j.brachy.2015.02.390.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906951>  
[https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721\(15\)00417-1/fulltext](https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721(15)00417-1/fulltext)
37. Petereit DG, Frank SJ, Viswanathan AN, Erickson B, Eifel P, Nguyen PL, Wazer DE. Brachytherapy: Where Has It Gone? *J Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):980-2. doi: 10.1200/JCO.2014.59.8128.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667278>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№261 от 30 августа 2018 года**

**20 из 22**

**Отчет оценки медицинской технологии**

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5320953/pdf/zlj980.pdf>
38. Trifiletti DM, Tyler Watkins W, Duska L, Libby BB, Showalter TN. Severe gastrointestinal complications in the era of image-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Clin Ther. 2015 Jan 1;37(1):49-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.11.003.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444669>
- [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(14\)00735-8/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(14)00735-8/fulltext)
39. Liu R, Wang X, Tian JH, Yang K, Wang J, Jiang L, Hao XY. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 9;(10):CD007563. doi: 10.1002/14651858.CD007563.pub3.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300170>  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007563.pub3/full>
40. Lee CD. Recent developments and best practice in brachytherapy treatment planning. Br J Radiol. 2014 Sep;87(1041):20140146. doi: 10.1259/bjr.20140146.  
<http://europepmc.org/abstract/MED/24734939>
41. Kamrava M, Beriwal S, Erickson B, Gaffney D, Jhingran A, Klopp A, Park SJ, Viswanathan A, Yashar C, Lin L. American Brachytherapy Society recurrent carcinoma of the endometrium task force patterns of care and review of the literature. Brachytherapy. 2017 Nov - Dec;16(6):1129-1143. doi: 10.1016/j.brachy.2017.07.012.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888417>  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721\(17\)30412-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721(17)30412-9)
42. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. Int J Radiat Oncol 2003;56:1366e1372
43. Sears JD, Greven KM, Hoen HM, et al. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. Cancer 1994;74:1303e1308.
44. Nag S, Martinez-Monge R, Copeland LJ, et al. Perineal template interstitial brachytherapy salvage for recurrent endometrial adenocarcinoma metastatic to the vagina. Gynecol Oncol 1997;66:16e19.
45. Dutta SW, Trifiletti DM, Grover S, Boimel P, Showalter TN. Management of elderly patients with early-stage medically inoperable endometrial cancer: Systematic review and National Cancer Database analysis. Brachytherapy. 2017 May - Jun;16(3):526-533. doi: 10.1016/j.brachy.2017.01.011.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262518>  
[https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721\(17\)30017-X/fulltext](https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721(17)30017-X/fulltext)
46. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, Coens C, Casado A, Herrera FG, Ottevanger PB; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG). Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. Eur J Cancer. 2016 Sep;65:172-81. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.005.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501506>  
[https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(16\)32307-3/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(16)32307-3/fulltext)
47. Modh A, Ghanem AI, Burmeister C, Rasool N, Elshaikh MA. Trends in the utilization of adjuvant vaginal brachytherapy in women with early-stage endometrial carcinoma: Results of an updated period analysis of SEER data. Brachytherapy. 2016 Sep-Oct;15(5):554-61. doi: 10.1016/j.brachy.2016.06.012.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475480>  
[https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721\(16\)30503-7/fulltext](https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721(16)30503-7/fulltext)
48. Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, Erickson B, Feltmate C, Fyles A, Gaffney D, Jones E, Klopp A, Small W Jr10, Thomadsen B11, Yashar C12, Viswanathan A13. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. Brachytherapy. 2015 Sep-Oct;14(5):587-99. doi: 10.1016/j.brachy.2015.06.002.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26186975>  
[https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721\(15\)00494-8/fulltext](https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721(15)00494-8/fulltext)
49. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Herzog TJ, Shahin FA; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№261 от 30 августа 2018 года**

**21 из 22**

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol.* 2014 Aug;134(2):393-402. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.003.  
[https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(14\)01028-2/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(14)01028-2/fulltext)
50. Latif NA, Haggerty A, Jean S, Lin L, Ko E. Adjuvant therapy in early-stage endometrial cancer: a systematic review of the evidence, guidelines, and clinical practice in the U.S. *Oncologist.* 2014 Jun;19(6):645-53. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0475.  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041674/pdf/theoncologist\\_13475.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041674/pdf/theoncologist_13475.pdf)
51. Rapi V, Dogan A, Schultheis B, Hartmann F, Rezniczek GA, Tempfer CB. Melanoma of the Vagina: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2017 Dec;37(12):6911-6920. DOI: 10.21873/anticancerres.12155  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29187473>  
<http://ar.iiarjournals.org/content/37/12/6911.long>
52. Modh A, Burmeister C, Munkarah AR, Elshaikh MA. External pelvic and vaginal irradiation vs. vaginal irradiation alone as postoperative therapy in women with early stage uterine serous carcinoma: Results of a National Cancer Database analysis. *Brachytherapy.* 2017 Jul - Aug;16(4):841-846. doi: 10.1016/j.brachy.2017.04.237.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511891>  
[https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721\(17\)30325-2/fulltext](https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721(17)30325-2/fulltext)
53. Guerri S, Perrone AM, Buwenge M, Ferioli M, Macchia G, Tagliaferri L, Ferrandina G, Galuppi A, Andrulli AD, Frakulli R, Cammelli S, Arcelli A, De Iaco P, Morganti AG. Definitive Radiotherapy in Invasive Vaginal Carcinoma: A Systematic Review. *Oncologist.* 2018 Aug 23. pii: theoncologist.2017-0546. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0546.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30139838>  
<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/early/2018/08/23/theoncologist.2017-0546.long>
54. Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, Grigsby PW, Markovina S. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol.* 2017 Sep;146(3):572-579. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.022.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662775>  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090-8258\(17\)30963-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090-8258(17)30963-0)
55. Stahl JM, Damast S, Bledsoe TJ, An Y, Verma V, Yu JB, Young MR, Lester-Coll NH. Cost-effectiveness of adjuvant intravaginal brachytherapy in high-intermediate risk endometrial carcinoma. *Brachytherapy.* 2018 Mar - Apr;17(2):399-406. doi: 10.1016/j.brachy.2017.11.012.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275078>  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721\(17\)30533-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721(17)30533-0)
56. Bauer-Nilsen K, Hill C, Trifiletti DM, Libby B, Lash DH, Lain M, Christodoulou D, Hodge C, Showalter TN. Evaluation of Delivery Costs for External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Using Time-Driven Activity-Based Costing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Jan 1;100(1):88-94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.004.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29079120>  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360-3016\(17\)33855-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360-3016(17)33855-5)
57. Bajaj A, Harmon G, Weaver J, Martin B, Mysz M, Surucu M, Roeske JC, Konski AA, Small W Jr, Harkenrider MM4. A Medicare cost analysis of MRI- versus CT-based high-dose-rate brachytherapy of the cervix: Can MRI-based planning be less costly? *Brachytherapy.* 2018 Mar - Apr;17(2):326-333. doi: 10.1016/j.brachy.2017.11.020.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331574>  
[https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721\(17\)30541-X/fulltext](https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721(17)30541-X/fulltext)
58. Chakraborty S, Mahantshetty U, Chopra S, Lewis S, Hande V, Gudi S, Krishnatry R, Engineer R, Shrivastava SK. Income generated by women treated with magnetic resonance imaging-based brachytherapy: A simulation study evaluating the macroeconomic benefits of implementing a high-end technology in a public sector healthcare setting. *Brachytherapy.* 2017 Sep - Oct;16(5):981-987. doi: 10.1016/j.brachy.2017.05.003.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28600140>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№261 от 30 августа 2018 года

22 из 22

**Отчет оценки медицинской технологии**

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721\(17\)30356-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721(17)30356-2)

59. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Huq MS, Smith KJ. Cost-effectiveness analysis of 3D image-guided brachytherapy compared with 2D brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. Brachytherapy. 2015 Jan-Feb;14(1):29-36. doi: 10.1016/j.brachy.2014.09.002.

Brachytherapy. 2015 Jan-Feb;14(1):29-36. doi: 10.1016/j.brachy.2014.09.002.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443528>

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721\(14\)00644-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-4721(14)00644-8)

**Эксперт по оценке  
медицинских технологий**

**Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

**Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

**Руководитель ЦРИЛСиМТ**

**А. Авдеев**

**К. Гаитова**

**А. Карагизова**

**А. Табаров**