



**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

№ 289 от 07.06.2019г.

1 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

1.Объект экспертизы	Молекулярно-генетического исследования мутаций генов BRCA1 и BRCA 2 по ДНК из цельной крови
2. Заявитель	КазНИИ онкологии и радиологии
3. Заявленные показания	Согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра МКБ-10: <ul style="list-style-type: none">• C50-Злокачественное новообразование молочной железы• C56-Злокачественное новообразование яичника
4. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в мире и в РК	<ul style="list-style-type: none">• традиционный PCR с электрофорезом• традиционное генетическое секвенирование по Сэнгеру• секвенирование NGS
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Выделение ДНК из цельной венозной крови и последующую амплификацию необходимых участков ДНК в режиме ПЦР в реальном времени с использованием комплементарных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, помеченных флуоресцентными красителями. Метод позволяет: <ul style="list-style-type: none">• Определить 8 мутаций в генах BRCA1 и BRCA 2.• Возможность определения мутаций в малом количестве исходного материала-для анализа необходимо 200 мкл цельной крови• Высокая специфичность и чувствительность метода• Автоматическая детекция результата в режиме ПЦР реального времени Стоимость: 17 601, 2 тг. на 1 пациента
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Врачи-генетики, специалисты лабораторий, лаборанты центра молекулярно-генетических исследований.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

2 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

7. Результаты ОМТ	<p>ПЦР в режиме реального времени в плане выявления гена BRCA не отличается от обычной ПЦР, от метода секвенирования NGS по показателям чувствительности и специфичности и составляет около 99,4%-100%, но превосходит метод Сенгера по чувствительности 99,4-100% против 67%.</p> <p>Метод относительно безопасен в отношении риска контаминации в процессе ПЦР, что определяет не только надежность, но и простоту, так как не требует оборудования отдельной зоны ПЦР для детекции на геле и привлечения отдельного сотрудника.</p> <p>Метод позволяет произвести качественное и количественное выявление гена BRCA1/2 на определенном временном участке процедуры, что позволяет сократить продолжительность процедуры ПЦР реал-тайм.</p> <p>Поиск доказательств корреляции между обнаружением мутации гена BRCA1/2 и вероятностью развития рака молочной железы и яичников не дал положительных результатов, что в значительной степени снижает его диагностическую и прогностическую значимость и не позволяет рекомендовать к широкому применению метода в клинической практике, и ограничивается научно-прикладным характером.</p> <p>Степень доказательности – В, доказательства, в целом, считающиеся устойчивыми.</p>
-------------------	--

1. Описание заболевания

Рак молочной железы (РМЖ) – это заболевание, при котором злокачественные (раковые) клетки образуются в тканях молочной железы.¹ Мутированная клетка начинает усиленно размножаться, превращаясь в быстрорастущую раковую опухоль. Без лечения она быстро увеличивается в размерах, прорастает в кожу, мышцы и (или) грудную стенку. Через лимфатические сосуды раковые клетки попадают в ближайшие лимфоузлы. С током крови они разносятся по всему организму, давая рост новым опухолям — метастазам. Чаще всего рак молочной железы метастазирует в легкие, печень, кости, головной мозг.

Симптомами РМЖ могут являться²:

1. узелки или множественные узелки, уплотнения любого размера, не имеющие четких границ в молочной железе;

¹<https://onco.kz/obshhie-tipy-raka/rak-molochnoj-zhelezy/>

²<https://medportal.ru/enc/mammology/breastcancer/breastcancer/>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

3 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

2. увеличение одной из молочных желез, втяжение кожных покровов, изменение плотности кожи и появление так называемой «лимонной корки»;
3. изменение формы соска и его положения, не связанное с грудным вскармливанием;
4. выделения из соска вне лактации, в том числе прозрачные или кровянистые;
5. увеличение и болезненность лимфатических узлов, находящихся в подмышечной области.

Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2012 год, рак молочной железы является основной причиной смертности среди женщин, на его долю приходится 23% всех случаев смерти от рака. В Азии каждая третья женщина сталкивается с риском развития рака молочной железы в течение своей жизни.³ Между тем, по оценкам ВОЗ в 2018 году, от рака молочной железы умерло 627 000 женщин - это примерно 15% всех случаев смерти от рака среди женщин.⁴

Рак яичника (РЯ) — злокачественная опухоль эпителиального (80-90%) происхождения, которая может возникать либо в одном яичнике, либо синхронно в обоих яичниках.

⁵**Выделяют следующие симптомы болезни:** потеря аппетита, тазовая боль, боль внизу живота, диспепсия и патологические вагинальные выделения.⁶ РЯ является относительно редким заболеванием с высоким показателем летальности, занимающее 7-ое место среди самых распространенных и общин причин смерти в результате рака у женщин. Во всем мире насчитывается 200 000 новых диагнозов и 120-130 000 смертей от данного заболевания ежегодно. Заболеваемость данной нозологией в разрезе различных стран варьирует в широких пределах; учитывая то, что промышленно развитые страны имеют высокую заболеваемость. Примерно 16 случаев на 100 000 женщин в северной Европе, 11 случаев на 100 000 женщин в Великобритании и 2-3 случая в Японии.⁷

Причины и факторы риска РМЖ

1. **Возраст.** Рак груди часто диагностируется у женщин в возрасте 55 и 64; Менее 5% случаев рака молочной железы встречаются у женщин в возрасте до 40 лет. Риск развития опухоли возрастает с возрастом⁸⁹ (Рис. 1)

³Donepudi, M., Kondapalli, K., Amos, S. and Venkanteshan, P. (2014). Breast cancer statistics and markers.J Cancer Res Ther., 10(3), pp.506-11.

⁴ <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>

⁵<https://www.nativita.by/entsiklopediya/rak-yaichnikov-prichiny-vozniknoveniya-simptomy-diagnostika-stadii-lechenie/#simptomy-raka-yaichnikov>

⁶Ebell, M., Culp, M., & Radke, T. (2016).A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. American Journal Of Preventive Medicine, 50(3), 384-394. doi: 10.1016/j.amepre.2015.09.023

⁷Shanmughapriya, S., Nachiappan, V. and Natarajaseenivasan, K. (2013). BRCA1 and BRCA2 Mutations in the Ovarian Cancer Population across Race and Ethnicity: Special Reference to Asia. Oncology, 84(4), pp.226-232.

⁸ROJAS, K., & STUCKEY, A. (2016).Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clinical Obstetrics And Gynecology, 59(4), 651-672. doi: 10.1097/grf.0000000000000239

⁹Ban, K., & Godellas, C. (2014).Epidemiology of Breast Cancer. Surgical Oncology Clinics Of North America, 23(3), 409-422. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.011



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

4 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

2. **Применение пероральных контрацептивов.** Применение контрацептивов, которые содержат экзогенные гормоны (эстроген и прогестин). Использование пероральных противозачаточных таблеток (ППТ) в настоящее время связано с незначительным риском развития РМЖ (24%)¹⁰

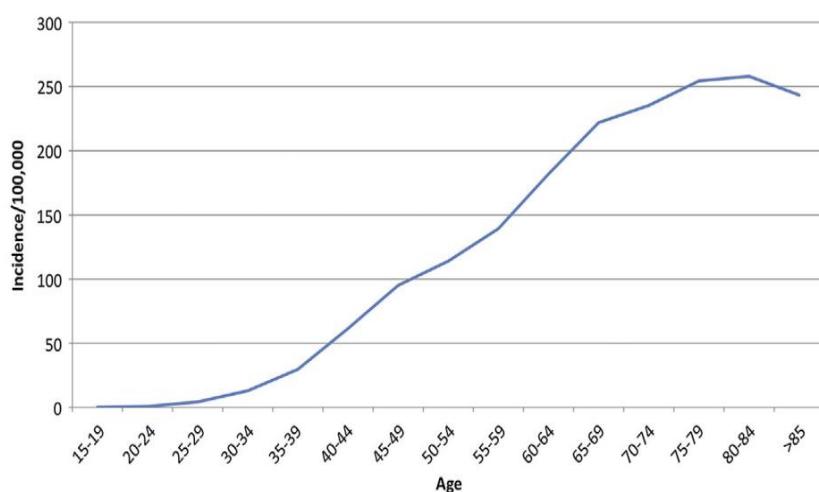


Рисунок 1-Подъем заболеваемости РМЖ с возрастом

Генетика. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 имеют тесную генетическую связь с РМЖ. Данные генные мутации сопровождаются аутосомно-доминантным характером наследования; и составляют примерно от 5% до 10% всех онкологических диагнозов молочной железы. Мутации типа делеций в любом гене способствуют 10-кратному повышению относительного риска развития рака РМЖ. Проспективное исследование женщин с известными мутациями гена BRCA показало, что кумулятивный риск РМЖ к 70 годам равняется 60% для носителей мутации в BRCA1 и 55% - для носителей мутаций в BRCA2¹¹

Репродуктивные факторы. Данные факторы связаны с продолжительным воздействием эндогенных эстрогенов, такие как раннее появление менструаций, поздний климакс, позднее рождение первого ребенка, входят в число самых важных факторов риска развития рака молочной железы¹²

Согласно ВОЗ, 21% всех случаев смерти от рака молочной железы в мире вызван употреблением алкоголя, излишним весом и ожирением, а также гиподинамией. В странах с высоким уровнем дохода эта доля оказалась выше (27%), а основным фактором были излишний вес и ожирение. В странах с низким и средним уровнем дохода доля случаев

¹⁰ Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(10):2496–502.

¹¹ Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;11:812–22.

¹² <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru/index2.html>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

5 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

смерти от рака молочной железы, вызванной этими факторами риска, составила 18%, а решающей детерминантой стала гиподинамия (10%)¹³

Факторы риска РЯ

Генетика. Полагают, что 10% - 12% женщин с РЯ являются носителями мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Гены BRCA являются опухолевыми супрессорами, которые играют роль в поддержании целостности генома; они участвуют в восстановлении двухцепочечных разрывов ДНК, в контроле клеточного цикла и в хромосомной сегрегации. Люди, у которых наблюдается мутация данных генов, наследуют измененный аллель BRCA и нормальный аллель BRCA. Потеря нормальных аллелей либо в результате потери гетерозиготности, либо через другие соматические мутации у людей с мутациями BRCA1 и BRCA2 приводит к росту нестабильности генома и способствует развитию опухоли.¹⁴ Риск развития РЯ в течение всей жизни у лиц с мутацией гена BRCA1 составляет приблизительно 30%, однако может достигать 44% в лиц с высокой частотой проявления аллеля.¹⁵

Ожирение. Вероятно, что ожирение повышает риск развития РЯ, однако наблюдается умеренное повышение риска. Согласно систематическому обзору, проведенному Olsen et al. (2007), небольшая связь была обнаружена между индексом массы тела (ИМТ)>30 кг и риском развития РЯ (отношение шансов 1.3, 95% confidence interval (CI), 1,1-1,5).¹⁶

Была отмечена связь между высоким ИМТ и смертностью от рака яичников в проспективном, когортном исследовании о профилактике рака, в котором приняли участие 495 477 женщин, длительность исследования-16 лет. Отношение рисков смерти от рака яичников среди женщин с ИМТ от 35 до 40 кг составило 1,51 по сравнению с людьми с нормальным весом.¹⁷

Другие факторы. На возникновение РЯ влияют также и гормональные факторы, бесплодие, эндометриоз, а также различные нарушения функции яичников¹⁸

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Встречаемость мутаций генов BRCA варьирует у представителей различных этнических групп. Например, спектр мутаций сильно различался между семьями африканского и европейского происхождения. По сравнению с представителями с белым цветом кожи неиспанского и нееврейского происхождения, афроамериканцы имели более низкий показатель наличия негативных мутаций BRCA 1 и BRCA 2. Однако, у данного контингента был обнаружен высокий коэффициент вариаций последовательности генов

¹³ <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru/index3.html>

¹⁴HUNN, J., & RODRIGUEZ, G. (2012).Ovarian Cancer. Clinical Obstetrics And Gynecology, 55(1), 3-23. doi: 10.1097/grf.0b013e31824b4611

¹⁵Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: result from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. Am J Hum Genet. 1997;60: 496–504.

¹⁶ Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2007;43: 690–709.

¹⁷Calle EE, Rodriguez C, WalkerThurmond K, et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in prospectively studied cohort of US adults. N Engl J Med. 2003;348:1625–1638.

¹⁸ <https://www.docrates.com/ru/tipy-raka/rak-yaichnika/>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

6 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

(27,9% и 46,2%, 44,2% и 11,5%; P<0,0001 для общего сравнения). Самая значительная распространенность злокачественных мутаций в генах BRCA 1 и BRCA 2 наблюдалась у этнической группы евреев Ашкенази (69,0%). Частота мутаций BRCA1 и BRCA2 у пациентов с раком молочной железы и яичников обычно низкая (<1-7% для BRCA1 и 1-3% для BRCA2). Согласно the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), в общей популяции данные мутации встречаются примерно у 1 из 300-500 женщин (от 0,2 до 0,3%)¹⁹

Отношение шансов встречаемости мутаций данных генов у евреев Ашкенази было выше, чем у представителей других групп с белым цветом кожи (Odds Ratio, 5.09; 95% Confidence Interval, 1,76-14,78; P = 0,003). Наблюдалась значительная ассоциация между высокой вероятностью носительства мутаций BRCA1 и BRCA2 и юным возрастом при диагностике рака груди и количеством близких родственников с раком груди и раком яичников.²⁰

Наличие мутаций данных генов повышает риск развития рака. Так, например, в проспективном исследовании 978 носителей мутации BRCA1 и 909 носителей BRCA2 в Великобритании было обнаружено, что кумулятивный риск к 70 годам для носителей BRCA1 составляет 60 % (95% Confidence Interval , 44% -75%) для рака груди и 59% (95% Confidence Interval 43% - 76%) рака яичников. Для носителей BRCA2, риски составили 55% (95% Confidence Interval 41% - 70%) для рака груди и 16,5% (95% Confidence Interval 7,5%-34%) для рака яичников.²¹ В другом исследовании, в мета - анализе Chen et al. (2007), средний кумулятивный риск рака груди для носителей мутации BRCA1 в возрасте 70 лет составил 57% (95% Confidence Interval 47%-66%) и 49% (95% Confidence Interval 40% -57%) для носителей мутации BRCA2; касательно рака яичников у лиц с мутацией BRCA1 кумулятивный риск составил 40% (95% Confidence Interval 35%-46%) и 18% (95% Confidence Interval 13%-23%) для лиц с мутацией BRCA2.²² Chambers et al. (2012) утверждают, что риск развития рака груди у женщин с известной мутацией BRCA на протяжении жизни может достигать 80%.²³

Наблюдалась ассоциация между мутациями гена BRCA и наихудшей общей выживаемостью пациентов (Отношение риска - 1,69 для BRCA1 (95% Confidence Interval 1,35-2,12, p < 0,001) и 1,50 (95% Confidence Interval 1,03 – 2, 19, p = 0,034) для BRCA2. Однако, это не

¹⁹Us preventive services task force.org. (2019). Final Recommendation Statement: BRCA-Related Cancer: Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing - US Preventive Services Task Force. [online] Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/brca-related-cancer-risk-assessment-genetic-counseling-and-genetic-testing#citation5> [Accessed 15 Jun. 2019].

²⁰ Nanda, R., Schumm, L., Cummings, S., Fackenthal, J., Sveen, L., Ademuyiwa, F., Cobleigh, M., Esserman, L., Lindor, N., Neuhausen, S. and Olopade, O. (2005). Genetic Testing in an Ethnically Diverse Cohort of High-Risk Women.JAMA, 294(15), p.1925.

²¹Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst. 2013;105:812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

²²Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance.JClinOncol. 2007;25:1329–1333. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

²³Chambers, K., Armstrong, E., Flippo, T., Sarantou, T., Greene, F., Brick, W., White, B., Amacker-North, L. and White, R. (2012). The follow-up sought after diagnosis of a BRCA-1 or BRCA-2 mutation. Journal of Clinical Oncology, 30(27_suppl), pp.57-57.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

7 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

способствовало плохой выживаемости от рака груди (BRCA1: Отношение рисков - 1,14, 95% CI 0, 81 -1.16, p = 0,448; BRCA2: Отношение рисков – 1,16; 95% CI 0,82 – 1,66, p = 0,401)²⁴

1.2.1 Частота встречаемости гена BRCA 1 , ответственного за развитие рака молочной железы

- частота встречаемости у здоровых лиц-0,10%
- частота встречаемости у больных, имеющих признаки наследственного рака молочной железы-10%
- частота встречаемости у случайных больных с раком молочной железы-3%
- частота встречаемости у лиц с раком яичников-10%

Раннее выявление мутаций описанных генов имеет важное диагностическое значение. Например, герминальные мутации одного из аллелей генов BRCA1 обуславливают манифестиацию рака молочной железы к 50 годам — в 75 % случаев, к 70 годам — в 90 %²⁵

1.3. Распространённость/заболеваемость

Заболеваемость раком молочной железы в абсолютных числах в Казахстане в 2015 г составила 4397, в 2016 г- 4653 случаев; распространенность на 100 тыс. населения в 2015 г составила 25,1, а в 2016 г- 26,1; В 2017 г., смертность от рака молочной железы: 6,9 на 100 000 населения.²⁶ Более детальная картина смертности от РМЖ представлена в Таблице 1. Максимальные показатели смертности на 100 тыс. населения наблюдались в Павлодарской (9,9), Северо-Казахстанской областях (9,8) и в г. Алматы (9,4).²⁷

В Казахстане рак яичников занимает 3 место в структуре рака женских гениталий, в 2010 г. было диагностировано 863 новых случаев заболевания, а показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 5,5%.²⁸ Заболеваемость раком яичников в абсолютных числах в 2015 году составила 1125 случаев, а в 2016 году- 1021; распространенность на 100 тыс. населения в 2015 году-6,4, а в 2016 г- 5,7; смертность в 2015 г- 515, а в 2016 г. составила 519; на 100 тыс населения в 2015 г-2,9, а в 2016 г- 2,9.

²⁴Zhu, Y., Wu, J., Zhang, C., Sun, S., Zhang, J., Liu, W., Huang, J. and Zhang, Z. (2016).<i>BRCA</i> mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 7(43).

²⁵Тевосян С. Т., Борисов Н. В., Груздева Е. С. Современная диагностика рака молочной железы // Молодой ученый. — 2019. — №7. — С. 142-143. — URL <https://moluch.ru/archive/245/56508/> (дата обращения: 30.05.2019).

²⁶ Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 год (статистические материалы), Алматы, 2017

²⁷ 2017 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі=Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. жинақ.-Астана, 2018.-354б.-қазақша, орысша.

²⁸ Diseases.medelement.com. (2019). Рак яичников, фалlopиевой трубы и первичный перитонеальный рак > Архив - Клинические протоколы МЗ РК - 2012 (Приказы №883, №165) >MedElement. [online] Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D1%8F%D0%B8%D1%87%D0%BD>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

8 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

Таблица 1- Смертность от рака молочной железы в Казахстане за 2017 г. по регионам:

Область/ город	Показатель смертности рака молочной железы на 100 тыс. населения
Акмолинская	7,6
Актюбинская	7,2
Алматинская	4,6
Атырауская	6,2
З-Казахстанская	8,1
Жамбылская	7,3
Карагандинская	7,2
Костанайская	8,0
Кызылординская	4,9
Мангистауская	4,1
Ю-Казахстанская	4,5
Павлодарская	9,9
С-Казахстанская	9,8
В-Казахстанская	8,7
г. Астана	8,0
г. Алматы	9,4

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Лечение рака молочной железы обычно сопровождается усталостью, беспокойством и стрессом. Вероятно, основной проблемой для пациента является его заболевание, которое своей необратимостью и тяжестью порождает массу психологических реакций. Представления о болезни не всегда соответствуют реальности, тем более известно, что сами врачи не дают полноценной информации. Неясная, щадящая информация со стороны родственников смешивается с памятными больному случаями из жизни его знакомых с подобным заболеванием. В конечном итоге лишь небольшой процент населения реально понимает свою ситуацию, течение процесса, близкие и далекие перспективы. В результате у больных возникает целая серия психогенных реакций, в которых надежда и отчаяние сменяют друг друга, порождая то депрессию, то апатию, то тревогу, то эйфорию в зависимости от особенностей личности пациента, силы и тональности переживаний. Данные эмоциональные состояния могут привести к депрессии и абстиненции в некоторых



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

9 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

случаях.²⁹³⁰ Кроме того, больные раком, в отношении которых была применена ампутация участка тела, которые столкнулись с обезображенением или серьезными физическими изменениями, могут страдать от низкой самооценки. Неприятная и обезображенная внешность может оказывать влияние на половую жизнь человека и на его социальное взаимодействие с другими людьми.³¹ Осознание произошедших изменений в образе жизни в результате постановки данного диагноза и хирургического лечения рака груди приводит к бессоннице, повторяющимся ночным кошмарам, потере аппетита, трудностям возвращения к обычным бытовым делам и на работе, к неспособности концентрироваться. Пациенты испытывают страх перед социальной стигматизацией со стороны общества.³² Другими словами, РМЖ сопровождается серьезными последствиями не только для физического здоровья человека, но также оказывает деструктивное влияние на его ментальное здоровье, снижая качество жизни.

Помимо психосоциальных и физиологических аспектов заболевания, РМЖ сопровождается определенным экономическим бременем для общества. Согласно Yamauchi et al. (2014), среднее количество рабочих дней, потерянных в течение одного года после диагностики рака молочной железы, составляет 79,7 дня. Общие экономические потери в результате РМЖ оцениваются приблизительно в \$1 миллион долларов.³³

Лечение рака яичников также как рака молочной железы оказывает специфическое влияние на здоровье женщины; лечение представляет собой комбинацию хирургического лечения и полихимиотерапии. У пациенток детородного возраста операция влечет за собой потерю fertильности и хирургическую менопаузу. Это является причиной гормональных изменений и негативным образом отражается на психике пациенток. Химиотерапия рака яичников включает препараты платины и может стать причиной слабости, тошноты, рвоты, полинейропатии, алопеции и нейротоксичности. По данным лонгитюдного (проводимого на протяжении 6 курсов химиотерапии) исследования, посвященного диагностике посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у пациенток, страдающих раком яичников ($p = 121$), 70% пациенток испытывали симптомы ПТСР в процессе лечения (57% женщин имели интерmittирующие симптомы ПТСР, 13% - постоянные). Лечение злокачественного новообразования вызывает травматизацию психики и способна стать причиной заболевания посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).³⁴

²⁹Hall, Daniel L., Merle H. Mishel and Barbara B. Germino. 2014. "Living with Cancer-Related Uncertainty: Associations with Fatigue, Insomnia, and Affect in Younger Breast Cancer Survivors." *Supportive Care in Cancer* 22 no. 9 (September): 2489-2495. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-014-2243-y>

³⁰ Гнездилов, А. (2001). Психические изменения у онкологических больных. ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ, 1(5), 9. Retrieved from https://rosoncoweb.ru/library/journals/practical_oncology/arkh005/02.pdf

³¹ <https://www.mdanderson.org/patients-family/life-after-cancer/social-emotional-impacts.html>

³²Meyerowitz BE: Psychosocial correlates of breast cancer and its treatments. *Psychol Bull* 87:108-131, 1980.

³³Yamauchi, H., Kitano, A., & Fukuda, T. (2014). Socioeconomic impact of breast cancer survivors. *Journal Of Clinical Oncology*, 32(15_suppl), e20611-e20611. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e20611

³⁴Генс Г.П., Олейникова И.Н., & Коробкова Л.И. (2014). Посттравматическое стрессовое расстройство у больных раком яичников. Медицинский совет, (2), 93-97.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

10 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

2.Существующие методы диагностики РМЖ в Казахстане

Скрининг. Раннее выявление РМЖ в Республике Казахстан осуществляется при помощи проведения скрининг мероприятий. Алгоритм проведения скрининга на раннее выявление предопухолевых и опухолевых заболеваний молочной железы включает:

- определение целевой группы женщин в возрасте 50, 52, 54, 56, 58, 60 лет, не состоящих на диспансерном учете по поводу рака молочной железы;
- заполнение формы 025-08/у средним медицинским работником отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП
- проведение антропометрических измерений (вес, рост, объем талии) и вычисление индекса Кетле, проведение опроса по скрининг-тесту (пункты 14-16 формы 025-08/у).
- направление пациента на маммографию в районную и городскую поликлинику и проведение маммографии обеих молочных в 2-х проекциях – прямой и косой в маммографическом кабинете городской, районной поликлиники (передвижного медицинского комплекса)³⁵

Магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная томография молочной железы является диагностическим инструментом при обследовании женщин из группы высокого риска рака молочной железы, особенно на фоне отягощенного семейного анамнеза. Отягощенный семейный анамнез подразумевает развитие рака молочной железы у матери или сестры пациентки в возрасте до 50 лет. При обычной маммографии для получения изображения тканей молочной железы применяются рентгеновские лучи, а при магнитно-резонансной – радиоволны³⁶

Ультразвуковая диагностика. Ультразвуковая диагностика более чувствительна в плане обнаружения рака, чем только одна маммография, особенно это касается женщин с плотной тканью груди. Ультразвуковая диагностика не должна использоваться отдельно для выявления рака груди.³⁷ Она может быть использована в отношении женщин с неубедительными результатами маммографии с целью руководства для различных биопсий рака груди и с целью распознавания плотных образований груди от неплотных.³⁸

К другим методам диагностики относятся биопсия, цитологическое исследование, и радиоизотопное сканирование. Эти современные методики не только позволяют поставить

³⁵ О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 "Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения" Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 марта 2011 года № 145. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 25 апреля 2011 года № 6902

³⁶ Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии <https://onco.kz/o-rake/skrining/#1517292706231-251752c0-2303>

³⁷ Franco-Marina F, Lo'pez-Carrillo L, Keating NL, Arreola-Ornelas H, Marie Knaul F. Breast cancer age at diagnosis patterns in four Latin American populations: a comparison with North American countries. *CancerEpidemiol.* 2015;39(6):831–837.

³⁸ Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR appropriateness criteria breast cancer screening. *JAmCollRadiol.* 2016;13(11S):R45–R49.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

11 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

точный диагноз, дифференцировав его от мастопатии, но и дать конкретное представление о положении, размерах опухоли и ее злокачественности.³⁹

2.2 Стоимость/Затраты

Стоимость данного молекулярно-генетического метода в контексте РК составит 17 601, 2 тг. на 1 пациента.

3 Вмешательство

Молекулярно-генетического исследования мутаций генов BRCA1 и BRCA 2 по ДНК из цельной крови.

Исследование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 осуществляется путем выделения ДНК из цельной венозной крови и последующую амплификацию необходимых участков ДНК в режиме ПЦР в реальном времени с использованием комплементарных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, помеченных флюоресцентными красителями (из материалов заявки КазНИИОР). Детекция продуктов амплификации проводится прямо в реакционной среде через стенки или крышку закрытой пробирки.

3.1 Необходимость внедрения. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления

- Позволит определить 8 мутаций генов BRCA 1,2, определяющих риск развития РМЖ и РЯ.
- Возможность определения мутаций в малом количестве исходного материала - для анализа необходимо 200 мкл цельной крови
- Высокая специфичность и чувствительность метода
- Автоматическая детекция результата в режиме ПЦР реального времени.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения

Врачи-генетики, специалисты лабораторий, лаборанты центра молекулярно-генетических исследований. Для постановки ПЦР в реальном времени необходим специальный прибор, который состоит из трех блоков: амплификатора (термического блока), флюоресцентного детектора и компьютера.⁴⁰

По данным Заявки КазНИИОР, учреждение обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения молекулярно-генетического исследования мутаций генов генов BRCA1 и BRCA 2 по ДНК из цельной крови.

3.5 Опыт использования в мире (какие производители)

Развитие молекулярного тестирования, в данный момент, находится в динамичном состоянии. Ранее тестирование генов BRCA было предоставлено исключительно Myriad Genetics (Мириад Джениетикс), компанией, которая запатентовала гены BRCA1 и BRCA2. В июне 2013 г., Верховный суд США аннулировал патенты Myriad, и вскоре после этого несколько академических и коммерческих референс - лабораторий начали предлагать тестирование данных генов. Примерами таких академических лабораторий являются:

³⁹<https://www.russcpa.ru/patsientam/o-rake/rak-molochnoy-zhelez/>

⁴⁰Колупаев, В. (2002). Преимущества метода ПЦР в реальном времени (RealTime PCR). Лабораторная Медицина, 1(5), 110-112.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

12 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

Медицинский колледж Бейлор, City of Hope, Университет Эмори, Школа Медицины университета Вашингтон, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна - Кеттеринга, Медицинский центр университета Вашингтон. Примерами коммерческих лабораторий, которые предоставляют тестирование BRCA являются Эмбри Дженитикс, GeneDx, Invitae Corporation, Лаборатория Корпорации Америки, Myriad Genetics, Куэст Диагностикс, Pathway Genomics. Данные лаборатории дифференцируют свои услуги путем нахождения связи между генетическими тестами по предрасположенности к раку и путем предоставления различных расходов и сроков обработки образцов.⁴¹ Что касается самого метода ПЦР в режиме реального времени, то известно, что метод был внедрен в практику в 1996 году.⁴²

3.6 Опыт использования в Казахстане.

В применение на территории Казахстана внедряется впервые.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова)

Анализ технологии проводился на основе поиска и отбора соответствующих публикаций в базе данных Pubmed. Поиск проводился по следующим поисковым запросам: «breast cancer symptoms», «Symptoms AND Diagnosis of Ovarian Cancer», «Breast cancer AND Epidemiology», «Epidemiology of Breast Cancer», «BRCA2 mutation carriers», «Ovarian cancer AND Risk factors». Были применены соответствующие фильтры Pubmed: Article types-Randomized Controlled Trials (рандомизированные контролируемые исследования), Review (Обзоры), Systematic Review (систематические обзоры); Publication dates-10 years (за 10 лет); Species - Humans (Люди)

По ключевой фразе «breast cancer symptoms» было найдено 12170 результатов. Из них было использовано 2 источника, по поисковым терминам «Breast cancer AND Epidemiology» обнаружено 4447 источников; использовано 2 источника. По терминам «Symptoms AND Diagnosis of Ovarian Cancer» было выявлено 3494 источника, из них было использовано 3 источника. По «Ovarian cancer AND Risk factors»-760 источников, но в экспертизе использована 1 статья. BRCA2 mutation carriers-231 источник, из них 7 статей были включены в анализ.

В ходе экспертизы были использованы материалы с веб-сайтов и медицинских порталов: Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Также были включены в

⁴¹Lynch, J., Venne, V. and Berse, B. (2015). Genetic Tests to Identify Risk for Breast Cancer. Seminars in Oncology Nursing, 31(2), pp.100-107.

⁴² <https://www.thermofisher.com/kz/en/home/brands/thermo-scientific/molecular-biology/molecular-biology-learning-center/molecular-biology-resource-library/spotlight-articles/history-pcr.html>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

13 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

анализ работы российских ученых и данные с российских научно-образовательных веб-сайтов.

Кроме базы данных медицинских и биологических публикаций Pubmed, поиск рецензируемых академических статей был осуществлен в Google Scholar, Science Direct Elsevier и Wiley Online Library с целью более расширенного поиска информации. Общее количество использованных источников в экспертизе составляет 69, включая информационные сайты.

Формулировка PICO (Patient, Population, or Problem), Intervention, Comparison, Outcome

Популяция, пациенты	<ul style="list-style-type: none">Женщины в возрасте 50, 52, 54, 56, 58, 60 летПациенты с раком в анамнезе, пациенты с генетической предрасположенностью к раку
Вмешательство	Молекулярно-генетического исследования мутаций генов BRCA1 и BRCA 2 по ДНК из цельной крови.
Альтернативное вмешательство	<ul style="list-style-type: none">❖ Традиционный PCR с электрофорезом❖ традиционное генетическое секвенирование по Сэнгеру❖ NGS секвенирование
Исходы-клинической эффективности и безопасности-экономической эффективности	<ol style="list-style-type: none">1. Ранняя диагностика опухоли путем выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA22. Уменьшить заболеваемость в будущем
Источники	Базы данных Pubmed, Google Scholar, Wiley Online Library Science Direct Elsevier

4.2 Описание технологии, преимущества, недостатки

ПЦР в реальном времени (или количественная ПЦР, англ. Real-time PCR, qPCR, qRT-PCR) — метод, основанный на методе полимеразной цепной реакции, используется для одновременной амплификации и измерения количества данной молекулы ДНК. Метод использует общие принципы ПЦР. Основное отличие состоит в том, что измеряется количество амплифицированной ДНК в реальном времени после каждого цикла амплификации. Для количественного определения используют два метода — флюоресцентные красители, интеркалирующие в двухцепочечные молекулы ДНК, и



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

14 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

модифицированные олигонуклеотиды (ДНК-зонды), которые флюоресцируют после гибридизации с комплементарными участками ДНК.⁴³

ПЦР может быть легко выполнен для диагностики больных раком молочной железы и / или яичников и для раннего выявления родственников данных больных, которые являются носителями мутации гена BRCA1. С целью инициации надлежащего генетического консультирования и медицинского мониторинга. Выявление мутаций BRCA1/2 у больных раком яичников определяет необходимость обследования их родственников для выявления здоровых носителей мутации BRCA1/2 и обеспечения диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно.⁴⁴ Также это может применяться для скрининга семей с высоким риском развития рака молочной железы.⁴⁵

Преимущества Real time PCR:

Высокая чувствительность (95-98%) и специфичность (99-100%) [предоставлено КазНИИОР]. Зонды и праймеры являются высокоспецифичными для последовательности генов. Если происходили какие-либо неспецифические связывания, они отслеживаются непосредственно во время реакции. Кроме того, на основную реакцию или количественную оценку образца не могут влиять неспецифические привязки.⁴⁶ Этот метод обеспечивает очень точное и воспроизводимое количественное определение копий генов. ПЦР в режиме реального времени не требует обработки пробы после ПЦР, что предотвращает потенциальное загрязнение при переносе продукта ПЦР и приводит к гораздо более быстрым и более высокопроизводительным анализам.⁴⁷ Пропускная способность образца значительно увеличится, потому что нет дополнительного времени обработки образца после ПЦР. Электрофорез и интерпретация в агарозном геле не требуются в ПЦР в режиме реального времени. Сопровождается экономией времени (время процедуры=2 часа).⁴⁸ Real time ПЦР является высоко воспроизводимым методом. Амплификаты репликации могут быть проанализированы для каждого образца с минимизацией потенциальных ошибок (Heid et al, 1996).

Недостатки Real time PCR:

Согласно *Genetic Education*, Realtime PCR является более дорогостоящим по сравнению с традиционным PCR. Также, мультиплексирование (количество одновременно анализируемых образцов) еще ограничено.

Альтернативное вмешательство

⁴³<http://med-gen.ru/about/Structure/ptsr-v-realnom-vremeni.php>

⁴⁴http://www.cancergenome.ru/mutations/BRCA1_2/

⁴⁵Kroupis, C., Christopoulos, K., Devetzoglou, M., Tsigas, I. and Lianidou, E. (2008).Asymmetric real-time PCR detection of BRCA1 5382insC mutation by melting curve analysis in the LightCycler.ClinicaChimicaActa, 390(1-2), pp.141-144.

⁴⁶<http://geneticeducation.co.in/real-time-pcr-principle-procedure-advantages-limitations-and-applications/>

⁴⁷Heid, C.A., Stevens, J., Livak, K.J. and Williams, P.M. (1996) Real Time Quantitative PCR.Genome Research, 6, 986-994.

⁴⁸<http://geneticeducation.co.in/real-time-pcr-principle-procedure-advantages-limitations-and-applications/>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

15 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

Традиционный ПЦР (основной компаратор) Полимеразная цепная реакция (ПЦР) - это повсеместный метод, широко используемый для диагностических целей и исследований в области молекулярной биологии. ПЦР представляет собой амплификацию *in vitro* специфических последовательностей нуклеиновых кислот (НА) ферментом ДНК-полимеразы. Метод ПЦР был преобразован Кэри Маллисом в 1983 году, когда он расширил использование термостабильной полимеразы с температурным циклом. Основная реакция ПЦР происходит в три фазы. В **экспоненциальной фазе**, когда точное удвоение продукта нуклеиновой кислоты происходит в течение каждого цикла. ПЦР в режиме реального времени происходит в течение данной фазы. **Линейная фаза** возникает, когда реакция замедляется из-за расхода реагентов и разложения продуктов реакции. Финальная стадия-это **фаза стабилизации**, происходящая, когда реакция завершилась и дополнительные ампликоны не генерируются. Это точка, когда происходит анализ продукта реакции ПЦР через гелевой электрофорез. Традиционный метод ПЦР характеризуется получением только качественных результатов, в то время как ПЦР в режиме реального времени дает качественные и количественные результаты.⁴⁹ Кроме того, обнаружение продукта реакции ПЦР в режиме реального времени происходит после каждого цикла, между тем традиционный ПЦР собирает данные в конечной точке реакции. Обнаружение продуктов реакции после каждого цикла позволяет осуществлять измерение кинетики реакции.⁵⁰ Чувствительность традиционного ПЦР составляет примерно 100 % , специфичность -99%⁵¹ Продолжительность - 3 часа.⁵² Но продолжительность может быть больше до 8 часов в зависимости от величины фрагментов ДНК. Чем короче целевой фрагмент, тем быстрее реакция (КазНИИОР)

КазНИИОР не использует обычный ПЦР (с электрофоретической детекцией) по причине того, что использование обычного ПЦР предполагает наличие в лаборатории отдельной Ззоны ПЦР для детекции на геле (отдельная темная комната с отдельной вентиляцией). Данная детекция должна быть произведена отдельным сотрудником во избежание контаминации⁵³ Контаминация – попадание из внешней среды в реакционную смесь специфических и неспецифических молекул нуклеиновых кислот, способных служить мишеними в реакции амплификации и давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты.⁵⁴ Кроме того, современные наборы для клиники редко бывают с электрофоретической детекцией, подавляющее большинство - это реал-тайм ПЦР (по данным КазНИИОР).

⁴⁹<http://www.bio-rad.com/es-mx/applications-technologies/what-real-time-pcr-qpcr?ID=LUSO4W8UU>

⁵⁰<https://www.labome.com/method/Current-PCR-Methods.html>

⁵¹<https://www.caister.com/hsp/abstracts/pcr-troubleshooting/04.html>

⁵² А.Ш.Орадова. "Полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике" Вестник Казахского Национального медицинского университета, №. 4-1, 2013, pp. 307-311.

⁵³ ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН от 8 сентября 2017 года №684 Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к лабораториям, использующим потенциально опасные химические и биологические вещества"

⁵⁴<https://www.dna-technology.ru/files/images/metodichki/OsnoviPCR.pdf>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

16 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

Традиционное секвенирование Сэнгера. Дидезоксинуклеотидный метод или метод «обрыва цепи» был разработан Ф. Сэнгером в 1977 году и в настоящее время широко используется для определения нуклеотидной последовательности ДНК. При секвенировании по Сэнгеру происходит гибридизация синтетического олигонуклеотида длиной 17—20 звеньев со специфическим участком одной из цепей секвенируемого участка. Этот олигонуклеотид является праймером, поставляющим 3'-гидроксильную группу для инициации синтеза цепи, комплементарной матрице.⁵⁵ Метод имеет высокую стоимость и длительное время обработки. В Соединенных Штатах, где доступно коммерческое тестирование ДНК, результаты секвенирования по Сэнгеру часто сообщаются в течение 2 недель, но в Западной Европе результаты могут сообщаться в течение 4 недель. Данный метод считается «золотым стандартом для выявления генетических нарушений». Однако, метод удобен только для поиска известных, наиболее распространенных мутаций и не подходит для секвенирования генов целиком из-за своей низкой производительной способности и из-за высокой стоимости данного исследования.⁵⁶ По сравнению с секвенированием следующего поколения NGS, секвенирование Сэнгера имеет ограниченную пропускную способность.⁵⁷ КазНИИОР не осуществляет секвенирование по Сэнгеру.

Секвенирование следующего поколения NGS является эффективным методом поиска новых и редких соматических мутаций. Полногеномное, полноэкзомное и даже таргетное секвенирование могут быть использованы для поиска новых генетических аберраций и связанных с ними потенциальных терапевтических мишней для различных локализаций опухоли. Так, с помощью NGS, были обнаружены герминальные мутации у пациентов с клиническими признаками наследственного заболевания, не найденные рутинными методами молекулярной диагностики. При обследовании 300 семей с высоким риском развития рака молочной железы Walsh и его коллегам удалось обнаружить ранее не выявленные клинически значимые генетические варианты у 52 человек.⁵⁸ При обследовании 108 больных раком молочной железы с клиническими признаками наследственного заболевания и отсутствием часто встречающихся мутаций в генах BRCA1/2, проходивших лечение в Российском научном центре рентгенорадиологии, у 31% пациентов были найдены патогенные варианты в генах предрасположенности BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, ATM, PALB2. Ozcelik и со-авторы (2012) в своей работе также продемонстрировали преимущества: экономичность и удобство использования NGS для BRCA - тестирования, обследовав 12 больных с наследственным раком молочной железы и подтвердив результаты, полученные методом Сэнгера.⁵⁹ Этот метод может предоставить аналогичную генетическую

⁵⁵ <https://scienceforum.ru/2017/article/2017032068>

⁵⁶ Walsh T., Lee M.K, Casadei S. et al. (2010) Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing, ProcNatlAcadSci USA, 107 (28), 12629-12623

⁵⁷ Wallace A. J. (2016). New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. European journal of human genetics : EJHG, 24 Suppl 1(Suppl 1), S10–S18. doi:10.1038/ejhg.2016.94

⁵⁸ Walsh T., Casadei S., Coats KH. et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. // JAMA. 2006. V. 295. N. 12. P. 1379-1388.

⁵⁹ Ozcelik H., Shi X., Chang M C. et al. Long-range PCR and next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer. // J MolDiagn. 2012. V. 14. N. 5. P. 467-475.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

17 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

информацию для клиницистов с более низкой стоимостью и более коротким временем обработки по сравнению с секвенированием Сэнгера.

Согласно D'Argenio et al. (2015), чувствительность метода Сэнгера в отношении гена BRCA1 равняется 67,6 % (63,9–71, 1), а специфичность - 100%. В то время как чувствительность и специфичность метода NGS составляет 100% (99, 4–100) и 100 %.⁶⁰ Данные результаты не противоречат ранним исследованиям, которые также отмечали высокую чувствительность NGS (100%).⁶¹

Национальные системы медицинского обслуживания, одобряющие NGS в качестве инструмента скрининга, различаются в разрезе стран. Например, NGS тестирование с целью выявления мутаций в генах BRCA1/2 не входит в Национальную страховую систему Кореи и поэтому не считается стандартным диагностическим инструментом. Только секвенирование по методу Сэнгера для выявления мутаций генов BRCA1/2 у больных с раком груди покрывается национальной страховкой. Это происходит из-за недостатка информации о действенности NGS. Хотя, клинические лаборатории в США и в других западных странах начали предоставлять тестирование BRCA1/2, используя NGS. Однако, ускоренное время обработки образцов, низкая стоимость и техническое достижение в области управления данными NGS и их изучение, может преодолеть данное препятствие для многих стран. Некоторые исследователи утверждают, что геномное тестирование путем NGS является затрато - эффективным и очевидно совершил революцию в клинической практике⁶²

4.4. Экономическая эффективность

В исследовании, проведенном в США в 2009 году, тестирование BRCA оценивалось в 118 тысяч долларов, а результат - 22,9 QALYs, в то время как без испытаний оценивалось в 117 тысяч долларов и результат в 22,7 QALY. Генетическое тестирование на BRCA1 / 2 является экономически эффективной стратегией тестирования независимо от пре-тестовой вероятности мутации, поскольку выявление отсутствия мутации BRCA1 / 2 повышает выгоду для женщины не менее чем на 0,006.⁶³

Ориентировочная стоимость ПЦР в режиме реального времени составляет 17 601, 2 тг. на 1 пациента. Стоимость традиционного секвенирования по Сэнгеру для выявления мутаций BRCA составляет US \$1,100–\$2,800. В то время как в Великобритании стоимость секвенирования по Сэнгеру составляет £600 для пробанда и £120 для члена семьи с мутацией

⁶⁰D'Argenio, V., Esposito, M., Telese, A., Precone, V., Starnone, F., Nunziato, M., Cantiello, P., Iorio, M., Evangelista, E., D'Aiuto, M., Calabrese, A., Frisso, G., D'Aiuto, G. and Salvatore, F. (2015). The molecular analysis of BRCA1 and BRCA2: Next-generation sequencing supersedes conventional approaches. ClinicaChimicaActa, 446, pp.221–225.

⁶¹D'Argenio, V., Frisso, G., Precone, V., Boccia, A., Fienga, A., Pacileo, G., Limongelli, G., Paolella, G., Calabrò, R. and Salvatore, F. (2014).DNA Sequence Capture and Next-Generation Sequencing for the Molecular Diagnosis of Genetic Cardiomyopathies.The Journal of Molecular Diagnostics, 16(1), pp.32–44.

⁶²Park, H., Park, S., Kim, J., Kim, S., Ryu, J., Sohn, J., Park, S., Kim, G., Hwang, I., Choi, J. and Kim, S. (2017). Next-generation sequencing of BRCA1/2 in breast cancer patients: potential effects on clinical decision-making using rapid, high-accuracy genetic results. Annals of Surgical Treatment and Research, 92(5), p.331.

⁶³Holland, M., Huston, A. and Noyes, K. (2009).Cost-Effectiveness of Testing for Breast Cancer Susceptibility Genes.Value in Health, 12(2), pp.207-216.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

18 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

BRCA1/2⁶⁴. Другими словами, метод ПЦР в режиме реального времени является экономически предпочтительным по сравнению с методом секвенирования.

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

Существует ряд критериев отбора пациентов для предоставления генетического тестирования BRCA:

- рак молочной железы, колоректальный рак или рак эндометрия, диагностированные в возрасте до 50 лет
- билатеральный рак груди
- два первичных рака молочной железы или кластеризация рака молочной железы и яичников
- множественный рак в молодом возрасте
- редкая встречаемость рака в любом возрасте
- два или более первичных типов BRCA1- или BRCA2-связанных раковых заболеваний у одного члена семьи и наличие рака груди в семейном анамнезе (Lynch, Venne and Berse, 2015)

Согласно Mayo Clinic (2019), тестирование BRCA обычно не осуществляется на женщинах со средним риском развития рака груди и яичников. С учетом личной или семейной истории болезни, генный тест BRCA предлагается только людям, которые имеют мутацию гена наследственной природы, или у которых есть определенный тип рака молочной железы.⁶⁵ Наличие положительного теста означает, что индивид имеет более выраженную предрасположенность риска развития рака молочной железы или рака шейки матки по сравнению с людьми без мутации гена. Однако, положительный результат не означает, что в конечном итоге разовьется рак (Mayo Clinic, 2019).

Помимо ряда критериев отбора пациентов, существуют рекомендации National Institute for Health and Care Excellence, NICE (2019) в отношении проведения генетических исследований онкологических мутаций:

- Женщинам, у которых отсутствует личная история болезни раком молочной железы, но отвечающим критериям для направления в специализированную генетическую клинику, следует предложить направление для генетического консультирования относительно рисков и вариантов лечения.
- Женщины, посещающие генетическое консультирование, должны заранее получить информацию, описывающую процесс генетического консультирования, информацию, которую необходимо получить до начала консультации, список обсуждаемых тем и краткие учебные материалы о наследственном раке молочной железы и генетическом тестировании.

⁶⁴ Sullivan W, Evans DG, Newman WG, Ramsden SC, Scheffer H, Payne K. Developing national guidance on genetic testing for breast cancer predisposition: the role of economic evidence? Genet Test Mol Biomarkers. 2012 Jun;16(6):580–591.

⁶⁵ Mayoclinic.org. (2019). BRCA gene test for breast and ovarian cancer risk - Mayo Clinic. [online] Available at: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/brca-gene-test/about/pac-20384815> [Accessed 15 Jun. 2019].



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 289 от 07.06.2019г.

19 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

- Прогностическое генетическое тестирование нельзя предлагать без основательной генетической консультации.
- Обсудить потенциальные преимущества генетического тестирования, вероятность нахождения мутации, последствия для индивида и его семьи, вероятность отсутствия мутации. Клинические генетические лаборатории должны регистрировать генетические варианты неопределенной значимости и известные патогенетические мутации в электронной базе данных.

В случаях, когда тестирование BRCA используется для оценки риска у асимптоматических больных, тест - положительные лица с повышенным риском мутации могут рассмотреть в отношении себя несколько профилактических мероприятий. Наиболее распространенной профилактической стратегией является усиленное наблюдение, которое включает МРТ груди, ежегодная маммография и полугодовой клинический осмотр молочных желез. Другие мероприятия, снижающие риск, включают химиопрофилактику с селективными модуляторами рецепторов эстрогена или ингибиторами ароматазы (Paluch-Shimonetal., 2016).

По материалам КазНИИиОР, после выявления мутации рекомендуется консультация онколога, маммолога, прохождение УЗИ раз в полгода, сдать онкомаркеры, обследование ближайших родственников. В случае, если мутация не выявлена, риск остается такой же, как в среднем по популяции, рекомендуется проходить скрининги согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Республики Казахстан.⁶⁶

Исследование 1504 пациентов с мутациями зародышевой линии BRCA1 или BRCA2 показало снижение риска развития контрапатерального рака молочной железы на 50% при приеме тамоксифена в качестве адьюванта. В настоящее время для женщин в постменопаузе решение о лечении с помощью тамоксифена зависит от стадии заболевания, риска рецидива, возраста и личного выбора. Кроме того, рекомендации ASCO рекомендуют переходить на ингибитор ароматазы в какой-то момент во время антиэстрогенной терапии.⁶⁷

В дополнение к вышесказанному, следует мотивировать носителей мутации касательно посещения специализированных, наблюдательных клиник, которые специально нацелены на наблюдение и скрининге лиц с известным наследственным раком.⁶⁸

С этической стороны, биологические образцы, а также связанная с ними или полученная на их основе генетическая или медицинская информация любого рода и любого происхождения не могут собираться, храниться или использоваться без информированного согласия.⁶⁹

⁶⁶ http://www.cancergenome.ru/mutations/BRCA1_2/

⁶⁷ Godet, I. and M. Gilkes, D. (2017).BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer.Integrative Cancer Science and Therapeutics, 4(1).

⁶⁸ Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Sessa, C., Balmana, J., Cardoso, M., Gilbert, F. and Senkus, E. (2016). Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening†. Annals of Oncology, 27(suppl_5), pp.v103-v110.

⁶⁹ [https://iphras.ru/uplfile/root/biblio/bioeth_1/5.pdf]



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

20 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

Рекомендуемый уровень использования нового метода диагностики – это медицинские организации республиканского и областного уровня; метод подается на одобрение и разрешение к применению в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) в виде высокотехнологичной медицинской услуги.

5. Заключение и Выводы

1. Молекулярно-диагностическое исследование генов в режиме ПЦР реального времени в мире применяется более 20 лет, начиная с середины 90х годов и не является молодой технологией.
2. ПЦР в режиме реального времени в плане выявления гена BRCA не отличается от обычной ПЦР, от метода секвенирования NGS по показателям чувствительности и специфичности и составляет около 99,4%-100%, и превосходит метод Сенгера по чувствительности и оставляет 99,4-100% против 67%.
3. Молекулярно-диагностическое исследование генов в режиме ПЦР реального времени имеет профилактический характер и способствует раннему выявлению дополнительного фактора риска рака молочной железы и рака яичников.
4. Метод относительно безопасен в отношении риска контаминации в процессе ПЦР, что определяет не только надежность, но и простоту, так как не требует оборудования отдельной зоны ПЦР для детекции на геле и привлечения отдельного сотрудника.
5. Метод позволяет произвести качественное и количественное выявление гена BRCA1/2 на определенном временном участке процедуры, что позволяет сократить продолжительность процедуры ПЦР реал-тайм до 2-х часов, в отличие от обычного ПЦР с учетом электрофоретической детекции, занимающей от 3-х и более часов и зависящей от количества определяемых фрагментов ДНК.
6. Поиск доказательств корреляции между обнаружением мутации гена BRCA1/2 и вероятностью развития рака молочной железы и яичников не дал положительных результатов, что в значительной степени снижает его диагностическую и прогностическую значимость. Степень доказательности – В, доказательства, в целом, считающиеся устойчивыми.



**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

№ 289 от 07.06.2019г.

Страница

21 из 21

Отчет оценки медицинской технологии

**Ведущий специалист
Отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

Ж. Салпынов

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров