

2016-11-19



**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)**

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Тел.: (812) 439-9555. Факс: (812) 596-8947. Эл.почта: oncl@rion.spb.ru
ИНН 7821006887 КПП 784301001

№ 1-10/1602 от « » 20 16 года

Заместителю Министра Здравоохранения
Российской Федерации
С.А. Краевому

127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

Уважаемый Сергей Александрович!

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России направляет исправленный протокол клинической апробации № 2016-11-19 «Метод биопсии сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов у больных операбельными (ранними) стадиями рака молочной железы cT1-2N0M0 как компонент органосохраняющего или функционально щадящего лечения».

Приложение: Протокол клинической апробации № 2016-11-19 в 1-м экз.
на 23 стр.

И.о. директора

А.М. Щербаков

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата «__» _____ 201_г

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод):

Метод биопсии сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов у больных операбельными (ранними) стадиями рака молочной железы cT1-2N0M0 как компонент органосохраняющего или функционально щадящего лечения.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации:

- Беляев Алексей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России;

- Щербаков Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Диагностика состояния регионарных лимфатических узлов (наличие или отсутствие метастазов) имеет краеугольное значение для определения стадии, прогноза и планирования оптимальной лечебной тактики. Из-за недостаточной точности (чувствительности и специфичности) лучевых методов (маммографии, УЗИ, рентгеновской компьютерной, магнитно-резонансной томографии) морфологическая верификация остается основным способом установления изменений в регионарных лимфоколлекторах.

Впервые концепцию сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов (СЛУ) выдвинул Cabanas R. В 1977. Сигнальные (сторожевые) лимфатические узлы представляют собой первые лимфоузлы, к которым оттекает лимфа от злокачественной опухоли. Фильтруя афферентную лимфу, они становятся «капканом» для опухолевых клеток, поэтому результаты биопсии СЛУ с интродооперационным гистологическим исследованием являются объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса. Полагают, что если СЛУ не поражены метастатическим процессом, то все остальные регионарные лимфоузлы также интактны [Paredes P., 2005]. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСУ) относится к числу современных методов с чувствительностью достигающей 92-96%. (Семиглазов В.Ф., Петровский А.А., 2006; Papantoniou V., 2001; Naik A.M., 2004).

В настоящее время появились новые методические подходы к биопсии сигнальных лимфатических узлов, которые могут иметь существенное значение для повышения информативности этого исследования.

Хирургическое лечение больных с радиоизотопной детекцией и интродооперационным гистологическим исследованием сигнальных лимфатических узлов, как компонент органосохраняющего или функционально щадящего лечения, создает возможность рестадирования

заболевания, позволяет ограничить лимфодиссекцию и сократить время хирургического вмешательства, снижает риск интраоперационных и послеоперационных осложнений.

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

Анализ многочисленных исследований показал, что в послеоперационном периоде у 25% пациентов после полной подмышечной лимфаденэктомии (трех уровней) наблюдаются осложнения. Наиболее частыми из них являются: лимфорея, лимфостаз верхней конечности, лимфокисты (могут осложняться нагноением), боли и ограничение функции плечевого сустава.

Данные осложнения приводят к увеличению времени пребывания в стационаре, интенсификации лечения, снижению работоспособности.

Для снижения частоты этих осложнений требуется индивидуализировать объем лимфодиссекции с целью его уменьшения.

Наиболее значимыми прогностическими факторами, которые используются для определения тактики лечения, являются: размер первичной опухоли, биологический подтип РМЖ, статус лимфатических узлов и возраст пациента. При клиническом обследовании больных, включая физикальный метод (пальпация) и лучевые методы диагностики, нельзя быть полностью уверенным в истинном состоянии регионарных лимфоузлов к началу лечения, поэтому необходимо тщательное гистологическое исследование лимфоузлов.

В то же время диссекция лимфоузлов II - III уровней в подмышечной области, проводимая для определения статуса лимфоузлов приводит к тяжёлым побочным эффектам: гиперестезии, потере чувствительности, лимфостазу, ограничению функции плечевого сустава и подвижности верхней конечности. Поэтому в клинической онкологии наметилась тенденция к уменьшению объёма диссекции подмышечных лимфоузлов, тем

более, что у больных РМЖ, не имеющих метастазов в регионарных лимфоузлах, данная процедура представляется избыточной. По этой причине, ограниченная диссекция подмышечных лимфоузлов (сберегающая хирургическая методика) используется в противовес полной подмышечной лимфаденэктомии.

Таким образом, стадирование заболевания является важным прогностическим показателем у больных РМЖ без клинически определяемых метастазов в лимфоузлах для определения плана и объема хирургического лечения.

На предоперационном этапе с этой целью могут использоваться радионуклидные методы диагностики с помощью туморотропных радиофармпрепаратов - ^{99m}Tc -технетрила (положительно заряженные липофильные катионы, меченные ^{99m}Tc). Принципиальными достоинствами их использования является возможность получения информации о функциональном состоянии опухоли и лимфатических узлов до операции, что позволяет выбрать наиболее адекватные методы хирургического лечения.

Вместе с этим использование γ -детектора в ходе проведения хирургического вмешательства позволяет выполнить радионуклидную детекцию и иссечение сигнальных лимфатических узлов, провести их срочное гистологическое исследование и выбрать наиболее оптимальную - щадящую тактику лечения.

Настоящий протокол клинической апробации позволит индивидуализировать объем органосохраняющего или функционально щадящего лечения, тем самым снизить продолжительность и интенсивность стационарного лечения, значительно уменьшит частоту послеоперационных и отсроченных осложнений, что позволит сократить финансовые затраты на лечение больных первичным операбельным раком молочной железы cT1-2N0M0.

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

Новизна метода заключается в интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов с применением радиофармпрепарата (^{99m}Tc -технетрила) у больных раком молочной железы cT1-2N0M0.

Приемление в ходе операции γ -детектора для локализации сигнальных лимфатических узлов вместе с интраоперационным гистологическим исследованием после их иссечения дает возможность рестадирования заболевания и позволяет снизить объем хирургических вмешательств, как в отношении молочной железы, так и в отношении областей регионарного метастазирования.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений

Потенциальные риски для пациентов, включенных в клиническую апробацию, связаны с анестезиологическим пособием и проведением хирургического вмешательства: возможным ранением магистральных сосудов. Непосредственных осложнений, связанных с введением радиоизотопных препаратов - ^{99m}Tc -технетрила за время применения в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, а также данным других источников не было выявлено.

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

1. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -Технетрилом в диагностике и оценке

распространенности рака молочной железы / В.Ю. Усов [и др.]. // Медицинская визуализация. - 2001. - № 3. - С. 74-83.

2. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы / С.В. Канаев [и др.]. // Вопр. онкол. – 2009. - №6 - С. 661-670.

3. Радионуклидная визуализация путей лимфооттока от опухолей молочной железы / С.В. Канаев [и др.]. // Вопр. Онкол. – 2010. - №4ю – С. 417-423.

4. Семиглазов В.Ф., Петровский А.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов и больных раком молочной железы. Глава в книге «Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы». Спб.2006.- авт. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель.- с. 105-140

5. Accuracy of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients. A prospective study / F. Lumachi [et al.]. // Eur. J. Surg. Oncol. - 2006. - Vol. 32. - P. 933-936.

6. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer / G.H. Lyman [et al.]. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 7703-7720.

7. Axillary nodal status in women with screen-detected breast cancer / C.J. Ronaboldo [et al.]. // Eur. J. Surg. Oncol. - 1993. - Vol. 19. - P. 130-133.

8. Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy / R.L. Birdwell [et al.]. // Radiology. - 2001. - Vol. 220. - P. 47-53.

9. Chen, J. Using Tc-99m MIBI scintimammography to differentiate nodular lesions in breast and detect axillary lymph node metastases from breast cancer / J. Chen // Chin. Med. J. - 2003. - Vol. I. - P. 620-624.

10. Clinical significance of 99mTc-MIBI breast imaging in the diagnosis of early breast cancer / C. Ren [et al.]. // Asian J. Surg. 2002. - Vol. 25. - P. 126-129.

11. Mammoscintigraphy with technetium-99m-sestamibi in suspected breast cancer / J. Villanueva-Meyer [et al.]. // J. Nucl. Med. - 1996. - Vol. 37. - P. 926-930.

12. Scintimammography with technetium-99m-tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases / L. Mansi [et al.]. // Eur. J. Nucl. Med. - 1996. - Vol. 23. - P. 932-939.

13. Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance – impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma / O.E. Nieweg [et al.]. // J. Nucl. Med. - 2005. - Vol. 32. - P. 631-634.

14. Sentinel node biopsy in breast cancer patients: a triple technique as a routine procedure / H. Torrenza [et al.]. // Ann. Surg. Oncol. - 2004. - Vol. 23. - P. 231-235.

15. Sentinel node biopsy in breast cancer procedural guidelines / J. Buscombe [et al.]. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2007. - Vol. 34. - P. 2154-2159.

16. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes / U. Veronesi [et al.]. // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 1864-1867.

17. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial / M.E. Straver [et al.]. // Ann. Surg. Oncol. - 2010. - Vol. 17. - P. 1854-1861.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Для осуществления метода требуется наличие препарата - ^{99m}Tc-технетрил, γ-детектор, планарная маммолимфосцинтиграфия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель настоящего протокола

Цель - повысить эффективность и качество хирургического лечения больных раком молочной железы, путем применения биопсии сигнальных лимфатических узлов с помощью коллоидных радиофармпрепаратов.

Задачи:

1. Оценить безрецидивную и общую выживаемость пациентов.
2. Оценить продолжительность хирургического вмешательства.
3. Оценить среднюю продолжительность лечения пациентов в стационаре.
4. Оценить степень и частоту послеоперационных осложнений при различных уровнях подмышечной лимфаденэктомии.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности

Исходя из опыта хирургических операций с выявлением сигнальных лимфатических узлов радиоизотопным методом, выполненных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, а также на ретроспективных анализах американских и европейских онкологических центров, можно сделать вывод, что определение состояния сигнальных лимфатических узлов (наличие или отсутствие метастазов) является инновационным методом диагностики с целью определения стадии, объема хирургического вмешательства и планирования дальнейшего послеоперационного лечения. Предложенная методика по использованию радиоизотопов для маркировки СЛУ достаточно проста, удобна и безопасна.

12. Описание дизайна клинической апробации метода

12.1 Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации

Основные показатели: стадия заболевания, количество сигнальных л/у, общее количество удаленных л/у, наличие или отсутствие метастазов в СЛУ, наличие или отсутствие метастазов вне сигнальных л/у, наличие метастазов по данным клинических исследований [физикальных (пальпация), УЗИ, МЛСГ], интраоперационная и окончательная морфологическая верификация удаленных л/у.

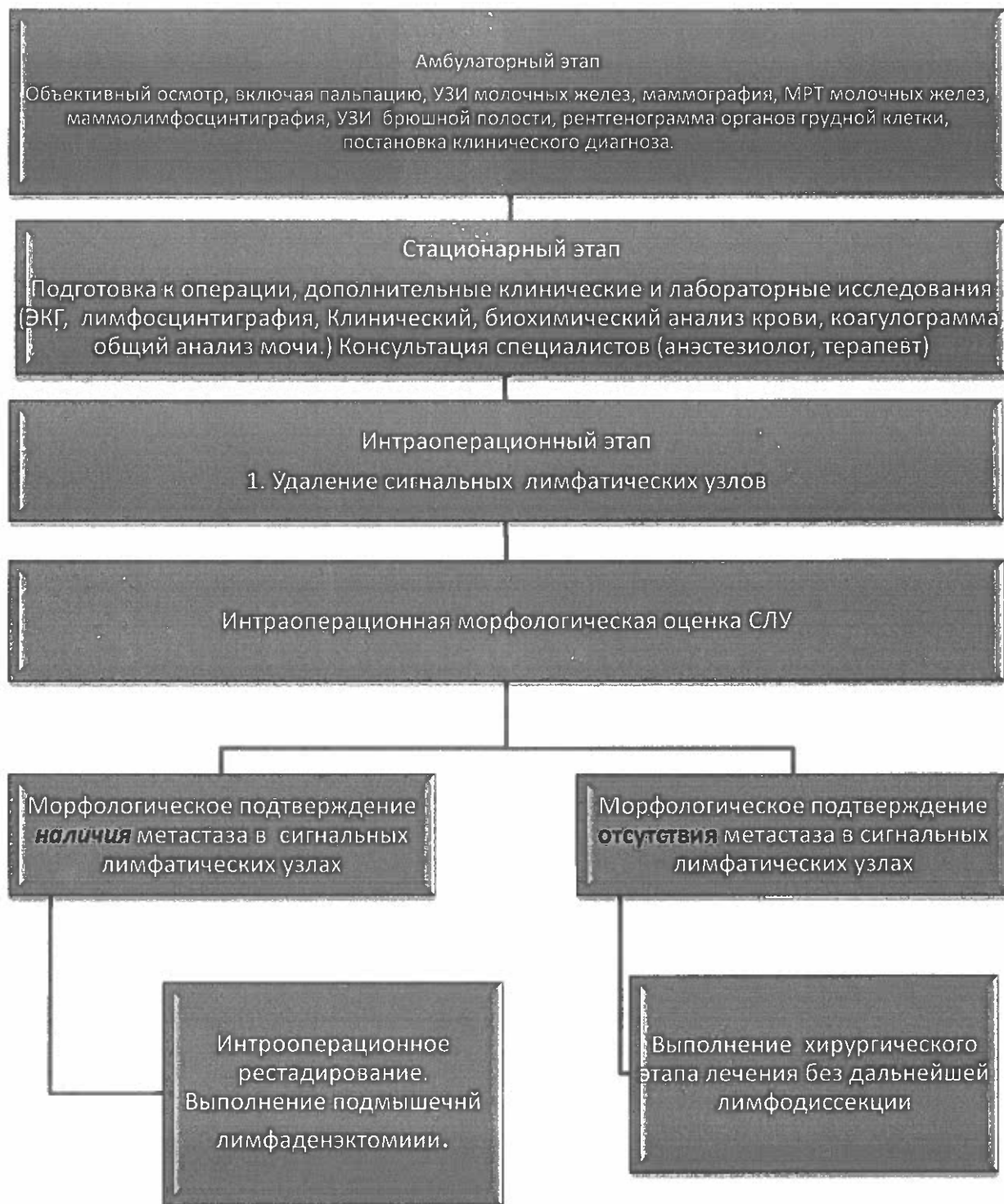
Дополнительные показатели: продолжительность операции, осложнения в послеоперационном периоде, продолжительность стационарного лечения.

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой

Клиническая апробация метода лечения будет включать следующие основные этапы:

- амбулаторное обследование пациентов с диагнозом РМЖ сT1-2N0M0 с проведением маммолимфосцинтиграфии;
- стационарный этап с проведением лимфосцинтиграфии;
- интраоперационный этап, который состоит из двух частей:
 - интраоперационная морфологическая оценка СЛУ (при отсутствии метастазов в СЛУ лимфодиссекция не выполняется, при подтверждении метастаза в СЛУ выполняется полная подмышечная лимфаденэктомия);
 - хирургическое вмешательство на молочной железе по принятым типовым методикам.

Графическая схема клинической апробации:



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

На амбулаторном этапе обязательной диагностической процедурой является проведение маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом.

Протокол маммосцинтиграфии

После введения 740-860 МБк отечественного туморотропного препарата ^{99m}Tc -технетрил в вену одной из стоп. Применение физиологического раствора до и после введения РФП заметно снижало риск развития экстравазации препарата. Приготовление туморотропного РФП ^{99m}Tc -технетрил осуществляется согласно инструкции производителя.

Позитивная сцинтиграфия МЖ и зон регионарного лимфооттока осуществляется в планарном и томографическом режимах на эмиссионном компьютерном томографе, с двумя прямоугольными детекторами, снабженными низкоэнергетическими, высокочувствительными коллиматорами. Исследование в планарном режиме выполняются через 10-15 мин. Одновременная визуализация обеих МЖ в боковых проекциях проводится в положении пациентки лежа на животе.

При невозможности проведения исследования в положении на животе выполнялось последовательная визуализация правой и левой молочных желез в положении больной на боку.

После исследования в боковых проекциях в обязательном порядке осуществлялась визуализация МЖ в передней проекции, которая позволяет обнаружить РМЖ, расположенный во внутренних квадрантах.

На заключительном этапе выполняется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с величиной шага томографического исследования 3-6 градусов, временем экспозиции кадра 30-60 сек и углом вращения 180 градусов для каждого детектора. Визуализация подмышечной области в планарном режиме проводится в боковой (с поднятыми вверх руками) и передней проекциях (руки за головой) через 10-15 мин после введения препарата.

Наличие очага (-ов) патологической гиперфиксации РФП в проекции подмышечной области рассматривается в качестве основного сцинтиграфического признака поражения подмышечных лимфатических узлов, как при планарном, так и при ОФЭКТ исследовании. Кроме того, учитывается симметричность накопления РФП в подмышечной области с обеих сторон. При активном поглощении РФП в потовых железах очаги гиперфиксации РФП рассматриваются как случаи физиологического накопления. При обнаружении сцинтиграфических признаков поражения подмышечных лимфатических узлов на основании количества и размеров очагов гиперфиксации изменения характеризуются как вовлечение очагов.

При наличии технических возможностей целесообразно выполнять маммолимфосцинтиграфию в режиме ОФЭКТ-КТ.

Протокол радионуклидной визуализации лимфатических узлов. РВСУ выполняется в виде серии статических изображений, полученных после внутритропухолевого введения коллоидных частиц: введения ^{99m}Tc -технетрила - радиоколлоида с диаметром частиц от 200 до 1000 нм. После приготовления РФП согласно инструкциям производителей, 37-150 МБк меченого коллоидного РФП в объеме от 0,1 до 1,0 мл вводится непосредственно в опухоль. В течение первых 30 мин после введения РФП до момента появления изображения сигнального лимфатического узла выполняются статические исследования с интервалом 5-10 мин. Отсроченные сцинтиграммы проводятся через 240 мин.

При анализе динамических сцинтиграфических изображений определяются сигнальные лимфатические узлы, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев:

- единственный лимфоузел, накапливающий радиоколлоиды; первый визуализированный лимфатический узел;
- лимфоузел связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов;
- лимфоузел, расположенные в парастернальной области.

При наличии технических возможностей визуализацию сигнальных лимфатических узлов следует выполнять в режиме ОФЭКТ-КТ, так как это позволяет точно определить топографию сигнальных лимфатических узлов и спланировать последующее хирургическое лечение.

Хирургическое лечение.

Непосредственно перед началом хирургического этапа лечения производится поиск сигнального лимфатического узла с помощью гамма-детектора. Производится установка метки на коже в месте предполагаемого расположения сигнального лимфатического узла.

Хирургическое вмешательство включает два этапа:

На первом этапе проводится морфологическая оценка СЛУ

Через кожный разрез производится повторный поиск сигнального лимфатического узла. В месте наибольшего накопления РФП производится тупым и острым путем выделение лимфатического узла. Перед непосредственным удалением сигнального лимфатического узла производится повторный контроль РФП. Удаленный сигнальный лимфатический узел отправляется на интраоперационное гистологическое исследование. После удаления сигнального лимфатического узла производится контроль накопления РФП в оставшихся лимфатических узлах. В случае обнаружения лимфатических узлов с постоянным коэффициентом накопления производится их удаление.

В зависимости от результатов интраоперационного гистологического заключения выбирается дальнейшая тактика. При отсутствии метастазов в СЛУ лимфодиссекция не выполняется. При подтверждении метастаза в СЛУ выполняется полная подмышечная лимфаденэктомия.

Вторым этапом производится запланированное хирургическое вмешательство по удалению опухоли молочной железы.

Пациентам с выявленными метастазами в дальнейшем проводится курс послеоперационной химио-лучевой терапии пациент (вне клинической апробации указанного метода).

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен

Наблюдение за пациентами будет осуществляться в течение всей госпитализации (до 14 дней). Для анализа отдаленных результатов лечения планируется наблюдение за больными в течение 3 лет.

12.5 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации

В индивидуальной регистрационной карте записываются персональные данные о пациенте, диагноз и анамнез заболевания, данные об оперативном лечении – длительность операции (мин), без учета времени гистологического исследования; диагноз в случае рестадирирования заболевания, количество стационарных койко-дней, количество сигнальных лимфатических узлов, результаты интродоперационного гистологического исследования, общее число удаленных подмышечных лимфатических узлов, течение послеоперационного периода и характер послеоперационных осложнений.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- возраст 19 – 80 лет;
- морфологическое подтверждение диагноза;
- отсутствие отдаленных метастазов и генерализации опухолевого процесса (мтс-поражение головного мозга, легких, печени, костей скелета);

- стадия опухолевого процесса: стадиями рака молочной железы cT1-2N0M0;
- отсутствие признаков поражения регионарных лимфатических узлов (по данным маммолимфосцинтиграфии , УЗИ молочных желез);
- отсутствие противопоказаний к хирургическому вмешательству (в т.ч. учитывается анестезиологический риск).

14. Критерии невключения пациентов

- отечная форма рака молочной железы;
- наличие рубцов на молочной железе и в аксиллярной области;
- больные раком молочной железы с генерализацией опухолевого процесса (mts – поражение легких, печени, костей скелета, канцероматоз);
- противопоказания к хирургическому лечению (на основе оценки соматического статуса).

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода)

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- поражение регионарных лимфатических узлов (по данным амбулаторного обследования);

Пациенты могут исключаться из клинической апробации на любом этапе его проведения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид: специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая.

Условия: стационар, амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств):

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 года №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», представленные в таблице 1. Перечень и количество планируемых медицинских услуг представлены в таблице 2.

Табл. 1

Наименования медицинских услуг

Код услуги	Наименование услуги
A 01.01.001	Сбор анамнеза и жалоб в онкологии
A 01.01.002	Визуальное исследование в онкологии
A 01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический
A 01.31.011	Пальпация общетерапевтическая
A 01.31.012	Аускультация общетерапевтическая
A 01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая
A 02.01.001	Измерение массы тела
A 02.03.005	Измерение роста
A 02.09.001	Измерение частоты дыхания
A 02.10.002	Измерение частоты сердцебиения
A 02.12.001	Исследование пульса
A 02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях
A 02.31.002	Термометрия общая
A 05.10.001	Регистрация электрокардиограммы
A 05.10.001.003	Регистрация электрокардиограммы с расшифровкой, описанием и интерпретацией
A 05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
A 11.05.001	Взятие крови из пальца
B 01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный
B 01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный
B 01.003.003	Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом
B 01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
B 01.003.004.010	Комбинированный эндотрахеальный наркоз
B 02.057.001	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции

Код услуги		Наименование услуги
B	01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный
A	06.09.006.008	Спиральная компьютерная томография органов грудной полости с описанием и интерпретацией
A	06.09.006.010	Спиральная компьютерная томография грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией с описанием и интерпретацией
A	06.09.007.002	Рентгенография легких цифровая
A	06.09.008.003	Рентгенография легких с описанием и интерпретацией
A	14.30.014	Оценка интенсивности боли
A	15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей
A	06.23.004.006	Компьютерная томография головы с контрастированием структур головного мозга с описанием и интерпретацией
A	06.30.002.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм
A	06.30.002.002	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм
A	06.31.002.005	Компьютерная томография органов брюшной полости с описанием и интерпретацией
A	07.03.001	Сцинтиграфия костей
A	08.06.003	Гистологическое исследование препарата тканей опухоли
A	08.31.005	Иммуноцитохимическое исследование
A	08.31.014	Иммуногистохимическое исследование
A	09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови
A	09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови
A	09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови
A	09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови
A	09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови
A	09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови
A	09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови
A	09.05.030	Исследование уровня натрия в крови
A	09.05.031	Исследование уровня калия в крови
A	09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови
A	09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови
A	09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови
A	09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови
A	09.05.057	Исследование уровня инсулина плазмы крови
A	09.05.178	Исследование уровня изоферментов лактатдегидрогеназы в крови
A	11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств
A	11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен
A	11.12.003.002	Внутривенное введение лекарственных средств через внутривенный катетер
A	12.06.011	Реакция Вассермана (RW)
A	14.12.001	Уход за сосудистым катетером
A	14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств
A	14.31.014	Оценка интенсивности боли
A	15.01.001	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов
A	26.06.036	Определение антигена HBsAg Hepatitis B virus
A	26.06.041	Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus
A	26.06.048	Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 1
A	26.06.049	Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Human

Код услуги	Наименование услуги
	immunodeficiency virus HIV 2
В 01.027.003	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара
В 01.027.01	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный
В 01.027.02	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный
В 03.016.03	Общий (клинический) анализ крови развернутый
В 03.016.04	Анализ крови биохимический общетерапевтический
В 03.016.06	Анализ мочи общий

Табл. 2.

Перечень и количество планируемых медицинских услуг

Наименование	Кратность применения
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
Гистологическое исследование операционного материала	1
Иммуногистохимическое исследование операционного материала (4 реактива)	1
Прием (осмотр, консультация) заведующего отделением	10
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	16
Общий (клинический) анализ крови	18
Анализ крови биохимический	10
Анализ мочи общий	10
Коагулограмма	3
Определение основных групп крови (А,В,О)	1
Определение резус-принадлежности	1
Маммография	3
УЗИ молочных желез, подмышечных, подключичных, надключичных лимфоузлов	3
Электрокардиограмма	3
Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием	1
Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием	1
Магнитно-резонансная томография молочных желез	1
Взятие крови из вены	18
Катетеризация периферической вены	18
Внутримышечная/подкожная инъекция	18

Внутривенное вливание капельное	18
Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	36
Хирургическое лечение в условиях стационара – подкожная мастэктомия	1
Анестезиологическое пособие	1

18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

^{99m}Tc-технетрил - в количестве 100 МБк.

Табл. 3

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	ССД
Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства			
	Диклофенак	мг	100
	Кетопрофен	мг	20
	Кеторолак	мг	30
Средства, влияющие на центральную нервную систему			
Транквилизаторы (анксиолитики)			
	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	мг	1
	Диазепам	мг	10
Средства для профилактики и лечения инфекций			
Антибактериальные средства			
	Цефазолин	г	2
	Цефтазидим	г	2
	Цефазолин	г	2
	Амоксициллин + клавулановая кислота	г	2,4

19. Перечень показателей эффективности.

В качестве показателей эффективности будут рассматриваться: общая и безрецидивная выживаемость пациентов, продолжительность хирургического вмешательства (без учета времени гистологического исследования макропрепарата), средняя продолжительность лечения пациентов в стационаре, степень и частота послеоперационных осложнений при различных уровнях подмышечной лимфаденэктомии.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет

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

Показатели эффективности будут оцениваться в сроки до 14 суток на момент окончания лечения в стационаре и в период наблюдения до 3-х лет. Показатели эффективности будут сравниваться с аналогичными показателями у больных с операбельными (ранними) стадиями рака молочной железы, получивших хирургическое лечение без биопсии сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов.

VIII. Статистика

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

База данных клинической апробации будет внесена в таблицу Excel и перенесена в статистическую программу «Statistica 9» для дальнейшей обработки. Стандартной свободной статистикой для порядковых и количественных переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум (min) и максимум (max) для

пациенток с наличием данных. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни, используемый при проверке статистических гипотез, устанавливаемый на уровне 0,05. Для основных результатов будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их доверительные интервалы (95%).

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 статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации

Планируется включить 450 пациентов с диагнозом рак молочной железы cT1-2N0M0, подходящих под критерий включения в рамках клинической апробации. В 2016 году планируется 50 пациентов, 2017 году – 200 пациентов, в 2018 году – 200 пациентов.

24. Описание применяемого метода расчета объемов финансовых затрат

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, инструментов, лекарственных препаратов применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи) для осуществления необходимых

манипуляций, а так же работа вспомогательного персонала и административно-хозяйственных служб.

IX. Объемы финансовых затрат

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат

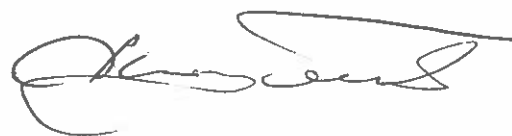
25.1 Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	69,380
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 протоколу клинической апробации	85,902
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,000
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)	81,371
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	36,077
ИТОГО:	236,653

25.2. Предварительный расчёт объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016- 2018 гг.

Количество пациентов	Сумма тыс. (руб)
2016 год (50 пациентов)	11 832,650
2017 год (200 пациентов)	47330,600
2018 год (200 пациентов)	47330,600
Всего: 450 пациентов	106493,850

И.о. директора
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова»
Минздрава России



А.М.Щербаков

« _____ » 201_г

