



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-153 от 16.11. 2016 г.

1 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

На основании заявки РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» (далее – Заявитель) №01-06-2164 от 14.11.2016 г., настоящим произведена экспертиза медицинской технологии «Электрохимиотерапия» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

**Объект экспертизы:** новый метод лечения «Электрохимиотерапия», предложенный Заявителем для применения на территории РК.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) заявка – 6 стр.
- 2) дополнительная информация к заявке – 11 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:**

В настоящее время рак кожи занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости. Ведущим методом лечения этой патологии является хирургический. Пик заболеваемости раком кожи отмечается у лиц в возрасте 70 лет, поэтому большое число пациентов имеют выраженную сопутствующую патологию, значительно повышающую операционный риск.

Кроме того, в ряде случаев после хирургического удаления опухоли требуются сложные пластические операции, несмотря на поверхностный характер роста опухоли, а при местно-распространенном раке кожи конечностей, особенно обширным вовлечением в опухолевый процесс экстрадермальных структур (мышцы, кость), методом выбора остается ампутация. Лучевая терапия также является эффективным методом лечения рака кожи и позволяет во многих случаях избежать операции. Однако ее применение связано с повышенным риском развития ранних и поздних лучевых повреждений кожи, что особенно реально при использовании коротких курсов высокими разовыми дозами. Локальная химиотерапия (колхаминовая, 5-фторурациловая, проспидиновая и другие мази и кремы) не нашла широкого применения при раке кожи в связи с длительностью курса лечения, выраженной воспалительной реакцией со стороны здоровой кожи и недостаточным эффектом, обусловленным пассивным характером проникновения лекарства в опухоль. Методика электрохимиотерапии разработанная более 20 лет назад позволяет активно и целенаправленно вводить в пораженные опухолью ткани лекарство в большем количестве и на большую глубину. Поскольку



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-153 от 16.11. 2016 г.

2 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

используемый с этой целью гальванический ток не только усиливает противоопухолевое действие лекарств, но и обладает самостоятельным противоопухолевым эффектом.

Поиск данных проводился в базе данных PubMed, CRD, Cochrane др. Поиск был проведен по ключевым словам: «электрохимиотерапия», «электропорация», «химиотерапия», «блеомицин», «эффективность лечения», «кожные новообразования» «анализ затраты-эффективность» «electrochemotherapy», «electroporation», «chemotherapy», «bleomycin», «treatment effectiveness», «skin neoplasms» «cost-benefit analysis».

**Описание нового метода (техника операции):**

Методика предполагает амбулаторное применение в условиях онкологических диспансеров. Процедуры выполняются в отдельном или физиотерапевтическом кабинете. Перед проведением каждой процедуры поверхность опухоли тщательно удаляются корочки и некротические ткани. Область воздействия (опухоль и окружающая ее кожа) обрабатываются 70% раствором спирта. После обработки на опухоль накладывают лекарственную прокладку, изготовленную из 2-4 слоев стерильной марли, смоченную раствором цитостатика (5 мл на 100 см<sup>2</sup> прокладки), поверх которой накладывают стерильную марлевую салфетку (3-4 слоя) и токонесущий электрод (предпочтительно из графитизированной ткани), смоченный стерильной дистиллированной водой. С целью улучшения изоляции цитостатика от окружающей среды поверх электрода накладывают окклюзионную повязку из полиэтилена. Размеры активного электрода должны перекрывать края опухоли не менее чем на 1,5-2 см. Лекарственная прокладка по форме и площади должна соответствовать гидрофильной прокладке.

Сила тока подбирается индивидуально в зависимости от площади электрода и субъективных ощущений пациента (отсутствие болезненности). Процедуры дозируются по величине тока и его плотности (силе тока на 1 см<sup>2</sup> площади прокладки активного электрода). При использовании активного электрода меньшего размера, чем пассивный электрод, плотность тока рассчитывается по первому. Рекомендуемая плотность тока составляет 0,06-0,08 мА/см<sup>2</sup>. Процедуры продолжительностью 30-60 мин проводятся ежедневно. После окончания процедуры накладывают сухую повязку, если опухоль имеет эрозивную поверхность. При лечении синхронных опухолей можно использовать двойные электроды или проводить процедуры последовательно с интервалом между ними не менее 2 ч. Стандартный курс лечения составляет 2-3 цикла по 5-10 процедур с интервалом 3 недели. После этого производится оценка результата



лечения. При полной регрессии опухоли с целью предупреждения рецидива проводится дополнительный цикл из 5-6 аналогичных процедур. Если опухоль полностью регрессировала после первого цикла электрохимиотерапии, дополнительный третий цикл не проводится. В случае наличия небольшой остаточной опухоли электрохимиотерапевтическое лечение может быть продолжено до полной ее регрессии. При регрессии опухоли менее 50% после 2 циклов, электрохимиотерапия может быть продолжена только в случае наличия

противопоказаний к другим методам лечения. Положительным эффектом электрохимиотерапии, служащим обоснованием для ее дальнейшего проведения, следует также считать стабилизацию роста внутрикожных метастазов или отсутствие появления новых у пациентов с исчерпанными возможностями стандартных методов лечения. При выборе вводимого цитостатика следует учитывать чувствительность опухоли к данному препарату, а также эффективность ранее применявшихся противоопухолевых лекарственных средств. 5-фторурацил — противоопухолевое средство из группы антиметаболитов. Ингибирует процесс деления клеток путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилатсинтетазы) и образования структурно несовершенной РНК (вследствие внедрения фторурацила в ее структуру). Препарат эффективен при раке кожи, толстой и прямой кишки, желудка, печени, матки и яичников, мочевого пузыря. 5-фторурацил полностью сохраняет противоопухолевую активность при воздействии гальваническим током и вводится с отрицательного полюса (анион). Для электрохимиотерапии используется 5%-й ампульный раствор препарата. Препарат является наиболее оптимальным для локального лечения плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи по соотношению цена-эффективность.

Блеомицин — противоопухолевый антибиотик. Механизм действия связан со способностью вызывать фрагментацию ДНК. Обладает слабо выраженной миелодепрессивной и иммунодепрессивной активностью. Препарат эффективен при раке кожи, пищевода, легкого, шейки матки, щитовидной железы, почки, саркомах мягких тканей, остеогенной саркоме, лимфомах, герминогенных опухолях яичек и яичников. Согласно данным, блеомицин полностью сохраняет противоопухолевую активность при воздействии гальваническим током и вводится в организм с положительного полюса (катион). Для электрохимиотерапии используется 0,5%-й раствор препарата, получаемый путем растворения содержимого флакона (15 мг) в 3 мл дистиллированной воды. Препарат целесообразно использовать при



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-153 от 16.11. 2016 г.

4 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

лечении плоскоклеточного рака кожи и внутрикожных метастазов опухолей, а также при низкой чувствительности к электрохимиотерапии 5-фторурацилом.

Доксорубин

(адриамицин)

противоопухолевый антрациклиновый антибиотик. Механизм действия заключается в связывании ДНК и подавлении синтеза нуклеиновых кислот. Препарат эффективен при лечении лимфобластного лейкоза, сарком мягких тканей и костей, рака молочной железы, щитовидной железы, опухоли Вильмса, нейробластомы, рака мочевого пузыря, желудка, яичников, а также лимфом, трофобластической опухоли. Адриамицин требует защиты от продуктов электролиза, поскольку он может инактивироваться путем кислотного гидролиза, ведущего к расщеплению гликозидной связи и распаду препарата на аминокислоты и агликон. С целью предупреждения инактивации препарата между гидрофильной лекарственной прокладкой помещается 2-3 слоя фильтровальной бумаги, смоченной 5 %-м раствором глюкозы. Препарат целесообразно вводить с положительного полюса. Для электрохимиотерапии используется 0,5 %-й раствор препарата, получаемый путем растворения содержимого флакона (10 мг) в 2 мл дистиллированной воды непосредственно перед процедурой. Электрохимиотерапия адриамицином целесообразна при паллиативном лечении кожных метастазов рака из придатков кожи (сальных и потовых желез), при исчерпанности возможностей традиционных методов лечения или наличии противопоказаний к ним.

Винорельбин

противоопухолевый препарат из группы винкаалкалоидов. Оказывает цитостатическое действие, связанное с ингибированием полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза. Винорельбин блокирует митоз в фазе G<sub>2</sub> + M и вызывает разрушение клеток в интерфазе или при последующем митозе. Действует преимущественно на митотически микротрубочки. Препарат эффективен при немелкоклеточном раке легкого, молочной железы.

**Показания к применению технологии:**

1. Рак кожи *in situ*.

Базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи I-II

2. стадии:

- поверхностно распространяющиеся формы, в том числе синхронные и метастатические опухоли;

- язвенные формы до 2 см в диаметре и инвазии до 2 мм.

3. Базально-клеточный невоидный синдром.

4. Местно-распространенный плоскоклеточный рак кожи T3-4N0M0



(в рамках неoadьювантной химиотерапии при проведении органосохраняющего лечения).

5. Паллиативное лечение больных с внутрикожными метастазами при исчерпанности возможностей стандартных методов лечения.

6. Лечение больных раком кожи любой распространенности при наличии абсолютных противопоказаний к стандартным методам лечения.

**Противопоказания к использованию:**

1. Локализация опухоли на волосистой части головы, а также в областях тела, на которых сложно добиться плотного равномерного прилегания прокладки с лекарством (ушная раковина, нос, окологлазничная область, промежность).

2. Рак кожи с регионарными метастазами при условии возможности проведения стандартного радикального лечения.

3. Локальная электрохимиотерапия с использованием гальванического тока в качестве самостоятельного лечения не показана больным с рецидивами рака кожи после хирургического и лучевого лечения и рака, развившегося из рубцов.

4. Кахексия.

5. Аллергия на цитостатик.

6. Индивидуальная непереносимость электрического тока.

7. Лихорадочные состояния.

8. Артериальная гипертония в сочетании с частыми сосудистыми кризами.

9. Электрочувствительные имплантаты (например, кардиостимулятор).

10. Острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения.

11. Беременность.

**Альтернативные методы лечения:**

хирургический;

лучевая терапия;

криодеструкция (жидким азотом);

фотодинамическая терапия.

**Клиническая эффективность и безопасность**

Michel Marty, Gregor Sersa, Jean Rémi Garbay, Julie Gehl, Christopher G. Collins, Marko Snoj, Valérie Billard, Poul F. Geertsen, John O. Larkin, Damijan Miklavcic, Ivan Pavlovic, Snezna M. Paulin-Kosir, Maja Cemazar, Nassim Morsli, Declan M. Soden, Zvonimir Rudolf, Caroline Robert, Gerald C. O'Sullivan провели исследование по результатам применения ESOPE (Европейский стандарт применения ЭХТ).

Авторы отмечают что ЭХТ является эффективным методом, которая уже доказала свою эффективность клинически при лечении различных типов опухолей. При ЭХТ используется электропорация, физической системы доставки



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

Страница

№-153 от 16.11. 2016 г.

6 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

лекарственных средств, для доставки, не проникающих или плохо проникающих химиотерапевтических агентов в клетки. Среди нескольких клинически утвержденных лекарств, которые были протестированы в доклинических исследованиях, блеомицин и цисплатин являются наиболее подходящими препаратами для клинического применения при ЭХТ. Воздействие электрические импульсов на клетки повышает цитотоксичность блеомицина на (~8000 раз) и цисплатин (~80 раз выше). Применение электрических импульсов на опухоли значительно усиливает эффективность противоопухолевого блеомицина или цисплатин, при внутривенном или внутриопухолевом введении.

Применение электрических импульсов могут быть выполнены либо с помощью пластинчатых электродов, которые помещаются на кожу над опухолью или с помощью игольчатых электродов, которые вставлены в нее. Как и сами препараты, применение одних только электрических импульсов, доставляются любым типом электродов, имеет минимальное влияние или совсем не оказывает влияния на рост опухоли в амбулаторных условиях. Либо в течение одного дня госпитализации больного. Время от начала и до конца лечения было коротким, среднее время 25 мин (диапазон 6-60 мин). После электрохимиотерапии пациентов, получавших на амбулаторном уровне смогла отправится домой в течение часа в случае местной анестезии или спустя 3 ч в случае общей анестезии.

Электрохимиотерапии был наиболее эффективен в опухолевых узлах, расположенных на туловище (полная ремиссия = 92,6%), а на конечностях полная ремиссия достигалась в 79,2%, а в области головы и шеи 69,2%. Разница от местоположения опухолевых узлов "была статистически значима ( $p = 0,01$ ). В выводах авторы указывают что ЭХТ является простой, высокоэффективный и безопасный метод лечения для кожных и подкожных опухолевых узлов различных злокачественных опухолей. Вместе с этим, авторы отмечают эффективность ЭХТ с использованием блеомицина или цисплатина.

Стоимость лечения является приемлемой, а технология считается относительно недорогой, что делает его идеальным с точки зрения бюджетных ограничений на всех систем здравоохранения, а также специально для небольших больниц или развивающихся стран. Никаких конкретных навыков не требуется, достаточно одного дня на обучение опытного центра достаточно, чтобы позволить врачу чувствовать себя уверенно с лечением.

[http://www.ejcancersupplements.com/article/S1359-6349\(06\)00186-8/fulltext](http://www.ejcancersupplements.com/article/S1359-6349(06)00186-8/fulltext)

MaliB., JarmT., SnojM., SersaG., MiklavcicD. провели систематический обзор и мета-анализ противоопухолевой эффективности электрохимиотерапии. В



данный обзор было включено общей сложности 44 исследований где описывались 1894 опухоли. Анализ данных подтвердил, что эффективность электрохимиотерапии была достоверно выше ( $p < 0,001$ ), более чем на 50%, в сравнении применения блеомицина или цисплатина в одиночку. При этом при внутривенном введении блеомицина эффективность была значительно выше, чем при внутривенном введении его введения ( $p < .001$ ). Вместе с этим авторы указывают что электрохимиотерапия была более эффективнее при саркоме, чем при меланоме или раковых опухолях. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980492>

Danielle E. Spratt, и соавторы провели мета-анализ эффективности электрохимиотерапии при прогрессирующем раке с кожными метастазами.

После применения критериев исключения, были оценены 47 исследований, в которых описывались 915 больных с 4,313 кожными метастазами. Были изучены 5 видов терапии: электрохимиотерапия, фотодинамическая терапия, лучевая терапия, внутривенная и местная терапия.

Авторы провели мета-анализ с целью изучения эффективности различных методов лечения обычно применяемых при кожных метастазах. Авторы отмечают низкую токсичных исследуемых методов, также отмечают улучшение качества жизни.

ЭХТ включает в себя электропорацию цитотоксическими лекарственными средствами (блеомицин и цисплатин). При ЭХТ полная ремиссия достигается в 59% случаев. ЭХТ часто осуществляется в стационарных условиях и наиболее часто требует общей анестезии. ЭХТ используют для обоих первичных и метастатических раковых образований.

Фотодинамическая терапия была тщательно изучена для предраковых заболеваний и первичном раке кожи и было описано в более 40 РКИ. Тем не менее, не было ни одного РКИ по применению ФДТ для лечения кожных метастазов.

Лучевая терапия обычно используется для паллиативного лечения костных метастазов и в головной мозг, но только два исследования описывали эффективность ЛТ при лечении кожных метастазов. Уникальным преимуществом ЛТ является способность проникать на любую глубину, выбрав соответствующий тип и энергию излучения. Лечение, как правило, проводится в несколько этапов в течение нескольких недель.

Внутривенная терапия обычно включает инъекцию цитотоксических или иммуномодулирующих агентов непосредственно в опухоль. Несмотря на два РКИ, демонстрирующих высокую эффективность ЭХТ над внутривенной терапией, ВОТ может быть простым и эффективным способом лечения с



ограниченными побочными эффектами. ЭХТ часто требует общей анестезии, но ВОТ требует только местной анестезии. Вместе с этим, ВОТ часто требует нескольких посещений лечения, причем большинство исследований сообщают о двух или больше посещений, а некоторые из отчетов пять или больше посещений.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979225/#B72>

BarbaraMali, DamijanMiklavcic, LucaG.

Campana, MajaCemazar, GregorSersa, MarkoSnoj, TomazJarm провели мета-анализ по изучению размера опухоли и эффективности химиотерапии. В своем исследовании авторы отмечают что эффективность электрохимиотерапии зависит от размера опухоли. Так, наибольшая эффективность данного метода наблюдается при опухоли размер которой не превышает 3 см (полная ремиссия достигается в 59,5 % случаев и объективный ответ в 85,7 % случаев). При этом, при опухолях размером 3 см и более (полная ремиссия достигается в 33,3 % случаев и объективный ответ в 68,2% случаев). Различия полной ремиссии и объективного ответа между этими двумя группами опухолей были статистически значимыми,  $p < 0,001$ .

Основными предпосылками для эффективного лечения электрохимиотерапией являются адекватная внеклеточная концентрации химиотерапевтического препарата во всей опухоли в момент доставки импульса и охват объема опухоли с электрическим полем, способным проникать клеточную мембрану. Достаточно высокое электрическое поле в опухолевой ткани может быть обеспечено путем доставки импульсов адекватно высокого напряжения и соответствующего расположения электродов.

Вместе с этим, авторы рекомендуют при лечении больших опухолей при помощи электрохимиотерапии, согласно СОП внутривенное введение блеомицина и использования игольчатых электродов для того, чтобы покрыть всю опухоль с достаточно высоким электрическим полем.

Авторы выделили несколько возможных причин снижения эффективности электрохимиотерапии при больших опухолях:

Первое возможное объяснение снижения эффективности ЭХТ при опухолях размером более 3 см, это неадекватная концентрация химиотерапевтического препарата, в целевой опухоли из - за неправильных сроков доставки импульса.

Второй очень вероятной причиной снижения эффективности ЭХТ в крупных опухолях является недостаточная экспозиция опухоли к препарату, из - за неоднородного распределения кровотока. Сообщалось, что в периферии опухоли значительно лучше перфузия, чем во внутренней части, тем самым предполагая, что концентрация лекарственного средства в центре опухоли может быть ниже, чем на периферии опухоли.





Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-153 от 16.11. 2016 г.

9 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Третье возможное объяснение низкой эффективности ЭХТ при больших размерах опухоли может быть недостаточное освещение всего объема опухоли с достаточно высоким электрическим полем.

Вместе с этим, авторы в своем исследовании также отразили время заживления для после ЭХТ. Так для небольших опухолей, время заживления будет от 4 до 8 недель, в то время как для более крупных опухолей (размером более 1,5 см) время заживления может увеличиться до 10 недель.

В заключении авторы указывают, что СОП должны быть уточнены в целях повышения эффективности ЭХТ для больших опухолей. Оптимальный способ лечения опухолей большего размера должен включать в себя индивидуальное планирование лечения для определения соответствующей геометрии электродов и напряжения, или альтернативное применение фиксированной геометрии электродов с их точной репозицией, чтобы перекрыть обработанные объемы. Кроме того, блеомицин можно вводить внутривенным и внутриопухолевым путем для достижения достаточной внеклеточной концентрации в опухоли. Возможность повторных процедур ЭХТ при больших опухолях должны быть четко отражены в СОП, в том числе рекомендуемый интервал между циклами ЭХТ.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573832/#b1-rado-47-01-32>

Вместе с этим, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) было разработано клиническое руководство и клинический протокол применения ЭХТ при первичной базально-клеточной карциноме и первичной плоскоклеточной карциноме, а также при кожных метастазах различных опухолей.

Возможные осложнения:

1. Слабо выраженные зуд, эритема, шелушение кожи в области воздействия, проходящие самостоятельно.
2. Перманентная гиперпигментация кожи в области введения цитостатика. Наиболее высок риск гиперпигментации при использовании блеомицина.
3. При неравномерном и неплотном прилегании электродов к телу возможен электрохимический ожог.
4. В процессе лечения может развиваться умеренное асептическое воспаление кожи, окружающей опухоль.

**Условия, требования и возможности для проведения новой технологии в РК**

По данным заявителя РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» обладает всеми необходимыми ресурсами для выполнения данного метода.



В перечне необходимых документов отсутствуют рецензии профильных специалистов и решение локально-этической комиссии по вопросам этики.

При проведении ЭХТ авторы планируют использовать «Блеомицин», согласно приказа Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года № 432 «Об утверждении перечня орфанных препаратов» данный препарат зарегистрирован как орфанный.

<http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011494>

**Выводы:**

1. Электрохимиотерапия является изученным и активно применяемым методом при лечении рака кожи.

2. По данным различных авторов, данный метод исследования является безопасным, однако имеется вероятность развития осложнений данной манипуляции (слабо выраженные зуд, эритема, шелушение кожи в области воздействия, проходящие самостоятельно, перманентная гиперпигментация кожи в области введения цитостатика, электрохимический ожог).

3. По данным различных авторов, данный метод исследования является экономически эффективным.

**Преимущества метода:**

Возможно применение в амбулаторных условиях.

**Недостатки медицинской технологии:**

Снижение клинической эффективности при опухолях размером 3 см и более.

**Заключение:**

В настоящее время мировым медицинским сообществом накоплен большой клинический опыт проведения электрохимиотерапии. Данная технология имеет уровень доказательности «А», что связано с большим количеством пациентов с раком кожи.

Таким образом, медицинская технология «Электрохимиотерапия» является новым для Республики Казахстан, эффективным и безопасным методом и рекомендуется для рассмотрения Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Конфликт интересов отсутствует.

**Список использованных источников:**

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980492>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498012>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154827>



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

Страница

№-153 от 16.11. 2016 г.

11 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573832/>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2504052/>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2150377/>
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15357628>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15357628>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688986>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987914>
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498012>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8842674>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819239>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591818>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183266>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1299558/>
18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843322>
19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170155>
20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075826>
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980492>
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498012>
23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498012>
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239351>
25. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg478/chapter/3-The-procedure>
26. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg446/chapter/1-Guidance>
27. <http://omr.by/lechenie/opuholi-kozhi-kostey-i-myagkih-tkaney/melanoma-kozhi>

Эксперт по оценке  
медицинских технологий

Гизатуллина А.М.

Главный специалист  
отдела оценки медицинских технологий  
и клинических протоколов

Мауенова Д.К.

Начальник отдела оценки  
медицинских технологий  
и клинических протоколов

Ташпагамбетова Н.А.

И.о. руководителя Центра  
стандартизации здравоохранения

Нургалиева Ж. Т.