

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина» Минздрава России («ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115478 Москва Каширское шоссе 24, +7 (495) 324-4496
2	Адрес места нахождения организации	115478 Москва Каширское шоссе 24
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 (495) 324-4496 dolgushinb@mail.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	<u>Эндоваскулярные технологии при локорегионарном лечении детей с интраокулярной ретинобластомой</u>
5	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	Необходимое количество пациентов (процедур) 120 (360): 40 пациентов (120 процедур) в 2016 году 40 пациентов (120 процедур) в 2017 году 40 пациентов (120 процедур) в 2018 году

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 15 л.
2. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
академик РАН, проф., д.м.н.



Давыдов М.И.

(подпись)

02 2016 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее-метод).

«Эндоваскулярные технологии при локорегионарном лечении детей с интраокулярной ретинобластомой»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации разработавшей протокол клинической апробации.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина» Минздрава России («ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115478 Москва Каширское шоссе 24, +7 (495) 324-4496

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему.

Долгушин Борис Иванович - член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Трофимов Игорь Александрович – врач лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кукушкин Андрей Всеволодович – к.м.н., врач лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Погребняков Игорь Владимирович – аспирант отделения рентгенодиагностического НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

II. Обоснование клинического метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода

Применение эндоваскулярных методик селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) в глазную артерию позволяет расширить показания к органосохраняющему лечению у детей с интраокулярной ретинобластомой, что приводит к сохранению глаз и зрительной функции, уменьшению инвалидизации больных, сохранению их адекватного развития и улучшению социальной адаптации. Данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости и улучшение качества жизни не только в комплексном лечении ретинобластомы, но и в самостоятельном варианте.

При проведении процедуры СИАХТ применяются 2 эндоваскулярные методики: 1) микрокатетерная техника - суперселективная катетеризация с помощью микрокатетера глазной артерии/коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока; 2) микробаллонная техника - с помощью специального баллона-окклюдера временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной

внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты

Удельный вес ретинобластомы в структуре врожденных заболеваний глаз составляет около 0,7%, а среди всех злокачественных опухолей детского возраста до 1 года до 15%, от 1 до 15 лет – до 3. В последнее десятилетие наблюдается рост частоты РБ в популяции, составляя 1:10 000 – 20 000 живых новорожденных.

До внедрения в 1996 году в мировую практику протокола неоадьювантной химиотерапии, позволившего резко расширить показания к органосохраняющему лечению, практически единственным методом лечения далеко зашедших форм РБ являлась энуклеация. Однако терапия ретинобластомы продолжает развиваться, в основном фокусируясь на локальном лечении ранних стадий болезни. Внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения (брахитерапия – БТ, криодеструкция, лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия) позволило увеличить выживаемость детей с РБ до 95%, в отдельных случаях не прибегая к дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). На сегодняшний день основное направление в современном лечении РБ – органосохраняющее, благодаря которому удается сохранить жизнь, глаз и зрение ребенка. Увеличение частоты запущенных форм и развитие рефрактерных форм РБ диктует необходимость усовершенствования имеющихся видов химиотерапии и локорегионарного лечения. Развитие высоких технологий в XXI веке позволило усовершенствовать методику, внедрить метод СИАХТ и снизить риск развития возможных осложнений. СИАХТ позволяет снизить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке, тем самым снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты (нейтропению, анемию, развитие вторичных опухолей). Сокращение системной абсорбции позволяет подводить высокие дозы химиопрепарата в ложе опухоли, улучшая их биодоступность, и использовать сильнодействующие агенты, а именно, мелфалан, который, как доказано, является наиболее эффективным химиотерапевтическим средством в лечении ретинобластом. Еще одним преимуществом СИАХТ является уменьшение сроков госпитализации, что позволяет ребенку при отсутствии интраоперационных сосудистых осложнений выписаться в раннем послеоперационном периоде.

6. Новизна метода и / или отличие его от известных аналогичных методов.

Наибольшим опытом в проведении СИАХТ (в зарубежной литературе SOAI - selective ophthalmic arteria injection) обладают американские и японские коллеги. Существует 2 методики селективной интраартериальной химиотерапии: 1) микрокатетерная техника (США) - суперселективная катетеризация с помощью микрокатетера глазной артерии; 2) микробаллонная техника (Япония) - с помощью специального баллона-окклюдера временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии.

В 2008 г. Abramson et al. доложили о результатах первичного использования СИАХТ с катетеризацией глазной артерии у 9 детей с распространенной РБ со стадией V по классификации RE, когда в 7 случаях удалось избежать энуклеации. В 2010 г. вышла статья D.H. Abramson et al. о трехлетнем опыте органосохраняющего лечения 28 глаз с РБ. В среднем проводилось по 3 внутриартериальные инфузии мелфалана на глаз. СХТ и ДЛТ не назначали. Лишь одному пациенту все же потребовалась энуклеация глаза в связи с

опухолевой прогрессией. Отмечены минимальные локальные побочные эффекты в виде потери ресниц на веках, транзиторного отека периорбитальных тканей и гиперемии лица. В нескольких случаях возникла нейтропения, не требующая госпитализации. Ни один ребенок не погиб.

В 2010 г. С. Shields et al. доложили о своем первом опыте СИАХТ при плохом ответе РБ на проведенную СХТ и при отказе родителей от нее или энуклеации у 11 детей. Непосредственные результаты демонстрировали опухолевую регрессию. В 2014 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования этого же автора, в котором у 60 пациентов (70 глаз) с применением метода селективной интраартериальной химиоинфузии в качестве первой линии эффективность достигнута в 100% при стадиях В и С, 94% при стадии D, и 36% при стадии E. Из всех 70 глаз полная регрессия опухолевого узла была отмечена в 48 из 51 глаз (94%), при субретинальных отсевах в 40 из 42 глаз (95%), при отсевах в стекловидном теле в 34 из 39 глаз (87%) (Shields С. L., 2014). Период наблюдения за пациентами составил 19 месяцев. Одному пациенту все же потребовалась энуклеация глаза в связи с опухолевой прогрессией. Жизнеугрожающих осложнений и летальности не было.

Принимая во внимание высокую эффективность СИАХТ как в комплексном, так и в самостоятельном варианте органосохраняющего лечения РБ зарубежных коллег и ограниченные возможности традиционных методов лечения больших ИОРБ, данный метод представляется перспективным. Становится актуальным внедрение нового метода в протокол органосохраняющего лечения детей с интраокулярной, в том числе резистентной и рецидивной РБ. Однако до настоящего времени остаются неизученными критерии использования СИАХТ в зависимости от особенностей ангиоархитектоники глаза и вариантов гемодинамического перераспределения кровотока, не уточнены показания и противопоказания к проведению этого вида лечения.

7. Описание известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются:

* Итраоперационные осложнения: окуло-пульмонарный рефлекс, вызывающий нарушение сатурации и сосудистый коллапс разной степени выраженности, спазм внутренней сонной артерии;

* Значимые локальные осложнения: Транзиторный отек век, птоз века, синдром верхней глазничной щели с последующей атрофией ДЗН и хориоретинальной дистрофией;

* Серьезные общие осложнения: ОНМК, системные осложнения в виде анемии n-степени.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор.

1. Yamane T., Kaneko A., Moori M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. // Int J Clin Oncol. - 2004, 9 – P. 69-73.

2. Ophthalmic arterial injection therapy for retinoblastoma patients by using melphalan: technique and eye preservation rates. / T.Yamane, S. Suzuki, A.Kaneko, M. Mohri // ISOO Meeting 2009, Cambridge, UK, Abstracts book, September 8-12, - 2009, - P. 283.

3. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. //Jpn J Clin Oncol. - 2003, 33(12) – P. 601- 7.
4. A phase I/II study of direct intra-arterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. / Abramson D.H., Dunkel I. J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P.//Ophthalmology. - 2008, 115 – P. 1398- 404.
5. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery)./Abramson D.H., Dunkel I. J., Broudie S.E., Marr B.//Ophthalmology. - 2010, 117 – P.1623- 29.
6. Shields C.L., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma the beginning of a long journey. // Clin Experiment Ophthalmol. - 2010, 38 – P. 638 – 43.
7. Suzuki S., Kaneko A. Ocular and systemic prognosis of selective ophthalmic arterial injection for intraocular retinoblastoma. ISOO Meeting 2009, Cambridge, UK, Abstracts book, September 8-12, - 2009, - P. 283.
8. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Яровой А.А., Горовцова О.В., Панферова Т.Р., Салтанов А.И., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Первый опыт локальной химиотерапии интраокулярной ретинобластомы у детей// Диагностическая и интервенционная радиология// 2011. Т. - 5. №:4, 77-86
9. Ушакова Т.Л. Риск - адаптированная терапия ретинобластомы у детей// Автореф. дисс. д.м.н., Москва – 2011.
10. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы// Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН., 2011. Т. - 22. №2, 41-48.
11. Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Яровой А.А., Кривовяз О.С., Саакян С.В., Иванова О.А., Поляков В.Г. Преимущества и риск локальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой// Онкопедиатрия, 2015. Т. - 2, № 3, 257.
12. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горовцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии//Офтальмохирургия № 1 2014. УДК: 617.735-002:616-006.6

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

При проведении процедуры СИАХТ будут применены 2 эндоваскулярные методики селективной интраартериальной химиотерапии: 1) микрокатетерная техника - суперселективная катетеризация с помощью микрокатетера глазной артерии/коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока; 2) микробаллонная техника - с помощью специального баллона-окклюдера производится временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель - улучшение результатов органосохраняющего лечения у детей с интраокулярной ретинобластомой с дифференцированным подходом к рентгенохирургической технике при селективной интраартериальной химиотерапии.

Задачи:

1. Изучить методологические аспекты суперселективной интраартериальной химиотерапии в комбинированном органосохраняющем лечении у детей с интраокулярной РБ.

2. Определить роль и место селективной интраартериальной химиотерапии в комплексном/комбинированном или самостоятельном лечении детей с интраокулярной ретинобластомой.

3. Провести сравнительный анализ применяемых методик (микрокатетерная, баллонная) селективной интраартериальной химиотерапии в лечении детей с интраокулярной РБ. Оптимизировать выбор методики селективной внутриартериальной химиотерапии с учетом особенностей ангиоархитектоники глаза и орбиты.

4. Оценить эффективность селективной интраартериальной химиотерапии как в самостоятельном, так и в комплексном лечении детей с интраокулярной РБ (непосредственные результаты).

5. Проанализировать осложнения методик селективной внутриартериальной химиотерапии и оптимизировать профилактические мероприятия.

6. На основе проведенного анализа, подготовить оптимальный поэтапный алгоритм проведения процедуры селективной интраартериальной химиотерапии у детей, в том числе с различными вариантами гемодинамического перераспределения кровотока в магистральных сосудах глаза и орбиты, для применения в медицинских учреждениях РФ.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Описание дизайн клинической апробации

Мы планируем включить в настоящее исследование не менее 40 пациентов в год с РБ Групп В, С и D, поражающей хотя бы один глаз (худший глаз). Учитывая, что одному пациенту выполняется до 3 сеансов СИАХТ, в год планируется проведение около 120 процедур.

Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.

	2016 год	2017 год	2018 год
Число процедур	120	120	120

Исследование будет проводиться на базе НИИ КиЭР и НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н. Блохина» Минздрава России, удовлетворяющих следующим критериям:

- 1) проведение лечения минимум 40 детям с РБ в год
- 2) возможность делать снимки RetCam для оценки эффективности и ответа на лечение
- 3) возможность проведения локальной терапии в условиях рентгенооперационной

12.1. Описание метода, инструкции по его проведению

Показания для суперселективной внутриартериальной химиотерапии определяет офтальмоонколог.

До проведения суперселективной внутриартериальной химиотерапии необходимо получить информированное согласие родителей или опекуна ребенка на проведение процедуры.

Противопоказания:

1. Невозможность пункции бедренной артерии (напр., при ожирении).
2. Аномальная извитость внутренней сонной артерии.
3. Атипичное отхождение глазной артерии.
4. Нестабильная эпилепсия в анамнезе.
5. Некорректируемая сердечная недостаточность.
6. Некорректируемые нарушения свертывающей системы крови.

Расчет дозы выполняет онколог совместно с лечащим врачом.

Подготовка к процедуре осуществляется анестезиологом

1. Катетеризация вены.
2. Премедикация: кетамин, дормикум, атропин дексазон
3. Интубационный наркоз.

Процедура:

1. Катетеризация бедренной артерии по Сельдингеру с установкой интродьюсера 4F.
 2. Промывание интродьюсера физ. раствором.
 3. Катетеризация внутренней сонной артерии со стороны поражения и каротидная ангиография для определения сосудистой анатомии: степени извитости внутренней сонной артерии, места отхождения глазной артерии.
 4. После оценки сосудистой анатомии принимается решение об отсутствии противопоказаний к процедуре.
 5. Сборка системы промывания внутренней сонной артерии на микрокатетере физ. раствором с гепарином через боковой порт Y-коннектора посредством перфузора.
 6. Введение микрокатетера с системой промывания в катетер 4F.
 7. Катетеризация глазной артерии с помощью микрокатетера и микропроводника (*, **).
 8. Подготовка раствора мелфалана.
 9. Ангиография глазной артерии.
 10. Введение раствора мелфалана через микрокатетер с помощью перфузора.
 11. Удаление микрокатетера.
 12. Контрольная каротидная ангиография для оценки проходимости внутренней сонной артерии.
 13. При билатеральной ретинобластоме в случае принятия решения о проведении двусторонней процедуры в I этап пункты 3-12 выполняются и с другой стороны.
 14. Удаление диагностического катетера и интродьюсера из бедренной артерии.
 15. Гемостаз.
- *При кровоснабжении глазного яблока из другого источника, с помощью микрокатетера выполняется катетеризация питающей артерии из бассейна наружной сонной артерии.

**В ряде случаев используется микробаллон 4x10 мм, временно перекрывающий внутреннюю сонную артерию дистальнее отхождения глазной артерии. В этом случае раствор мелфалана вводится струйно.

12.2. Наблюдение после процедуры

В течении суток после процедуры необходимо контролировать гемостаз, пульсацию на нижней конечности, отсутствие неврологической симптоматики, купирование отека глазничной области.

12.3. Офтальмологическая поддержка

По окончании процедуры с противоотечной целью парабульбарно вводится раствор бетаметазона 0,5 мл.

В течение первых 3-5 дней после процедуры проводится системная противовоспалительная терапия неспецифическими противовоспалительными средствами в возрастных дозировках per os или per rectum, противоаллергическая терапия в возрастных дозировках.

Местно, в виде глазных капель применяются средства борьбы с отеком глазничной области, а именно дексадексаметазон + индометацин по 1 капле 3 раза (10-14 дней).

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в данном методе лечения.

13. Критерии включения пациентов

Важное замечание: все критерии соответствия должны быть удовлетворены досконально. Все требуемые для определения соответствия клинические и лабораторные данные должны быть доступны в медицинской/исследовательской документации пациентов и служить документальным подтверждением правильности включения пациентов.

Возраст

Пациенты, моложе 18 лет на момент включения в исследование.

Диагноз

Пациенты с одно- и двусторонней РБ, у которых, как минимум, в одном глазу должна быть степень распространения опухоли Группы В, С или D, подтвержденная в ходе офтальмологического осмотра под наркозом, проведенного в течение трех недель до момента включения в исследование.

Регистрация

Пациенты будут регистрироваться на участие в исследовании в организационно-методическом отделении с канцер-регистром и медицинском архивом НИИ ДОГ и НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России на основании данных поднаркозного осмотра, проводимого с диагностической целью в течение трех недель перед включением в исследование, а также выполненных процедур СИАХТ в условиях рентгенооперационной.

Предшествующее лечение

Пациентам может быть проведена энуклеация одного глаза, тогда как опухоль во втором глазу имеет распространение Группы В, С или D. В прошлом пациенты не должны были получать ни химиотерапию, ни лучевую терапию.

Функции внутренних органов оцениваются детскими онкологами в отделении.

14. Рекомендации по динамическому наблюдению после завершения лечения

Поднаркозный осмотр каждые через 3 недели после процедуры СИАХТ, далее 1 – 3 мес до 3-х лет наблюдения от окончания лечения, затем каждые 6 мес до 5 лет наблюдения, затем ежегодно. Если позволяет возраст ребенка, можно проводить обычный осмотр в кабинете. По рекомендации лечащего врача, осмотры могут проводиться чаще.

Ежегодный сбор анамнеза и осмотр с определением остроты зрения.

Ежегодный ОАК с формулой и тромбоцитами

15. Критерии для завершения лечения по протоколу, критерии выхода пациентов из исследования

Критерии для завершения лечения по протоколу

- А. Отказ пациента/родителя/исследователя от дальнейшего лечения по протоколу.
 - Б. Завершение запланированного лечения.
 - В. Неприемлемая токсичность, связанная с лечением.
 - Г. Необходимость химиотерапевтического лечения, не входящего в протокол.
 - Д. Необходимость проведения лучевой терапии на глаза с опухолью групп С/D (если остается глаз с опухолью С/D, который не требует проведения лучевой терапии, пациент остается в исследовании)
 - Е. Необходимость проведения энуклеации глаз с опухолью группы С/D (если остается глаз с опухолью С/D, который не требует проведения энуклеации, пациент остается в исследовании)
 - Ж. Наличие экстраокулярной ретинобластомы
 - З. Вторая опухоль
 - И. Мнение врача о том, что прекращение лечения по протоколу в интересах пациента
- Пациенты, прекратившие лечение по протоколу, продолжают наблюдаться до тех пор, пока они не начнут удовлетворять критериям Выхода из Исследования. До тех пор пока имеется согласие, наблюдение за пациентом и сбор данных должны продолжаться.

Критерии выхода из исследования

- А. Смерть.
- Б. Потеря из-под наблюдения.
- В. Включение пациента в другое исследование, направленное на лечение опухоли (например, при рецидиве)
- Г. Отзыв согласия на дальнейший сбор данных о пациенте.
- Д. Соответствие пациента критериям исключения (на основании централизованного пересмотра гистологического заключения, не имеющегося на момент включения пациента в исследование).

Внимание: если у принятого в исследование пациента при централизованном пересмотре не было выявлено ретинобластомы с распространением группы С или D ни в одном из глаз, пациент должен прекратить участие в исследовании. Если результат гистологического исследования краев резекции зрительного нерва в удаленном до начала исследования глазу удовлетворяет критериям исключения, пациент прекращает участие в исследовании, его данные не анализируются.

VI. Медицинская помощь в рамках клинического применения метода

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации, профиль: стационарная, условия: плановая

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств): В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с приказом МЗ РФ от 27.12.2011 №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: Рентгенодозоваскулярная суперселективная внутриартериальная химиоинфузия, консультация руководителя отделения, консилиум, общий (клинический) анализ крови,

исследование коагуляционного гемостаза, внутривенное введение, внутримышечное введение.

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения. Наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

Химиопрепарат, контрастное вещество, лидокаин, диклофенак.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Четко описанных критериев ответа ретинобластомы на лечение, включающих описание динамики во всем глазу, а также динамики по всем опухолям сетчатки и стекловидного тела, не существует. Критерии ответа, описанные ниже, НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ в протоколе в качестве отправных точек, однако, будут использоваться для предварительного анализа общего ответа опухоли и для создания критериев ответа в будущих протоколах. Анализ ответа на лечение пересматривался централизованно с помощью снимков RetCam, сделанных через 3 недели после СИАХТ. Следует отметить, что рецидив опухоли может возникнуть более чем в одном из перечисленных мест; поэтому все фокусы рецидива должны отмечаться в специальных формах протокола, разработанных для оценки ответа на лечение.

Тип I и IV Ответа

Тип I ответа (с образованием на месте всех бывших опухолей кальцинатов) или тип IV ответа (с образованием на месте всех бывшей опухоли плоских хориоретинальных рубцов или аваскулярных линейных белых участков глиоза) выставляется только после получения подобной картины минимум двукратно в ходе поднаркозных осмотров, проведенных с интервалами минимум в три недели. Отсутствие данных за активную опухоль в стекловидном теле. Отсутствие новых очагов. Датой констатации полного ответа на лечение является дата выявления полного исчезновения всех опухолевых очагов.

Тип II и III Ответа

Уменьшение в размерах с регрессией опухоли типа II и III некоторых очагов (т.е. не во всех очагах получена регрессия опухоли типа I и/или IV). Отсутствие данных за активную опухоль в стекловидном теле. Датой регистрации частичного ответа является дата первоначального обнаружения данного вида регрессии опухоли. Появления новых очагов или прогрессирования уже имевшихся может не быть.

Стабилизация болезни

Отсутствие увеличения/распространения опухолей на сетчатке и/или активной опухоли в стекловидном теле. Отсутствие данных за появление новых очагов.

Локальная прогрессия

Повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых можно контролировать с помощью традиционных методов локальной терапии

Прогрессия по сетчатке

Повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых НЕЛЬЗЯ контролировать с помощью локального лечения

Субретинальная прогрессия

Повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки субретинального пространства.

Прогрессия по стекловидному телу

Повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки стекловидного тела.

Экстраокулярная прогрессия

Повторное разрастание опухоли с вовлечением зрительного нерва и/или орбиты.

Прогрессия в виде системных метастазов

Метастазирование ретинобластомы в кости, костный мозг, лимфатические узлы, головной мозг и/или другие органы вне глазного яблока.

Определение Неудачи Лечения для конкретного глаза

Любое повторное разрастание опухоли, которое требует проведения энуклеации и/или дистанционной лучевой терапии и/или химиотерапии, не входящей в данный протокол. При констатации Неудачи Лечения необходимо специфицировать тип прогрессии, исходя из вышеперечисленных критериев и принимая во внимание все имеющиеся локусы прогрессии.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Качество жизни по шкале Карновского.

Объективный ответ по данным офтальмоскопии, снимков ретинальной камеры, УЗИ глаз и орбит.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности.

Динамическое наблюдение будет включать полное клинико-инструментальное офтальмологическое обследование на базе ФГБУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина Минздрава России до и через 3 — 4 недели после проведения сеанса СИАХТ. Анализ ответа на лечение будет оцениваться с помощью данных офтальмоскопии, ультразвукового исследования (В-режим, доплеровское исследование кровотока (дуплексное сканирование в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК), энергетического картирования (ЭК) и доплерографии), снимков RetCam, оптической когерентной томографии. Параметры для оценки до лечения, во время и после проведенной терапии будут следующие: 1) элевация томографического среза в сторону стекловидного тела, 2) диаметр основания опухоли, 3) степень гомогенности ткани опухоли, 4) степень выраженности гиперрефлективности, 5) наличие или отсутствие отслойки нейроэпителия в сопредельных с опухолью зонах, 6) наличие или отсутствие опухолевой ткани между пигментным и нейроэпителием, 7) наличие или отсутствие ровного хориоидального профиля, 8) наличие или отсутствие «эффекта тени». Все дети будут находиться под динамическим наблюдением детского онколога.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Анализ результатов планируемого исследования будет проведен в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistics 10. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, будет рассчитано среднее групповое значение, среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка среднего. Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, будут определены соответствующие частоты выявления разных градаций каждого показателя в процентах. Связи между показателями будут оценены по величине коэффициентов линейной корреляции. Статистическая достоверность различий между значениями количественных показателей в группе больных будет вычислена с помощью модифицированного t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей - по χ^2 -критерию Фишера. По данным исследования IDNT, стандартное отклонение (SD) изменений показателей эффективности по сравнению с исходным уровнем может составлять до 0.25.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.

По результатам собственного опыта и на основании данных зарубежных исследований, доказательность эффективности внутриартериальной химиоэмболизации при анализе группы не менее 35 пациентов. С учетом 15 % пациентов, попадающих под критерии исключения, от числа обратившихся, 30 больных достаточно для оценки эффективности.

Планируемое количество пациентов обосновано потребностями статистического анализа.

	2016 год	2017 год	2018 год
Число процедур	120	120	120

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

Для расчета норматива затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы:

- **Нормативный** – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.
- **Структурный** – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

25. Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на 1 пациента на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет 1 304 485,38 рублей (Приложение №1), который включает (из расчета 3 химиоинфузии на пациента):

Перечень медицинских услуг:

Код услуги	Наименование услуги	Кратность услуги
A06.12.007	Ангиография общей сонной артерии (каротидная или вертебральная односторонняя)	3
A06.12.005	Ангиография внутренней сонной артерии	3
A06.12.006	Ангиография наружной сонной артерии	3
A25.26.005	Рентгенохирургическое вмешательство- Селективная интраартериальная химиоинфузия	3
V01.027.04	Консультация руководителя отделения	3

B01.027.04 B01.027.03 B01.069.02.003	Консилиум	3
B01.069.02.003	Ежедневный осмотр врачом-рентгенэндоваскулярным хирургом	9
B01.003.09	Анестезиологическое пособие	3
B06.027.04	Палата в отделении интенсивной терапии и реанимации до суток	1
B01.069.03	Осмотр (прием) врача приемного отделения	3
A11.12.009	Забор крови из периферической вены для исследований	3
B03.016.02	Общий (клинический) анализ крови	3
B03.016.03	Анализ мочи общий	3
B03.016.17	Исследование коагуляционного гемостаза (АЧТВ, ПВ+МНО, ПТИ)	3
A06.09.008	Рентгенография грудной полости	3
A11.12.001	Установка центрального венозного катетера	3
A11.12.003.002	Внутривенное введение	10
A.02.26.003	Офтальмоскопия	6
A.12.26.017	Сканирование переднего отрезка глаза с помощью линзы 1300 ретинальной камеры Ret Cam детям до 7 лет	6

Перечень используемых лекарственных препаратов:

№ п/п	Наименование расходного материала	Кол-во для 1 пациента (шт.)
1.	Рентгенконтрастное вещество 100 мл/флаконе	3
2.	Химиопрепарат мелфалан	3
3.	Химиопрепарат топотекан	3

Перечень используемых расходных материалов:

№ п/п	Наименование расходного материала	Кол-во для 1 пациента (шт.)
1.	Халаты хирургические одноразовые	6
2.	Перчатки	6
3.	Простыня операционная стерильная	3
4.	Простыня операционная нестерильная	3
5.	Катетер венозный периферический	3
6.	Катетер центральный венозный	3
7.	Система для внутривенных инфузий	3

№ п/п	Наименование расходного материала	Кол-во для 1 пациента (шт.)
-------	-----------------------------------	-----------------------------

1.	Микрокатетер (диаметр проксимальной части 2,7 Fr (0,91 мм); дистальной части 1,5 Fr (0,51 мм))	3
2.	Микропроводник (диаметр 0,20 мм)	3
3.	Y-коннектор	3
4.	Микробаллон (однопросветный, диаметр основной части катетера 2,8 Fr, баллон 4x10 мм)	0.5
5.	Шприц 1 мл	0.5
6.	Катетер диагностический (диаметр 4Fr)	3
7.	Интродьюсер (4 Fr)	3

Приложение №1

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу
клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и
реабилитации**

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	141 883,35
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	1 083 279,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные реализацией протокола клинической апробации	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	79 323,03
4.1 из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	56 941,12
Итого:	1 304 485,38

**Расчет стоимости по протоколу
клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и
реабилитации
по годам**

Год	Количество пациентов (процедур)	Итоговая сумма (руб.)
2016	40	52 179 415,20
2017	40	52 179 415,20
2018	40	52 179 415,20

Количество койко-дней на одного пациента-2

**Госпитализация с участием заведующего отделением, 3 врачей, 1 научного
сотрудника, 4 медицинских сестры и 1 санитарки**

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ
Академик РАН, проф., д.м.н.



[Handwritten signature]

М.И. Давыдов

29 02 2016г.

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и sporadическом раке молочной железы и раке яичников» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационной телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, проф., д.м.н. Давыдов М.И.




(подпись)

 2016г.