



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

1 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Краткое резюме

1. Объект экспертизы	Медицинская технология «Лапароскопическая тазовая лимфодиссекция»
2. Заявитель	РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» №01-14-2356 от 30.12.2016г
3. Заявленные показания к применению	Рак шейки матки
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	Открытая лапаротомная лимфодиссекция
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Лапароскопическая тазовая лимфодиссекция (далее – ЛТЛ) проводится под общей анестезией с использованием эндовидеохирургических методик. Операция выполняется под общей анестезией в условиях пневмоперитонеума с использованием введенного через пупок лапароскопа и трех троакаров, два из которых диаметром 5 мм располагаются в подвздошных областях у латеральных краев прямых мышц живота, а один диаметром 12 мм – в надлобковой области по белой линии живота. Исходом операции является удаление лимфатических узлов и сосудов. Стоимость по данным Заявителя данного вида вмешательства составляет 356716 тенге.
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	В организации Заявителя специалисты и условия для проведения вмешательства имеются.
7. Результаты ОМТ	Лапароскопическая тазовая лимфодиссекция является эффективным и безопасным методом лечения рака шейки матки



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

2 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

ОМТ

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Рак шейки матки (далее РШМ) – злокачественная эпителиальная опухоль, поражающая влагалищную часть шейки матки или шейечный канал в виде экзо- или эндофитного образования.

Среди факторов риска рака шейки матки – раннее начало половой жизни, сексуальная активность, частая смена половых партнеров как самой женщиной, так и мужчиной, венерические заболевания, вирусные инфекции, среди которых наибольшее значение придается папилломавирусу (HPV), курение, иммунодефицитные состояния, прием оральных контрацептивов и др.

По морфологическому строению плоскоклеточные формы рака шейки матки составляют 80-90% случаев, железистые – 20-10%.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, obturatorные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные. Поражение других лимфатических узлов, таких, как парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы [1].

1.2. Популяция (характеристика, количество)

РШМ продолжает входить в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований, занимая пятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире [2]. Среди онкогинекологической патологии РШМ занимает первое место в развивающихся странах и третье после рака тела матки и яичников – в экономически развитых странах.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляют около 370 000 новых случаев заболевания. Несмотря на возможности ранней диагностики данного заболевания, процент запущенных форм РШМ (III-IV стадии) остается высоким, составляя в Республике Казахстан 46,1% [3].

1.3. Распространённость/заболеваемость

В 2012 году в Республике Казахстан рак шейки матки по частоте возникновения находился на 6 месте в структуре основных форм злокачественных новообразований, составив 5,1% от всех злокачественных опухолей, и на 3 месте – в структуре женской онкопатологии, составляя 9,2% злокачественных опухолей женщин. У 18,9% больных заболевание было диагностировано в распространенных (III-IV) стадиях [4].

Согласно данным Комитета по статистике МНЭ РК за 2015 год на учет с впервые в жизни установленным диагнозом рак шейки матки было взято 1806 женщин, из них I-II-III-стадией 94,1%, IV-стадией-2,2%. За 2016 год количество женщин взятых на учет составил 1713, из них I-II-III-стадией-96,5%, IV-стадией-3,2%.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

3 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Согласно данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан смертность от рака шейки матки в 2015 году в Республике Казахстан составила 3,7 на 100000 населения, а в 2016 году 3,6 на 100000 [5].

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

При микроинвазивном РШМ, определяемом только при микроскопическом исследовании, 5-летняя выживаемость приближается к 100%. При 1 стадии без поражения лимфатических узлов – от 87 до 95%. Наличие метастазов в лимфоузлах существенно ухудшает прогноз за счёт роста вероятности рецидива опухоли.

Специфика онкологических операций состоит в их обширности, высокой травматичности, частом нарушении оттока лимфы из-за удаления лимфатических узлов, что создает дополнительные условия для развития и распространения инфекции. Достаточно часто после гинекологических вмешательств возникает атония мочевого пузыря (10%) с развитием восходящей инфекции мочевых путей (30-50%).

Процент отсроченных послеоперационных осложнений variabelen: особо неприятные и очень трудно и долго лечящиеся свищи (мочеточниково-пузырные и влагалищно-пузырные) встречаются очень редко – в 1-2%. Для операций, во время которых удаляются лимфатические узлы, специфично образование забрюшинных лимфокист у 25-30% пациенток.

Кроме того, после проведенного лечения велика вероятность инвалидизации пациента, что влечет за собой дополнительную нагрузку на бюджет.

2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

Альтернативным методам в Республике Казахстан может выступать открытая лапаротомная лимфодиссекция.

Хирург становится на стороне, противоположной той, на которой поражены лимфатические узлы. Срединную лапаротомию начинают выше пупка и заканчивают ниже лобкового симфиза. Можно использовать внебрюшинный доступ. Круглую связку матки обычно пересекают. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы не повредить нижние надчревные сосуды. Париетальную брюшину рассекают латеральнее наружной подвздошной артерии, ниже воронкотазовой связки, обнажают мочеточник и в течение всей операции сохраняют его в поле зрения. Воронкотазовую связку пересекают и перевязывают синтетической рассасывающейся нитью 2-0. Далее брюшину рассекают ножницами вниз до круглой связки матки по ходу наружной подвздошной артерии. Круглую связку матки пересекают между зажимами и перевязывают.

Лимфаденэктомии начинают у места отхождения внутренней подвздошной артерии, сначала отделяя клетчатку с лимфатическими узлами латеральнее наружной подвздошной артерии. Сохраняют бедренно-половой нерв, находящийся на поверхности поясничной мышцы. Выделенный массив ткани, расположенный латеральнее сосудов, пересекают между зажимами, проксимальный его конец перевязывают, чтобы перекрыть ток лимфы. Дистальный зажим используют в качестве держалки, облегчающей



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

4 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

выделение в дистальном направлении вдоль латерального края наружной подвздошной артерии. Затем через образовавшийся промежуток латеральнее артерии подводят указательный палец под наружные подвздошные сосуды и отсепааровывают перивазальную ткань с лимфатическими узлами вдоль боковых стенок сосудов до уровня запирающего нерва. По мере продвижения вниз к бедренному каналу иссекают также лимфатические узлы, расположенные медиальнее наружной подвздошной артерии и у входа в бедренный канал. Удаленные и маркированные лимфатические узлы отправляют на срочное гистологическое исследование.

Отсепааровывают жировую клетчатку с лимфатическими узлами вдоль медиальной поверхности наружной подвздошной вены по направлению к запирающей ямке. Находят запирающий нерв, обнажают запирающую ямку, расположенную ниже и медиальнее него, и выделяют ткани между запирающим нервом и верхней мочепузырной артерией. Эти ткани пережимают, пересекают и перевязывают ближе к бедренному каналу. В этом месте вены многочисленны и рыхло связаны с артериями. Не следует рассекать ткани позади и латеральнее запирающего нерва, так как здесь легко можно повредить вены. Повреждение венозного сплетения в стенке малого таза может вызвать обильное кровотечение, которое очень трудно остановить. Для остановки кровотечения используют пальцевое прижатие или тампонирование. Недопустимы попытки наложения зажима на сосуд вслепую.

Пересекают между зажимами и перевязывают маточную артерию. Иссекают лимфатические узлы по ходу внутренних подвздошных сосудов. Аналогично выполняют операцию на противоположной стороне. Удаленные лимфатические узлы направляют на срочное гистологическое исследование.

2.2. Стоимость/Затраты

Отдельно стоимости по открытой лапаротомной лимфодиссекции нет.

2.3. Недостатки

Описанный выше метод выполняется из открытого операционного доступа, таким образом увеличивается операционная нагрузка на пациента, повышается длительность пребывания пациента в стационаре, увеличивается время, необходимое для дальнейшего восстановления пациента.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения

ЛТЛ является менее инвазивным методом лечения, вызывающим меньшую травматизацию пациентов. Данная методика позволяет рано активизировать прооперированных, снижает дни стационарного пребывания, сокращает сроки нетрудоспособности.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

Оперативное вмешательство осуществляется в условиях операционного блока под общей анестезией. Соблюдаются все правила асептики и антисептики.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

5 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Операция выполняется в условиях пневмоперитонеума 10-15 мм рт. ст. с использованием введенного через пупок лапароскопа и трех троакаров второго прокола, два из которых диаметром 5 мм располагаются в подвздошных областях у латеральных краев прямых мышц живота, а один диаметром 12 мм – в надлобковой области по белой линии живота. При выполнении лапароскопической лимфаденэктомии, как правило, не используется маточный манипулятор, поскольку большинство подвергающихся этому вмешательству больных страдают раком шейки или тела матки, а сам процесс введения манипулятора может способствовать диссеминации опухолевого процесса. Париетальная брюшина рассекается над областью подвздошных сосудов, параллельно ходу наружных подвздошных сосудов, края ее отсепааровываются тупо. Проводится обязательная визуализация мочеточников.

Для проникновения в забрюшинное пространство брюшину рассекают между круглой и воронкотазовой связками. Затем выполняют препаровку тканей по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов, пупочной артерии и запирающего нерва. Мочеточник выделяют и отводят медиально. Захватив жестким зажимом края рассеченной брюшины, вдоль наружной подвздошной артерии латеральнее мочеточника посредством острой и тупой отсепааровки удаляют клетчатку по направлению к наружной подвздошной вене. С помощью эндоскопического ретрактора наружные подвздошные сосуды отводят латерально и вверх, открывая доступ к запирающим областям. При этом кзади и медиально обнаруживается запирающий нерв с сопровождающими его сосудами и внутренняя запирающая мышца, которая является ориентиром глубины лимфодиссекции. Постоянно осуществляя тракцию вверх и в стороны, удаляют клетчатку, расположенную под наружными подвздошными сосудами в запирающей области единым блоком с сохранением запирающего нерва.

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации

Одним из основных критериев радикализма при выполнении операций при раке любой локализации считается полнота удаления региональных лимфатических узлов, по которым происходит метастазирование раковых клеток. Несмотря на некоторые различия в оценках результатов операций в сочетании с лимфаденэктомией, ведущие европейские, американские и японские онкологи сошлись во мнении об эффективности этого вмешательства. Доказано, что по мере расширения объема лимфодиссекции при РШМ увеличивается продолжительность жизни оперированных больных. В настоящее время лимфодиссекция представляет собой стандартную операцию, сопровождающую все радикальные операции при онкологических заболеваниях.

В то же время, использование лапароскопической хирургии в онкогинекологии ограничено в связи с вероятным увеличением риска диссеминации опухолевого процесса. При несоблюдении правил аспастики в ходе выполнения лапароскопической операции возникают метастазы в передней брюшной стенке в местах введения троакаров при раке яичника и аденокарциноме шейки матки. Кроме того, применение при наложении пневмоперитонеума углекислого газа также может способствовать рассеиванию раковых клеток.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

6 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

В этой связи, лимфаденэктомия может быть проведена различными способами, как лапароскопическим, так и лапаротомическим. Выбор того или иного метода лечения зависит от стадии опухолевого процесса, состояния пациентки, квалификации хирурга и оснащенности медицинской организации.

Кроме того, объем хирургического вмешательства определяется локализацией онкологического процесса.

3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане

Для внедрения данной медицинской технологии требуются онкологи-гинекологи, имеющие знания, навыки и опыт проведения лапароскопических операций.

Заявителем указывается, что РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения ЛТЛ, а именно:

1. Центр онкогинекологии на 50 стационарных коек.
2. Онкологи-гинекологи, имеющие знания, навыки и опыт проведения лапароскопических операций при различных видах рака.
3. Современная операционная.
4. Видеоэндоскопический комплекс для лапароскопической гинекологии и хирургии №01370049, «KarlStorzGmbHzndCo. KG», Германия.
5. Аппарат ИВЛ Evita 4 edition №01369795.
6. Аппарат наркозно-дыхательный CHIRANA аппарат ИВЛ №01370367.
7. Отделение патоморфологии, цитологии и молекулярной патологии опухолей.

3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления

Учитывая мировые тенденции по заболеваемости РШМ, имеется необходимость в разработке и внедрении современных менее инвазивных методов оперативного лечения злокачественных новообразований. Данная методика должна заменить часть травматичных операций в малом тазу, выполняемых из открытого доступа, что приведет к существенному улучшению результатов лечения больных и снизит затраты государства на их стационарное лечение.

3.6. Опыт использования в мире

ЛТЛ используется повсеместно в мире, существует большое количество научных публикаций, подтверждающих эффективность и безопасность данного метода лечения. В разделе 4 представлены ссылки на отдельные исследования.

3.7. Опыт использования в Казахстане

Заявителем указывается, что ЛТЛ при РШМ внедрена и проводится в Казахском НИИ онкологии и радиологии г. Алматы. За 2016г было выполнено 55 операций.

3.8. Затраты/Стоимость



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

7 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Стоимость данного вида вмешательства согласно представленным данным Заявителя составляет 356716 тенге.

	Зар. плата	Соц. налог	Питание	Медикам	Мяг. инв.	ИМН	Ком. рас	Содерж. оборуд.	Итого
Пребывание в отделении:	41415	4100	18596	28597	1339			3074	97121
Основные диагностические услуги:	10097	1000		11277	155			8144	30673
Типовая операция:	753	75		2552	143			308	3831
Типовое обезболивание:				25538					25538
Вероятн. реанимации: 10% 2,0	8283	820		5719	268			615	15705
Адм-хоз. персонал: 30,0%	18164	1798			51	105339	27220	1027	153599
Дополнительная зарплата:	9996	990							10986
Итоговая стоимость:	88708	8783	18596	73683	1956	105339	27220	13168	337452
Доп. медикаменты в отделении:				19263					19263
Стоимость ВСЕГО:	88708	8783	18596	92946	1956	105339	27220	13168	356716

3.9. Правовой статус на территории Казахстана

Информации о регистрации необходимого оборудования для проведения метода представлено не было. Однако, Заявителем указывается, что ЛТЛ при раке шейки матки внедрена и проводится только в Казахском НИИ онкологии и радиологии г. Алматы.

4. Поиск доказательств

4.1. Поиск (Ключевые слова)

Анализ клинической эффективности метода проводился на основе поиска и отбора соответствующих публикаций в Базе данных MEDLINE и The Cochrane Library. Поиск проводился по следующим формулировкам «Лапароскопическая тазовая лимфодиссекция» (laparoscopic pelvic lymph node dissection) и «Рак шейки матки» (cervical cancer).

Каких-либо временных ограничений не выставлялось.

4.2. Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)

Rizou N, Moris D, Pikoulis E в проведенном систематическом обзоре (2017 год) систематизировали и проанализировали результаты 17 нерандомизированных



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

8 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

контролируемых исследований с общим числом наблюдений равный **1676**. В данных исследованиях проводилось сравнение открытой, роботизированной и лапароскопической лимфодиссекции.

Сравнительная таблица видов оперативного вмешательства
(роботизированная/лапароскопическая/лапаротомная)

Автор	Осложнения	Оценка величины кровопотери (мл)	Общая заболеваемость	Смертность	Продолжительность пребывания в стационаре (в днях)	Частота рецидивов
Sert et al. (34)	9/---/12	<150 мл: 206±80/---/ 10±4≥150 ml: 53±20/ 222±96***	75(3%)/---/6 1 (4%)	7/---/9 ^{H3}	≤3:156/--- /35 >3:103/--- /197***	23 (9%)/---/21 (9%) ^{H3}
Hoogendam et al. (35)	9/---/---	185/---/---	НУ	7/---/---	4 (2-8)/---/ ---	13 (13%)/---/- -
Maggioni et al. (36)	1/---/6 ^{H3}	78±94.8/---/221.8±1 32.4***	45/---/24	1/---/0	3.7±1.2/- -/5±2.4**	5/---/5
Fastrez et al. (37)	НУ	Уровень гемоглабина 1.36 г/л (0-2.7)	5 (13.5%)/---/- -	15 (40%)/- -/---	6 (2-10)/---/ ---	17 (46%)/---/- -
Lambdaudie et al. (38)	4/1/0 ^{H3}	НУ	5 (22.7%)/2 (12.5%)/ 4 (20%) ^{H3}	2 (9.1%)/2 (11.8%)/ 4 (20%) ^{H3}	3 (3-10)/4.5 (3-8)/ 7 (3-17)**	6 (27.3%)/4 (25%)/6 (30%) ^{H3}
Tinelli et al. (39)	2 (8.6%)/9 (11.8%)/---	157±7/95±5/--- ^{H3}	НУ	НУ	3± (1.2---7)/4 ±(2.3-7)/- - ^{H3}	1 (4.4%)/4 (5.4%)/--- ^{H3}
Nezhat et al. (40)	1/0/---	157 (50-400)/200 (100-500)/--- ^{H3}	4/6/--- ^{H3}	НУ	2.7 (1- 6)/3.8 (2-11)/--- - ^{H3}	0/0/--- ^{H3}
Lowe et al. (33)	0/---/---	50 (25-150)/---/---	5 (12%)/---/---	НУ	1/---/---	НУ



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

9 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Cantrell (41)	НУ	50 (20–400)/---/400 (100–1200)****	2/---/3	1/---/2 ^{НЗ}	1(1-3)/---/4 (3–8)****	1/---/7 ^{НЗ}
Segaert et al. (42)	0/---/---	150 (15–1500)/---/---	24(22%)/---/---	6 (5.5%)/---/---	4.5 (3–19)/---/---	18 (16.5%)/---/---
Schreuder et al. (43)	НУ	300 (50–1000)/---/2000 (1000–4.600)***	1/---/3	НУ	4 (2---14)/---/9 (7---16)** *	2/---/1
Ramirez et al. (44)	1/---/---	100 (50–175)/---/---	2/---/---	0/---/---	1 (1–2)/---/---	0/---/---
Boggess et al. (24)	1/---1	96.5±85.8/---/416.8± 188.1****	4 (7.8%)/---/8 (16.3%) ^{NS}	НУ	1/---/3.2** **	НУ
Kim et al. (30)	0/---/---	355/---/---	1/---/---	0/---/---	7.9 (5–17)/---/---	0/---/---
Estape et al. (45)	НУ	130±119.4/209.4±16 9.9/621.4±294.0	6 (18.8%)/4 (23.5%)/ 4 (28.6%) ^{НЗ}	0/0/2 (14.3%) ^Н 3	2.6±2.1/2. 3±1.4/4.0± 1.7 ^{НЗ}	1 (3.2%)/0/2 (14.3%) ^{НЗ}
LeBlanc et al. (46)	---/20 пациентов (10/9%)/---	---/100 (25–500)/---	---/1 пациент/---	--- /0/---	---/1.4/---	---/67 пациентов (36.4%)/---
Diaz-Feijoo et al. (47)	3 (17.6%)/НУ/ --- НУ	20 (5–350)/90 (10–260)/---*	3 (17.6%)/7 (8/4%)/--- ^{НЗ}	5 (29.4%)/ НУ/--- НУ	2/2/--- ^{НЗ}	1 (5.9%)/НУ/ --- НУ

НЗ-не значительно, НУ-не указано, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$

По данным систематического обзора метастазы в лимфатических узлах были обнаружены в 12 исследованиях и в 13 исследованиях наблюдались осложнения, но не один из исследователей не указал существенной разницы между тремя группами. Оценка величины кровопотери была зарегистрирована в 16 исследованиях, в 7 из которых было выявлено значительно меньшая кровопотеря в роботизированной группе. Средняя величина кровопотери составила от 20 до 355 мл в роботизированной группе, от 90 до 209,4 мл в лапароскопической и от 221,8 до 2000 мл в лапаротомной группе. Переливание крови было зарегистрировано в 15 исследованиях и значительно ниже в роботизированной группе.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

10 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Среднее время операций варьировало от 144 до 434 мин для роботизированной операции, 132 до 318 мин в лапароскопической, и 114 до 247,8 мин в лапаротомной. В 2 исследованиях было выявлено более длительное время оперативного вмешательства в лапаротомной группе, 1 в лапароскопической группе и 4 в роботизированной группе.

Послеоперационные показатели заболеваемости были выявлены в 15 исследованиях. Но ни одно из исследований не выявило существенных различий в пользу роботизированной группы. Общие показатели смертности были зарегистрированы в 12 исследованиях и варьировались от 0% до 40% в роботизированной группе, от 0% до 11,8% в лапароскопической группе и от 0% до 20% в лапаротомической группе. Средняя послеоперационная продолжительность пребывания в больнице составила 2,78 дня в роботизированной группе, 3 дня в лапароскопической группе и 5 дней в группе лапаротомии. В 6 исследованиях было выявлено более короткое послеоперационное пребывание для роботизированной группы. Частота рецидивов была указана в 15 исследованиях, но также ни в одном из них не сообщалось существенной разницы между группами.

Коэффициент конверсии был зарегистрирован в 15 исследованиях и колебался от 0% до 5,3%.

Как указывают авторы, по сравнению с открытым подходом минимально инвазивная лимфаденэктомия продемонстрировала значительно большее количество собранных лимфатических узлов (в 1 исследовании сообщалось о значительном большем количестве удаленных лимфатических узлов в лапаротомической группе и в 4 исследованиях в роботизированной группе), более длительную продолжительность операции, более низкую интраоперационную кровопотерю и более короткое послеоперационное пребывание в стационаре. Не наблюдалось существенных различий между группами по следующим критериям: метастазы в лимфатических узлах, послеоперационная заболеваемость, рецидивы опухоли и послеоперационная смертность.

Таким образом, несмотря на технические сложности и трудоемкость процедуры, лапароскопическая лимфаденэктомия является безопасной и эффективной операцией. В систематическом обзоре было отмечено, что для определения преимуществ этой процедуры над открытым подходом при РШМ необходимы многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, исследующие ее долгосрочные онкологические результаты и ее экономическую эффективность [6].

В систематическом обзоре Brucker S.Y, Ulrich U.A. (2016 г.) представлена сравнительная характеристика используемых хирургических подходов к лечению. В обзор были включены исследования, сравнивающие открытую и лапароскопическую лимфодиссекцию, влияние химиотерапии на течение заболевания и связь с оперативным вмешательством.

Как указывают авторы, результаты лапароскопических подходов при хирургическом лечении РШМ аналогичны результатам классической открытой методики, и, следовательно, лапароскопические методы должны быть предпочтительно использованы, когда это возможно. Кроме того, каждая запланированная радикальная гистерэктомия должна начинаться с диссекции тазовых лимфатических узлов [7].



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

11 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

В систематическом обзоре Tsunoda AT, Andrade CE, Vieira MA, dos Reis R (2016 год) представлена информация о возможности использования лапароскопических методик на различных стадиях РШМ.

По свидетельству авторов, лапароскопические техники могут максимально эффективно использоваться на начальных стадиях РШМ, при распространенном раке, лапароскопия также может быть использована при условии оценки всех рисков для здоровья и обязательном назначении химио- и лучевой терапии.

Также авторы указывают, что в настоящее время проводятся исследования, целью которых является выявление доказательств, подтверждающих потенциальные преимущества минимально инвазивных подходов к лечению РШМ [8].

4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.

Van de Lande J, Mon Mensdorff-Pouilly S, Lettinga RG в 2012 году опубликовали результаты проведенного ретроспективного исследования. В исследовании были проанализированы результаты лечения 169 женщин с РШМ. Все пациентки были разделены на 2 группы: 93 пациенткам была проведена традиционная операция Вертгейма-Мейгса (расширенная экстирпация матки с удалением регионарных узлов, а также тазовой клетчатки), 76 пациенток были разделены, в свою очередь, на 2 группы: 1) лапароскопическая лимфодиссекция плюс открытая гистерэктомия (n=63), 2) лапароскопическая лимфодиссекция плюс химио-лучевая терапия (n=13).

Были подвергнуты сравнению время операции, интраоперационные и постоперационные осложнения, развитие рецидивов и выживаемость пациенток. По мнению авторов, использование лапароскопической процедуры при хирургическом вмешательстве и лечении пациентов с РШМ не оказало пагубного влияния на результат хирургического лечения или заболевания, данный вид хирургического вмешательства может безопасно применяться для лечения раннего РШМ. Хирургические, ранние и поздние осложнения не отличались между данными группами сравнения [9].

В публикации Köhler C., Mustea A., Marnitz S. (2015 год) представлены результаты проспективного рандомизированного исследования. В период с 2009 по 2013 годы 255 пациенток с прогрессирующим РШМ были рандомизированы на 2 группы: лапароскопическая лимфодиссекция плюс химио-лучевая терапия (n=130) и группа пациенток, которым была проведена только химио-лучевая терапия (n=125). Средний возраст пациентов составлял 47,2 года. После проведенного хирургического лечения не наблюдалось ни одного случая летального исхода, у 2 пациенток была зафиксирована кровопотеря более 500 мл, частота ранних послеоперационных осложнений составила 7,3%.

Таким образом, лапароскопическое хирургическое вмешательство у пациенток с локально распространенным РШМ является безопасным и эффективным способом лечения, не оказывающим негативного влияния на дальнейшее проведение химио-лучевой терапии [10].



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

12 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

В 2009 году Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R представили публикацию, подготовленную на основе проведенного когортного исследования без группы сравнения. Были проанализированы результаты лапароскопической лимфаденэктомии и гистерэктомии у 107 пациенток с 2001 по 2007 годы.

Как указывают авторы, средний объем кровопотери составил 200 мл, средняя продолжительность операции составляла 305 мин, незначительные интраоперационные осложнения были зарегистрированы у 2 пациенток, а 5 пациенткам в дальнейшем потребовалась повторная операция. После наблюдения в течение 30 месяцев у 11 пациенток наблюдался рецидив, выживаемость составила 95%.

Таким образом, лапароскопическое хирургическое лечение, при условии соответствующего опыта хирурга, может быть адекватной и выполнимой хирургической техникой. Учитывая исторические данные, онкологический исход можно считать сравнимым с пациентами, получавшими лапаротомию, поскольку частота рецидивов в данном исследовании составила 11%, общая выживаемость – 95% [11].

В публикации 2007 года представлены результаты сравнения послеоперационных осложнений в виде повреждения мочевыводящих путей после проведения эндоскопической и классической лимфоаденэктомии и гистерэктомии (n=98). 50 женщинам была проведена лапароскопическая лимфодиссекция и последующая гистерэктомия, а 48 женщинам из 2 группы – тот же объем оперативного вмешательства был проведен с использованием лапаротомии.

Как результат, не было зафиксировано статистически значимой разницы между интраоперационными осложнениями между группами. В первой группе произошло 4 (8%) интраоперационных повреждений мочевых путей и 2 (4,2%) во второй группе. Задержка мочи наблюдалась у 7 (14%) человек из первой группы и у 7 (14,6%) из второй.

Из вышепредставленной информации можно сделать вывод о том, что лапароскопический подход сопоставим с лапаротомией с точки зрения повреждений мочевыводящих путей [12].

В статье Favero G., Chiantera V., Oleszczuk A., Gallotta V., Hertel H., Herrmann J., Marnitz S., Köhler C., Schneider A. описываются результаты 18 беременных с раком шейки матки, которые были подвержены лапароскопической тазовой лимфаденэктомии. Средний возраст беременных составлял 32 года (26-40) и гестационный возраст между 6 и 23 неделями беременности. Наблюдались беременные со следующими стадиями FIGO РШМ: 1A1-2 женщины, 1A2-1 женщина, 1B1-13 женщин, 1B2-1 женщина и 2A-1 женщина. В 16% случаях (3/18) наблюдалось поражение лимфатических узлов и эти пациенты незамедлительно получили противоопухолевую терапию. Одна беременная решила прервать беременность до родов, несмотря на то, что лимфатические узлы не были поражены. Четырнадцать пациентов родили здоровых детей путем кесарева сечения. Все пациенты живут без признаков заболевания с периодом последующего наблюдения 38 (5-128) месяцев. Данное исследование подтвердило то, что ЛТЛ во время беременности возможна и безопасна [13].

Hertel H., Köhler C., Michels W., Possover M., Tozzi R., Schneider A. в своем исследовании представили результаты 200 пациенток с РШМ Ia—IIb стадии, которым



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

13 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

провели лапароскопическую лимфаденэктомию и радикальную влагалищную гистерэктомию. У 26 (13%) пациентов было обнаружено поражение лимфатических узлов. Крупные интраоперационные травмы наблюдались у 6% пациентов. Послеоперационные осложнения наблюдались у 8% пациентов. После среднего периода наблюдения в течение 40 месяцев общая 5-летняя выживаемость может быть прогнозируемой до 83%; у 18,5% пациентов наблюдался рецидив, 11% пациентов умерло от рецидива. По данным авторов, независимые прогностические факторы выживаемости были следующие: распространенная стадия, метастазы в лимфоузлах и лимфатических сосудах. У 110 женщин без этих факторов риска ожидаемая 5-летняя выживаемость составляла 98 % [14].

4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/Результаты экономической оценки

Dottino P.R., Tobias D.H., Beddoe A. (1999 год) представили результаты проведенного проспективного когортного исследования без группы сравнения. С 1992 по 1998 годы было проведено 94 ЛТЛ у пациенток с различными злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы.

Авторы указывают, что лапароскопическая лимфаденэктомия является технически осуществимой процедурой для пациенток с гинекологическими злокачественными новообразованиями, требующими диссекции лимфатических узлов, с приемлемым профилем безопасности. Количество удаленных узлов увеличилось в прямой зависимости от опыта хирурга. Кроме того, при использовании лапароскопических техник значительно снижается длительность пребывания пациентов в стационаре [15].

Стоимость по данным Заявителя данного вида вмешательства составляет 356716 тенге.

4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)

Не применимо

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности

В июле 2002 г. D. Querleu представил на Международном противораковом конгрессе результаты лапароскопического лечения больных раком, где отметил, что при лапароскопии удаляется столько же лимфатических узлов, сколько и при открытой операции, а 5-летняя выживаемость больных после лапароскопических операций не отличается от таковой у пациенток, прооперированных путем чревосечения.

ЛТЛ является эффективным методом проведения при РШМ. При проведении данного вида вмешательства длительность пребывания пациента в стационаре сокращается и появляется возможность для более ранней активизации пациента.

Уровень доказательности – А.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

14 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

5.2. Выводы о клинической безопасности

ЛТЛ, при соответствующей квалификации хирурга и стадии онкологического процесса, является безопасным методом лечения. В отдельных случаях возможно развитие общеоперационных осложнений, таких, как нагноение послеоперационной раны и интраоперационное повреждение мочевыводящих путей, но данный тип осложнений контролируется соблюдением правил асептики и антисептики, а также нивелируется квалификацией хирурга.

5.3. Выводы об экономической эффективности

В клиническом руководстве NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) «Cervical Cancer» Version 1.2017 отмечено, что минимально инвазивные хирургические подходы, такие как лапароскопические и роботизированные подходы должны быть рекомендованы для лечения РШМ. Эти методы используются чаще и, как было установлено, терапевтически осуществимы и полезны, когда их проводят подготовленные и опытные хирурги. Как отмечено в руководстве, потенциальными преимуществами, являются снижение длительности пребывания в стационаре и более быстрое восстановление пациентов [16].

Согласно данным Заявителя длительность нахождения в стационаре при ЛТЛ составит: 1-2 дня до операции, 1 день операционный и 1-2 дня после операции. Итого 3-5 дней. А при открытой лапаротомной лимфодиссекции длительность пребывания составляет: 1-2 дня до операции, 1 день операционный и 10-14 дней после операции. Итого 12-17 дней.

5.4. Преимущества и недостатки метода

Преимущества метода:

1. Снижение длительности пребывания в стационаре (9-12 дней).
2. Более низкая интраоперационная кровопотеря.
3. Общие показатели смертности ниже на 8,2%.
4. Не было выявлено статистически значимых различий по следующим критериям: метастазы в лимфатических узлах, послеоперационная заболеваемость, рецидивы опухоли.
5. Меньшее количество рубцов и короткий период восстановления.
6. Количество удаленных лимфатических узлов при лапароскопической лимфодиссекции сопоставимы открытой операции.

Недостатки метода:

1. Необходимость наличия высококвалифицированных специалистов.
2. Длительная продолжительность операций.
3. В большей степени подходит для использования при начальных стадиях РШМ.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

15 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

5.5. Конфликт интересов

Эксперты не являются членами органов управления Заявителя, а также работниками, советниками, консультантами или доверенными лицами Заявителя. Не принимают участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

16 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

6. Список использованных источников

1. Histopathology Specimens. Allen, Derek C., Cameron, R. Iain (Eds.). 2013 (<http://www.springer.com/us/book/9780857296733>).
2. Michael R Shurin, Yuri S. Smolkin. Immune Mediated Diseases: From Theory to Therapy. Advances in experimental medicine and biology/volume 601. Springer Science & Business Media, 2007. (https://books.google.kz/books/about/Immune_Mediated_Diseases.html?id=nJRu9rP6mG8C&redir_esc=y).
3. Предварительные результаты и оценка эффекта применения модификаторов неoadьювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака молочной железы / М. Ратиани и др. // Экспериментальная онкология. 2000. - Т. 22, прил. - С. 257.
4. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж. и др. «Показатели онкологической службы Республики Казахстан в 2012 году».
5. Статистический сборник Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году».
6. Rizou N, Moris D, Pikoulis E, Dimitrokallis N, Mpaili E, Felekouras E, Papalampros A «Minimally Invasive Lymphadenectomy in Uterine Cervical Cancer: A Systematic Review», Anticancer Res. 2017 Jan;37(1):335-342 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011511>).
7. Brucker SY, Ulrich UA «Surgical Treatment of Early-Stage Cervical Cancer», Oncol Res Treat. 2016;39(9):508-14. doi: 10.1159/000448794. Epub 2016 Aug 22 (<https://www.karger.com/Article/FullText/448794>).
8. Tsunoda AT, Andrade CE, Vieira MA, dos Reis R «Laparoscopy in uterine cervical cancer. Current state and literature review», Rev Col Bras Cir. 2015 Sep-Oct;42(5):345-51. doi: 10.1590/0100-69912015005014 (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912015000600345&lng=en&tlng=en).
9. Van de Lande J, Von Mensdorff-Pouilly S, Lettinga RG, Piek JM, Verheijen RH «Open versus laparoscopic pelvic lymph node dissection in early stage cervical cancer: no difference in surgical or disease outcome», Int J Gynecol Cancer. 2012 Jan;22(1):107-14. doi: 10.1097/IGC.0b013e31822c273d (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857347>).
10. Köhler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, Scharf JP, Martus P, Vieira MA, Tsunoda A «Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial», Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):503.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.026. Epub 2015 May 15 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986030>).
11. Pellegrino A1, Vizza E, Fruscio R, Villa A, Corrado G, Villa M, Dell'Anna T, Vitobello D «Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1 stage cervical cancer: analysis of surgical and oncological outcome», Eur J Surg Oncol. 2009 Jan;35(1):98-103. doi: 10.1016/j.ejso.2008.07.005. Epub 2008 Aug 28 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760562>).
12. Uccella S, Laterza R, Ciravolo G, Volpi E, Franchi M, Zefiro F, Donadello N, Ghezzi F «A comparison of urinary complications following total laparoscopic radical hysterectomy and



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-218 от 7 ноября 2017 г.

17 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

laparoscopic pelvic lymphadenectomy to open abdominal surgery», Gynecol Oncol. 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S147-9. Epub 2007 Aug 27 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720232>).

13. Favero G¹, Chiantera V, Oleszczuk A, Gallotta V, Hertel H, Herrmann J, Marnitz S, Köhler C, Schneider A. «Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay», Gynecol Oncol. 2010 Aug 1;118(2):123-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.012. Epub 2010 May 9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460189>).

14. Hertel H¹, Köhler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. «Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer», Gynecol Oncol. 2003 Sep;90(3):505-11. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678717>).

15. Dottino PR, Tobias DH, Beddoe A, Golden AL, Cohen CJ «Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies», Gynecol Oncol. 1999 Jun;73(3):383-8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366464>).

16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Cervical Cancer Version 1.2017 — October 10, 2016, <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

Ким М.Е.

**Специалист отдела
оценки медицинских технологий**

Карагизова А.Б.

**Начальник отдела
оценки медицинских технологий**

Гаитова К.К.

**Руководитель Центра рациональной
клинической практики**

Костюк А.В.