



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-229 от 14 ноября 2017 г.

1 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Определение амплификации гена HER-2/neu двухцветным методом in situ гибридизации (Dual SISH)
2. Заявитель	РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ
3. Заявленные показания	Пациенты с раком желудка и молочной железы
4. Компараторы, применяемые в РК	Другие методы амплификации гена HER-2/neu (CISH, FISH)
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Определение статуса гена HER2 путем перечисления отношения гена HER2 к хромосоме 17. Количественное определение гена HER-2 осуществляется с помощью использования двух хромогенных реакций in situ гибридизации в фиксированных в формалине и залитых в парафин гистологических образцах рака молочной железы и желудка (включая рак области пищеводно-желудочного перехода). По информации, представленной заявителем, проведение данной технологии требует расходов в общей сумме 156 232,17 тенге.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Согласно информации, представленной Заявителем, у РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ имеются: <ul style="list-style-type: none">• Подготовленные <u>врачи лаборатории патоморфологии;</u>• Лаборатория патоморфологии.
7. Результаты ОМТ	Двухцветный метод in situ гибридизации (Dual SISH) является новым методом исследования, чья эффективность не уступает FISH, который считается "золотым стандартом" определения амплификации гена HER-2/neu при раке молочной железы и желудка. Все найденные в базах данных доказательной медицины исследования свидетельствуют о высоком проценте совпадений результатов при использовании обеих методик.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-229 от 14 ноября 2017 г.

2 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков. Данная технология применяется у пациентов с раком молочной железы и желудка. Причинами рака молочной железы являются:

- отсутствие в анамнезе беременностей и родов;
- курение (особенно, если оно начато в юном возрасте);
- раннее менархе (до 12 лет);
- поздняя менопауза (после 55 лет);
- отягощенный семейный анамнез (онкозаболевания у кровных родственников);
- больные, леченные по поводу рака женских половых органов;
- ожирение;
- сахарный диабет;
- гипертоническая болезнь;
- злоупотребление алкоголем;
- употребление экзогенных гормонов.

Причинами рака желудка являются особенности диеты и факторы окружающей среды, курение, инфекционный и генетический факторы¹.

1.2. Популяция (характеристика, количество). Рак молочной железы - самое распространенное раковое заболевание среди женщин во всем мире и на его долю приходится 16% всех случаев заболевания раком среди женщин. По оценкам, в 2004 году от рака молочной железы умерло 519 000 женщин. Рак желудка занимает в мире четвертое место среди злокачественных образований, в 2002 году диагностировано 930 000 случаев заболевания. Это заболевание имеет высокий показатель смертности (более 700 000 в год), что делает его вторым в структуре онкологической смертности после рака лёгкого. Чаще рак желудка возникает у мужчин².

1.3. Распространённость/заболеваемость. Коэффициенты заболеваемости во всем мире варьируются в широких пределах, при этом в Северной Америке стандартизированные по возрасту показатели достигают 99,4 на 100 000. В Восточной Европе, Южной Америке, Южной Африке и Западной Азии отмечаются умеренные коэффициенты заболеваемости. Рак желудка широко распространен в Корее, Японии, Великобритании, Южной Америке и Исландии. В Корее рак желудка занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости (20,8%) и второе место по смертности³.

1.4 Последствия для общества, нагрузка на бюджет. Последствием для общества является высокий процент инвалидизации и смертности, характерный для данных видов рака. В целом, лечение онкологических заболеваний является затратным и создает большую нагрузку на республиканский и местный бюджеты.

1. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее. Альтернативой рассматриваемой технологии являются другие методы амплификации гена HER-2/neu (CISH, FISH).

2.2. Стоимость/Затраты. По информации, представленной Заявителем, стоимость технологии составляет 156 232,17 тенге.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-229 от 14 ноября 2017 г.

3 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

2.3. Недостатки. Недостатком метода является то, что оно является дорогостоящим и требует наличия подготовленного персонала и высокотехнологичной базы.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения. С помощью данного метода выявляются пациенты с гиперэкспрессией гена HER-2 в ядре опухолевой клетки путем нанесения серебряной метки. Это позволяет выявить пациентов с раком молочной железы и желудка, в отношении которых таргетная терапия будет наиболее эффективной. В настоящее время амплификации гена HER-2/neu преимущественно проводится при помощи методики FISH, которая относится к числу высокотратных методов исследования и ее проведение возможно только с использованием флуоресцентного микроскопа, доступного лишь узкому кругу учреждений здравоохранения. Проведение методики Dual SISH является менее затратным и предъявляет меньше требований к технологическому оснащению клиник.

Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Метод коктейльного анализа ДНК ISH от Ventana Medical Systems, Inc. (Ventana) предназначен для определения статуса гена HER2 путем перечисления отношения гена HER2 к хромосоме 17. Набор ДНК-зондов INFORM HER-2 Dual ISH DNA Probe Cocktail предназначен для количественного определения гена HER-2 с помощью использования двух хромогенных реакций in situ гибридизации в фиксированных в формалине и залитых в парафин гистологических образцах рака молочной железы и желудка (включая рак области пищеводно-желудочного перехода). Реакция амплификации проходит в автоматических стейнерах Раш/ Ventana, а ее результаты оцениваются с помощью светового микроскопа. INFORM HER-2 Dual ISH DNA Probe Cocktail создан для верификации статуса гена HER-2 путем определения: количества копий гена HER-2 методом in situ гибридизации с использованием серебра (SISH) и копий хромосомы 17(Chr17) методом in situ гибридизации с использованием красного хромогена (Red ISH) на одном предметном стекле.

Показания:

- рак желудка и молочной железы.

Противопоказания:


- острые воспалительные заболевания в месте предполагаемого забора материала.

3.2 История создания, различные модели/версии/модификации. Амплификация или повышенная экспрессия гена HER2 играет важную роль в патогенезе и прогрессировании агрессивных типов рака молочной железы и желудка, являясь важным биомаркером и терапевтической мишенью этого заболевания. Существует целый ряд методик исследования экспрессии этого гена, из которых FISH считается "золотым стандартом". В свою очередь, Dual SISH является одной из последних методик определения амплификации гена HER-2/neu.

Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Согласно информации, представленной Заявителем, у РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ имеются:

- Подготовленные врачи лаборатории патоморфологии;
- Лаборатория патоморфологии.

	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>
	№-229 от 14 ноября 2017 г.	4 из 8
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

3.3. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

- Основным преимуществом данной технологии является то, что она представляет собой полностью автоматизированную процедуру, позволяющую проводить исследование без использования флуоресцентного микроскопа, что обеспечивает ее меньшую стоимость, по сравнению с методикой FISH.

- Побочные явления для пациента связаны с инвазивностью вмешательства (пункционным забором материала). В качестве побочных явлений следует отметить характерное для иммуногистохимических методов удорожание расходов на обследование пациентов, потребность в наличии высокотехнологичной клинической базы, обученного кадрового персонала.

3.4 Опыт использования в мире (какие производители). Метод вошел в клиническую практику развитых стран мира, претерпел ряд модификаций с целью усовершенствования. В настоящее время для проведения исследования методом Dual SISH широко используется автоматизированная система Ventana Medical Systems, Inc. (Ventana).

3.5. Опыт использования в Казахстане. Технология внедряется впервые.

3.6. Затраты/Стоимость. По информации, представленной заявителем, проведение данной технологии требует затрат на одно вмешательство в общей сумме 156 232,17 тенге.

3.7. Правовой статус на территории Казахстана – не определен.

• Поиск доказательств

Поиск (Ключевые слова). Dual SISH [All Fields] AND Breast cancer [All Fields] OR Gastric cancer

4.1. Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.). В результате поиска, выполненного в базах данных доказательной медицины, было найдено одно рандомизированное контролируемое испытание и ряд проспективных исследований, в которых проводилась сравнительная оценка эффективности Dual SISH и FISH.

Так, Park YS с соавторами обобщили результаты двух независимых рандомизированных контролируемых испытаний 3 фазы, в которых, в частности, проводилась сравнительная оценка Dual SISH и FISH. Исследователям были доступны 588 образцов тканей пациентов с раком желудка. Оба диагностических исследования показали высокий процент совпадений результатов (98,3% - P=0,001). Авторы делают заключение, что Dual SISH не уступает в диагностической точности FISH, хотя последняя методика является единственной методикой амплификации гена HER-2/neu, получившей одобрение FDA⁴.

Koh YW с соавторами провели ретроспективное исследование с участием 146 пациентов с раком молочной железы для сравнительной оценки таких методов амплификации гена HER-2/neu, как Dual SISH, Single SISH и FISH. Результаты Dual SISH и FISH совпадали в 97% случаев. Сравнение Single SISH с Dual SISH выявило соответствие в 142 случаях из 146 (97%). Авторы приходят к выводу, что Dual SISH является жизнеспособной альтернативой FISH, обеспечивая ряд преимуществ в условиях клинической практики⁵.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-229 от 14 ноября 2017 г.

5 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Unal B с соавторами подвергли диагностическому обследованию методами Dual SISH и FISH 40 случаев инвазивной карциномы молочной железы. По данным авторов, была установлена значительная корреляция в результатах экспрессии HER2, полученных при помощи двух диагностических методик ($p < 0,05$). Совпадение результатов обследования отмечалось в 92,3% случаев. Авторы делают заключение, что Dual SISH - более простой метод оценки гена HER-2/neu, который имеет много преимуществ перед FISH⁶.

Shousha S с соавторами провели исследование методикой SISH 65 образцов резецированного рака молочной железы и 56 толстоигольных биопсий рака молочной железы, которые ранее были подвергнуты методике FISH. Амплификация гена HER2 методикой SISH была установлена в 14 случаев (21%) резецированного рака молочной железы и в 8 случаях (14%) толстоигольных биопсий. Результаты SISH и FISH были идентичны в 50 случаях (94%). Авторы приходят к выводу, что оба метода исследования демонстрируют соответствие в большом проценте случаев⁷.

Rarouchado BG с соавторами провели исследование методикой SISH на 228 образцах тканей рака молочной железы, которые ранее были обследованы Dual FISH. Оба исследования показали совпадение результатов в 282 случаях из 285 (98,9%), на основе критериев, разработанных Американским обществом клинической онкологии/ Колледжем американских патологоанатомов. Авторы делают заключение, что методика SISH представляет собой новый подход к определению статуса HER2 при раке молочной железы. Исследование методом SISH показало высокое совпадение с результатами FISH, которое считается "золотым стандартом"⁸.

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

Оценка безопасности толстоигольной биопсии в сравнении с открытой биопсией как метода забора материала при раке молочной железы, проводилась в отчете ОМТ, подготовленном Dahabreh IJ с соавторами. В отчет были включены 160 исследований среднего и низкого методологического качества. В целом, толстоигольная биопсия была сопряжена с более низким риском осложнений, чем открытая, однако информация о последнем методе забора материала была скудной. Абсолютная частота развития побочных эффектов была низкой, а частота тяжелых осложнений составляла менее 1 процента для всех методов. Были выявлены 10 случаев новых опухолей на месте предшествующих биопсий. Основываясь на результатах 42 исследований, авторы отмечают, что толстоигольная биопсия позволила устранить потребность в открытой биопсии примерно у 75% женщин⁹.

Bruening W с соавторами составил систематический обзор, посвященный сравнительной оценке толстоигольной биопсии и открытой биопсии как методов обследования пациентов с раком молочной железы. Риск развития тяжелых осложнений при толстоигольной биопсии был ниже, чем при открытых хирургических процедурах (<1% против 2%-10%)¹⁰.

Ahn HS с соавторами провели проспективное исследование, в котором оценили эффективность и безопасность тонкоигольной аспирационной биопсии и толстоигольной биопсии в диагностике рака молочной железы. Оба метода исследования имели



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-229 от 14 ноября 2017 г.

6 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

сопоставимый профиль безопасности: частота развития осложнений составляла 4% в обоих случаях¹¹.

4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/ Результаты экономической оценки. В результате поиска, выполненного в базах данных доказательной медицины, не было найдено исследований, оценивающих экономическую эффективность Dual SISH в амплификации гена HER-2/neu при раке молочной железы и желудка. Однако было найдено исследование Lim SJ с соавторами, которое позволяет косвенно оценить затраты на исследование Dual SISH в сравнении с FISH. По данным авторов, оба исследования показали высокий процент совпадений результатов ($p=0,02$), но время, затраченное на проведение FISH, составляло, в среднем, 8,27 рабочих дня, тогда как время на обработку результатов Dual SISH, в среднем, составляло 4,94 рабочих дня ($P < 0,0000001$).

В информации, представленной заявителем, содержатся сведения о том, что проведение данной процедуры обходится в 156 232,17 тенге.

4.4. Другие аспекты (Социальные/ правовые/ этические аспекты). Не применимо.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности. Двухцветный метод *in situ* гибридизации (Dual SISH) является новым методом исследования, чья эффективность не уступает FISH, который считается золотым стандартом определения амплификации гена HER-2/neu при раке молочной железы и желудка. Все найденные в базах данных доказательной медицины исследования свидетельствуют о высоком проценте совпадений результатов при использовании обоих методик.

5.2. Выводы о клинической безопасности. Сам по себе двухцветный метод *in situ* гибридизации (Dual SISH) не влечет за собой развития каких-либо осложнений со стороны пациента. Угрозу профилю безопасности представляет забор материала, который чаще всего проводится с помощью толстоигольной биопсии. По результатам найденных исследований было установлено, что вопреки своей инвазивности, данный способ забора материала демонстрирует приемлемую частоту развития осложнений, особенно в сравнении с открытой биопсией.

5.3. Выводы об экономической эффективности. По информации, представленной заявителем, данная технология относится к числу дорогостоящих: прямые затраты на проведение одного исследования составляют 156 232,17 тенге. Было найдено одно исследование, позволяющее косвенно оценить клинико-экономическую эффективность Dual SISH в сравнении с FISH у пациентов с раком молочной железы, авторы которого делают вывод, что Dual SISH демонстрирует сопоставимые с FISH результаты, но при этом его проведение требует почти в два раза меньше времени.

5.4. Преимущества и недостатки метода.

Преимущества метода:

- Полностью автоматизированная диагностика;
- Сопоставимые результаты с методикой FISH - "золотым стандартом" исследования;
- Экономическая эффективность.

Недостатки метода:



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-229 от 14 ноября 2017 г.

7 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

- Является дорогостоящим исследованием, требует наличия подготовленного персонала и высокотехнологичной базы.

5.5. Конфликт интересов: отсутствует.

6. Список использованных источников

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1659-1724.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Stewart BW, Wild CP, editors. *World cancer report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014 (<http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>)
4. Park YS, Hwang HS, Park HJ, Ryu MH, Chang HM, Yook JH, Kim BS, Jang SJ, Kang YK. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol*. 2012 Mar;43(3):413-22. <http://sci-hub.bz/10.1016/j.humpath.2011.05.019>
5. Koh YW, Lee HJ, Lee JW, Kang J, Gong G. Dual-color silver-enhanced in situ hybridization for assessing HER2 gene amplification in breast cancer. *Mod Pathol*. 2011 Jun; 24(6):794-800. <https://www.nature.com/modpathol/journal/v24/n6/full/modpathol20119a.html>
6. Unal B, Karaveli FS, Pestereli HE, Erdogan G. Determination of HER2 gene amplification in breast cancer using dual-color silver enhanced in situ hybridization (dc-SISH) and comparison with fluorescence ISH (FISH). *Asian Pac J Cancer Prev*. (2013) *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(10):6131-4. http://journal.waocp.org/article_28264_ba727ac9a1c5a526527e7250c683471c.pdf
7. Shousha S, Peston D, Amo-Takyi B, Morgan M, Jasani B. Evaluation of automated silver-enhanced in situ hybridization (SISH) for detection of HER2 gene amplification in breast carcinoma excision and core biopsy specimens. *Histopathology*. 2009 Jan; 54(2):248-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207950>
8. Papouchado BG, Myles J, Lloyd RV, Stoler M, Oliveira AM, Downs-Kelly E, Morey A, Bilous M, Nagle R, Prescott N, et al. Silver in situ hybridization (SISH) for determination of HER2 gene status in breast carcinoma: comparison with FISH and assessment of interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol*. 2010 Jun; 34(6):767-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421783>
9. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, Halladay C, Lau J, Trikalinos TA. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report [Internet].



**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>
	№-229 от 14 ноября 2017 г.	8 из 8
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Sep.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275206>

10. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launderers J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. Ann Intern Med. 2010 Feb 16;152(4):238-46.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008742>

11. Ahn HS, Kim SM, Jang M, La Yun B, Kim SW, Kang E, Park SY, Moon WK, Choi HY. Comparison of sonography with sonographically guided fine-needle aspiration biopsy and core-needle biopsy for initial axillary staging of breast cancer. J Ultrasound Med. 2013 Dec;32(12):2177-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277901>

12. Lim SJ, Cantillep A, Carpenter PM. Validation and workflow optimization of human epidermal growth factor receptor 2 testing using INFORM HER2 dual-color in situ hybridization. Hum Pathol. 2013 Nov;44(11):2590-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075600>.

Специалист по ОМТ

Семенова Ю.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.