



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

1 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ)
2. Заявитель	АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»
3. Заявленные показания	Скрининговые обследования и диагностика рака кожи, выявление ранних форм карциномы. C43-C44 Злокачественные новообразования кожи
4. Компараторы, применяемые в РК	Биопсия кожи.
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>КЛСМ VivaScope ® 1500 диодный лазер, длина волны 830 нм близка к инфракрасному диапазону. Максимальная глубина проникновения составила 5,0 мкм, что позволяет исследовать различные структуры кожи шаг за шагом по горизонтали с микроскопической точностью и разрешением, сопоставимым с размером клетки с помощью лазерного луча ближнего инфракрасного диапазона. Пигменты меланин и кератин имеют относительно высокий показатель преломления и выступают в роли естественных контрастных веществ. Устройство создает черно-белые изображения исследуемых участков кожи с высоким разрешением за счет регистрации микроструктуры тканей на клеточном уровне.</p> <p>Длительность процедуры 10-15 мин.</p> <p>По данным, представленным заявителем, средняя стоимость конфокальной лазерной сканирующей микроскопии с учетом контрастного вещества составляет 3400 тенге за услугу для одного пациента.</p>
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	<p>Процедура выполняется врачом-онкологом, имеющий сертификат по медицинской технологии «Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия» и имеющий опыт работы с VivaScope.</p> <p>Необходимые условия и оборудование для проведения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии:</p> <ul style="list-style-type: none">- конфокальный лазерный сканирующий микроскоп;- контрастный препарат (флуоресцентный краситель)
7. Результаты ОМТ	Мета-анализы и систематические обзоры, демонстрируют показатели общей чувствительности 85-97% и специфичности метода КЛСМ 67-95%, чувствительность КЛСМ при диагностике злокачественных поражений кожи 66,7% - 100 %,



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 294 от 13.08.19г.

Страница

2 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

	специфичность от 75,0 % до 100 %, что свидетельствует об эффективности и диагностической ценности метода. Способность метода дифференцировать доброкачественные и злокачественные поражения кожи, типы злокачественных поражений кожи позволяет рассматривать его как неинвазивный метод для диагностики, а также для динамического наблюдения до и после лечения. Низкий уровень доказательств не позволяет на данный момент с уверенностью рекомендовать КЛСМ в качестве скринингового метода, предполагается, что метод докажет свою целесообразность в этом качестве среди населения с повышенным риском развития рака кожи. Согласно заключению экспертизы на соответствие критериям ВТМУ технология набрала 6 баллов и не соответствует критериям ВТМУ.
--	---

Список использованных аббревиатур и сокращений

КЛСМ/ RCM/CSLM	Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия или отражательная конфокальная микроскопия
ДИ	Доверительный интервал
SCC	Плоскоклеточный рак
BCC/ОЦК	Базальноклеточный рак
sBCCs	Поверхностная базальноклеточная карцинома
nsBCCs	Не поверхностная базальноклеточная карцинома
BCCs	Базальноклеточная карцинома
SK	Себорейный кератоз
SL	солнечное лентиго
LPLK	плоско-подобный кератоз
MDSL A	Мультиспектральный цифровой анализ поражений кожи
PLS	Пигментное поражение кожи
TN	Истинно отрицательные показатели
NMSC	Меланома или немеланомный рак кожи

1. Описание заболевания

Рак кожи — это неконтролируемый рост аномальных клеток кожи, который происходит во время повреждения ДНК клеток кожи (чаще всего вызванное ультрафиолетовым излучением солнечных лучей или соляриев) вызывает мутации или



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

3 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

генетические дефекты, которые приводят к быстрому размножению клеток кожи и образованию злокачественных опухолей¹.

Наиболее распространенными немеланомными опухолями являются базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак².

Обычно рак кожи классифицируется как меланомный рак кожи (также известный как злокачественная меланома), который развивается из пигментированных клеток (меланоцитов) в эпидермисе, и немеланомный рак кожи, который развивается из клеток, продуцирующих кератин (кератиноциты).

Остановимся на наиболее часто встречающихся видах рака кожи.

Меланома, является одним из самых смертельных и опасных видов рака кожи. Нет никаких конкретных причин, связанных с причиной этого рака. Он может развиваться на любой части тела, но ноги, руки и туловище являются одними из наиболее часто поражаемых областей. В случаях выявления на ранней стадии, его можно эффективно лечить химиотерапией или хирургическим вмешательством. Симптомы включают в себя: моль, веснушка, новые пятна, которые постоянно меняют цвет, форму и размер.

Поверхностная распространяющаяся меланома является наиболее распространенным подтипов меланомы и составляет примерно 70% злокачественных меланом. Первоначально этот тип обычно растет наружу с низким риском метастазирования, но, когда он в конечном итоге начинает расти в дерму, он может приобрести способность к инвазии. Она чаще всего встречается на верхней части спины у мужчин и женщин, а также на нижних конечностях женщин. Клиническое повреждение обычно показывает нерегулярные, асимметричные границы с изменением цвета (например, черного, синего или розового), и его размер обычно превышает 6-8 мм.

Экстраокулярные меланомы включают меланому, распространяющуюся поверхностью: меланома растет в радиальном направлении внутри эпидермиса, хотя в конечном итоге может проникать в более глубокие слои кожи. Лентиго злокачественная меланома, которая относится к злокачественной опухоли лентиго *in situ*. Она становится инвазивным, что обычно происходит на коже, постоянно подвергаемой воздействию солнца.

Мелкослойная лентигная акральная опухоль является относительно редким типом меланомы, не связанной с воздействием солнца, которое возникает на ладонях, подошвах или под ногтем.

Узелковая меланома — это инвазивная форма меланомы, характеризующаяся относительно быстрым вертикальным ростом. Меланомы, возникающие в глазу, известны как увеальные или глазные меланомы. Меланома, известная как меланома слизистой оболочки, также может возникать на поверхностях слизистой оболочки, таких как губы, веки, вульва, половой член или задний проход.

Другие виды **немеланомного рака кожи**. Это наименее распространенный или редкий тип рака кожи. Вероятность рецидива у них выше по сравнению с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи. Эти раковые заболевания включают в себя: клеточную

¹ <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information>

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612377>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

4 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

карциному Меркеля которая встречается редко и ее можно лечить хирургическим путем или лучевой терапией. Тем не менее, он может распространяться на близлежащие лимфатические узлы и иметь большую вероятность рецидива. Саркома Капоши: этот тип рака часто ассоциируется с ВИЧ-инфекцией, но также может встречаться у людей, не затронутых ВИЧ. Этот тип рака начинается в клетках, формирующих слизистую оболочку кровеносных сосудов в эпидермисе. Т-клеточная лимфома кожи: она также известна как первичная кожная лимфома. Это класс неходжкинской лимфомы, обычно вызванный мутацией Т-клеток. Этот тип рака появляется как зудящая сыпь в начале, формируя бляшку и опухоль на поздних стадиях. Немеланомный рак кожи можно разделить на плоскоклеточный рак (SCC) и базально-клеточный рак (BCC)³.

Базальноклеточный рак развивается из базальных клеток, которые присутствуют в самом глубоком слое нашей кожи вокруг волосяного фолликула. Этот тип рака развивается в области кожи, которая всегда или в основном подвергается воздействию солнца, проникая через вредные ультрафиолетовые лучи. Базальноклеточный рак также известен как язва грызунов. Это начинается в форме маленького комка, который постепенно превращается в больший. Край комка блестящий. Средняя часть комка обычно утоплена. В большинстве случаев середина также может покрыться коркой, разделяя язву. Эта язва затем разрушается и становится глубже, вызывая постоянный зуд и кровотечение при появлении царапин. Есть несколько различных подтипов базальноклеточного рака кожи, которые включают: узловой, поверхностный, Morpheoic, пигментированный. Симптомы и внешний вид всех этих подтипов отличаются друг от друга. Узловой тип является одним из наиболее распространенных подтипов базальноклеточного рака кожи.

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным типом немеланомного рака кожи. Он развивается на участках кожи с высоким воздействием солнца, таких как нос, лоб и щеки. BCC медленно растет и редко распространяется или становится смертельным; однако, это может проникнуть в другие типы ткани, такие как хрящ и кость в носу или ушах. BCC можно разделить на несколько подтипов в зависимости от морфологии и развития, включая узловые, поверхностные, морфоидные и пигментированные BCC.

Плоскоклеточный рак поражает клетки, называемые кератиноцитами, которые находятся в эпидермисе. Она развивается в тех участках кожи, которые подвергаются воздействию солнца в течение длительного периода времени. Голова, шея и задняя часть рук являются наиболее распространенными областями поражения в этой категории, также они могут развиваться в тех участках кожи, которые были изъязвлены в течение длительного времени, в шрамах, рубцах, ожогах или в ранее существовавших поражениях, таких как Боуэн болезни. SCCs обычно являются хрустящими или чешуйчатыми, но могут также выступать в качестве язвы без керatinизации, а иногда выглядят ухабистым и твердым и может распространяться на соединительные лимфатические узлы и другие

³ <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/superficial-spreading-melanoma>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

5 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

близлежащие органы, вызывая вторичные раковые клетки. Плоскоклеточный рак кожи относительно быстрее растет по сравнению с базально-клеточным раком⁴.

1.1. Причины заболевания, причины факторов рисков.

Основным фактором риска развития большинства видов рака кожи является воздействие ультрафиолетового излучения в виде солнечного света или от использования солярия. Другие факторы, которые могут влиять на риск развития рака кожи, включают возраст и пол, этническую принадлежность, род занятий, личную и семейную историю рака кожи, социально-экономический статус и определенные физические характеристики (светлые глаза или волосы; светлая кожа, которая легко загорает; родинок, необычной формы или крупных родинок, или много веснушек).

По мнению экспертов, имеются убедительные доказательства того, что питьевая вода, загрязненная мышьяком, повышает риск развития рака кожи, а с возрастом повышается риск развития злокачественной меланомы. То, что пожилой возраст является основным фактором риска развития рака в значительной степени отражает повреждение ДНК клетки, накапливающееся со временем. Ущерб может быть вызван биологическими процессами или воздействием факторов риска⁵. Имеются некоторые доказательства того, что употребление алкогольных напитков являются риском развития злокачественной меланомы и базальноклеточного рака⁶.

Мета-анализ показал, что риск ВСС у людей с рыжими волосами примерно в два раза выше, чем у темноволосых; риск ВСС у людей с рыжими / светлыми волосами на 69% выше, 38% выше у блондинов и на 27% выше у людей со светло-каштановыми волосами, по сравнению с темноволосыми⁷.

Мета-анализ показал, что риск развития базальноклеточной карциномы (ОЦК) на 70% выше у людей с фототипом кожи I / II по сравнению с людьми с фототипом кожи III / IV. Также риск возникновения базальноклеточной карциномы (ОЦК) у людей с родинками на 60% выше, чем у людей без родинок; риск ВСС на 57% выше у людей с веснушками в детстве по сравнению с людьми без веснушек в детстве. Риск ВСС не связан с наличием веснушек в зрелом возрасте; риск ВСС на 68% выше у людей с голубыми / сине-серыми глазами. Риск ВСС на 61% выше у людей с зелеными / зелено-серыми карими глазами, и на 58% выше у людей с серо-голубыми / зелено-карими глазами, по сравнению с темными глазами⁸. Когортное исследование показало, что риск SCC не связан с цветом глаз⁹. Большинство родинок являются генетически детерминированными, появляющимися в детстве или в подростковом возрасте¹⁰.

⁴ <http://typeslist.com/types-of-skin-cancer/>

⁵ <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-melanoma-skin-cancer/risk-factors#heading-Zero>.

⁶ <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/skin-cancer-statistics>

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074488/>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23849507>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24408678>

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12753404>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

6 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Когортное исследование показало, что риск SCC повышается у людей с семейным анамнезом того же заболевания. Риск BCC повышается у людей с семейным анамнезом рака кожи меланомы¹¹.

Мета-анализ показал, что риск SCC примерно в пять раз выше у людей с псориазом, по сравнению с общей популяцией. Риск BCC примерно вдвое выше у людей с псориазом, мета-анализ показал, что по сравнению с населением в целом¹².

Международное агентство по исследованию рака (IARC) классифицирует роль профессионального фактора риска в развитии рака. По оценкам, 7% (мужчины) и 1% (женщины) немеланомного рака кожи (NMSCs) связаны с профессиональное облучение (включая солнечную радиацию)¹³.

Когортное исследование показало, что риск возникновения базальноклеточной карциномы (ОЦК) выше у выживших в атомных бомбах, чем у населения в целом, с большим увеличением риска у лиц, подвергшихся воздействию в более молодом возрасте¹⁴.

Когортное исследование показало, что риск развития рака кожи с меланомой на ранних стадиях более чем удвоился у людей с весом 4,5-6 кг при рождении по сравнению с теми, кто весил 3-3,5 кг при рождении [6]¹⁵.

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

Меланома кожи является 19-м наиболее часто встречающимся раком. В 2018 году было зарегистрировано почти 300 000 новых случаев. 20 лучших стран с самыми высокими показателями меланомы кожи в 2018 году приведены в таблицах ниже.

Показатели рака кожи: оба пола

В Австралии был самый высокий уровень меланомы в 2018 году как среди мужчин, так и среди женщин (40,4/ +27,5), а за ней Новая Зеландия (35,8/31,1), после Норвегия (29,0/30,7) и Дания, где среди женщин встречается чаще, чем среди мужчин (22,4/33,1).

Ранг	страна	Возрастная норма на 100 000
1	Австралия	33,6
2	Новая Зеландия	33,3
3	Норвегия	29,6

¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821498/>

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845151>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3384021/>

¹⁴ https://www.researchgate.net/publication/261799593_Skin_Cancer_Incidence_among_Atomic_Bomb_Survivors_from_1958_to_1996

¹⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015335>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

7 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

4	Дания	27,6
5	Нидерланды	25,7
6	Швеция	24,7
7	Германия	21,6
8	Швейцария	21,3
9	Бельгия	19,9
10	Словения	18,6
11	Люксембург	16,5
12	Ирландия	16,3
13	Финляндия	+15,8
14	Соединенное Королевство	15,0
15	Австрия	13,6
15	Франция (столичная)	13,6
17	НАС	12,7
18	Чехия	12,6
19	Канада	12,4
20	Италия	12,4

Показатели рака кожи у мужчин

В 2018 году самый высокий уровень меланомы наблюдается у мужчин в Австралии (40,4), за которым следует Новая Зеландия (35,8) с небольшой разницей Норвегия (29,0). В странах центральной Европы идет уменьшение.

Ранг	Страна	Возрастная норма на 100 000
1	Австралия	40,4
2	Новая Зеландия	35,8
3	Норвегия	29,0
4	Нидерланды	26,4



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

8 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

5	Швеция	+23,5
6	Швейцария	23,4
7	Дания	22,4
8	Германия	19,6
9	Люксембург	18,1
10	Словения	18,0
11	Бельгия	16,2
11	Финляндия	16,2
13	Австрия	15,0
13	Соединенное Королевство	15,0
15	НАС	14,9
16	Франция (столичная)	14,4
17	Италия	14,0
18	Ирландия	13,6
19	Канада	13,4
20	Чехия	13,3

Показатели рака кожи у женщин

В Дании (33,1) самый высокий уровень меланомы у женщин в 2018 году, за которым следует Новая Зеландия (31,1) и Норвегия (30,7), и небольшой разницей Австралия (+27,5), Швеция (26,2), Нидерланды (+25,4).

Ранг	Страна	Возрастная норма на 100 000
1	Дания	33,1
2	Новая Зеландия	31,1
3	Норвегия	30,7
4	Австралия	+27,5
5	Швеция	26,2



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

9 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

6	Нидерланды	+25,4
7	Германия	24,0
8	Бельгия	23,9
9	Словения	19,7
10	Швейцария	+19,5
11	Ирландия	19,0
12	Финляндия	15,9
13	Люксембург	15,4
14	Соединенное Королевство	15,3
15	Франция (столичная)	12,9
16	Австрия	12,6
17	Чехия	12,4
18	Канада	11,7
18	Исландия	11,7
20	Эстония	11,4
21	Италия	11,0
22	НАС	11,0
23	Греция	10,3
24	Венгрия	10,1
25	Литва	9,0

По данным Международного агентства по исследованию рака, заболеваемость и смертность от рака кожи отмечается в 20 регионах мира. В 2018 году отмечались **18,1 миллионов новых случаев заболевания раком кожи** (17,0 миллионов, исключая немеланомного рака кожи) и **9,6 миллиона смертей от рака кожи** (9,5 миллиона без учета немеланомного рака кожи)¹⁶.

¹⁶https://g8fip1kplyr33r3krz5b97d1wpengine.netdnassl.com/wpcontent/uploads/2018/09/caac_21492_Final_Embargoed.pdf



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

10 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

В Республике Казахстан ежегодно увеличивается количество больных раком кожи требующих лечения. По данным Казахского НИИ онкологии и радиологии (2017), на диспансерном учете с диагнозом «меланома» состоят на учете свыше 2 000 человек. Ежегодно этим видом опухоли заболевает 320-350 человек¹⁷. По статистике, наиболее высокие показатели заболеваемости меланомой регистрируются в Восточно-Казахстанской, Северо-Казахстанской, Карагандинской и Павлодарской областях. Но первое место по раку кожи занимает Алматы¹⁸.

Пациенты обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания. На ранних стадиях они стараются удалять самостоятельно. Например, удаляют родинки в частных центрах, косметологических салонах. Выявление рака на ранних стадиях дает возможность своевременно излечить и позволит сократить затраты как самой медицинской организации, так и системы здравоохранения в целом путем создания экономически выгодной альтернативы доступным выявлением рака кожи путем обследования.

1.4. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

В Казахстане действуют клинические протокола – Рак кожи и меланома кожи 2015 года пересмотренный 2018 году. Данные протокола регламентирует диагностику, лечение и реабилитацию при злокачественных новообразованиях кожи взрослого населения. Клинических протоколов по раке кожи и меланому у детей в РК нет. С диагностической целью применяется метод - **Биопсия кожи**. Это диагностическая процедура, предусматривающая изъятие определенного участка кожи для патоморфологического исследования.

Показания к биопсии кожи:

- для подтверждения диагноза при подозрении на злокачественный процесс и выбора наиболее подходящей тактики лечения;
- если узловые новообразования быстро увеличиваются в размерах;
- если меланоцитарные новообразования, локализованные на конечностях (кисти и стопы), имеют атипичные признаки.

Исследование также может проводиться по просьбе пациента (с целью самоуспокоения) при удалении новообразований доброкачественной природы.

Специалист дезинфицирует кожу, проводит обезболивание (инъекции анестетиков). При помощи хирургического скальпеля иссекает небольшого участка здоровой ткани (не более 5 мм), окружающей опухоль, и завершается наложением швов.

После процедуры область дефекта закрывается асептической повязкой. Через 7-10 дней швы можно снимать. После биопсии на коже может остаться заметный рубец.

Полученный материал сразу фиксируется специальным раствором. Исследование биоптата проводится в лаборатории врачом-патоморфологом. **Результаты** исследования выдаются *через неделю*.

¹⁷ <https://tengrinews.kz/medicine/kazahstane-rastet-zabolevaemost-melanomoy-rakom-koji-318146/>

¹⁸ <https://365info.kz/2017/05/v-kazahstane-rastet-kolichestvo-bolnyh-rakom-kozhi>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

11 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Биопсия кожи инвазивный метод, после которой может быть кровотечение, попасть инфекция и остается рубцевание. Биопсия не всегда осуществима, например, при множественных невусах, эстетически значимых участках или у детей.

2. Вмешательство

2.1. Необходимость внедрения.

Меланома является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая продолжает расти ежегодно примерно на 3% и влечет за собой существенное финансовое бремя. Годы потенциальной жизни, потерянные из-за смерти от меланомы, способствуют социальному, экономическому и человеческому ущербу от этой болезни. По данным Tripp M.K. et al. (2017) в 2012 году в США от меланомы умерло 9 251 человек: 6 013 мужчин и 3238 женщин (соответственно, 4,0 и 1,7 на 100 000 человек), в 2016 году ожидают 10 130 смертей.

Обзоры по профилактике рака кожи, проведенные Целевой группой США по профилактике рака, способствовали проведению национальной дискуссии по профилактике и скринингу меланомы, чтобы добиться значительных успехов в снижении бремени меланомы для общественного здравоохранения в США. Профилактика и раннее выявление имеют значительный потенциал для снижения заболеваемости меланомой и смертности, связанной с меланомой. Tripp M.K. et al. считают, что профилактические вмешательства, направленные на снижение заболеваемости меланомой, могут существенно сократить расходы, связанные с меланомой, примерно на 250 млн. Долл. США в год.

Более раннее выявление меланом связано с более высокими показателями выживаемости, хотя рандомизированные контролируемые испытаний для оценки влияния скрининга на смертность от меланомы не проводились. Отсутствие четких доказательств эффективности скрининга на популяционной основе для снижения смертности от меланомы привело к появлению рекомендации Целевой группы по профилактическим услугам США (USPSTF) в 2009 году и обновление проекта заявления с рекомендациями, предложенного в 2015 году, которые являются актуальными доказательствами скрининга кожи. Несмотря на проведенные скрининговые исследования меланомы в Квинсленде, (Австралия), в Ливерморской национальной лаборатории им. Лоуренса (США), в штате Шлезвиг-Гольштейн (Германия, 2003г) показатели смертности в стране оставались стабильными, а снижение уровня смертности в штате, первоначально пилотировавшем программу скрининга, было неустойчивым¹⁹.

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

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия является первым методом визуализации, позволяющим в естественных условиях получить изображение с разрешением до единичной клетки кожи.

Принцип работы с конфокальным лазерным *in vivo* сканирующим микроскопом:

Пациент находится в положении лежа.

¹⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124531/>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

12 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Окно с клейким фиксирующим краем прикрепляется к металлическому магнитному кольцу.

Комплектующие для воспроизведения изображений, показанные на рисунке, содержат следующие элементы, которые необходимы для каждого обследования:

- связующие окна
- тканевые кольца

Необходимо для фиксации места осмотра



К очагу поражения наносится капля иммерсионного масла и фиксируется кожа пациента. С помощью камеры VivaCam регистрировалось макроизображение, после на очаг наносилось небольшое количество геля для ультразвуковых исследований. К магнитному кольцу фиксируется объектив лазерного сканера VivaScope 1500 Standart, затем проводится сканирование обследуемого участка и получение послойных изображений.

В конфокальной лазерной сканирующей микроскопии кожа сканируется точечным лазером с длиной волны вблизи инфракрасного диапазона *in vivo*. Отраженный свет проходит через детектор с конфокальной диафрагмой, которая блокирует прохождение света от уровней выше или ниже уровня фокуса. В скане достигает детектора только информация одной точки в трехмерной коже. Кожа сканируется послойно. Это повторяется для дальнейшего параллельного сечения уровня, так что можно изучить трехмерный объем до максимальной глубины 5,0 мкм. Меланин отражается сильно (коэффициент отражения = 1,7), так что КЛСМ *in vivo* опухолей кожи появляется белая цитоплазма меланоцитов. Коллаген также проявляется очень ярким. Кератин отражается менее интенсивно (индекс отражения = 1,5), поэтому цитоплазма кератиноцитов выглядит несколько темнее. Ядра клеток кажутся темными.

В конфокальном микроскопе для управления всей системой используется специальный компьютер. Он позволяет сохранять изображения и детально изучать полученные данные. Для дальнейшего хранения информации требуется также и большая дисковая память. Для передачи изображений такой компьютер должен иметь USB-порт или CD/DVDRW. Также компьютер имеет возможность подключения к глобальному интернету или локальной сети.

Программное обеспечение, установленное в таких компьютерах, может быть базовым. Оно поставляется вместе с техникой и позволяет управлять всей системой и контролировать ее основные функции. Также для указанных компьютеров специально разрабатываются пакеты прикладных задач. Многие модели конфокальных микроскопов



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

13 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

имеют специальный пульт управления, позволяющий настраивать их работу дистанционно.

В дерматологии конфокальную лазерную микроскопию используют для:

- изучения структуры кожи
- наблюдения за работой желез (определение активного и пассивного состояния);
- исследования микроциркуляторного русла (в том числе и в режиме реального времени)²⁰.

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

CLSM впервые был разработан и запатентован Марвином Минским в 1957 году. М.Минский использовал принцип сканирования к микроскопической технике Юнга и Робертса в 1951–1952 гг. В 1969 г. П. Давидович в конфокальный сканирующий микроскоп добавил лазер. В 1979 г. Г. Бракенгоф вместе с коллегами создал первую конструкцию конфокального сканирующего светового микроскопа для биологических целей. В 80-е годы начали выпускать лазерные сканирующие микроскопы (фирмы Biorad, Leica, Nikon) с использованием унифицированного сканирующего модуля, которые допускают сопряжение с современными световыми микроскопами и в эти же годы считается началом широкого внедрения КЛСМ в различные области исследований, и в первую очередь в биологию и медицину²¹. Компания Lucid Inc. (Рочестер, штат Нью_Йорк, США) предоставила в 1997 году конфокальный микроскоп первого поколения под названием VivaScope 1000. Этот микроскоп имел громоздкую конфигурацию, препятствующую удобному пркреплению к определенным анатомическим областям, и получение изображений занимало очень много времени. Наиболее широко используемый конфокальный микроскоп для визуализации кожи человека, VivaScope 1500 был выпущен на рынок в 2000 году. Это устройство значительно меньше, более гибкое и портативное в отличие от своего стационарного предшественника. Дальнейшие разработки – это портативный конфокальный микроскоп VivaScope 3000 для получения изображений в труднодоступных местах и ex vivo. VivaScope 2500 предназначен для визуализации иссеченной ткани, а также VivaScope 1500 Multilaser, который сочетает в себе режимы флуоресцентной лазерной сканирующей микроскопии и конфокальной отражательной микроскопии²².

Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Заявитель обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии:

- конфокальный лазерный сканирующий микроскоп;

²⁰ https://ilive.com.ua/health/konfokalnaya-mikroskopiya_105670i15989.html

²¹ <http://iairas.ru/mag/2001/full2/Art1.pdf>

²² <https://www.intechopen.com/books/confocal-laser-microscopy-principles-and-applications-in-medicine-biology-and-the-food-sciences/confocal-laser-scanning-microscopy-as-a-tool-for-the-investigation-of-skin-drug-delivery-systems-and>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

14 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

- комплектующие для воспроизведения изображений: связующие окна, тканевые кольца, иммерсионная жидкость, иммерсионная среда.

Получение изображений КЛСМ довольно просто, а в то же время интерпретации изображений требует знаний и опыта. Процедура проводится врачом-онкологом, имеющий сертификат по медицинской технологии «Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия» и имеющий опыт работы с VivaScope 1500.

3.3 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Своевременное выявление кожных патологий дает возможность своевременно начать лечение и позволит пациенту вести полноценную, активную жизнь в дальнейшем. Несмотря на то, что меланома является одной из самых агрессивных форм онкологических заболеваний, масштабный скрининг, как при раке груди или кишечника, не предусмотрен.

Данных по охвату населения при применении КЛСМ заявителем не предоставлен. В кратной справке компании по VivaScope 1500 (в виде таблицы) даны: ожидаемый срок эксплуатации технологии, средняя продолжительность использования на обследование, средняя частота использования в сутки (см.п. 3.7).

3.6 Опыт использования в мире (какие производители).

На сегодняшний день КЛСМ применяется во многих странах мира в качестве диагностического исследования. Производителями данной технологии являются: Lucid Inc., Rochester, Нью-Йорк, США, MAVIG GmbH, Мюнхен, Германия.

Конфокальная микроскопия, своего рода оптическая биопсия, которая как классическая биопсия кожи может применяться в предоперационной диагностике для точного диагноза перед хирургическим удалением, что позволяет в некоторых случаях избежать ненужных биопсий и операций. Исследование, основанное на анализе данных более 50 000 поражений КЛСМ, показало, что этот метод обладает большей чувствительностью и специфичностью.²³

3.5 Опыт использования в Казахстане.

Данный метод на территории Казахстана не применяется. Оборудование КЛСМ приобретено АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», но пока не запущено. Аналогичные, разрешенные к использованию в Республике Казахстан технологии отсутствуют.

3.6 Затраты/Стоимость.

По данным, представленным заявителем, средняя стоимость услуги для одного пациента с учетом контрастного препарата составляет 3400 тенге.

Данные о стоимости VivaScope 1500 предоставлена в краткой справке компании

²³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056424/>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

15 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

	Стоимость
Ориентировочная цена технологии	90,224.00 £ для VivaScope системы (дермоскопии + ПКМ интегрированный) ^a
расходные материалы	£ 1,50 / адгезивное окно на поражение пациента
Стоимость и частота обслуживания / обслуживания	£ 4380,00 в год
Ожидаемый срок эксплуатации технологии	10 лет
Средняя продолжительность использования на процедуру	10–15 минут на процедуру
Средняя частота использования	15–20 в день
Средняя стоимость лечения ^b	£ 120,00

Дополнительные расходы

1.	Клеевые окна	100 за коробку = £ 147,00 (только для VivaScope ^a)
1.	Tissue кольцо	£ 55,00 (очень прочное стальное кольцо, как правило, не требуется замены)
1.	Масло Crodamol™	£ 7,80



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

16 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

		СТОИМОСТЬ
1.	Mediware Alcotip [®]	£ 3,30 (как правило , уже доступны в больнице или другим дезинфицирующим средством) ^в
1.	Ультразвуковой гель	£ 3,20 (как правило , уже доступны в больнице) ^а
1.	Крышка для VivaScope 3000	£ 192 (двумя крышками снабжено устройством, необходимо только в случае потери)

Эта цена указана для системы VivaScope 1500.

Стоимость и комплектующие конфокального лазерного сканирующего микроскопа

компонент	модель	производители	Цена, \$
Гальванометрический сканер с источником питания	6215H M40	Cambridge Technology Inc., США	129,153
Микроскоп	IX71	Корпорация Олимп, Япония	495, 044
Карта сбора данных	NIDAQ USB-6251	National Instruments Corporation, США	72,443
Ar-ионный лазер	35-LAP-321-230	CVI - MellesGriot, США	317,390
Кремниевый фотоумножитель	MiniSM-30035-X08	SensL, Ирландия	102 000
Волоконно-оптический соединитель	LFC1	HolmarcOpto-Mechatronics Pvt Ltd, Индия	10 000



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

17 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Дихроичное зеркало	LWP-45-Rp-488	CVI - MellesGriot, США	33 750
Фильтр	XLP-514.5-25.0M	CVI - MellesGriot, США	31 275
Зеркала (5)	5108	New Focus, США	15,075
Сообщений (10)	P30	HolmarcOpto-Mechatronics Pvt Ltd, Индия	650
Почтовые крепления (10)	PH30	HolmarcOpto-Mechatronics Pvt Ltd, Индия	2 050
Зеркальные крепления (5)	9807: 1□	New Focus, США	23,175
Сканирующий объектив	WHN10X-H	Olympus Corporation, Япония	7500
Оптическая хлебная доска	LL-BB-60 * 60	HolmarcOpto-Mechatronics Pvt Ltd, Индия	18 000
			Общая стоимость 1 257 505

А. Самудрам (2014) считает, что из-за высокой стоимости устройства КЛСМ массовое использование его ограничено, но сама конструкция КЛСМ характеризуется своей универсальностью и рентабельностью, так как КЛСМ можно собрать из обычных компонентов, имеющихся в оптической лаборатории, с минимальными затратами²⁴.

Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

²⁴https://www.researchgate.net/figure/Cost-and-components-of-the-confocal-laser-scanning-microscope_tbl1_279031586



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

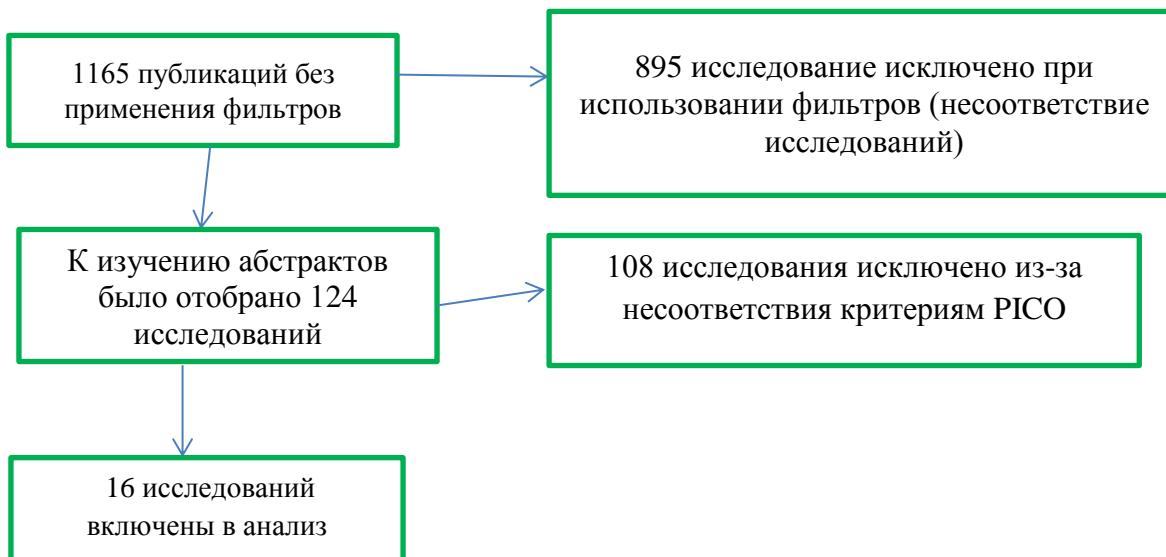
№ 294 от 13.08.19г.

18 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Для возможности оценки применения КЛСМ был проведен поиск литературы в базе данных MEDLINE, Pub med по следующим ключевым словам: «конфокальная лазерная сканирующая микроскопия»,

Были использованы следующие фильтры: 1) тип статей: мета-анализ, систематический обзор, руководство; 2) дата публикации: около 12-ти лет (с 2007года). Согласно поисковому запросу, по ключевым словам, в базе данных MEDLINE было представлено 1165 публикаций. После использования фильтров было определено 124 публикации для ознакомления с абстрактами исследований. При дополнительном поиске в базах данных EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, NICE были найдены дополнительные исследования. В анализ было включено 15 исследований, соответствующих критериям PICO. Несмотря, что есть исследований по КЛСМ, ограничены сравнительные анализы КЛСМ с биопсией кожи



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

Чтобы оценить какой из методов точно диагностирует ОЦК Kadouch DJ и соавт. (2017) с 3 февраля 2015 года по 2 октября 2015 года провели проспективное исследование 100 пациентов из двух третичных больниц Амстердама и Нидерланды. По результатам исследований, чувствительность по обнаружению ОЦК была одинаковой для RCM и пункционной биопсии (100% против 93,94%), но пункционная биопсия была более специфичной, чем RCM (79% против 38%). Экспертная оценка RCM при диагностике ОЦК имела чувствительность 100% и специфичность 75%. Согласие между RCM и образцом для эксцизии в определении наиболее агрессивного подтипа ОЦК варьировалось от 50% до 85% против 77% при пункционной биопсии.

В период с июня 2010 года по сентябрь 2011 года с помощью КЛСМ было осмотрено 334 поражений. Изображения были оценены 2 читателями, один из которых смотрел на месте, а другой на расстоянии по телесвязи. По оценке каждого читателя, чувствительность



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

19 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

была выше 90%, а специфичность была выше 60%. По данным Rao et al. (2013) VivaScope 1500 обеспечил высокую диагностическую точность при телеконсультаций.²⁵

Pellacani et al. (2014) проспективно оценили влияние RCM на рутинный рабочий процесс меланомы. Из 491 поражений 183 прошли документирование RCM и 308 консультаций RCM. В группе документации по RCM гистопатология подтвердила 110 положительных результатов по RCM (23 меланомы, 19 ОЦК и 68 доброкачественных поражений) и 73 отрицательных значения по RCM (73 доброкачественных поражения). Во всех меланомах и ОЦК, выявленных при гистологии, RCM рекомендовал удаление. Систематическое применение RCM при непонятных поражениях спасло более 50% доброкачественных поражений от ненужного удаления.²⁶

Kadouch DJ et al. (2015) проанализировали диагностическую точность (чувствительность и специфичность) RCM при диагностике первичных ОЦК, чтобы оценить их полезность. Авторы использовали двумерную модель случайных эффектов для расчета суммарных оценок чувствительности и специфичности. Шесть исследований соответствовали критериям отбора и были включены для анализа. Мета-анализ показал суммарную оценку чувствительности 0,97 (95% ДИ, 0,90–0,99) и специфичности 0,93 (95% ДИ, 0,88–0,96). Все, кроме одного, показали высокий или неясный риск смещения в отношении отбора пациентов. Несмотря что RCM может быть многообещающим диагностическим инструментом, авторы, учитывая ограничения предлагают провести дополнительные исследования²⁷.

В исследовании Curchin et al. (2011) 50 сомнительных поражений у 42 пациентов были исследованы с помощью КЛСМ непосредственно перед удалением. По данным RCM-анализа 12/13 меланом (чувствительность 92,3%, специфичность 75%), доброкачественные невусы 19/22 (чувствительность 86%, специфичность 95%), 6/9 базальноклеточного рака (чувствительность 66,7%, специфичность 100%) и 6 / 6 плоскоклеточных карцином и их предшественников (100% чувствительность, 75% специфичность). Используя простые методы, авторы обнаружили, что общие признаки RCM были легко идентифицируемыми, и общие артефакты можно было минимизировать, что делает RCM полезным инструментом для диагностики двусмысленных поражений кожи в клинических условиях.²⁸

В исследованиях Gamo R et al. (2015) несмотря на затрудненное различие между базальноклеточной карциномой (BCC) и внутрикожными меланоцитарными поражениями невуса на лице конфокальная микроскопия показала разделение между опухолевыми гнездами и стромой и поляризованными ядрами.²⁹

В ретроспективном многоцентровом исследовании M.A.Pie et al. (2019) общая чувствительность и специфичность пяти критериев RCM при BCC показала чувствительность 100% в диагностике ОЦК, тогда как четыре или более из них имели

²⁵<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035553>

²⁶<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24891083>

²⁷<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26290493>

²⁸<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21605091>

²⁹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26093995>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

20 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

специфичность 95,7% и чувствительность 82,9%. Из этих критериев удлиненные мономорфные ядра оказались наиболее чувствительными (100%), а ядерная поляризация - наиболее чувствительной (91,6%) и специфичной (97,1%)³⁰.

M.Rajadhyaksha et al. считают, что успех визуализации RCM прокладывает путь для всех других новых неинвазивных оптических технологий³¹.

В систематическом обзоре Edwards S.J. с соавт. (2016) для оценки клинической эффективности VivaScope (®) 1500 были рассмотрены 16 исследований. В одном из двух диагностических исследований, которые считались наиболее представительными в клинической практике Великобритании, сообщалось, что дермоскопия с VivaScope 1500 была значительно более чувствительной, чем одна дермоскопия, при диагностике меланомы (97,8% против 94,6%; p = 0,043) и значительно более специфичной, чем дермоскопия. Результаты другого исследования предполагают 100% [95% доверительный интервал (ДИ) 86,16–100%] чувствительности для дермоскопии плюс VivaScope 1500 против 100% (95% ДИ от 91,51 до 100%) только для дермоскопии. Специфичность варьировала от 51,77% до 80,2% в зависимости от используемого набора анализа. Авторы считают, что VivaScope является эффективным для диагностики неясных меланом.³²

По данным Gerger et al. (2006, 2008) VivaScope 1000 был многообещающим методом не инвазивной оценки меланомы и немеланомных опухолей кожи. Общая (всего четыре наблюдателя / читателя) диагностическая дифференциация доброкачественных и злокачественных поражений (меланома и ОЦК) достигла чувствительности 94,65%, специфичности 96,67% на основе гистопатологии. Авторы считают, что *in vivo* CLSM предвещает серьезные изменения в том, как мы будем наблюдать клинические процессы опухоли кожи у постели больного, и заслуживает применения для использования в качестве скринингового инструмента в онкологии кожи.³³ ³⁴

Рутинный скрининг на рак кожи является спорным вопросом во всем мире. Американская целевая группа по профилактическим услугам (Firnhaber JM., 2012) ссылается на недостаточные доказательства, чтобы рекомендовать для или против рутинного обследования кожи всего тела для скрининга рака кожи³⁵. Wernli KJ et al. (2016) провели систематический обзор визуального осмотра кожи при скрининге рака кожи в учреждениях первичной помощи, чтобы поддержать целевую группу по профилактическим услугам США (USPSTF). Небольшое количество исследований, подтверждающих эти результаты, применимость для широкого скрининга рака кожи может быть ограничена. Диагностика меланомы связана с сильным влиянием смертности от меланомы в течение 5 лет после постановки диагноза. По данным авторов, будущие исследования в области скрининга рака кожи должны быть направлены на оценку

³⁰ <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.10066>

³¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575825/>

³² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483991>

³³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16615102>

³⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215250>

³⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962928>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

21 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

эффективности целевого скрининга у лиц, которые, как считается, подвержены более высокому риску рака кожи.³⁶ В настоящее время в США нет Национальных руководств по скринингу меланомы³⁷. В рекомендациях Национального института здравоохранения и здравоохранения (NICE), тоже говорится, что нет достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать рутинное использование КЛСМ.³⁸ Швейцарская кампания Euromelanoma 2016 году посветила один день скринингу на рак кожи. Добровольно проверились 2795 человек. Из обследованных лиц 157 участников (58% женщин, 42% мужчин; средний возраст 58,8 лет) в дальнейшие продолжили обследование. В ходе обследования были обнаружены: 6 кожных злокачественных меланом, 21 базальноклеточный рак и 2 плоскоклеточных рака. Частота выявления составляла 0,21% для меланомы кожи, 0,75% для базальноклеточной карциномы и 0,07% для плоскоклеточной карциномы. Кампания Euromelanoma считает, что Национальный день скрининга имеет значение для системы общественного здравоохранения.³⁹

Брунссен А. с соавторами (2017) провели систематический обзор на преимущества скрининга рака кожи. По данным обзора, в день скрининга на рак кожи, частота случаев рака кожи увеличилась. После прекращения скрининга частота меланомы снизилась. Тем не менее авторы считают, что крупные экологические исследования, когортное исследование, исследование «случай-контроль» и опрос указывают на преимущества скрининга рака кожи, но уровень доказательности при этом очень низок.⁴⁰

4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)

Для возможности оценки экономической эффективности применения КЛСМ был проведен поиск литературы в базе данных MEDLINE по следующим ключевым словам: «конфокальная лазерная сканирующая микроскопия», «затраты»; «Confocal Laser Scanning Microscopy AND cost». Были использованы следующие фильтры: 1) дата публикации: не позднее 10-ти лет (с 2009 года).

Pellacani et al. в ретроспективных исследованиях оценили экономическую эффективность RCM для диагностики меланом. Авторы использовали данные с 1 января по 30 июня 2013 года, сравнивая затраты и результаты дермоскопии и RCM. Анализ затрат проводился в соответствии с методом микрокостинга. Все процедурные затраты были оценены с учетом необходимого времени персонала и других постоянных и переменных затрат (расходные материалы, устройства, расходные материалы и т. д.). Введение RCM в стандартную процедуру привело к тому, что средняя общая стоимость на одного пациента составила 105 евро или 2133 евро на одну удаленную меланому.

³⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583318>

³⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911192>

³⁸ <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/mmt-2018-0001>

³⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29063525>

⁴⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707591>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

22 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

В целом, использование RCM в дополнение к дермоскопии для диагностики поражений кожи, подозрительных на рак кожи, привело к значительному сокращению количества иссеченных доброкачественных поражений и снижению средней общей стоимости на пациента. Авторы предполагают, что использование RCM в дополнение к дермаскопии для диагностики рака кожи может представлять собой экономически эффективную стратегию, поскольку она приводит к лучшим результатам и экономии средств для системы здравоохранения [31].

Edwards S.J. с соавт. (2016) провели систематический обзор 16 исследований для оценки экономической эффективности VivaScope (®) 1500. Используя «оптимистичные» диагностические данные, экономическая модель привела к увеличению коэффициента экономической эффективности (ICER) в размере 8877 фунтов стерлингов за год жизни с поправкой на качество (QALY) (9362 фунтов стерлингов за QALY), в то время как диагностические данные «менее благоприятны» в ICER £ 19,095 за QALY (£25, подозрительных меланом). По данным авторов, использование VivaScope является экономически эффективной при диагностике рака кожи [45].

4.5. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)

Материалы по стандартной операционной процедуре, описывающие социальные, правовые и этические аспекты метода заявителем не представлены.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности.

1. Высококачественные исследования (мета-анализы, систематические обзоры, ретроспективные исследования) показали результаты общей чувствительности 85-97% и специфичности метода КЛСМ 67-95%, чувствительность КЛСМ при диагностике злокачественных поражений кожи составила 66,7% - 100 %, специфичность от 75,0 % до 100 %, что свидетельствует об эффективности и диагностической ценности метода.
2. Метод позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные поражения кожи, определить тип злокачественных поражений кожи, что позволяет рассматривать метод как неинвазивный метод для диагностики, а также для динамического наблюдения до и после лечения.
3. Систематический обзор, посвященный опыту внедрения КЛСМ в качестве метода для проведения скрининга, показал, что метод повышает выявляемость злокачественных поражений кожи и может быть использован в этом качестве, но уровень доказательности на данный момент очень низок и требует дальнейших исследований. Предполагается, что метод докажет свою целесообразность среди населения с повышенным риском развития рака кожи.

5.2. Выводы об экономической эффективности.

Несмотря, на высокую стоимость оборудования для КЛСМ, исследования показали, что метод является экономически выгодной альтернативой биопсии кожи, так как использование КЛСМ позволяет сократить количество операций и снизить общую



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

23 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

среднюю стоимость лечения пациента в дальнейшем, что приведет к экономии бюджета государства.

5.3. Преимущества и недостатки метода.

Преимущества:

- дает возможность получить «оптические срезы» изображений с трехмерной реконструкцией;
- дает возможность оценить границы поражения до и после операции;
- возможность хранения результатов и оценки в динамике
- дает возможности использования способов цифровой обработки полученных изображений;
- быстрота метода, результат выдается в течение 10-15 минут
- дает возможность неинвазивно, безболезненно изучать патоморфологические процессы в режиме реального времени и в динамике.

Недостатки:

- Относительно высокая стоимость оборудования;
- Не все поражения хорошо отображается, особенно при движении объекта;
- Ограничения возможности визуализации более глубинных структур и повреждений (с толстым эпидермисом или определенными анатомическими участками, такими как ладонь или подошва).
- Нельзя использовать на небольших или изогнутых поверхностях, а также на хрупких потных /эрозированных/ изъязвленных участках из-за необходимости адгезивной фиксации.

1. Список использованных источников

1. <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612377>
3. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/superficial-spreading-melanoma>
4. <http://typeslist.com/types-of-skin-cancer/>
5. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-melanoma-skin-cancer/risk-factors#heading-Zero>.
6. World Cancer Research Fund [GB] <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/skin-cancer-statistics>
7. R. Zanetti, S. Rosso, C. Martinez, C. Navarro, S. Schraub, H. Sancho-Garnier, S. Franceschi, L. Gafà, E. Pereira, M. J. Tormo, R. Laurent, C. Schrameck, M. Cristofolini, R. Tumino, and J. Wechsler. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. 1996Jun;73(11):1440–1446.PMCID: PMC2074488.PMID: [8645595](#).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074488/>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

24 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

8. Khalesi M, Whiteman DC, Tran B, Kimlin MG, Olsen CM, Neale RE. A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct;37(5):534-43. doi: 10.1016/j.canep.2013.05.008. Epub 2013 Jul 10.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23849507>

9. Veierød MB, Couto E, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. 2014 Jul 15;135(2):413-22. doi: 10.1002/ijc.28657. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24408678. DOI: 10.1002/ijc.28657, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24408678>

10. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):297-306. PMID: 12753404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12753404>

11. Changzhao Li and Mohammad Athar. Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis. *Radiat Res.* 2016 Mar; 185(3): 217–228. Published online 2016 Mar 1. doi: 10.1667/RR4284.S1. PMCID: PMC4821498. NIHMSID: NIHMS773233. PMID: 26930381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821498/>

12. Pouplard C¹, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard MA, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Ortonne JP, Paul C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. 2013 Aug;27 Suppl 3:36-46. doi: 10.1111/jdv.12165. PMID: 23845151. DOI: 10.1111/jdv.12165 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845151>

13. Br J Cancer. Occupational cancer in Britain. Skin cancer. 2012 Jun 19; 107(Suppl 1): S71–S75. Published online 2012 Jun 19. doi: 10.1038/bjc.2012.120. PMCID: PMC3384021. PMID: 22710681. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3384021/>
14. https://www.researchgate.net/publication/261799593_Skin_Cancer_Incidence_among_Atomic_Bomb_Survivors_from_1958_to_1996

15. Yang TO, Reeves GK, Green J, Beral V, Cairns BJ: Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis. 2014 Sep;25(9):1836-43. doi: 10.1093/annonc/mdu214. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25015335. PMCID: PMC4143092. DOI: 10.1093/annonc/mdu214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015335>

16. https://g8fip1kplyr33r3krz5b97d1wpengine.netdnassl.com/wpcontent/uploads/2018/09/caac_2_1492_Final_Embargoed.pdf

17. <https://tengrinews.kz/medicine/kazahstane-rastet-zabolevaemost-melanomoy-rakom-koji-318146/>

18. <https://365info.kz/2017/05/v-kazahstane-rastet-kolichestvo-bolnyh-rakom-kozhi>

19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124531/>

20. https://ilive.com.ua/health/konfokalnaya-mikroskopiya_105670i15989.html

21. <http://iairas.ru/mag/2001/full2/Art1.pdf>

22. <https://www.intechopen.com/books/confocal-laser-microscopy-principles-and-applications-in-medicine-biology-and-the-food-sciences/confocal-laser-scanning-microscopy-as-a-tool-for-the-investigation-of-skin-drug-delivery-systems-and>

23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056424/>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 294 от 13.08.19г.

25 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

24. https://www.researchgate.net/figure/Cost-and-components-of-the-confocal-laser-scanning-microscope_tbl1_279031586
25. Rao BK, Mateus R, Wassef C, Pellacani G, Rao BK, Mateus R, et al. In vivo confocal microscopy in clinical practice: comparison of bedside diagnostic accuracy of a trained physician and distant diagnosis of an expert reader. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:295–300. 10.1016/j.jaad.2013.07.022. [PubMed]. [CrossRef]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035553>
26. Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol* 2014;171:1044–51. 10.1111/bjd.13148. [PubMed] [CrossRef]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24891083>
27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26290493>
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21605091>
29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26093995>
30. M.A.Ilie, C.Caruntu, M.Lupu, D.Lixandru, M.Tampa, S.-R. Georgescu, A.Bastian, C. Constantin, M. Neagu, S.A. Zurac, D. Boda. Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. *Oncol Lett*. 2019 May; 17(5): 4102–4111. online 2019 Feb 25. doi: 10.3892/ol.2019.10066. PMCID: PMC6444326. PMID: 30944603. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.10066>
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575825/>
32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483991>
33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16615102>
34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215250>
35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962928>
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583318>
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911192>
38. <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/mmt-2018-0001>
39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29063525>
40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707591>

5. Конфликт интересов

При проведении экспертизы конфликта интересов не было зарегистрировано.

Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Г. Мухаметжанова

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

3. Жолдасов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров