



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-228 от 14 ноября 2017 г.

1 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Цитологическое исследование cell-блока (клеточного блока/цитоблока)
2. Заявитель	РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ
3. Заявленные показания	Широкий спектр онкологических заболеваний
4. Компараторы, применяемые в РК	Другие методы цитологических исследований
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Метод приготовления цитологических препаратов, основанный на технике заливки клеточного материала (взвеси клеток) объемлющей средой с целью формирования КБ с последующим изготовлением из него тонких срезов и нанесением их на предметное стекло (как при гистологической технике). Метод является стандартной процедурой в цитопатологии.</p> <p>По информации, представленной заявителем, проведение данной технологии требует расходов в общей сумме 3 373,26 тенге.</p>
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	<p>Согласно информации, представленной Заявителем, у РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» имеются:</p> <ul style="list-style-type: none">• Подготовленные врачи лаборатории патоморфологии;• Лаборатория патоморфологии.
7. Результаты ОМТ	<p>Цитологическое исследование методом клеточного блока (КБ) является стандартным цитологическим исследованием, используемым в диагностике широкого спектра онкологических заболеваний. Проспективные исследования, найденные в базах данных доказательной медицины, описывают его превосходство при сравнении с другими методами цитологических исследований. Однако мета-анализ, составленный по результатам первичных исследований, был не в состоянии подтвердить статистическую значимость этих преимуществ.</p>



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-228 от 14 ноября 2017 г.

2 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков. Данная технология применяется у пациентов с широким спектром онкологических заболеваний. Основными факторами риска развития рака в мире являются употребление табака, употребление алкоголя, нездоровое питание и отсутствие физической активности¹.

1.2. Популяция (характеристика, количество). Онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире – в 2012 г. было выявлено около 14 млн новых случаев. Ожидается, что в ближайшие 20 лет число новых заболевших возрастет примерно на 70%².

1.3. Распространённость/заболеваемость. Рак является второй из основных причин смерти в мире: так, в 2015 г. от этого заболевания умерли 8,8 миллионов человек. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире³.

1.4 Последствия для общества, нагрузка на бюджет. Последствием для общества является высокий процент инвалидизации и смертности, характерный для онкологических заболеваний. Около 70% случаев смерти от рака происходит в странах с низким и средним уровнем дохода³.

2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее. Альтернативой рассматриваемой технологии являются другие методы цитологического исследования (например, жидкостная цитология).

2.2. Стоимость/Затраты.


2.3. Недостатки. Основным недостатком других методов цитологических исследований является ограниченность срока хранения полученных материалов.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения. Минимально инвазивные методы диагностики (тонкоигольная аспирационная биопсия) все чаще используются для получения образцов для морфологического диагноза, определения факторов прогноза. В эпоху персонализированной медицины полезность цитологических образцов для анализа молекулярно-генетических изменений так же эффективна, как и анализ гистологических образцов⁴.

Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Существуют различные методики приготовления КБ с применением различных объемлющих сред: желатин, агар, тромбин, набор для приготовления блоков из клеточного материала CytoBlock Kit фирмы Thermo Shandon, HistoGel, крахмал и т. д. Используются различные фиксаторы (метанол, формалин, этиловый спирт и др.) с целью предотвращения распада клеток и разрушения структуры ткани под действием собственных ферментов клеток, стабилизации макро-молекул за счет их химического сшивания. У различных фиксаторов имеются преимущества и ограничения. Из КБ готовятся криостатные срезы и парафиновые блоки (парафин, целлоидин, пластические среды и смолы). На КБ применяются различные методы исследования: окрашивание (гематоксилин-эозин), цитохимические методы исследования (ШИК-реакция для определения гликогена, пероксидаза, липиды, альциановый синий и т. д.), ИЦХ-методы, молекулярно-генетические методы (FISH, CISH, полимеразная цепная реакция)⁵.

	<p align="center">РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</p>	
<p align="center">Центр рациональной клинической практики</p>		
<p align="center">Отдел оценки медицинских технологий</p>	<p align="center">Номер экспертизы и дата</p>	<p align="center">Страница</p>
	<p align="center">№-228 от 14 ноября 2017 г.</p>	<p align="center">3 из 9</p>
<p align="center">Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</p>		

Показания:

- онкологические заболевания.

Противопоказания:

- острые воспалительные заболевания в месте предполагаемого забора материала.

3.2 История создания, различные модели/версии/модификации. Метод введен в клиническую практику более века назад и претерпел многочисленные изменения для улучшения качества процедуры. В настоящее время в США широко используется автоматизированная система для приготовления КБ Cellient (Hologic, США), построенная на технологии ThinPrep®, что увеличивает насыщенность клетками даже от небольших/мизерных образцов, позволяет получить высококачественные клеточные блоки⁶.

Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения. Согласно информации, представленной Заявителем, у РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ имеются:

- Подготовленные врачи лаборатории патоморфологии;
- Лаборатория патоморфологии.

3.3 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Данная технология имеет ряд преимуществ:

- архивирование цитологического материала на неограниченное время с последующим ИЦХ- и молекулярно-генетическим исследованием;
- возможность получить серийные срезы в целях проведения ИЦХ- и молекулярно-генетического исследования;
- возможность повторить ИГХ и молекулярно-генетическое исследование тех же образцов. Например, в случае прогрессирования опухоли дополнительные исследования могут быть проведены на материале исходного КБ, если повторная биопсия не представляется возможной;
- наличие установленных и проверенных протоколов для ИГХ- и молекулярно-генетического исследования;
- простота, безопасность, экономическая эффективность техники, воспроизводимость.

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

3.4 Опыт использования в мире (какие производители). На современном этапе развития онкоцитологии КБ является одним из основных инструментов исследования клеточного материала.

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 3 373,26 тенге.

3.7 Правовой статус на территории Казахстана – не определен.

4 Поиск доказательств



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-228 от 14 ноября 2017 г.

4 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Поиск (Ключевые слова). Cell block [All Fields] OR Cytoblock [All Fields] AND Fine-needle aspiration biopsy

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 мета-анализ и ряд проспективных исследований, в которых проводилась сравнительная оценка эффективности КБ с другими методами цитологических исследований.

Так, Zhang ХС с соавторами составили мета-анализ, опубликованный в 2016 году, посвященный оценке эффективности различных диагностических техник, используемых для оценки субэпителиальных образований верхних отделов ЖКТ. В мета-анализ были включены 17 исследований, в которых описывались 978 попыток тонкоигльной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ. Анализ подгрупп показал, что метод клеточных блоков может быть сопряжен с большей диагностической аккуратностью ($p=0,08$), чем быстрая патоморфологическая оценка на месте (ROSE). Выполнение мета-регрессии также показало противоречивые результаты (однофакторный коэффициент корреляции = 0.48, $p = 0.086$; многофакторный коэффициент корреляции = 0.82, $p = 0.061$)⁷.

Mathew EP с соавторами провели проспективное исследование, опубликованное в 2017 году, в ходе которого ими были проанализированы 46 случаев абдоминально-тазовых и интраторакальных опухолей, подвергшихся тонкоигльной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием полученного материала, из которого были приготовлены обычные мазки, а также клеточные блоки с использованием ААФ (34 мл 95% этанола + 4 мл формалина + 2 мл уксусной кислоты) в качестве фиксирующего агента. Все пациенты были подвергнуты оперативному вмешательству, по результатам которого выставлялся окончательный диагноз. Авторы отмечают, что чувствительность, специфичность и диагностическая точность клеточных блоков составили 71,11%, 100% и 71,73%, соответственно. В отношении стандартных мазков были получены следующие показатели: 62,22%, 100% и 63,04%, соответственно. По результатам этого исследования был сделан вывод, что клеточный блок на основе фиксатора ААФ является простой и недорогой процедурой, позволяя восстанавливать и обрабатывать очень незначительное количество клеточного материала, в сравнении с цитологическими мазками⁸.

Khan S с соавторами оценили эффективность метода клеточного блока, сравнив его с обычными цитологическими мазками. В ходе данного проспективного исследования, которое было опубликовано в 2012 году, был получен цитологический материал путем тонкоигльной аспирационной биопсии 47 опухолей легких и печени. По результатам исследования авторы делают вывод, что цитологические мазки и клеточные блоки являются взаимодополняющими методами исследования и необходимы для патоморфологической оценки цитологических образцов⁹.

Sumana BS с соавторами оценили эффективность клеточных блоков, полученных в ходе тонкоигльной аспирационной биопсии злокачественных и доброкачественных опухолей брюшной полости. Данное исследование было описанием серии случаев по своему дизайну и опубликовано в 2015 году. Аспирационный материал был собран у 62 пациентов с клинически и/или радиологически выявленной опухолью брюшной полости



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-228 от 14 ноября 2017 г.

5 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

под контролем УЗИ. Наряду с клеточными блоками (КБ), были приготовлены и обычные мазки. Окончательный цитоморфологический диагноз был выставлен на основе клинических и рентгенологических данных, а также гистопатологического диагноза. Обычные мазки и клеточные блоки дополняли друг друга, но КБ обеспечили более качественный диагностический материал и в 15,55% случаев помогли установить более точный окончательный цитопатологический диагноз. Авторы делают вывод, что метод клеточного блока облегчает диагностику опухолевых поражений, наряду с цитологическими мазками¹⁰.

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

Оценка безопасности тонкоигольной биопсии как метода забора материала для клеточных блоков, проводилась в мета-анализе Zhang X.C. с соавторами, опубликованном в 2016 году. Среди 17 исследований, включенных в этот обзор, только три сообщили о развитии тяжелых осложнений. Отмечался один летальный исход, спровоцированный мультиорганной недостаточностью вследствие осложнений, вызванных тонкоигольной биопсией. Примечательно, что все три осложнения наблюдались в случаях крупных и/или изъязвленных опухолей. Частым осложнением также является кровотечение, которое хорошо контролировалась консервативными методами или эндоскопически. Авторы отмечают, что эти данные не позволяли рассчитать частоту осложнений из-за их низкой распространенности и изменчивости интерпретации⁷.

Sumana BS с соавторами отмечают, что тонкоигольная аспирационная биопсия злокачественных и доброкачественных опухолей брюшной полости, проводимая с целью последующего цитологического исследования методом клеточных блоков, является безопасной процедурой. Из 62 пациентов, подвергнутых данному исследованию, не было выявлено ни одного случая осложнения¹⁰. Данное исследование было описанием серии случаев по своему дизайну и опубликовано в 2015 году..

Naba S с соавторами доложили о результатах обследования 996 пациентов с опухолями поджелудочной железы методом тонкоигольной аспирационной биопсии с целью последующего цитологического исследования, включая приготовление клеточных блоков. Осложнения развились у 8 пациентов из 936 (0,9%), из них 6 пациентов имели желудочно-кишечное кровоизлияние, определяемое как снижение уровня гемоглобина в периферической крови (2 г/дл и/или необходимость в эндоскопическом лечении). Тромбоз воротной вены наблюдался у 1 пациента вследствие острого панкреатита, а образование псевдоаневризмы селезеночной артерии – у другого. Авторы отмечают, что данное исследование является безопасным¹¹. По своему дизайну данное исследование было ретроспективным описанием серии случаев и публиковалось в 2013 году.

Сама техника исследования клеточного блока является безопасной. Опасность создает только метод забора материала.

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



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-228 от 14 ноября 2017 г.

6 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

В результате поиска, выполненного в базах данных доказательной медицины, был найден ряд исследований, оценивающих экономическую эффективность приготовления клеточных блоков, полученных методом тонкоигольной аспирационной биопсии.

Так, Carter MD с соавторами провели сравнительную оценку клинической и экономической эффективности обследования методом клеточного блока всех пациентов с опухолями головы и шеи (исключая околоушные железы) с исследованием методом клеточного блока только по требованию патологоанатома. Данное исследование по своему дизайну было описанием серии случаев (с ретроспективным и проспективным компонентами) и было опубликовано в 2016 году. Стоимость программы после перехода на рутинный подход оценивалась в 53,60 Канадских долларов за один клеточный блок (или 16.771 Канадских долларов в год). Авторы делают вывод, что использование клеточных блоков в качестве стандартного диагностического обследования при опухолях головы и шеи не привело к улучшению диагностики или сокращению времени обработки полученных материалов, несмотря на значительные затраты. Однако повысилась корреляция с результатами окончательной гистологической диагностики, что уменьшило количество ложно-отрицательных результатов¹².

Было также найдено несколько исследований, описывающих результаты цитологического исследования методом клеточных блоков, полученных с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы¹³ и опухолей брюшной полости¹⁴, авторы которых отмечают, что данный метод является экономически эффективным. Однако внимательное прочтение полнотекстовых статей не выявило дополнительной информации, на основании которой авторы пришли к таким выводам.

В информации, представленной заявителем, содержатся сведения о том, что проведение данной процедуры обходится в 3 373,26 тенге.

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

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности. Цитологическое исследование методом клеточного блока является стандартным цитологическим исследованием, используемым в диагностике широкого спектра онкологических заболеваний. Проспективные исследования, найденные в базах данных доказательно медицины, описывают его превосходство при сравнении с другими методами цитологических исследований. Однако мета-анализ, составленный по результатам первичных исследований, был не в состоянии подтвердить статистическую значимость этих преимуществ.

5.2. Выводы о клинической безопасности. Цитологическое исследование методом клеточного блока не влечет за собой развития каких-либо осложнений со стороны пациента. Угрозу профилю безопасности представляет забор материала, который может проводиться с помощью различных техник биопсии. Согласно информации, представленной Заявителем, предполагается забор материала с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии, которая является одним из наиболее безопасных диагностических вмешательств. Наиболее распространенным осложнением являются кровотечения, большинство из которых хорошо контролируются.

5.3. Выводы об экономической эффективности. По информации, представленной заявителем, данная технология не относится к числу дорогостоящих: прямые затраты на



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-228 от 14 ноября 2017 г.

7 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

проведение одного исследования составляют 3 373,26 тенге. Было найдено канадское исследование, авторы которого провели сравнительную оценку клинической и экономической эффективности обследования методом клеточного блока всех пациентов с опухолями головы и шеи (исключая околоушные железы) с исследованием методом клеточного блока только по требованию патологоанатома. По результатам данного исследования был сделан вывод, что переход на рутинное обследование методом клеточного блока практически ничего не добавляет в плане диагностики, но создает нагрузку на бюджет.

5.4. Преимущества и недостатки метода.


Преимущества метода:

- архивирование цитологического материала на неограниченное время с последующим ИЦХ- и молекулярно-генетическим исследованием;
- возможность получить серийные срезы в целях проведения ИЦХ- и молекулярно-генетического исследования;
- возможность повторить ИГХ и молекулярно-генетическое исследование тех же образцов. Например, в случае прогрессирования опухоли дополнительные исследования могут быть проведены на материале исходного КБ, если повторная биопсия не представляется возможной;
- наличие установленных и проверенных протоколов для ИГХ- и молекулярно-генетического исследования;
- простота, безопасность, экономическая эффективность техники, воспроизводимость.

Недостатки метода:

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

5.5. Конфликт интересов: отсутствует.

	<p>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</p>		
<p>Центр рациональной клинической практики</p>			
<p>Отдел оценки медицинских технологий</p>	<p><i>Номер экспертизы и дата</i></p>		<p><i>Страница</i></p>
	<p>№-228 от 14 ноября 2017 г.</p>		<p>8 из 9</p>
<p>Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</p>			

6. Список использованных источников

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct;388(10053):1659-1724.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Stewart BW, Wild CP, editors. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014 (<http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>)
4. Jing X., Li Q.K., Bedrossian U., Michael C.W. Morphologic and immunocytochemical performances of effusion cell blocks prepared using 3 different methods. Am. J. Clin. Pathol. 2013; 139 (2): 177–82.
5. Crapanzano J.P., Heymann J.J., Monaco S., Nassar A., Saqi A. The state of cell block variation and satisfaction in the era of molecular diagnostics and personalized medicine. Cytojournal. 2014; 11: 7.
6. Wagner D.G., Russell D.K., Benson J.M., Schneider A.E., Hoda R.S., Bonfiglio T.A. Cellient™ automated cell block versus traditional cell block preparation: a comparison of morphologic features and immunohistochemical staining. Cytopathology. 2014; 18
7. Zhang XC, Li QL, Yu YF, Yao LQ, Xu MD, Zhang YQ, Zhong YS, Chen WF, Zhou PH. Diagnostic efficacy of endoscopic ultrasound-guided needle sampling for upper gastrointestinal subepithelial lesions: a meta-analysis. Surg Endosc. 2016 Jun;30(6):2431-41. <http://sci-hub.bz/10.1007/s00464-015-4494-1>
8. Mathew EP, Nair V. Role of cell block in cytopathologic evaluation of image-guided fine needle aspiration cytology. J Cytol. 2017 Jul-Sep;34(3):133-138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492749/>
9. Khan S, Omar T, Michelow P. Effectiveness of the cell block technique in diagnostic cytopathology. J Cytol. 2012 Jul; 29(3):177-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112458>
10. Sumana BS, Muniyappa B. Ultrasonography Guided Fine Needle Aspiration Cytology with Preparation of Cell Blocks in the Diagnosis of Intra- Abdominal Masses. J Clin Diagn Res. 2015 Dec; 9(12):EC08-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/26816896/>
11. Haba S, Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Yatabe Y, Hosoda W, Kawakami H, Sakamoto N. Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience. J Gastroenterol. 2013 Aug;48(8):973-81 <http://sci-hub.bz/10.1007/s00535-012-0695-8>
12. Carter MD, Moore DP, MacIntosh RF, Bullock MJ. Impact of routine cell block preparation on results of head and neck fine needle aspirates. Diagn Cytopathol. 2016 Nov;44(11):880-887 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593082>



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-228 от 14 ноября 2017 г.

9 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

13. Cristo AP, Goldstein HF, Faccin CS, Maia AL, Graudenz MS. Increasing diagnostic effectiveness of thyroid nodule evaluation by implementation of cell block preparation in routine US-FNA analysis. Arch Endocrinol Metab. 2016 Aug;60(4):367-73. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000400367&lng=en&nrm=iso&tlng=en

14. Vinayakamurthy S, Manoli N, Shivajirao P, Manjunath, Jothady S. Role of Cell Block in Guided FNAC of Abdominal Masses. J Clin Diagn Res. 2016 Mar;10(3):EC01-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27134875/>

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.