



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-227 от 14 ноября 2017 г.

1 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Гистологическое исследование трепан-биоптата костного мозга
2. Заявитель	РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ
3. Заявленные показания	<input type="checkbox"/> цитопения неясного генеза; <input type="checkbox"/> инфекционные заболевания, для которых характерным диагностическим признаком является вторичное поражение структур костного мозга; <input type="checkbox"/> метастазирование опухолей; <input type="checkbox"/> острый лейкоз; <input type="checkbox"/> злокачественные лимфомы; <input type="checkbox"/> очаговые поражения структур костного мозга
4. Компараторы, применяемые в РК	Стернальная пункция Позитронная эмиссионная томография
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Трепан биопсия костного мозга позволяет получить адекватный материал методом пункции толстой иглой. Материал помещается в нейтральный 10% забуференный формалин с последующей декальцинацией EDTA, последующей стандартной гистологической проводкой и заливкой в парафин. Забор материала производится из заднего верхнего гребня подвздошной кости. По информации, представленной заявителем, проведение данной технологии требует расходов в общей сумме 6 787,81 тенге.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Согласно информации, представленной Заявителем, у РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ имеются: <ul style="list-style-type: none">• Подготовленные врачи-гематологи;• Врачи лаборатории патоморфологии;• Лабораторная база.
7. Результаты ОМТ	Трепанационная биопсия костного мозга является стандартным методом исследования в диагностике поражений костного мозга опухолевой и неопухолевой этиологии. Опыт применения данного метода в странах дальнего и ближнего зарубежья составляет несколько десятилетий, что позволило накопить большую фактическую базу о его преимуществах и недостатках. Однако в последние годы появились дополнительные методы визуальной диагностики (ПЭТ-КТ), которые наряду с меньшей инвазивностью демонстрируют более высокую информативность в выявлении поражений костного мозга. Тем не менее, к числу недостатков альтернативных методов относится их высокая стоимость.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-227 от 14 ноября 2017 г.

2 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков. Данная технология применяется у пациентов с поражением костного мозга, преимущественно опухолевой этиологии. По своей сути, данная группа заболеваний представлена широким спектром нозологий, основными из которых являются лейкозы и лимфомы. Факторы риска развития лейкозов до конца не установлены, но отмечается связь с возрастом, воздействием ряда химических веществ и вирусов, а также наличием хромосомных аномалий¹⁻³.

1.2. Популяция (характеристика, количество). Ввиду широкого спектра заболеваний, при которых показано применение данной технологии, невозможно привести популяционные эпидемиологические данные.

1.3. Распространённость/заболеваемость. Поскольку рассматриваемая технология показана пациентам с широким спектром заболеваний, представление данных о распространенности/заболеваемости не является корректным.

1.4 Последствия для общества, нагрузка на бюджет. Последствием для общества является высокий процент инвалидизации и смертности, характерный для острых лейкозов, лимфом и метастатического поражения костного мозга.

1. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее. Альтернативой рассматриваемой технологии является стеральная пункция, которая достаточно широко используется в диагностике заболеваний кроветворной системы, а также методы визуальной диагностики (ПЭТ-КТ).

2.2. Стоимость/Затраты. По информации, представленной Заявителем, стоимость проведения технологии составляет 6 787,81 тенге.

2.3. Недостатки. Недостатком стеральной пункции является то, что при этом исследовании изучаются клетки костного мозга, поскольку при аспирации структура ткани разрушается и невозможно оценить соотношение между стромальными и стволовыми клетками. Основным недостатком ПЭТ-КТ является его высокая стоимость.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения. Трепан-биопсия костного мозга дает более расширенную информацию о костном мозге, чем стеральная пункция, поскольку образец целостный – содержит как кроветворные клетки, так и строму. По сути, данная технология является стандартом диагностики заболеваний кроветворной системы во всем мире, где опыт ее применения насчитывает несколько десятилетий.

Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Определяют место прокола, дезинфицируют кожу, в подкожную клетчатку вводят обезболивающий препарат. Через 3-4 минуты проверяют чувствительность. Иглой для трепанобиопсии вращательными, мягкими движениями при умеренном давлении проникают в полость подвздошной кости. Берут цельный образец костного мозга и помещают в емкость с формалином. При необходимости аспирируют в шприц около 1-2 мл костного мозга. Иглу вынимают, место прокола снова дезинфицируют и закрывают стерильной повязкой. Непосредственно после биопсии врач наносит полученный костный мозг на подготовленное обезжиренное предметное стекло и делает мазки на 5-10 стеклах



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-227 от 14 ноября 2017 г.

3 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

(до 30-ти). Для иммунологического и цитогенетического исследования материал помещают в пробирки с противосвертывающими веществами.

Показания:

- цитопения неясного генеза;
- инфекционные заболевания, для которых характерным диагностическим признаком является вторичное поражение структур костного мозга;
- метастазирование опухолей;
- острый лейкоз;
- злокачественные лимфомы;
- очаговые поражения структур костного мозга.

Противопоказания:

- старший возраст – инвазивность вмешательства при малой диагностической ценности (миелопролиферативное заболевание у пациента старше 80 лет)
- воспалительные заболевания кожи в месте потенциального прокола
- тромбоцитопения — снижение числа тромбоцитов в крови
- тяжелые сопутствующие заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет и прочие)
- невозможность лежать на животе (выраженное ожирение и заболевания позвоночника)
- воспаление кожи или подкожной-жировой клетчатки в месте прокола отказ пациента (или уполномоченного лица).

3.2 История создания, различные модели/версии/модификации. Гедини (G. Ghedini) в 1908 г. впервые применил трепанацию верхнего эпифиза большеберцовой кости для получения костного мозга человека. В 1923 г. Сейфарт (C. P. Seyfarth) предложил производить трепанацию грудины и ребер, представляющих собой губчатые кости, богатые у взрослых красным костным мозгом. Трепан-биопсия начала внедряться в клиническую практику после появления работ Ноттера и Лабхарта (B. Notter, A. Labhart, 1953), а также Барте Лъхеймера и Шмитт-Роде (H. Bar-telheimer, J. M. Schmitt-Rohde, 1957), которые предложили производить трепанацию подвздошного гребня, т. к. он расположен вдали от жизненно важных органов, и в нем хорошо развито губчатое вещество кости. Дальнейшие исследования проводились для выяснения значения трепан-биопсии в диагностике различных заболеваний и усовершенствования конструкции трепанов.

Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

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

- Подготовленные врач-гематологи;
- Врачи лаборатории патоморфологии;
- Лабораторная база.

3.3 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Данная технология имеет ряд преимуществ:

- Большая информативность



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-227 от 14 ноября 2017 г.

4 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

- Доступность
- Относительная простота в выполнении
- Не требует специальной подготовки

Недостатки трепан-биопсии, в сравнении со стерильной пункцией, заключаются в большей нагрузке на пациента. Однако эти недостатки не перевешивают преимущества в плане информативности. Недостатком трепан-биопсии, в сравнении с ПЭТ-КТ, является меньшая информативность.

В качестве побочных явлений следует отметить некоторое удорожание расходов на обследование, потребность в наличии высокотехнологичной клинической базы, обученного кадрового персонала.

3.4 Опыт использования в мире (какие производители). Данная технология давно вошла в практику здравоохранения стран дальнего и ближнего зарубежья. По своей сути, биопсия костного мозга является стандартом диагностики поражения костного мозга различной этиологии, что становится очевидным по результатам поиска информации в базах данных доказательной медицины, так как эффективность большинства новых диагностических методов сравнивается именно с этой технологией. В свою очередь, трепан-биопсия является одной из разновидностей биопсии костного мозга.

3.5 Опыт использования в Казахстане. Технология внедряется впервые.

3.6 Затраты/Стоимость. По информации, представленной заявителем, проведение данной технологии требует затрат на одно вмешательство в общей сумме 45 676 тенге.

3.7 Правовой статус на территории Казахстана – не определен.


4 Поиск доказательств

Поиск (Ключевые слова). trephine biopsy [All Fields] AND bone marrow [All Fields]

4.1 Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.). В результате поиска, выполненного в базах данных доказательной медицины, был найден ряд исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности данной технологии. Ключевые слова для поиска: «bone marrow» AND “trephine biopsy”.

В исследовании Gilotra M. с соавторами проводилось проспективное сравнение трепан-биоптата костного мозга с аспирационной цитологией с целью проведения их сравнительной оценки. Оба метода исследования проводились на когорте из 130 пациентов, однако 30 случаев были исключены из последующего анализа по причине неадекватности результатов того или иного диагностического метода. Коэффициент соответствия результатов обоих диагностических методов составил 72,4%. По результатам проведенного исследования авторы делают вывод, что оба диагностических метода дополняют друг друга и невозможно установить превосходство одного метода над другим. Кроме того, применение вспомогательных методов, таких как проточная цитометрия и иммуногистохимические исследования, обеспечивают дополнительные преимущества при дальнейшей типизации различных заболеваний⁵.

Lakhwani S. с соавторами провели сравнительную оценку эффективности трепан-биопсии костного мозга и ПЭТ-СТ у пациентов с Ходжкинской лимфомой на ретроспективной когорте, состоящей из 65 пациентов. Поражения костного мозга были выявлены у 3 пациентов (4,6%) и эти же пациенты показали положительный результат по

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-227 от 14 ноября 2017 г.	5 из 8
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

данным PET-СТ. Еще у 11 пациентов (21%) было выявлено поражение костного мозга по данным PET-СТ (интенсивность свечения выше печеночного), а, в свою очередь, трепан-биопсия показала неспецифическую миелопатию. Авторы делают вывод, что PET-СТ демонстрирует результаты, превосходящие трепан-биопсию. Однако при диффузном характере накопления, показано проведение трепан-биопсии, так как это может быть следствием реактивной гиперплазии⁶.


Menter T. с соавторами провели сравнение проточной цитометрии аспиратов костного мозга и иммуногистохимических исследований на основе трепан-биоптатов костного мозга в диагностике опухолевых клеток, циркулирующих в плазме крови. С этой целью была проанализирована выборка, состоящая из 89 ретроспективных случаев миеломной болезни, в отношении которой были доступны результаты обоих исследований. Авторы приходят к выводу о сопоставимости результатов обоих диагностических методов. Однако проточная цитометрия демонстрирует тенденцию к недооценке результатов исследования, из-за чего иммуногистохимия трепан-биоптатов костного мозга является более предпочтительным методом выявления миеломной болезни⁷.

Cheng. G. с соавторами составили мета-анализ, целью которого было сравнить эффективность выявления инфильтрации костного мозга (ИКМ) у пациентов с Ходжскинской лимфомой при трепан-биопсии подвздошной кости в сравнении с 18-FDG PET. Всего в мета-анализ вошли 7 исследований (687 пациентов). Оба исследования имели отличную специфичность при обнаружении ИКМ. Однако 18F-FDG PET обладала более высокой чувствительностью (94,5%, 95% ДИ: 89,0-97,8%) при сравнении с трепан-биопсией подвздошной кости (39,4%; 95% ДИ: 30,8-48,4%). Авторы делают вывод, что 18-FDG PET значительно превосходит трепан-биопсию подвздошной кости в выявлении ИКМ у пациентов с Ходжскинской лимфомой и поэтому ее следует использовать в качестве исследования первой линии. Трепан-биопсия имеет низкую чувствительность и высокий уровень ложноотрицательных результатов⁸.

Ujjani CS с соавторами ретроспективно проанализировали результаты обследования когорты пациентов с лимфомой, состоящей из 149 человек, в отношении которых были доступны результаты как трепан-биопсии костного мозга, так и 18F-FDG PET. Чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ в диагностике диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы составила 75% и 92%, соответственно. В случае с фолликулярной лимфомой, чувствительность и специфичность составила 67% и 85%, соответственно, при первом осмотре и 73% и 89% при рецидиве. Чувствительность и специфичность в выявлении Ходжскинской лимфомы составили 100% и 74%. Авторы делают вывод о превосходстве ПЭТ-КТ перед трепан-биопсией, поскольку это исследование было способно выявить инфильтрацию костного мозга у пациентов с отрицательными результатами биопсии. Большинство пациентов, у которых ПЭТ-КТ не выявило ИКМ, имели уже запущенные стадии заболевания⁹.

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

Valebjørg T с соавторами оценили выраженность болевого синдрома и кровотечений у пациентов, перенесших трепан-биопсию костного мозга. Средний возраст 184 пациентов

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рациональной клинической практики		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-227 от 14 ноября 2017 г.	6 из 8
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

составил 63 года. Подавляющее большинство пациентов (167 – 91%) не испытывали никаких болевых ощущений во время процедуры. Средняя продолжительность боли составляла 36 часов. Четырнадцать пациентов сообщили о боли в течение более 7 дней. Легкое и умеренное кровотечение наблюдалось у 97 (54%) и 18 (10%) пациентов соответственно; не было зарегистрировано никаких случаев серьезных кровотечений или инфекционных осложнений. Вторичное кровотечение наблюдалось у двух пациентов; оба случая потребовали госпитализации. Авторы делают вывод, что трепанационная биопсия костного мозга связана с низким риском кровотечений, которые преимущественно являются умеренными и хорошо контролируются только местным давлением¹⁰.

Вайнс доложил об осложнениях, связанных с аспирацией костного мозга и трепан-биопсией костного мозга по данным Британского регистра. Так, в 2006 году было зарегистрировано 15 побочных эффектов из 20323 выполненных процедур, большинство из которых были геморрагическими¹¹.

Тот же автор доложил об осложнениях, связанных с аспирацией костного мозга и трепан-биопсией костного мозга по результатам 2003 года. Данные диагностические вмешательства проводились в 63 больницах, где было выполнено 19 259 процедур, 13 147 из них включали в себя как аспирацию, так и трепан-биопсию, а 6112 – только аспирацию. Было зарегистрировано 16 побочных явлений, что составляло 0,08% от общего количества зарегистрированных процедур. Основным побочным явлением было кровотечение, на долю которого приходилось 11 из 16 осложнений¹².


4.3 Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/ Результаты экономической оценки. В результате поиска, выполненного в базах данных доказательной медицины, не было найдено исследований, оценивающих экономическую эффективность трепанационной биопсии костного мозга. Однако в информации, представленной заявителем, содержатся сведения о том, что проведение данной процедуры обходится в 6 787,81 тенге, что не включает в себя расходов на проведение иммуногистохимических исследований.

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

5 Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности. Трепанационная биопсия костного мозга является стандартным методом исследования в диагностике поражений костного мозга опухолевой и неопухолевой этиологии. Опыт применения данного метода в странах дальнего и ближнего зарубежья составляет несколько десятилетий, что позволило накопить большую фактическую базу о его преимуществах и недостатках. Однако в последние годы появились дополнительные методы визуальной диагностики (ПЭТ-КТ), которые наряду с меньшей инвазивностью демонстрируют более высокую информативность в выявлении поражений костного мозга. Тем не менее, к числу их недостатков относится высокая стоимость.

5.2. Выводы о клинической безопасности. Профиль клинической безопасности трепанационной биопсии костного мозга является приемлемым, наиболее распространенным осложнением являются кровотечения, большинство из которых

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рациональной клинической практики	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-227 от 14 ноября 2017 г.	7 из 8
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

хорошо контролируются местным давлением. Однако следует с осторожностью отбирать пациентов на данную процедуру, поскольку склонность к кровоточивости входит в симптомокомплекс большинства заболеваний, при которых применяется данная технология.

5.3. Выводы об экономической эффективности. По информации, представленной заявителем, данная технология не относится к числу дорогостоящих: прямые затраты на проведение одного исследования составляют 6 787,81 тенге, что однако не включает в себя затраты на проведение дополнительных (иммуногистохимических исследований).

5.4 Преимущества и недостатки метода.

Преимущества метода:

- Большая информативность
- Доступность
- Относительная простота в выполнении
- Не требует специальной подготовки

Недостатки метода:

- Является инвазивным вмешательством, сопряжено с риском развития осложнений (кровотечений).

5.5 Конфликт интересов: отсутствует.

6 Список использованных источников

1. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65727/>
2. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65996/>
3. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Adult Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66038/>
4. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66057/>
5. Gilotra M, Gupta M, Singh S, Sen R. Comparison of bone marrow aspiration cytology with bone marrow trephine biopsy histopathology: An observational study. J Lab Physicians. 2017 Jul-Sep;9(3):182-189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496296/>
6. Lakhwani S, Cabello-García D, Allende-Riera A, Cárdenas-Negro C, Raya JM, Hernández-García MT. Bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's lymphoma. Comparison with PET-CT scan in 65 patients. Med Clin (Barc). 2017 Aug 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864087>



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-227 от 14 ноября 2017 г.

8 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

7. Menter T, Abdulsalam AH, Nadal-Melsio E, Yebra-Fernandez E, Flora RS, Ahmad R, Rahemtulla A, Naresh KN. Correlation of multiparameter flow cytometry and bone marrow trephine immunohistochemistry in the identification and characterization of neoplastic plasma cells. *Br J Haematol.* 2017 Nov;179(3):499-501. <http://sci-hub.bz/10.1111/bjh.14223>

8. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013 Jan;34(1):25-31. <http://sci-hub.bz/10.1097/MNM.0b013e32835afc19>

9. Ujjani CS, Hill EM, Wang H, Nassif S, Esposito G, Ozdemirli M, Cordova C, Cheson BD. (18) F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(3):410-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098364>

10. Valebjørg T, Spahic B, Bremtun F, Kahrs J, Hammerstrøm J, Brudevold R, Kolflaath J, Ghanima W. Pain and bleeding associated with trephine biopsy. *Eur J Haematol.* 2014 Oct;93(4):267-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725088>

11. Bain BJ. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004. *Haematologica.* 2006 Sep;91(9):1293-4. <http://www.haematologica.org/content/91/9/1293.long>

12. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol.* 2005 Apr;58(4):406-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790706>

Специалист по ОМТ

Семенова Ю.М.

Главный специалист
отдела оценки медицинских технологий

Жанатбекова А.К.

Начальник отдела
оценки медицинских технологий

Гаитова К.К.

Руководитель Центра рациональной
клинической практики

Костюк А.В.