



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

1 из 15

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Краткое резюме

1. Объект экспертизы	Стереотаксическая радиохирurgia и радиотерапия опухолей всех локализаций
2. Заявитель	РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии», №01-14-2356 от 30.12.16г.
3. Заявленные показания	Применяются для лечения злокачественных новообразований любых локализаций.
4. Компараторы, применяемые в РК	Лучевая терапия управляемая изображениями для опухолей отдельных локализаций
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Стереотаксическая радиохирurgia и стереотаксическая радиотерапия (Stereotactic Radiosurgery –SRS; Stereotactic Radiotherapy - SRT) – являются специализированными формами трехмерной лучевой терапии, использующей высокопрецизионное подведение всей дозы ионизирующего излучения в точно локализованную мишень (опухоль) за одну фракцию или их небольшое (3-5) количество. При этом применяется неинвазивная прицельная доставка сверхточного пучка излучения в трех плоскостях на основе внешней (3D) трехмерной системы отсчета в режиме реального времени. Данные методики используют следующие инновационные технологии (программное обеспечение и оборудование):</p> <p>методики трехмерной (3D) визуализации и локализации, что позволяет определить точные координаты опухоли или органа-мишени;</p> <p>системы иммобилизации, фиксации и точного позиционирования пациента, что обеспечивает поддержание правильного положения тела во время каждого сеанса облучения;</p> <p>сверхточно сфокусированные радиационные пучки, которые четко сходятся на мишени (опухоль или другом патологическом новообразовании);</p> <p>методики проведения лучевой терапии под визуальным контролем, которые подразумевают отслеживание положения мишени в течение всего цикла облучения, что позволяет увеличить точность и эффективность облучения.</p> <p>Проведение процедур SRS и SRT возможно только на современных автоматизированных комплексах для лучевого лечения, а именно высокотехнологичных линейных ускорителях 5-го поколения с многолепестковыми коллиматорами и системой киловольтной и мегавольтной визуализации.</p> <p><u>Стоимость</u> маски 180 000 тенге, стоимость услуги без маски около 70 тыс. тенге</p>



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

2 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

<p>6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства</p>	<p>РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения стереотаксической радиохирургии и радиотерапии, а именно:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Стереотаксическая установка – линейный ускоритель TrueBeam STX с многолепестковым коллиматором HD (ширина лепестка 2,5 мм), системой EPID (мегавольтная визуализация), системой OBI (киловольтная визуализация), программным обеспечением Eclipse для дозиметрического планирования стереотаксической радиохирургии и радиотерапии, иммобилизующими и фиксирующими устройствами BrainLab.</li><li>2) Компьютерный томограф 64-срезовый SOMATOM Definition AS с функцией виртуальной симуляции.</li><li>3) Процедуры SRS и SRT выполняются врачами – лучевыми терапевтами, имеющими квалификацию по специальности «Лучевая терапия (радиология)» и медицинскими физиками имеющими знания, навыки и опыт проведения других видов высокотехнологичных методик лучевой терапии.</li><li>4) Необходимо приобретение дополнительной системы дыхательного гейтинга (4D синхронизация дыхания) на 64-срезовый компьютерный томограф SOMATOM Definition AS и дополнительных фиксирующих устройств для проведения SRS и SRT для туловища пациента.</li></ol>
<p>7. Результаты ОМТ</p>	<p>Стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия опухолей всех локализаций является клинически эффективной и безопасной технологией.</p> <p>Исходя из имеющихся в настоящее время доказательств, СТРХ экономически эффективна для пациентов с одним-тремя метастазами в мозг по сравнению с тотальным облучением головного мозга и по сравнению с хирургической резекцией.</p>



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

3 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

**1. Описание заболевания**

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

Опухоль (новообразования) - патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки. Их подразделяют на доброкачественные опухоли и злокачественные опухоли. Этиология опухолей изучена не до конца. В данный момент ведущей считается мутационная теория канцерогенеза<sup>1</sup>.

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

Ожидается что в США в 2017 году будет зарегистрировано 1 688 780 новых случаев рака и 600 920 летальных исходов. Это означает, что ежедневно регистрируется 4 630140, 73703 новых случаев рака, и 1,65050,0801 летальных исходов. По данным Министерства здравоохранения РК в Казахстане в 2016 году заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 206,9 на 100 тыс населения, смертность от злокачественных новообразований составила 88,16 на 100 тыс населения<sup>2</sup>.

Наиболее распространенными внутрочерепными новообразованиями являются метастазы из других первичных опухолей, чаще всего возникающие из легких, меланомы, рака почек, молочной железы и колоректального рака. Метастатические опухоли головного мозга встречаются у 10-30% взрослых больных раком. Метастатические поражения ствола головного мозга, составляющие от 1,5 до 11% всех метастазов в мозг, вызывают значительный неврологический дефицит из-за плотной концентрации нейронных путей и ядер в этой структуре, которые необходимы для нормальной функции в этой области<sup>3</sup>.

**1.3. Распространённость/заболеваемость**

По данным Министерства здравоохранения РК в республике в 2016 году заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 206,9 на 100 тыс населения, смертность от злокачественных новообразований составила 88,16 на 100 тыс населения<sup>2</sup>.

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

Экономический эффект рака значителен, и он возрастает. Общий годовой экономический ущерб от рака в 2010 г. оценивается примерно в 1,16 трлн долл. США. Ожидается что ежегодные прямые затраты на лечение рака в США возрастут с 2006 г. по 2020 г. до 70 миллиардов долларов<sup>4</sup>.

Ожидается к 2032 году будет 21,4 миллиона новых заболевших раком.

В мире Казахстан относится к странам с умеренно высоким уровнем смертности от онкологических заболеваний и занимает 15-16-ю позиции (по данным Национального института рака США, 2012 год).

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

**1.6. Альтернативные методы**

Лучевая терапия, управляемая изображениями для опухолей отдельных локализаций

**1.7. Стоимость/Затраты**

Перечень услуг/манипуляций подлежащих оплате по стоимости КЗГ основного диагноза с дополнительным возмещением затрат



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

4 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Код операции\ услуги	Наименование операций\услуг входящих в перечень ВСМП
92.246.026	Лучевая терапия, управляемая изображениями для опухолей отдельных локализаций (IGRT)
Стоимость IGRT 1 сеанса	31 663 тенге

**1.8. Недостатки**

Из-за определенных недостатков в фиксации, планирования и некоторых других технических особенностей, при технологии «Лучевая терапия управляемая изображениями для опухолей отдельных локализаций» нельзя подвести высокие и сверхвысокие дозы облучения. Поэтому лучевая терапия по данной методике проводится фракционно с количеством сеансов от 20 до 35, т.е. в сравнении с заявляемой технологией требуется большее количество сеансов облучения пациентов.

**2. Вмешательство**

**2.1. Необходимость внедрения**

Для расширения спектра услуг для лечения злокачественных новообразований любых локализаций.

**2.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации**

Стереотаксическая радиохирurgia и стереотаксическая радиотерапия (Stereotactic Radiosurgery –SRS; Stereotactic Radiotherapy - SRT) – являются специализированными формами трехмерной лучевой терапии, использующей высокопрецизионное подведение всей дозы ионизирующего излучения в точно локализованную мишень (опухоль) за одну фракцию или их небольшое (3-5) количество. При этом применяется неинвазивная прицельная доставка сверхточного пучка излучения в трех плоскостях на основе внешней (3D) трехмерной системы отсчета в режиме реального времени. Данные методики используют следующие инновационные технологии (программное обеспечение и оборудование):

- методики трехмерной (3D) визуализации и локализации, что позволяет определить точные координаты опухоли или органа-мишени;
- системы иммобилизации, фиксации и точного позиционирования пациента, что обеспечивает поддержание правильного положения тела во время каждого сеанса облучения;
- сверхточно сфокусированные радиационные пучки, которые четко сходятся на мишени (опухоль или другом патологическом новообразовании);
- методики проведения лучевой терапии под визуальным контролем, которые подразумевают отслеживание положения мишени в течение всего цикла облучения, что позволяет увеличить точность и эффективность облучения.

Проведение процедур SRS и SRT возможно только на современных автоматизированных комплексах для радиотерапии, а именно высокотехнологичных линейных ускорителях 5-го поколения с многолепестковыми коллиматорами и системой киловольтной и мегавольтной визуализации.

Процедуру стереотаксической радиохирurgia и радиотерапии возможно проводить в условиях круглосуточного стационара или стационарозамещающего отделения ВЦРО, оснащенного современным линейным ускорителем с мультилифтным коллиматором шириной



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

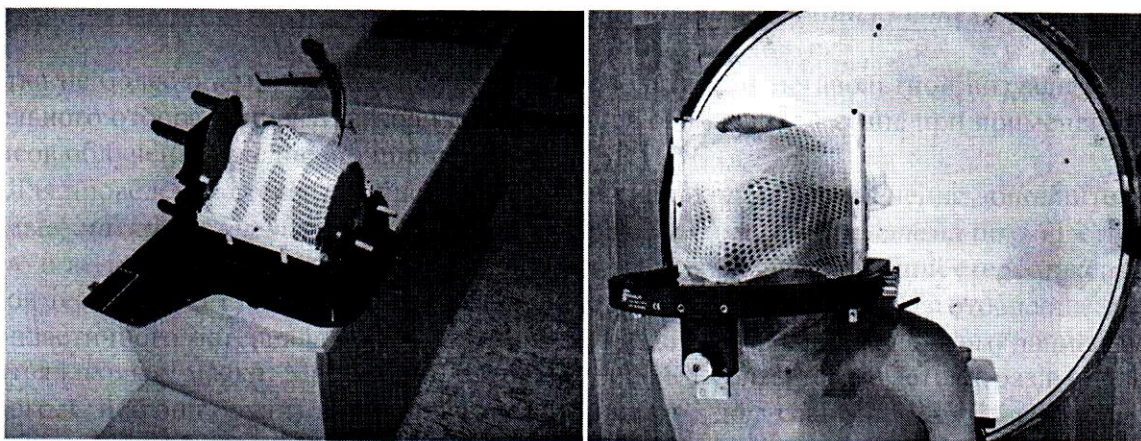
№-214 от 18 октября 2017 г.

5 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

лепестка не более 5 мм, наличием системы киловольтной и мегавольтной визуализации, после тщательного отбора пациентов. Количество сеансов облучения: 1 сеанс при применении SRS, 3-5 сеансов облучения ежедневно при проведении SRT.

Для проведения стереотаксической хирургии необходимо применение дополнительной системы – **маски**. Эта *неинвазивная стереотаксическая масочная система* позволяет провести точную и легко воспроизводимую фиксацию для проведения краниальной стереотаксической лучевой терапии (SRT) или стереотаксической радиохирургии (SRS). Изготовленная из термопластичного материала маска модулируется индивидуально для каждого пациента и крепится к кольцу маски. Маска является одноразовой, т.е. изготавливается 1 раз на одного больного. С ней он получит или один сеанс SRS или от 3 до 5 сеансов SRT. Далее она больше не используется. Маски нужны только при облучении первичных опухолей головного мозга, или вторичных метастатических поражений злокачественных опухолей различных локализаций – интракраниальные (внутричерепные) опухоли.



**Показания:**

Стереотаксическая радиохирургия применяется для лечения таких заболеваний как рак легкого диффузной глиомы легкой степени<sup>5</sup>, немелкоклеточного рака легкого<sup>6-8</sup>. При раке легкого с 1 или 3 метастазами в головной мозг<sup>7</sup> рекомендована как начальная терапия (1А), и может быть рекомендована при меланоме<sup>9</sup>.

**Противопоказания:** Процедура не показана, если размер опухоли превышает допустимый (3-3,5 см). Это связано с тем, что при большой дозе облучения непосредственно патологического очага также увеличивается дозовая нагрузка на окружающие ткани и органы.

**2.3. История создания, различные модели/версии/модификации**

История радиохирургии неотъемлемо связана с понятием стереотаксиса. Стереотаксис представляет собой способ определения местоположения образований в головном мозге с использованием внешней трехмерной (3D) системы отсчета – стереотаксической рамки. Концепция подобного способа навигации возникла у американского инженера, физиолога и хирурга Роберта Кларка в 1895 г., а оригинальное устройство было сконструировано в 1905 г. и



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-214 от 18 октября 2017 г.**

**6 из 15**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

впервые использовано на животных моделях в 1906 г. Однако только через 40 лет состоялось первое успешное применение стереотаксической навигации в нейрохирургии у человека. В 1947 г. ученые из отделения экспериментальной неврологии института Филадельфии Эрнст Шпигель и Генри Викис использовали стереотаксическую рамку, основанную на декартовой системе координат. Рамка крепилась к голове пациента гипсовой повязкой, а для визуализации интракраниальных структур использовались рентгенография с контрастированием, вентрикулография и позже пневмоэнцефалография.

Стереотаксическая навигация исходно применялась для лечения психических расстройств (процедура, заменяющая открытую фронтальную лоботомию), невралгии тройничного нерва, двигательных расстройств (паллидотомия) и дренирования кист. В 1949 г. шведский нейрохирург Ларс Лекселл разработал новое устройство, которое использовало не декартову систему, а основывалось на применении 3-полярных координат (угол, глубина и передне-заднее расположение), что значительно облегчало его использование. Уже в 1951 г. Л. Лекселл применил свою рамку для СРХ с использованием тормозного рентгеновского излучения. Сама концепция пересечения тонких пучков заряженных частиц для абляции или повреждения функции интракраниальных структур принадлежит Джону Лоуренсу и Корнелиусу Тобиасу (Беркли, Калифорния). Учитывая их работы, Л. Лекселл предложил использовать развивающуюся методику стереотаксиса для более точного направления перекрестного облучения пучками. Им был введен термин стереотаксической радиохирургии. Также Лекселл понял, что желательно использование «излучения высокой энергии». Остается неизвестным первое клиническое применение СРХ, однако в более поздних работах Ларс Лекселл описывает применение метода у 2 пациентов, страдающих невралгией тройничного нерва. Пациенты получили дозы в 1650 и 2220 Рад с энергией излучения 280 кВ, через 21 и 20 отверстий с 6 мм и 10 мм диаметром пучка соответственно. У обоих пациентов отмечалось существенное продолжительное облегчение боли. Невзирая на значительный клинический успех в 50–60-е годы, СРХ была доступна только в рамках научных исследований. Поэтому отдел физической биологии института Густава Вернера в Упсале, отделение радиационной физики университета Ланда и отделение клинической радиационной физики Национального института радиационной безопасности в Стокгольме совместными усилиями начали разработку оборудования, подходящего для использования в клинике. Результатом этого сотрудничества стал Гамма-нож I, установленный в декабре 1967 г. в больнице Софиакеммет в Стокгольме. Оборудование состояло из 169 источников  $^{60}\text{Co}$ , расположенных вдоль сферического сектора. Хотя первый Гамма-нож был разработан для лечения функциональных расстройств, раннее применение также включало лечение злокачественных и доброкачественных опухолей и сосудистых мальформаций.

К середине 70-х годов кобальтовый источник Гамма-ножа I подвергся значительному распаду. В 1975 г. на основе предыдущего опыта был сконструирован и установлен новый Гамма-нож II. В 1980 г. Гамма-нож был подарен правительством Швеции университету Калифорнии, а первый коммерческий Гамма-нож был установлен в 1987 г. в университете Питсбурга. К 2008 г. более 500 тыс. пациентов получили лечение на различных моделях Гамма-ножа во всем мире. Хотя первые линейные ускорители появились еще в конце 40-х годов, установки этого типа были недостаточно точными для проведения СРХ. Лишь в 1982 г.



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

7 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

нейрохирург из Буэнос-Айреса Освальдо Бетти выполнил лечение на линейном ускорителе Varian, а в 1989 г. опубликовал опыт радиохирургии у 66 пациентов с артерио-венозными мальформациями. СРХ на линейных ускорителях вышла на первый план в конце 80-х годов благодаря новаторским усилиям 4 академических центров, расположенных в Гейдельберге, Монреале, Бостоне и Гейнсвилле. В 1989 г. Джон Адлер, нейрохирург из Стэнфордского университета, задумал новое устройство для радиохирургии, состоящее из компактного линейного ускорителя, установленного на роботизированной руке. Для строительства линейного ускорителя с необходимыми требованиями (размер, вес, энергия, мощность дозы и т. д.) Адлер обратился за помощью к Радиационной корпорации Шенберга (Санта-Клара, Калифорния). В 1993 г. Адлер и братья Шенберг получили патент. Право на производство оборудования было предоставлено компании Assura. Аппарат первоначально назывался Neurotron 1000, первая система состояла из 136-килограммового 6-МВ линейного ускорителя, установленного на промышленном роботе. Роботизированная конфигурация устраняла изоцентрическое ограничение в облучении. Со времени его создания система предназначена для облегчения радиохирургии без использования стереотаксической рамки. Стереотаксис осуществляется с помощью радиографии, и компания Assura стала пионером в разработке лучевой терапии с визуальным контролем. В 2001 г. Кибернож получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения интра- и экстракраниальных заболеваний. Используя антропоморфные фантомы, была продемонстрирована субмиллиметровая точность в лечении внутричерепных и спинальных новообразований<sup>10</sup>.

**2.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в практику:**

РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения стереотаксической радиохирургии и радиотерапии, а именно:

Стереотаксическая установка – линейный ускоритель TrueBeam STX с многолепестковым коллиматором HD (ширина лепестка 2,5 мм), системой EPID (мегавольтная визуализация), системой OBI (киловольтная визуализация), программным обеспечением Eclipse для дозиметрического планирования стереотаксической радиохирургии и радиотерапии, иммобилизующими и фиксирующими устройствами BrainLab.

Компьютерный томограф 64-срезовый SOMATOM Definition AS с функцией виртуальной симуляции.

Процедуры SRS и SRT выполняются врачами – лучевыми терапевтами, имеющими квалификацию по специальности «Лучевая терапия (радиология)» и медицинскими физиками, имеющими знания, навыки и опыт проведения других видов высокотехнологичных методик лучевой терапии.

Необходимо приобретение дополнительной системы дыхательного гейтинга (4D синхронизация дыхания) на 64-срезовый компьютерный томограф SOMATOM Definition AS и дополнительных фиксирующих устройств для проведения SRS и SRT для туловища пациента для лечения опухолей других локализаций.



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

8 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

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

Применение SRS и SRT в самостоятельном режиме или в комбинации с другими методами противоопухолевого лечения позволит:

- улучшить непосредственную эффективность лучевой терапии на 10 и более процентов в сравнении со стандартными методиками дистанционного облучения, при этом снизив количество рецидивов на 5-7%;
- увеличить продолжительность жизни больных, получивших данный вид облучения, т.е. увеличение сроков 3-х и 5-летней выживаемости в зависимости от локализации опухоли на 3-5 %.

Согласно опубликованного ретроспективного обзора<sup>11</sup> (Penny K. Sneed и др) несмотря на то, что частота неблагоприятных исходов после облучения после процедуры SRS была в целом низкой, риск развития неблагоприятных исходов быстро увеличивался с размером и объемом опухолей, и выравнивался с 1-летней совокупной заболеваемостью в 13% -14%.

Среди 435 пациентов и 2200 метастазов головного мозга, объединенных в ретроспективный обзор, среднее время выживания пациентов составляло 17,4 месяца и при последующем наблюдении медиана составила 9,9 месяца. При расчете на 2200 поражений, количество неудач в лечении, неблагоприятных исходов после облучения, одновременно неудачи и неблагоприятный исход, ухудшение поражения с неопределенной причиной составили - 9,2%, 5,4% 1,4% и 4,1% соответственно. Среди 118 случаев неблагоприятных исходов приблизительно 60% были симптоматическими, а 85% случаев возникли через 3-18 месяцев после SRS (медиана - 7,2 месяца). Для 99 случаев неблагоприятных исходов без хирургического вмешательства или бевацизумаба вероятность улучшения наблюдаемая при сканировании, составила 40%, 57% и 76% через 6, 12 и 18 месяцев. Исключая поражения, пролеченные повторной процедурой SRS, 1-летняя вероятность неблагоприятных исходов составляла <1%, 1%, 3%, 10% и 14% для максимального диаметра 0,3-0,6 см, 0,7-1,0 см, 1,1-1,5 см, 1,6-2,0 см и 2,1-5,1 см соответственно. Таким образом, риск осложнений после SRS возрастает с объемом опухоли.

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

В мире существуют следующие виды гамма- и киберножей: «Gamma Knife» (фирма Elekta, Швеция), «Cyber Knife» (фирма Accuray, США), «Novalis» «фирма BrainLab, Германия», «Trilogy» (фирма Varian Medical System, США).<sup>12</sup>

**2.7. Опыт использования в Казахстане. Впервые используется в КазНИИОР.**

**2.8. Затраты/Стоимость**

По данным заявителя, стоимость маски 180 000 тенге, стоимость услуги без маски около 70 тыс. тенге.

**2.9. Правовой статус на территории Казахстана**

1.Стереотаксическая установка – линейный ускоритель TrueBeam STX - РК-7№011946 от 17.09.2013 до 17.09.2020,





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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

9 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

2. Компьютерный томограф 64- срезовый SOMATOM Definition AS - РК-7№005737 от 18.02.2014- 18.02.2021, D92.320.024 Дистанционная лучевая терапия, D92.320.025 Дистанционная лучевая терапия, РОД Гр - наличие допуска специалистов к проведению данных методов лечения в ДКООЗ г.Алматы, система дыхательного гейтинга (4D синхронизация дыхания) на 64-срезовый компьютерный томограф SOMATOM Definition AS и дополнительных фиксирующих устройств для проведения SRS и SRT для туловища пациента - нет в наличии.

**3. Поиск доказательств**

3.1. Поиск был проведен по следующим ключевым словам: “stereotactic radiosurgery”, “stereotactic radiotherapy”.

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

1. Стандартным лечением метастазов в головной мозг является лучевая терапия. Стереотаксическая радиохирургия обеспечивает большее очаговое и агрессивное излучение и бережное отношение к нормальным тканям. Авторами Muhammad Khan и соавт. был выполнен метаанализ для оценки и сравнения эффективности всех видов лучевой терапии головного мозга, только стереотаксической радиохирургии, и их комбинации при лечении метастазов в головной мозг на основе рандомизированных контролируемых исследований. Размер выборки варьировался от 27 до 331 пациентов. В общей сложности 202 (26%) пациента с тотальным облучением головного мозга (ТОГМ), 196 (26%) пациентов, получающих стереотаксическую радиохирургию и 365 (48%) пациентов получили тотальное облучение головного мозга плюс стереотаксическую радиохирургическую терапию. Не было обнаружено значимого влияния на выживаемость при любом виде лечения; отношение рисков было 1.19 (95% доверительный интервал: 0,96-1,43,  $p = 0,12$ ), основанное на 3 РКИ случаев только тотального облучения головного мозга в сравнении с комбинацией радиотерапии и стереотаксической радиохирургией, и отношение рисков 1.03 (95% доверительный интервал: 0,82-1,29,  $p = 0,81$ ) при только стереотаксической радиохирургии в сравнении с комбинированным методом. Местный контроль был достигнут наилучшим образом при лучевой терапии всего мозга в сочетании со стереотаксической радиохирургией. Отношение рисков 2.05 (95%ДИ: 1,36-3,09,  $p = 0,0006$ ) и отношение рисков 1,84 (95%ДИ: 1,26-2,70,  $p = 0,002$ ) были получены при сравнении ТОГМ и стереотаксической радиохирургией по отдельности и комбинации ТОГМ + стереотаксическая радиохирургия, соответственно.

Стереотаксическая радиохирургия приводит к улучшению качества жизни в краткосрочной перспективе, тогда как когнитивная функция сохраняется в долгосрочной перспективе. Поэтому стереотаксическую радиохирургию можно было бы рекомендовать только у пациентов с низкими прогностическими факторами, поскольку более эффективная когнитивная функция и качество жизни достигаются ранее при последующем лечении. Не наблюдалось никакой разницы по наличию побочных эффектов и смерти вследствие неврологических осложнений<sup>13</sup>.

В другом систематическом обзоре и метаанализе<sup>14</sup> (Tania Stafinski с соавт) представлена информация об изучении эффективности стереотаксической радиохирургии



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

10 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

(СТРХ); и в сочетании с ТОГМ по сравнению с хирургическими методами и / или ТОГМ с целью изучения выживаемости и улучшения качества жизни и функционального состояния пациентов с метастазами в мозг. Обзор выявил три РКИ и одно когортное исследование. Среди пациентов с множественными метастазами не было обнаружено различий в выживаемости между пациентами, получавшими ТОГМ + СТРХ, и теми, кто был пролечен только ТОГМ. Однако у пациентов с одним метастазом наблюдалась статистически значимая разница, благоприятная для пациентов, получавших ТОГМ + СТРХ.

Что касается локального контроля опухоли через 24 месяца, темпы были значительно выше в группе ТОГМ + СТРХ независимо от количества метастазов. Таким образом, дополнение СТРХ к ТОГМ улучшает выживаемость у пациентов с одним метастазом в мозг. Сочетание СТРХ и ТОГМ улучшает локальный контроль опухоли и функционирование независимо у всех пациентов. (1) Пациенты с множественными метастазами должны продолжать получать ТОГМ, и при необходимости использовать метод «резерва» - это СТРХ, (2) пациентам с одним метастазом следует предлагать оба метода как СТРХ так и ТОГМ.

Кроме того, по данным *сводного отчета немецкого агентства по оценке медицинских технологий исследования*<sup>15</sup> с высоким методологическим уровнем свидетельствуют о том, что тотальное облучение головного мозга (ТОГМ) в дополнение к СТРХ и в случае применения СТРХ с дополнительным облучением всего головного мозга ассоциируются с улучшением местного контроля опухоли и неврологических функций. Только у пациентов с одиночной метастатической опухолью комбинация СТРХ и ТОГМ ассоциируется с большей выживаемостью в сравнении с только ТОГМ. В исследованиях указывается, что нет значимых различий в неблагоприятных исходах между группами сравнения. Четыре дополнительных ретроспективных когортных исследования указывают на лучший местный контроль за опухолью связанный с СТРХ в сравнении с хирургическим методом.

В руководстве «Паллиативная радиотерапия: метастазы в головной мозг»<sup>16</sup> рекомендовано следующее: для одиночного метастаза размером <3-4 см, SRS может быть рекомендована<sup>17</sup>, но не считается стандартом медицинской помощи. Однако в некоторых клинических ситуациях этот вид лечения может быть вариантом терапии. Для пациентов с четырьмя вновь диагностированными метастазами в головной мозг, каждый размером менее 4 см, существуют убедительные доказательства на основе двух крупных рандомизированных контролируемых испытаний и нескольких систематических обзоров и мета-анализов, которые свидетельствуют об усилении действия SRS после ТОГМ, значительном улучшении локального контроля по сравнению с только ТОГМ<sup>16</sup>.

В другом клиническом руководстве для пациентов с метастазами в головной мозг вследствие рака молочной железы приведены следующие рекомендации<sup>18</sup>:

IA. Если у пациента благоприятный прогноз и один метастаз в мозг размером <3 - 4 см с бессимптомным течением, клиницисты могут предлагать либо стереотаксическую радиохимию (SRS), либо хирургическую резекцию, в зависимости от локализации и хирургической доступности опухоли, потребности в диагностике тканей и другие соображения, таких как медицинские факторы риска для хирургического вмешательства и предпочтения пациента. Качество доказательности: среднее.



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

11 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

**3.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д)**

*Kondziolka 1999* не сообщал о неврологической или системной заболеваемости, связанной с стереотаксической радиохирургией. После ТОГМ у пациентов возможно наличие легкой эритемы кожи головы и выпадение волос<sup>17</sup>.

По данным *ретроспективного анализа с 2007 по 2009 годы Zachary A. Kohutek и соавт*<sup>18</sup>. указали, стереотаксическая радиохирургия связана с риском развития новых злокачественных опухолей. Анализ показал, что возможно развитие радионекроза после SRS через 6 мес-5,2%, 12 мес-17,2%, 24 мес-34,0%, и сопряжено это с большим размером опухоли.

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

В ретроспективном исследовании *Duong Anh Vuong с соавт*<sup>20</sup>. изучалась экономическая эффективность лечения метастазов в головной мозг с помощью хирургических методов и стереотаксической радиохирургии в стране с более низким доходом - Вьетнам. В исследовании участвовало 111 пациентов: 64 были прооперированы, 47 получали стереотаксическую хирургию. Среднее время выживаемости СТРХ и хирургии составило 11,9 и 10,5 месяцев соответственно, и значения 18-месячной выживаемости были 32% и 14; соответственно ( $P = 0.346$ ).

Среднее количество дней госпитализации было значительно выше для хирургического метода лечения, чем при СТРХ (16,5 против 7,6 дней,  $P < 0,05$ ), но прямые затраты на хирургический профиль были значительно ниже (14,5 в отличие от 35,3 млн. вьетнамских дон (ВНД) на одного пациента,  $P < 0,001$ ). Однако косвенные затраты на хирургический метод лечения были в 10 раз выше (26,0 против 2,5 млн. ВНД на одного пациента,  $P < 0,001$ ). Стоимость за год жизни была выше для хирургического метода, чем СТРХ (соответственно 46,4 и 38,1 млн. ВНД). Таким образом, в контексте экономической эффективности с точки зрения пациентов и их семей, СТРХ экономически эффективнее, чем хирургический метод лечения.

Авторами *Duong Anh Vuong и др.*<sup>21</sup> изучалось определение экономической эффективности двух методов лечения метастатического рака в головной мозг: стереотаксической радиохирургии (SRS) и хирургической резекции (SR). Был проведен ретроспективный обзор 373 пациентов с метастазами в головной мозг, которые прошли SR ( $n = 113$ ) и SRS ( $n = 260$ ). Среднее время выживания SR и SRS составляло 13,0, и 18,4 месяца соответственно ( $P = 0,000$ ). Среднее значение жизни в безопухоловом периоде составил 10,4 месяцев для SR и 13,8 месяцев для SRS ( $P = 0.003$ ). Изучались прямые затраты сектора здравоохранения, которые были измерены в текущем исследовании для медицинских расходов на первоначальное вмешательство (SRS или SR), и затраты на повторное лечение методами, потенциально спасающих жизнь (SRS, SR, LINAC, WBRT) до наступления смерти или в течение 5,5 лет наблюдения. Была исключена стоимость последующих визитов и вспомогательная химиотерапия, реабилитация, обезболивающие препараты. В то же время не было сооплаты со стороны пациентов. Было сделано заключение, что SRS в лечении больных с метастазами в головной мозг экономически эффективнее чем хирургическое лечение.



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

12 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Стереотаксическая радиохирургия (СТХ) является наиболее часто используемым вариантом лечения от одного до трех метастазов в головной мозг. В исследовании Kim H. сравнивались расходы, связанные с СТХ и радиотерапией всего головного мозга, они были основаны на возмещении расходов Medicare в 2016 году. Стратегии сравнивались с использованием дополнительного коэффициента рентабельности (ICER), и эффективность была измерена в годах жизни, скорректированных на качество (QALY). Стратегии оценивались с точки зрения плательщика здравоохранения с порогом готовности к оплате в размере 100 000 долларов США за каждый полученный QALY. В анализе базового случая средняя выживаемость составляла 9 месяцев для обоих методов лечения. Одна только СТХ привела к тому, что ICER составил 9917 долларов США за QALY. Исходя из имеющихся в настоящее время доказательств, было установлено, что СТХ экономически эффективна для пациентов с одним-тремя метастазами в мозг по сравнению с радиотерапией всего головного мозга<sup>22</sup>.

#### **4. Заключение**

##### **4.1. Выводы о клинической эффективности**

Стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия опухолей всех локализаций является клинически эффективной технологией. Стереотаксическая радиохирургия приводит к улучшению качества жизни в краткосрочной перспективе, тогда как когнитивная функция сохраняется в долгосрочной перспективе.

##### **4.2. Выводы о клинической безопасности**

Стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия опухолей всех локализаций, является клинически безопасным методом, но возможно развитие радионекроза через 6 мес-5,2%, 12 мес-17,2%, 24 мес-34,0%), и связано это с большим размером опухоли (уровень доказательности C).

##### **4.3. Выводы об экономической эффективности**

Исходя из имеющихся в настоящее время доказательств, СТХ экономически эффективна для пациентов с одним-тремя метастазами в мозг по сравнению с тотальным облучением головного мозга и по сравнению с хирургической резекцией.

##### **4.4. Преимущества и недостатки метода**

###### Преимущества:

Проведение стереотаксической радиохирургии при невозможности проведения хирургического удаления интра- или экстракраниальных новообразований, с получением аналогичного или лучшего результата лечения.

Проведение стереотаксической радиотерапии в качестве альтернативы дистанционной лучевой терапии, проводимой в стандартном режиме фракционирования, с получением аналогичного или лучшего результата лечения.

Применение стереотаксической радиохирургии и радиотерапии улучшило непосредственную эффективность и общую выживаемость у пациентов с некоторыми первичными или вторичными (метастатическими) злокачественными новообразованиями.

Улучшение качества жизни онкологических больных.

###### Недостатки:



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

13 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Проведение радиотерапии сопряжено с крайне небольшим риском развития новых злокачественных опухолей. После лечения по поводу рака очень важно соблюдать режим регулярных обследований у онколога, который оценивает признаки рецидива или появления новой опухоли.

**5. Конфликт интересов**

Конфликт интересов отсутствует.

**6. Список использованных источников**

1. wikipedia.org/wiki/Опухоль
2. Статистические данные МЗ РК, 2016 год
3. Peterson HE, Larson EW, Fairbanks RK, Lamoreaux WT, MacKay AR, et al. (2015) Stereotactic Radiosurgery is a Safe and Effective Method of Prolonging Survival and Managing Symptoms in Patients with Brainstem Metastases J Cancer Sci Ther 7: 185-190. doi:10.4172/1948- 5956.1000349. <https://www.omicsonline.org/open-access/stereotactic-radiosurgery-is-a-safe-and-effective-method-of-prolonging-survival-and-managing-symptoms-in-patients-with-brainstem-metastases-1948-5956-1000349.pdf>
4. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. J Natl Cancer Inst. 2011;103(2):117-28). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228314>
5. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2014 Feb. 67 p. (SIGN publication; no. 137). <http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>
6. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2015 Dec;125(3):551-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530266>
7. Non-small cell lung cancer stage IV. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non-small cell lung cancer stage IV. Edmonton (Alberta): Cancer Control Alberta; 2013 Nov. 23 p. (Clinical practice guideline; no. LU-004). <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>
8. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, Wahidi MM, Chawla M. Symptom management in patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e455S-97S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649452>
9. Melanoma: assessment and management. NICE guideline Published: 29 July 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853>
10. О. Т. Энгел, А. В. Назаренко. История развития стереотаксической радиохирургии и ее роль в лечении метастазов в головной мозг Опухоли опухоли головы и шеи, 1, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/2222-1468-2015-1-27-35>



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

14 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

11. Penny K. Sneed, Joe Mendez, Johanna G. M. Vemer-van den Hoek, Zachary A. Seymour, Lijun Ma, Annette M. Molinaro, Shannon E. Fogh, Jean L. Nakamura, and Michael W. McDermott. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. <http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/2014.10.JNS141610>
12. <http://medicalplaza.com.ua/stati/nevropatolog-konsultiruet/radiokhirurgiya-v-lechenii-nejrokhirurgicheskikh-zabolevaniy>
13. Muhammad Khan, Jie Lin, Guixiang Liao, Rong Li, Baiyao Wang, Guozhu Xie, Jieling Zheng and Yawei Yuan. Effectiveness of Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28675121>
14. Tania Stafinski, Gian S. Jhangri, Elizabeth Yan, Devidas Menon. Stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: A systematic review and meta-analysis CANCER TREATMENT REVIEWS (2006) 32, 203–213/ [http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(06\)00006-5/abstract](http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(06)00006-5/abstract)
15. Müller-Riemenschneider F, Schwarzbach C, Bockelbrink A, Ernst I, Vauth C, Willich SN, Schulenburg JM Graf von der. Medical and health economic assessment of radiosurgery for the treatment of brain metastasis. HTA-Report | Summary. [https://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta225\\_summary\\_en.pdf](https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta225_summary_en.pdf)
16. «Palliative radiotherapy: brain metastases» Cancer Control Alberta; 2014 Aug. <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-pal001-palliative-rt-brain.pdf>
17. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases (Review). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513917>
18. Zachary A. Kohutek, Yoshiya Yamada, Timothy A. Chan, Cameron W. Brennan, Viviane Tabar, Philip H. Gutin, T. Jonathan Yang, Marc K. Rosenblum, Åse Ballangrud, Robert J. Young, Zhigang Zhang, and Kathryn Bea. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* 2015 October ; 125(1): 149–156. doi:10.1007/s11060-015-1881-3.
19. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Giordano SH, Gonzalez-Angulo AM, Kirshner JJ, Krop I, Levinson J, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Winer EP, Lin NU. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014 Jul 1;32(19):2100-8. [56 references] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799487>
20. Duong Anh Vuong Dirk Rades, Anh Ngoc Le, Reinhard Busse. The Cost-Effectiveness of Stereotactic Radiosurgery versus Surgical Resection in the Treatment of Brain Metastasis in Vietnam from the Perspective of Patients and Families. *WORLD NEUROSURGERY* 77 [2]: 321-328, FEBRUARY 2012 [http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750\(11\)00685-1/abstract](http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750(11)00685-1/abstract)



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

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-214 от 18 октября 2017 г.

15 из 15

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

21. Duong Anh Vuonga, Dirk Radesc, Albertus T.C. van Eckd, Gerhard A. Horstmannd, Reinhard Busse. Comparing the cost-effectiveness of two brain metastasis treatment modalities from a payer's perspective: Stereotactic radiosurgery versus surgical resection. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115 (2013) 276– 284. [https://www.mig.tu-berlin.de/fileadmin/a38331600/2012.publication/pub2012\\_Vuong\\_Cost\\_effectiveness.pdf](https://www.mig.tu-berlin.de/fileadmin/a38331600/2012.publication/pub2012_Vuong_Cost_effectiveness.pdf)
22. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Smith KJ. Cost-effectiveness Analysis of Stereotactic Radiosurgery Alone Versus Stereotactic Radiosurgery with Upfront Whole Brain Radiation Therapy for Brain Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Oct;29(10):e157-e164. doi: 10.1016/j.clon.2017.05.001. Epub 2017 May 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28552517>

**Специалист по ОМТ**

**Гизатуллина А.М.**

**Главный специалист  
отдела оценки медицинских технологий**

**Жанатбекова А.К.**

**Начальник отдела  
оценки медицинских технологий**

**Гаитова К.К.**

**Руководитель Центра рациональной  
клинической практики**

**Костюк А.В.**