



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-223 от 13 ноября 2017 г.

1 из 15

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Краткое резюме

1. Объект экспертизы	Резекция нижней трети пищевода и проксимального отдела желудка (операция Гарлока) при кардиоэзофагеальном раке и при раке нижней трети пищевода
2. Заявитель	РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии»
3. Показание к применению	Применяется у пациентов при кардиоэзофагеальном раке и раке нижней трети пищевода С 15.2 Злокачественное новообразование абдоминального отдела пищевода С 16.0 Злокачественное новообразование кардии желудка
4. Альтернативные методы, применяемые в РК	42.41 «Частичная эзофагэктомия»; 43.50 «Частичная резекция желудка с анастомозом в пищевод»
5. Краткое описание, предварительная стоимость	При операции Гарлока сначала вскрывают брюшную полость косым разрезом от пупка до хряща рёберной дуги на уровень VI межреберья слева. При операбельности случая разрез продолжают и грудную полость вскрывают по VI межреберью слева с пересечением реберной дуги и рассечением диафрагмы. По данным заявителя стоимость проведения технологии для одного пациента составляет 694 039 тенге без учета стоимости медикаментов и проведенных койко-дней.
6. Специалисты/Персонал/ Условия для проведения вмешательства	1. Хирурги-онкологи, имеющие знания, навыки и опыт проведения эзофагэктомии и гастрэктомии. 2. Наличие операционной. 3. Оборудование для проведения операции: большой хирургический набор инструментов; наркозно-дыхательный аппарат; аппарат высокочастотной электрокоагуляции.
7. Результаты ОМТ	В настоящее время общепринятым стандартом хирургического лечения злокачественных новообразований кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода является резекция опухоли с использованием трансхиатального или трансторакального подходов. Рекомендуются включить данные оперативные подходы в клинический протокол диагностики и лечения «Рак пищевода» с описанием четких показаний для каждого из видов хирургических вмешательств. Левый торакоабдоминальный подход может быть использован в качестве альтернативы трансхиатальному или трансторакальному подходу в некоторых случаях для обеспечения лучшего хирургического доступа. Преимущества мини инвазивного подхода до сих пор не определены в связи с отсутствием результатов долгосрочных исследований. Однако в некоторых исследованиях имеются указания на снижение частоты респираторных осложнений.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	2 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

Оценка медицинской технологии

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Лечение рака пищевода (РП) и рака проксимального отдела желудка (РПОЖ) представляет наиболее сложную проблему клинической онкологии. Лучевая терапия при РП приносит лишь временный эффект, а при РПОЖ часто оказывается малоэффективной. Поэтому, основным методом, позволяющим достичь полного излечения, является хирургический, при этом пятилетняя выживаемость больных составляет от 25 до 35% по данным различных авторов [1, 2]. Наряду с этим, послеоперационная летальность при РП и РПОЖ остаётся высокой и достигает 10-12%, а число послеоперационных осложнений колеблется от 25 до 60% в различных клиниках [3, 4].

1.2. Популяция (характеристика, количество)

Злокачественные новообразования являются социально значимыми заболеваниями и обладают тяжелым бременем как для пациента, так и для государства в целом. По статистическим данным 2015 года заболеваемость злокачественными новообразованиями в Республике Казахстан составляет 207,7 новых случаев на 100 000 человек в год. Число больных злокачественными новообразованиями, состоящих на учете на конец 2015 года, составило 884,4 человек на 100 000 населения. Летальность наблюдаемых контингентов составила 10,1%. Показатель смертности от злокачественных новообразований в 2015 году составил 92,0 человека на 100 000 населения (абс. 16 144).

1.3. Распространённость/заболеваемость

По статистическим данным 2015 года ежегодно в Республике Казахстан выявляется в среднем 1 335 новых случаев рака пищевода (из них с 1 по 3 стадии – 92,8%, 4 стадии – 6,2%) и 2 828 новых случаев рака желудка (из них с 1 по 3 стадии – 76,8%, 4 стадии – 22,5%).

Ежегодно выявляется более 200 новых случаев злокачественных новообразований абдоминального отдела пищевода и кардии желудка, из них проведение оперативного вмешательства показано 35-40 пациентам (по данным Заявителя).

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

В настоящее время ежегодно в мире выявляется 482 300 новых случаев рака пищевода и 406 800 смертей. Рак желудка выявляется у около 1 миллиона человек ежегодно и является причиной около 10% всех смертельных случаев от злокачественных новообразований. [5]

Несмотря на использование химиотерапии, 5-летняя выживаемость по-прежнему остается низкой (менее 30%) для данной группы заболеваний [6], а хирургическое вмешательство является основным стандартом лечения и остается одной из самых болезненных процедур в онкологии. Раннее обнаружение осложнений имеет решающее значение для повышения результативности хирургического лечения.

Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

1.5. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее [7]

Выбор методов лечения рака пищевода зависит от многих факторов, в том числе размеров самой опухоли, вовлечения в процесс других органов, тканей, лимфатических узлов. Важным моментом является наличие у пациента сопутствующих заболеваний (тяжелые болезни сердца, легких, почек). Специалисты учитывают все эти факторы. Для

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	3 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

пациента разрабатывают индивидуальный план, который может состоять из хирургического лечения и/или химиотерапии и/или лучевой терапии, или их комбинации.

У 80-90% больных злокачественные опухоли данной локализации диагностируются в III-IV стадиях, в связи с чем только для 10-15% больных возможно радикальное хирургическое и комбинированное лечение.

Послеоперационная лучевая терапия в СОД 50Гр применяется в случае нерадикального удаления опухоли или опухолевого роста в крае отсечения пищевода. Лучевая терапия, полихимиотерапия и химиолучевое лечение приобретают самостоятельное значение в случае исходной нерезектабельности карцином пищевода и при наличии отдаленных метастазов, а также противопоказаний к хирургическому лечению и отказе больного от оперативного вмешательства.

Лучевая и химиолучевая терапия как самостоятельный метод лечения может применяться при локализации опухоли в шейном отделе пищевода.

Паллиативные операции (наложение гастростомы или еюностомы, стентирование пищевода) выполняются по жизненным показаниям в случае нерезектабельности опухолевого процесса, при наличии отдаленных метастазов, неэффективности химиолучевого лечения, кахексии и развитии пищеводных фистул, но иногда могут выполняться с целью подготовки пациента перед операцией (еюностомия, стентирование).

Паллиативные операции играют также важную роль в системе оказания помощи этой категории больных, обеспечивают устранение дисфагии как наиболее существенного проявления заболевания.

Хирургическое лечение является основным методом при резектабельном раке пищевода с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов и без него. Объем оперативного вмешательства определяется локализацией и распространенностью опухолевого поражения.

В Казахстане из хирургических методов применяются:

42.41 «Частичная эзофагоэктомия»;

43.50 «Частичная резекция желудка с анастомозом в пищевод».

1.6. Стоимость/Затраты

По данным заявителя стоимость проведения технологии для одного пациента составляет 694 039 тенге без учета стоимости медикаментов и проведенных койко-дней.

Существующее возмещение по клинко-затратным группам в рамках ГОБМП за 1 пролеченный случай у взрослых пациентов составляет для кода 42.41 «Частичная эзофагоэктомия» - 341 108 тенге, для кода 43.50 «Частичная резекция желудка с анастомозом в пищевод» - 300 565 тенге; что не позволяет покрыть расходы медицинских организаций при комбинированном хирургическом подходе.

1.7. Недостатки

Не выявлено.

2. Вмешательство

2.1. Необходимость внедрения

Использование левого торакоабдоминального подхода при резекции злокачественных новообразований кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода может быть рекомендовано для расширения методов хирургического лечения.

2.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	4 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

При операции Гарлока сначала вскрывают брюшную полость косым разрезом от пупка до хряща рёберной дуги на уровень VI межреберья слева. При операбельности случая разрез продолжают и грудную полость вскрывают по VI межреберью слева с пересечением реберной дуги и рассечением диафрагмы. Этот доступ значительно расширяет зону действий хирурга и поэтому существенно облегчает процесс мобилизации не только желудка, но и пищевода.

2.3. История создания, различные модели/версии/модификации

Метод был разработан в США. Хирургом профессором Биллом Хилд (полное имя Richard J. Heald), который также известен мировой хирургической общественности как основатель техники тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) в хирургическом лечении больных раком прямой кишки.

2.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в медицинской организации

РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения резекции нижней трети пищевода и проксимального отдела желудка (операция Гарлока), а именно:

- 1) Центр торакальной онкологии на 30 стационарных коек.
- 2) Операции выполняются хирургами-онкологами, имеющими знания, навыки и опыт проведения операций при кардиоэзофагеальном раке и при раке нижней трети пищевода.
- 3) Современная операционная.
- 4) Большой хирургический набор инструментов;
- 5) Наркозно-дыхательный аппарат;
- 6) Аппарат высокочастотной электрокоагуляции;
- 7) Энергетическая платформа.

2.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления

Левый торакоабдоминальный подход может обеспечить лучший доступ к опухолям дистального отдела пищевода и как следствие может повлиять на эффективность и полноту проводимой резекции.

2.6. Опыт использования в мире (какие производители)

В настоящее время общепринятым стандартом хирургического лечения злокачественных новообразований кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода является резекция опухоли с использованием трансхиатального или трансторакального подходов.

Левый торакоабдоминальный подход может быть использован в качестве альтернативы трансхиатальному или трансторакальному подходу в некоторых случаях для обеспечения лучшего хирургического доступа.

2.7. Опыт использования в Казахстане

По данным заявителя в Казахстане ежегодно проводится порядка 35-40 сочетанных резекций нижней трети пищевода и проксимального отдела желудка (операция Гарлока) в год. Непосредственно Заявителем технологии проводится 15-18 операций в год.

2.8. Затраты/Стоимость

Стоимость проведения для одного пациента составляет 694 039 тенге без учета стоимости медикаментов и проведенных койко-дней.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	5 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

2.9. Правовой статус на территории Казахстана

Резекция нижней трети пищевода и проксимального отдела желудка (операция Гарлока) включена в протокол диагностики и лечения «Рак пищевода», рекомендованным Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» октября 2015 года Протокол №14.

3. Поиск доказательств

3.1. Поиск (Ключевые слова) – «gastro oesophageal cancer surgery» («хирургическое лечение рака желудка и пищевода»).

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

Для возможности оценки клинической эффективности и безопасности использования левого торакоабдоминального подхода (операция Гарлока) при хирургическом удалении злокачественных новообразований кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода был проведен поиск литературы в базе данных MEDLINE по следующим ключевым словам: «gastro oesophageal cancer surgery» («хирургическое лечение рака желудка и пищевода») с использованием следующих фильтров: 1) тип статей: мета-анализ, систематический обзор; 2) дата публикации: не позднее 10 лет (с 2007 года).

В базе данных MEDLINE было представлено 129 публикаций. В сравнительный анализ было включено 7 исследований, темы которых соответствовали целям настоящего поискового запроса.

При дополнительном поиске в базах данных EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, NICE, Tripdatabase, CRD (Univ. of York) не было найдено дополнительных исследований, подходящих к включению в анализ.

Обзор «Мультидисциплинарное управление опухолями кардиоэзофагеального перехода (КЭП) Европейского общества онкологических заболеваний пищеварительной системы (European Society of Digestive Oncology, ESDO)» был опубликован Van Laethem JL et. al в ноябре 2016 года [8].

Целью хирургического лечения является полная резекция опухоли, которая может быть проведена с использованием следующих подходов: 1) трансторакальная эзофагогастрэктомия (для I типа по Зиверту – Siewert type I); 2) трансхиатальная эзофагогастрэктомия или 3) расширенная тотальная гастрэктомия (предпочтительно для типов II/III по Зиверту – Siewert type II/III). Авторы отмечают, что нет никакой существенной разницы между данными операциями за исключением некоторых вариаций в хирургических подходах [9, 10, 11].

Преимущества минимально-инвазивного подхода до сих пор не определены в связи с отсутствием результатов долгосрочных исследований. Однако в некоторых исследованиях имеются указания на снижение частоты респираторных осложнений [12, 13].

Авторы указывают, что пороговый уровень периоперационной смертности не должен превышать 5%, в связи с чем данные операции рекомендуется проводить в крупных центрах с наличием специально обученной команды хирургов, выполняющей не

	<i>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Центр рациональной клинической практики</i>			
<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№-223 от 13 ноября 2017 г.</i>		<i>6 из 15</i>
<i>Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</i>			

менее 30 резекций в год, и с возможностью осуществления мультидисциплинарного подхода к лечению данной группы пациентов.

Схематически показания к хирургической резекции могут быть представлены следующим образом:

Siewert type I Трансторакальная эзофагогастрэктомия

Siewert type II Расширенная гастрэктомия или транسخиатальная эзофагогастрэктомия

Siewert type III Тотальная гастрэктомия с D2 лимфаденэктомией

Мета-анализ «Трансторакальный или транسخиатальный подход при хирургическом лечении аденокарциномы дистального отдела пищевода и кардии» был опубликован Aurello P et. al в августе 2016 года [14].

В общей сложности в мета-анализ было включено 6 исследований, датированных между 1996 и 2012 годами, которые соответствовали критериям отбора (2 проспективных и 4 ретроспективных исследования).

Было отмечено статистически значимое различие в пользу трансторакального подхода относительно количества восстановленных лимфатических узлов, 5-летней выживаемости без рецидивов и 5-летней общей выживаемости ($p = 0,001$, $p = 0,05$ и $p = 0,03$, соответственно).

В заключении авторы отмечают, что трансторакальная эзофагэктомия при хирургическом лечении аденокарциномы дистального отдела пищевода и кардиоэзофагеального перехода (Siewert I-II types) превосходит транسخиатальный подход со стороны онкологических исходов.

Мета-анализ «Трансторакальный или транسخиатальный подход при хирургическом лечении рака кардиоэзофагеального перехода» был опубликован We MT et. al в августе 2014 года [15].

В мета-анализ было включено 8 исследований с общим количеством 1155 пациентов с раком кардиоэзофагеального перехода (639 пациентов в группе трансторакального подхода и 516 пациентов в группе транسخиатального подхода). Авторами не было выявлено статистически значимых различий между двумя группами в отношении длительности проведения операций, величины кровопотери, частоты анастомотических утечек или осложнений со стороны сердечнососудистой системы. Однако авторами отмечается снижение длительности пребывания в стационаре (среднее весовое различие, WMD = 1,92, 95% ДИ: 1,63-2,22, $P < 0,00001$), снижение 30-дневной госпитальной смертности (отношение шансов, OR = 3,21, 95% ДИ: 1,13-9,12, $P = 0,03$) и снижение частоты легочных осложнений (OR = 2,95, 95% ДИ: 1,95-4,45, $P < 0,00001$) в группе транسخиатального подхода.

Обзор «Хирургическое лечение рака пищевода» был опубликован Uzunoglu FG et. al в феврале 2013 года [16].

Европейский стандарт по хирургическому лечению рака кардиоэзофагеального перехода II типа по Зиверту рекомендует проведение расширенной гастрэктомии с Y-реконструкцией по Ру. Напротив, Североамериканский стандарт хирургического лечения не отмечает различий между дистальной карциномой пищевода и карциномой II типа по Зиверту; рекомендуется эзофагэктомия с гемигастрэктомией [17, 18].

Предполагается, что карциномы II типа являются более агрессивными с повышенным риском метастазов в лимфатические узлы и с меньшей частотой общей

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	7 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

выживаемости по сравнению с карциномой дистального отдела пищевода [19]. Кроме того, метастазы в лимфатических узлах могут встречаться и в среднем отделе пищевода до 33% случаев [20]. Следовательно, расширенная гастрэктомия с лимфаденэктомией нижнего отдела средостения является обязательной [21, 22].

Мета-анализ «Сравнение трансторакального и нетрансторакального подходов при хирургическом лечении рака кардиоэзофагеального перехода» был опубликован Yang K et. al в июне 2012 года [23].

В мета-анализ было включено 12 исследований (5 РКИ и 7 не-РКИ) с общим количеством 1 105 пациентов (из них 591 пациент в группе трансторакальной резекции).

Проведение трансторакальной резекции не увеличивало общую 5-летнюю выживаемость согласно РКИ и не-РКИ (отношение рисков, ОР = 1,01, 95% ДИ 0,80-1,29 и ОР = 0,89, 95% ДИ 0,70-1,14 соответственно). Согласно классификации по Зиверту результаты мета-анализа не выявили очевидных различий между группами трансторакальной и нетрансторакальной (трансхитальная или трансабдоминальная резекция) резекции ($P < 0,05$).

Частота послеоперационных осложнений (отношение рисков, ОР = 0,69, 95% ДИ 0,48-1,00 и ОР = 0,55, 95% ДИ 0,25-1,22) и смертности (разность рисков, РР = 20,03, 95% ДИ 20,06-0,00 и РР = 0,00, 95% ДИ 20,05-0,05) согласно РКИ и не-РКИ не показала каких-либо существенных различий между двумя группами. Длительность пребывания пациентов в стационаре была выше в группе трансторакальной резекции (взвешенная разность средних = -5,80, 95% ДИ -10,38- -1,23), но не было выявлено различий в количестве резецированных лимфатических узлов, длительности операции, величины кровопотери, количестве пациентов, нуждающихся в переливании крови, и частоте необходимости повторной операции. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

В выводах авторы отмечают, что не было выявлено существенных различий в выживаемости и частоте послеоперационных осложнений и смертности между группами трансторакальной и нетрансторакальной резекции, включающей трансхитальную или трансабдоминальную резекцию. Оба хирургических подхода являются приемлемыми и не имеют достоверных преимуществ друг перед другом. Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку качество включенных исследований было недостаточным.

Руководство по лечению рака пищевода и кардиоэзофагеального перехода было опубликовано Национальной всеобщей онкологической сетью США (National Comprehensive Cancer Network) в августе 2011 года [24].

В руководстве указываются следующие приемлемые оперативные подходы резекции рака пищевода или кардиоэзофагеального перехода:

- Эзофагогастрэктомия по Ivor Lewis (лапаротомия + правая торакотомия);
- Эзофагогастрэктомия по McKeown (правая торакотомия + лапаротомия + шейный анастомоз);
- Миниинвазивная эзофагогастрэктомия по Ivor Lewis (лапароскопия + ограниченная правая торакотомия);

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	8 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

- Миниинвазивная эзофагогастрэктомия по McKeown (правая торакоскопия + ограниченная лапаротомия / лапароскопия + шейный анастомоз);
- Трансхиатальная эзофагогастрэктомия (лапаротомия + шейный анастомоз);
- Роботизированная миниинвазивная эзофагогастрэктомия;
- Левый трансторакальный или торакоабдоминальный подход с анастомозом в груди или шее.

Руководство по ведению пациентов с раком пищевода и желудка было опубликовано в ноябре 2011 года от имени Ассоциации хирургов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта Великобритании и Ирландии, Британского общества гастроэнтерологов Британской ассоциации хирургической онкологии [25].

Рекомендуемым хирургическим подходом к области кардии, субкардии и кардиоэзофагеального перехода (II тип по Зиверту) является тотальная гастрэктомия или эзофагогастрэктомия. Цель оперативного вмешательства состоит в обеспечении адекватного местного клиренса, необходимой лимфаденэктомии и постановки анастомоза с низкой частотой утечки.

Рандомизированное сравнение трансхиатальной и левой торакоабдоминальной расширенной тотальной гастрэктомии выявило неоспоримые преимущества трансхиатального подхода [26]. Авторы предположили, что данное обстоятельство связано с более серьезными физиологическими повреждениями при торакотомии. Таким образом, для опухолей кардиоэзофагеального перехода рекомендуется проведение трансхиатальной расширенной тотальной гастрэктомии как альтернативе эзофагогастрэктомии. Данные нерандомизированного сравнительного исследования также выступают в поддержку этого подхода [27].

При дополнительном поиске литературы в базе данных MEDLINE по ключевым словам «левая торакоабдоминальная эзофагэктомия» или «левая торакоабдоминальная гастрэктомия» («left thoracoabdominal esophagectomy» OR Left thoracoabdominal gastrectomy») за последние 10 лет было представлено 32 публикации. В сравнительный анализ было включено 5 исследований, темы которых соответствовали целям настоящего поискового запроса.

В сравнительный анализ левого торакоабдоминального (ЛТА) подхода и подхода по Ivor Lewis (ИЛ) при эзофагэктомии, опубликованного Davies AR et. al в октябре 2017 года, было включено 1 228 пациентов (698 пациентам была проведена эзофагэктомия по Ivor Lewis, 630 пациентам – левая торакоабдоминальная эзофагэктомия) [28].

Авторы отмечают, что между двумя оперативными подходами не было выявлено различий со стороны смертности (отношение рисков, OR = 0,904 95% ДИ 0,749-1,1090) или частоты повторных рецидивов (OR = 0,973 95% ДИ 0,688-1,232). Риск положительной кратности резекции также был аналогичным (OR 1,022 95% ДИ 0,731-1,429). Среднее количество резецированных лимфатических узлов также было сопоставимым между двумя подходами. Внутрибольничная смертность составила 2,4%, что значительно ниже в группе ЛТА (ЛТА 1,3%, ИЛ 3,6%, P = 0,004). Средняя длительность пребывания в стационаре составила 11 дней в группе ЛТА и 14 дней в группе ИЛ (P <0,0001).

В рандомизированное контролируемое исследование «Результаты 10-ти летнего сравнительного исследования левого торакоабдоминального (ЛТА) и абдоминального трансхиатального (АТХ) подходов при тотальной гастрэктомии аденокарциномы

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	9 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

кардиоэзофагеального перехода или кардиального отдела желудка», опубликованное в марте 2015 года Kurokawa et. al, было включено 167 пациентов (82 пациента в группе АТХ и 85 пациентов в группе ЛТА) [29].

Авторы сообщают, что рандомизированное клиническое исследование JCOG9502, сравнивающее трансхиатальный и левый торакоабдоминальный (ЛТА) подходы, было остановлено после первого промежуточного в связи с ограниченной эффективностью ЛТА.

При хирургическом лечении аденокарциномы кардиоэзофагеального перехода или кардиального отдела желудка следует избегать проведение резекции с помощью левого торакоабдоминального подхода.

Однако в остальных 3-х исследованиях указывается на приемлемые показатели общей выживаемости и уровня послеоперационных осложнений при использовании левого торакоабдоминального подхода при хирургическом лечении рака кардиоэзофагеального перехода [30, 31, 32].

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

Существует доказанная сильная взаимосвязь между снижением уровня госпитальной летальности в специализированных медицинских центрах с большим количеством опытных хирургов и большим количеством проводимых оперативных вмешательств [33, 34]. В идеальных условиях команда хирургов должна состоять из 4-6 человек, каждый из которых должен проводить как минимум 15-20 резекций пищевода и желудка ежегодно [35].

В крупных центрах госпитальная летальность находится на уровне ниже 10%. По данным Национального эзофагогастрального онкологического аудита (National Oesophago-Gastric Cancer Audit) госпитальная летальность составила 5,0% (95% ДИ 3,8% до 6,4%) для эзофагэктомии и 6,7% (95% ДИ от 5,0% до 8,7%) для гастрэктомии [36]. [25]

Yang K et.al сообщают, что при сравнении трансторакального, трансхиатального и трансабдоминального подходов при хирургическом лечении рака кардиоэзофагеального перехода не было выявлено статистически значимых различий в уровне 30-дневной послеоперационной летальности по результатам РКИ и не-РКИ (различие рисков, $PP = -0,03$, 95% ДИ: $-0,06-0,00$, $P = 0,09$ и $PP = 0,00$, 95% ДИ: $-0,05-0,05$, $P = 0,87$, соответственно). Трансторакальная резекция ассоциировалась с более высокой общей частотой послеоперационных осложнений, но данные различия не были статистически значимыми.

При субгрупповом анализе не было выявлено статистически значимых различий между двумя подходами со стороны специфических послеоперационных осложнений, таких как утечка анастомоза, раневая инфекция, сердечно-сосудистые осложнения и охриплость голоса ($P > 0,05$). Также в отношении легочных осложнений различия между этими двумя группами были незначительными. Кроме того, количество пациентов, нуждающихся в механической вентиляции легких и длительность послеоперационной интубации не имели статистически значимых различий ($P > 0,05$). [23]

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

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	10 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

В базах данных MEDLINE, Tripdatabase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, NICE, CRD (Univ. of York) не было найдено исследований, изучающих экономическую эффективность использования левого торакоабдоминального подхода (операция Гарлока) при хирургическом удалении злокачественных новообразований кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода.

Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)
Не рассматривались.

4. Заключение

4.1. Выводы о клинической эффективности

В настоящее время общепринятым стандартом хирургического лечения злокачественных новообразований кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода является резекция опухоли с использованием транسخиатального или трансторакального подходов.

Рекомендуется включить данные оперативные подходы в клинический протокол диагностики и лечения «Рак пищевода» с описанием четких показаний для каждого из видов хирургических вмешательств.

Левый торакоабдоминальный подход может быть использован в качестве альтернативы транسخиатальному или трансторакальному подходу в некоторых случаях для обеспечения лучшего хирургического доступа.

Преимущества мини инвазивного подхода до сих пор не определены в связи с отсутствием результатов долгосрочных исследований. Однако в некоторых исследованиях имеются указания на снижение частоты респираторных осложнений.

4.2. Выводы о клинической безопасности

Рекомендованный пороговый уровень госпитальной летальности не должен превышать 10%, в связи с чем данные операции рекомендуется проводить в крупных специализированных центрах с наличием обученной команды хирургов (4-6 человек, каждый из которых должен проводить как минимум 15-20 резекций пищевода и желудка ежегодно), и с возможностью осуществления мультидисциплинарного подхода к лечению данной группы пациентов.

4.3. Выводы об экономической эффективности

В базах данных MEDLINE, Tripdatabase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, NICE, CRD (Univ. of York) не было найдено исследований, изучающих экономическую эффективность использования левого торакоабдоминального подхода (операция Гарлока) при хирургическом удалении злокачественных новообразований кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода.

4.4. Преимущества и недостатки метода

Преимущества: имеются указания, что левый торакоабдоминальный подход может обеспечить лучший доступ к опухолям дистального отдела пищевода.

Недостатки: ограниченное число исследований не позволяет рекомендовать данный подход в качестве стандарта для резекции злокачественных новообразований

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	11 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода в отличие от трансторакального и трансхиатального подходов.

4.5. Конфликт интересов

Отсутствует.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-223 от 13 ноября 2017 г.	12 из 15
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

5. Список использованных источников

1. Афанасьев С.Г. Результаты расширенных и комбинированных операций по поводу рака желудка и кардиоэзофагеального перехода / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинович, С.А. Тузиков // Сибирский онкологический журнал. – 2011. - №6 (48). – с. 36 – 41.
2. Hofstetter W. Treatment Outcomes of Resected Esophagel Cancer/ W. Hofstetter, S.G. Swisher, A.M.Correa /Ann. Surg. — 2002.— Vol. 236— P. 376 — 385.
3. Давыдов М.И. Рак пищевода/ М.И. Давыдов, И.С. Стилиди — М.: Практическая медицина, 2007. — 392 с.
4. Visbal A.L. Levis esophagogastrectomy for esophageal cancer /A.L. Visbal, M. S. Allen, D. L. Miller// Ann. Thorac. Surg. – 2001 - Vol.71. – P. 1803 -1808.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69–90.
6. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 5062-5067
7. Клинический протокол диагностики и лечения «Рак пищевода». Рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» октября 2015 года Протокол №14.
8. Van Laethem JL, Carneiro F, Ducreux M, Messman H, Lordick F, Ilson DH, Allum WH, Haustermans K, Lepage C, Matysiak-Budnik T, Cats A, Schmiegel W, Cervantes A, Van Cutsem E, Rougier P, Seufferlein T. The multidisciplinary management of gastro-oesophageal junction tumours: European Society of Digestive Oncology (ESDO): Expert discussion and report from the 16th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona. Dig Liver Dis. 2016 Nov;48(11):1283-1289. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.112.
[http://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(16\)30689-2/pdf](http://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(16)30689-2/pdf)
9. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinomas of the esophagus. New England Journal of Medicine 2002;21:1662–9.
10. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adeocarcinoma of the mid/distal esophagus: five year survival of a randomised clinical trial. Annals of Surgery 2007;6:992–1000.
11. Messenger M, de Steur WO, van Sandick JW, et al. Variations among 5 European countries for curative treatment of resectable oesophageal and gastric cancer: a survey from the EURECCA Upper GI Group. European Journal of Surgical Oncology 2016;42:116–22.
12. Biere SS, Maas KW, Bonavina L, et al. Traditional invasive vs minimally invasive esophagectomy: a multicentre randomised trial (TIME-trial). BMC Surgery 2011;1:2–8.

	<i>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Центр рациональной клинической практики</i>		
<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№-223 от 13 ноября 2017 г.</i>	<i>13 из 15</i>
<i>Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</i>		

13. Briez N, Piessen G, Torres F, et al. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *British Journal of Surgery* 2012;99:1547–53.
14. Aurello P, Magistri P, Berardi G, Petrucciani N, Sirimarco D, Antolino L, Nigri G, D'Angelo F, Ramacciato G. Transthoracically or transabdominally: how to approach adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. A meta-analysis. *Tumori*. 2016 Aug 3;102(4):352-60. doi: 10.5301/tj.5000517.
<http://www.tumorjournal.com/article/6d4808e5-fa43-4ed3-9a1b-c49ca8e1bbdd>
15. Wei MT, Zhang YC, Deng XB, Yang TH, He YZ, Wang ZQ. Transthoracic vs transhiatal surgery for cancer of the esophagogastric junction: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7;20(29):10183-92. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.10183.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123349/pdf/WJG-20-10183.pdf>
16. Uzunoglu FG, Reeh M, Kutup A, Izbicik JR. Surgery of esophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Feb;398(2):189-93. doi: 10.1007/s00423-013-1052-y. Epub 2013 Jan 25.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00423-013-1052-y.pdf>
17. Chandrasoma P, Makarewicz K, Wickramasinghe K, Ma Y, Demeester T (2006) A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 37:40-47
18. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T (2007) Adenocarcinomas of the distal esophagus and "gastric cardia" are predominantly esophageal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 31:569–575
19. Reeh M, Mina S, Bockhorn M, Kutup A, Nentwich MF, Marx A et al (2012) Staging and outcome depending on surgical treatment in adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 99:1406–1414
20. Schurr PG, Yekebas EF, Kaifi JT, Lasch S, Strate T, Kutup A et al (2006) Lymphatic spread and microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *J Surg Oncol* 94:307–315
21. von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR (2006) Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 12:6608–6613
22. Siewert JR, Feith M, Stein HJ (2005) Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 90:139–146, discussion 146
23. Yang K, Chen HN, Chen XZ, Lu QC, Pan L, Liu J, Dai B, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Hu JK. Transthoracic resection versus non-transthoracic resection for gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(6):e37698. doi: 10.1371/journal.pone.0037698.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366974/pdf/pone.0037698.pdf>
24. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, Denlinger CS, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Mulcahy MF, Orringer MB, Osarogiagbon RU, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Shibata S, Strong VE, Varghese TK Jr, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD;

	<i>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Центр рациональной клинической практики</i>			
<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№-223 от 13 ноября 2017 г.</i>		<i>14 из 15</i>
<i>Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</i>			

National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and esophagogastric junction cancers. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Aug 1;9(8):830-87.

<http://www.jncn.org/content/9/8/830.full.pdf+html>

25. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2011 Nov;60(11):1449-72. doi: 10.1136/gut.2010.228254

<http://gut.bmj.com/content/gutjnl/60/11/1449.full.pdf>

26. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7:644e51.

27. Barbour AS, Lagergren P, Hughes R, et al. Health-related quality of life among patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction treated by gastrectomy or oesophagectomy. Br J Surg 2008;95:80e4.

28. Davies AR, Zylstra J, Baker CR, Gossage JA, Dellaportas D, Lagergren J, Findlay JM, Puccetti F, El Lakis M, Drummond RJ, Dutta S, Mera A, Van Hemelrijck M, Forshaw MJ, Maynard ND, Allum WH, Low D, Mason RC. A comparison of the left thoracoabdominal and Ivor-Lewis esophagectomy. Dis Esophagus. 2017 Oct 26. doi: 10.1093/dote/dox129.

<https://academic.oup.com/dote/article-abstract/doi/10.1093/dote/dox129/4566196?redirectedFrom=fulltext>

29. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Yoshikawa T, Iwasaki Y, Nashimoto A, Ito S, Kurita A, Mizusawa J, Nakamura K; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction or gastric cardia. Br J Surg. 2015 Mar;102(4):341-8. doi: 10.1002/bjs.9764.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5024022/>

30. Li B, Guo Q, Yang H, Guan J, Liu Z, Li S, Liu G, Wei L. Left thoracoabdominal approach in surgical treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in the Northern Henan Province of China. Dig Surg. 2011;28(1):2-8. doi: 10.1159/000321218. <https://www.karger.com/Article/Abstract/321218>

31. Gillies RS, Simpkin A, Sgromo B, Marshall RE, Maynard ND. Left thoracoabdominal esophagectomy: results from a single specialist center. Dis Esophagus. 2011 Apr;24(3):138-44. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01107.x.

<https://academic.oup.com/dote/article-abstract/24/3/138/2328401?redirectedFrom=fulltext>

32. Nakamura T, Oguma H, Sasagawa T, Ota M, Kitamura Y, Yamamoto M. Left thoracoabdominal approach for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Hepatogastroenterology. 2008 Jul-Aug;55(85):1332-7.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-223 от 13 ноября 2017 г.

15 из 15

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795683>

33. Bachmann MO, Alderson D, Edwards D, et al. Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. Br J Surg 2002;89:914e22
34. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002;346:1128e37.
35. AUGIS, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, and Clinical Services Committee. AUGIS Recommendations on Minimum Volumes 2010. AUGIS Guidance on Minimum Surgeon Volumes 2010. 2011. <http://www.augis.org>
36. National Oesophago-Gastric Cancer Audit. Third Annual Report. 1e69. London: The NHS Information Centre, 2010.

**Эксперт по оценке
медицинских технологий
Ведущий специалист отдела
оценки медицинских технологий**

Авдеев А.В.

Сасыкова А.А.

**Начальник отдела
оценки медицинских технологий**

Гаитова К.К.

**Руководитель Центра рациональной
клинической практики**

Костюк А.В.