



Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и
клинических протоколов**

**Номер экспертизы и дата
№ 147 от 5 августа 2016 г.**

**Страница
1 из 7**

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

На основании заявки Акционерного общества «Казахский орден «Знак Почёта» научно-исследовательский институт глазных болезней» (далее - Заявитель) № 34 от 1 февраля 2016 года, настоящим произведена экспертиза медицинской технологии «Транспупиллярная термотерапия в лечении внутриглазных опухолей малых размеров» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Транспупиллярная термотерапия в лечении внутриглазных опухолей малых размеров», предложенный Заявителем для применения на территории РК на 15 страницах.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) заявка – 4 стр.
- 2) аннотация – 9 стр.
- 3) рецензия – 2 стр.

Методы экспертизы: анализ соответствия критериям безопасности, эффективности и качества предложенной к рассмотрению медицинской технологии.

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность медицинской технологии.

Содержательная часть:

Введение. Самыми распространенными внутриглазными злокачественными новообразованиями являются ретинобластома и увеальная меланома [1]. Ретинобластома (РБ) поражает, как правило, детей до 5 лет, и примерно в 30% случаев носит двусторонний мультицентричный характер [2]. Меланома хориоиды (МХ) встречается у взрослых людей в возрасте 50-60 лет [3]. И ретинобластома, и меланома хориоиды характеризуются высокой злокачественностью, ранним метастазированием и развитием при РБ вторых злокачественных опухолей. При отсутствии лечения ретинобластомы в течение 1-2 лет возможен летальный исход [4].

Особое место занимают опухоли малых размеров, к которым в клинической практике офтальмоонкологов относятся опухоли, высота которых не достигает 3,5 мм. В настоящее время опухоли, выявленные на стадии малых размеров (до 3,5 мм) составляют 5-21% от всех МХ. Адекватно и вовремя проведенное лечение на начальной стадии заболевания обеспечивает не только высокую местную эффективность, но и лучший прогноз для жизни [5].



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 147 от 5 августа 2016 г.	2 из 7

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

В настоящее время основным способом лечения злокачественных внутриглазных новообразований в Республике Казахстан является удаление глаза и (в меньшей степени) органосохраняющие вмешательства. Отсутствие глаза и пожизненное ношение глазного протеза вызывает серьезный психологический дискомфорт у больных и социальную дезадаптацию, особенно у детей и лиц трудоспособного возраста.

Первым этапом производится барьера лазеркоагуляция новообразования с целью ограничения экссудативной отслойки сетчатки. Вторым этапом непосредственно транспупиллярная термотерапия.

Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) — метод лечения, при котором используют расфокусированный пучок (3000мкн) непрерывного инфракрасного лазерного излучения (λ -810нм), пороговой мощности, в течение продолжительного времени ($t = 60$ с). При этом происходит локальный некроз опухоли глубиной до 3,5-4,0 мм (меланомы хориоиди или ретинобластомы). Эффект термотерапии основан на сочетании объемной гипертермии опухоли от 45 до 65° и коагуляции внутриопухолевых сосудов. Наряду с этим происходит подавление синтеза ДНК, РНК и белков опухоли, лабилизация мембран лизосом, повреждение хромосом, высвобождение свободнорадикального кислорода, оказывающего дополнительное повреждающее действие на ткани РБ, индуцируя окислительный стресс [6].

Показанием к проведению транспупиллярной термотерапии являются (согласно МКБ-10):

- Опухоли сосудистой оболочки (доброкачественные и злокачественные) – С69.3
- Опухоли сетчатки (доброкачественные и злокачественные) – С69.2, D31.2.

Противопоказаниями к данной технологии являются:

Относительные:

- Некомпенсированное АД
- Повышенный сахар крови

Абсолютные:

- Вторичная неоваскулярная глаукома
- Опухоли высотой более 4 мм
- Опухоли, прилежащая к хрусталику и захватывающие цилиарное тело или передний сегмент глаза
- Плотное субретинальное и внутриглазное кровоизлияние



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и
клинических протоколов

Номер экспертизы и дата
№ 147 от 5 августа 2016 г.

Страница
3 из 7

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

- Некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты
- Фтизис глаза
- Судорожный синдром
- Объемные процессы головного мозга

Поиск данных проводился в базе данных PubMed, Cochrane Library и TRIP database. Поиск был проведен по ключевым словам: «внутриглазные опухоли», «ретинобластома», «меланобластома хориоидей», «транспупиллярная термотерапия», «анализ затраты-эффективность».

Клиническая эффективность и безопасность

По сформулированному запросу в базах данных доказательной медицины был найден ряд исследований высокого методологического качества (систематические обзоры, РКИ), а также ряд ретроспективных исследований, посвященных рассмотрению аспектов применения транспупиллярной термотерапии в лечении различных внутриглазных новообразований.

Сведения о найденных публикациях будут приведены в соответствие с их качеством, от высокого к более низкому.

Так, Grüterich, Mueller AJ, Ulbig M, Kampik A. в систематическом обзоре обобщили результаты лечения меланобластомы хориоидей с помощью транспупиллярной термотерапии. Повышение температуры до 45-60⁰С достигается за счет источника инфракрасного лазера, проникающего вглубь глаза через роговицу. За счет толщины пучка 1-3 мм, времени экспозиции 1 минута можно проводить лечение опухолей до 4 мм толщины. К преимуществам транспупиллярной терапии относят возможность ее применения как метода монотерапии, так и в комбинации с брахитерапией. Несколько публикаций по проблеме показывают адекватный контроль опухоли. Однако отмечается значительный риск развития угрожающих зрению осложнений, включая окклюзию сосудов сетчатки или тракционные осложнения. Авторы делают вывод, что ТТТ является минимально инвазивным методом лечения плоских меланобластом хориоидей, локализующихся в области заднего полюса глаза [7].

Pilotto E, Vujosevic S, De Belvis V, Parrozzani R, Boccassini B, Midena E. провели рандомизированное контролируемое испытание с целью оценки долгосрочных изменений в хориоидальном кровотоке на фоне брахитерапии йод-125 (ЙБТ) и транспупиллярной термотерапии (ТТТ). В исследовании приняли участие 95 небольших меланобластом хориоидей,



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 147 от 5 августа 2016 г.	4 из 7

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

рандомизированных на 2 группы. Для оценки хориоидального кровотока использовалась ангиография индоцианин-зеленым с интервалом в 3 месяца в течение первого года жизни и с интервалом в 6 месяцев впоследствии. Регресс опухоли отмечался в 45 глазах (92%), получивших ТТТ и в 45 глазах (98%), получивших ЙБТ ($p=0.397$). Рецидив опухоли наблюдался в 4 глазах пролеченных ТТТ и в 1 глазу, пролеченном при помощи ЙБТ. Окклюзия хориокапилляров наблюдалась во всех глазах. Окклюзия сосудов хориоидей крупного и среднего диаметра отмечалась в 17 глазах (35%), пролеченных при помощи ТТТ и в 44 (96%) глазах, пролеченных при помощи брахитерапии ($p<0,001$). Ретинохориоидальные анастомозы с сохранением просвета хориоидальных сосудов крупного и среднего калибра присутствовали в 4 глазах (11%), получивших ТТТ (и были всегда связаны с рецидивом опухоли) и ни в одном глазу, получившем брахитерапию. Авторы данного исследования делают вывод, что ТТТ является менее эффективным методом облитерации всех сосудов опухоли [8].

Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Dendale R, Delacroix S, Nauraye C, Estève M, Plancher C, Asselain провели РКИ с целью оценки эффективности ТТТ после радиотерапии протонным лучом в лечении крупных меланобластом хориоидей. Сто пятьдесят один пациент с опухолью размером $>/=7$ мм в толщину или $>/=15$ мм в диаметре были рандомизированы на группу монотерапии протонным лучом (4 фракции по 60 Гр) и комбинированной протонной терапии + ТТТ на сроке 1, 6 и 12 месяцев. Обе группы пациентов были однородны с точки зрения возраста, пола и характеристик опухоли. Пациенты, получившие ТТТ, характеризовались дополнительным большим снижением толщины опухоли ($p = 0.06$), меньшей частотой развития отслойки сетчатки во время последнего осмотра ($p = 0.14$) и меньшим показателем вторичной энуклеации ($p = 0.02$). Авторы делают выводы о преимуществах комбинированного лечения меланобластом хориоидей терапией протонным лучом и ТТТ [9].

De Potter P, Jamart J. в ходе РКИ оценили влияние адьювантной инъекции индоциамина зеленого в сочетании с транспупиллярной термотерапией на регресс меланобластомы хориоидей, локализующейся в области заднего полюса глаза. Основная группа состояла из 30 пациентов, получивших ТТТ в комбинации с инъекцией индоциамина зеленого (ИЦЗ), контрольная – из 30 пациентов, получивших монотерапию ТТТ. В течение 30 месяцев наблюдения средняя толщина опухоли постепенно уменьшилась до 2-3 мм на 3 месяце и до 1,9 мм на 6 месяце в группе ТТТ +ИЦЗ. В группе



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	<u>№ 147 от 5 августа 2016 г.</u>	<u>5 из 7</u>

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

монотерапии ТТТ регресс размеров опухоли составил 19% на 3 месяце и 30% на 6 месяце. Регресс толщины опухоли в группе ТТТ+ИЦЗ составил 22% на 3 месяце и 31% на 6 месяце. В группе ТТТ было 12 опухолей (40%) достигших толщины 1,5 мм, а в группе ТТТ+ИЦЗ – 15 (50%). Контроль опухоли наблюдался в 55 глазах (92%). Рецидив опухоли отмечался в 2 глазах из группы ТТТ и в 3 глазах из группы ТТТ+ИЦЗ. Авторы делают вывод, что эффективность ТТТ в лечении отдельных случаев хориоидальных меланобластом не вызывает сомнений, в то время как эффективность адьювантной инъекции индоциамина зеленого еще требует доказательств [10].

Экономическая эффективность

К сожалению, не удалось найти ни одного отчета по оценке экономической эффективности данной технологии, что объясняется ее относительной новизной. Более того, не было найдено ни одного проспективного исследования, в ходе которого также бы проводилась и оценка экономической эффективности данной медицинской технологии. Удалось только найти одну обзорную статью, посвященную оценке ТТТ в лечении метастазов опухолей в хориоидею, где делалось упоминание, что ТТТ является ресурсосберегающей технологией [11].

Планируемые затраты, необходимые для проведения нового Метода одному пациенту – 424 315 тенге

Условия, требования и возможности для проведения новой технологии в РК

В перечне документов, представленных «Заявителем», отсутствуют данные о наличии лицензии на осуществление деятельности по соответствующему профилю.

«Заявителем» был представлен перечень необходимых лекарственных средств и требования к материально-техническому оснащению для проведения данной технологии. Вместе с этим, имеется решение местного локально-этического комитета и положительная рецензия от профильного специалиста.

В представленном перечне отсутствуют данные о наличии государственной регистрации ЛС, ИМН и медицинской техники, необходимые для проведения новой технологии.

«Заявитель» указывает, что имеются врачи, имеющие квалификацию для выполнения данной технологии и необходимая материально-техническая база.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 147 от 5 августа 2016 г.	6 из 7

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

Выводы

Таким образом, транспупиллярная термотерапия является методом лечения злокачественных и доброкачественных опухолей сосудистой оболочки и сетчатки. По своей сути, эта технология оказывает положительное воздействие за счет эффекта термотерапии, основанного на сочетании объемной гипертермии опухоли от 45 до 65° и коагуляции внутриопухолевых сосудов.

В базах данных доказательной медицины найдены исследования высокого методологического качества, свидетельствующие об эффективности и безопасности данной технологии.

Преимущества:

- возможность ее применения как метода монотерапии, так и в комбинации с другими методами лечения опухолей
- является малоинвазивным методом лечения, эффективным в отношении опухолей малых размеров;
- не оказывает коагулирующего действия на сетчатку, тем самым позволяет избежать повреждения ее структур;
- не требует госпитализации в стационар.

Недостатки метода:

- имеет ограничения при сопутствующей глазной и системной патологии.

Заключение

Таким образом, транспупиллярная термотерапия является эффективным и безопасным новым методом лечения отдельных злокачественных и доброкачественных новообразований сетчатки и хориоидей малого размера. В подтверждении этого тезиса, в базах данных доказательной медицины были найдены исследования высокого методологического качества, свидетельствующие о ее клинической эффективности и безопасности. Для выполнения транспупиллярной термотерапии необходимо наличие специального оборудования – диодного лазера с длиной волны 810 нм.

Медицинская технология «Транспупиллярная термотерапия в лечении внутриглазных опухолей малых размеров» является новой технологией, с доказанной клинической эффективностью и безопасностью и недоказанной экономической эффективностью и рекомендуется для рассмотрения



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

Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и
клинических протоколов**

**Номер экспертизы и дата
№ 147 от 5 августа 2016 г.**

**Страница
7 из 7**

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Конфликт интересов отсутствует.

Список использованных источников:

1. А.В. Важенин, И.Е. Панова, Л.Е. Семенова, И.Н. Ефименко. Специализированная офтальмоонкологическая помощь в условиях многопрофильного онкологического диспансера. // Сибирский онкологический журнал.- 2004.- №1.- С. 21-37.
2. Исламов З.С. Частота ретинобластомы в Узбекистане. // Онкопедиатрия. - 2014.- №3.- С. 54.
3. А.Ф. Бровкина. Дифференциальная диагностика меланомы хориоидей // Офтальмологические ведомости, 2006. – Том1. - №4.- С. 68-76.
4. Murphree AL, Triche TJ. An epigenomic mechanism in retinoblastoma: the end of the story?// Genome Med..- 2012.- 24;4(2):15.
5. Shields CL, Alset AE, Say EA, Caywood E, Jabbour P, Shields JA. Retinoblastoma Control With Primary Intra-arterial Chemotherapy: Outcomes Before and During the Intravitreal Chemotherapy Era // J Pediatr Ophthalmol Strabismus.-2016. - 1:1-10.
6. Joon Mo Kim, Ki Ho Park, Yu Jeong Kim, Hyun Jun Park, Dong Myong Kim. Thermal Injury Induces Heat Shock Protein in the Optic Nerve Head In Vivo // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. November 2006 vol. 47 no. 11 4888-4894.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528278>
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551682>
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888407>
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578788>
11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15506605>

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

Гизатуллина А.М.

Главный специалист ОМТ и КП

Мауенова Д.К.

Начальник отдела ОМТ и КП

Ташпагамбетова Н.А.

И.о. руководителя ЦСЗ

Нургалиева Ж.Т.