

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

- | | |
|---|---|
| <p>Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации,</p> <p>1. осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации</p> <p>2. Адрес места нахождения организации</p> <p>3. Контактные телефоны и адреса электронной почты</p> <p>4. Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации</p> <p>5. Число пациентов, необходимых для проведения клинической апробации</p> | <p>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский онкологический центр имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации</p> <p>115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24.</p> <p>тел. +7(499)324-16-44
ronc@ronc.ru</p> <p>Изолированная регионарная перфузия с гипертермией у больных с местно-распространенными опухолями костей, мягких тканей и меланомы конечностей.</p> <p>Всего:60 пациентов</p> <p>2016год - 10
2017 год - 25
2018 год - 25</p> |
|---|---|

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 29л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 30 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети "Интернет" на 1 л.

Директор ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина"
Минздрава России, академик РАН



29.02.16.

М.И. Давыдов

Протокол клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

- 1. Изолированная регионарная перфузия с гипертермией у больных с местно-распространенными опухолями костей, мягких тканей и меланомы конечностей.**
- 2. Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23**
- 3. Директор ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН М.И. Давыдов.**

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода.

В настоящее время основной стратегией лечения больных с местнораспространенными саркомами мягких тканей, костей и меланомами конечностей является ампутационная хирургия.

Изолированная регионарная перфузия — это хирургическая процедура, позволяющая изолировать от общего кровотока анатомический регион (конечность) и проводить в нём химиотерапию высокими системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов и цитокинов. Эффективность процедуры ИРП достигается сочетанием высокой дозы цитостатиков и локальной гипертермии. Процедура ИРП является перспективным методом лечения местно-распространенных форм опухолей костей, мягких тканей и кожи, конечной целью которого является сохранение конечности, улучшение качества жизни и увеличение показателей выживаемости.

Применение данного метода лечения позволяет избежать выполнения калечащих операций у данного контингента и таким образом улучшить качества жизни пациентов.

5. Актуальность метода для здравоохранения.

Внедрение метода изолированной регионарной перфузии конечностей с гипертермией при лечении пациентов с местнораспространенными опухолями мягких тканей, костей и меланомами конечностей позволит наиболее эффективно проводить лечения пациентов, сократить частоту послеоперационных осложнений, избежать потерю конечности. Использование данного метода позволит уменьшить сроки пребывания больных в стационаре, сократить время нетрудоспособности и амбулаторного долечивания, исключить инвалидизацию пациентов, а также увеличить оборот койки.

6. Новизна метода.

Для лечения больных с местнораспространенными формами меланомы кожи конечностей и саркомами мягких тканей и костей будет применена усовершенствованная методика изолированной химиотерапевтической перфузии конечности в условиях гипертермии. Также будет использована методика мониторинга утечки химиопрепарата в системный кровоток во время изолированной перфузии при помощи радиоизотопного контроля. Таким образом появится возможность выполнения органосохранных операций изначально не операбельным пациентам.

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

Риск развития тяжелых осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства минимален (1-3%).

К интра- и послеоперационным осложнениям относятся:

- Кровотечение
- Недостаточность швов
- Локальная токсичность лекарственного препарата
- Системная токсичность лекарственного препарата

Локальная токсичность в 85-90% случаев не превышает I-II степени по Weiberdink и не требует специализированного лечения. Системная токсичность, благодаря применению методики интраоперационного контроля утечки химиопрепарата в системный кровоток, также не превышает I-II степени и не требует специализированного лечения.

8. Ссылка на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода.

1. Alegre, J.F. Tumor necrosis factor α and melfalan-based hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas and melanomas / J.F. Alegre, M. Duarte, M. Sureda González et al. // *Cir Esp.* — 2014. — Feb; 90(2). — P. 114-20.
2. Alektiar, K.M. Influence of site on the therapeutic ratio of adjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremity / K.M. Alektiar et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2005. — Vol. 63(1). — P. 202-208.
3. Atkins, M.B. A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, IL-2 and interferon alpha-2b versus CVD alone in patients with metastatic melanoma / M.B. Atkins, S. Lee, L.E. Flaherty et al. — 2003.
4. Balch, C.M. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma / C.M. Balch, A.C. Buzaid, S.J. Soong et al. // *J Clin Oncol.* — 2001. — 19. — P. 3635-3648.
5. Алиев, М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей / М.Д. Алиев // *Практическая онкология.* — 2004. — Т.5. — №4. — С. 250-255.
6. Анисимов, В.В. Стандартное обследование пациентов с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация / В.В. Анисимов // *Практическая онкология.* — 2001. — №4 (8). — С. 12-22
7. Анисимов, В.В. Оценка метода регионарного распространения опухолевого процесса у больных первичной меланомой кожи / В.В. Анисимови соавт. // *Усовершенственная медицинская технология.* — СПб.
8. Барчук, А.С. Хирургическое лечение меланом / А.С. Барчук // *Практическая онкология.* — 2001. — №4 (8). — С. 30-36.
9. Веснин, А.Г. Лучевая диагностика опухолей мягких тканей / А.Г. Веснин // *Практическая онкология.* — 2004. — Т.5. — №4. — С.243-249.

10. Гафтон, Г.И. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) / Г.И. Гафтон, Н.Р. Пхакадзеи соавт. // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 4. — С.276-284.
11. Петроченко Н.С. Изолированная перфузия конечностей с гипертермией у больных с местно-диссеминированной меланомой кожи и саркомами мягких тканей. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. Москва 2015г.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Для осуществления метода требуется наличие аппарата искусственного кровообращения, гамма датчика для интраоперационного контроля уровня утечки химиопрепарата в системный кровоток, электрокоагуляции, сосудистого набора инструментов.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: улучшить результаты лечения пациентов с местно-диссеминированной формой меланомы кожи и местно-распространенными саркомами мягких тканей и костей конечностей за счет внедрения изолированной химиотерапевтической перфузии в условиях гипертермии.

Задачи клинической апробации:

1. Внедрить в клиническую практику методику изолированной химиотерапевтической перфузии конечностей с гипертермией.
2. Оценить переносимость и токсичность данного метода лечения. 3
3. Оценить эффективность изолированной регионарной гипертермической перфузии с мелфаланом при лечении местно-диссеминированной меланомы кожи, местно-распространенных форм сарком мягких тканей и костей конечностей.
4. С целью снижения уровня системных осложнений, внедрить в клиническую практику методику мониторинга уровня сброса химиопрепарата в системный кровоток.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Меланома кожи является злокачественной опухолью нейроэктодермальной природы характеризующаяся высокой агрессивностью. Злокачественная меланома является относительно редким заболеванием, по данным K.S. Milligan et al., в 2009 году в США было зарегистрировано 62190 случаев меланомы, которая стала причиной смерти 7910 человек. По данным Е.М. Аксель с соавт., 2012г, в структуре онкозаболеваемости, доля меланомы кожи у мужчин составила 1%, а у женщин 1,6%. По данным Чиссова В.И. и соавт., 2009, за последние годы отмечается постоянный рост заболеваемости меланомой кожи. По статистике причиной 80% смертей при злокачественных заболеваниях кожи приходится на меланому. А собственно меланома в структуре злокачественных заболеваний кожи составляет всего лишь 10%. При этом в 40% случаев опухоль локализуется на конечностях (Курбатов Г.К. и соавт., 2010).

Причиной агрессивности меланомы является быстрое прогрессирование в виде появления множественных метастазов как в отдаленных органах и в регионарных лимфоузлах, так и появления сателлитных метастазов в коже и мягких тканях вблизи первичной опухоли. Иногда сателлиты в коже и мягких тканях проявляются без генерализации процесса (Alexander JR.H.R. et al., 2010). В данной группе больных лекарственная терапия малоэффективна. При этом агрессивность меланомы зачастую проявляется в виде интенсивного роста метастатических узлов, их изъязвления, распада, кровоточивости, явно ухудшая качество жизни таких больных.

К сожалению, в данной группе пациентов еще много нерешенных проблем и попытки лечения этой категории дают неутешительные результаты.

Саркомы мягких тканей (СМТ) относительно редкие злокачественные заболевания. По данным Аксель Е.М. и Давыдова М.И. в 2012 году СМТ составили 0,7%. По определению ВОЗ, СМТ это злокачественные опухоли не эпителиальной природы, за исключением новообразований ретикулоэндотелиальной системы (Алиев М.Д. и соавт., 2009). Существуют по данным ВОЗ 39 форм сарком мягких тканей. По данным Трапезникова Н.Н. и Алиева М.Д. наиболее часто в 29,4% встречалась злокачественная фиброзная гистиоцитома. Наиболее редко наблюдается лейомиосаркома — в 11,6%. В зависимости от гистологического типа и степени злокачественности сарком зависит прогноз заболевания. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с плеоморфной саркомой после комбинированного лечения составляет 60,3%, этот же показатель при липосаркоме составляет 58,9%. Наиболее вариабелен показатель общей 5-летней выживаемости при рабдомиосаркоме, который составляет от 35 до 93%. Такой разброс зависит

от степени злокачественности и стадии опухоли. Выживаемость при IV стадии не достигает 10%. Большинство больных с IV стадией при отсутствии лечения погибают в течении 6-12 мес. (Benjamin R.S. et al., 2011). К сожалению, из-за отсутствия онкологической настороженности пациентов и врачей от 30 до 60% больных в онкологические учреждения поступают в III стадии или с массивными рецидивами, когда пациентам зачастую показано калечащее хирургическое лечение (Феденко А.А., Горбунова В.А., 2009). По данным Jan P. Deroose, Alexander, M.M. Eggermont et al., 2011 примерно в 60% саркомы мягких тканей локализируются в конечностях, из которых в 10% случаев хирургическое лечение заключается в выполнении калечащей операции. Кроме того, некоторые зарубежные исследователи считают, что выполнение калечащих операций при саркомах мягких тканей конечностей не улучшают выживаемость пациентов (Rosenberg S.A., Tepper J. et al., 1982; Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S. et al., 1992). Следует заметить, что и радикальное иссечение опухоли не всегда гарантирует полное выздоровление пациента. В 25-60% после радикальных операций у пациентов могут наступить рецидивы (Тришкин В.А. и соавт., 2009; Лукина Е.Ю. и соавт., 2010).

Таким образом, существует ещё много нерешённых проблем в лечении больных с местно-распространёнными саркомами мягких тканей и меланомой. Неэффективное лечение данной категории пациентов при отсутствии действенного лекарственного лечения побуждает исследователей к постоянному поиску в лечении местно-распространённой саркомы мягких тканей и меланомы кожи.

Изолированная регионарная перфузия (ИРП) это перспективный прогрессивный метод лечения данной категории больных.

Изолированная регионарная перфузия — это хирургическая процедура, позволяющая изолировать от общего кровотока анатомический регион (конечность) и проводить в нём химиотерапию высокими системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов и цитокинов (Cornett W.R. et al., 2006; Duprat Neto J.P et al., 2009). Эффективность процедуры ИРП достигается сочетанием высокой дозы цитостатиков и локальной гипертермии. Процедура ИРП является перспективным методом лечения местно-распространённых форм меланомы кожи и сарком мягких тканей, конечной целью которого является сохранение конечности, улучшение качества жизни и увеличение показателей выживаемости.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

ФИО, возраст, пол, наличие в анамнезе инфарктов миокарда, ОНМК, индекс массы тела, степень операционно-анестезиологического риска по ASA, гистология опухоли, степень лекарственного патоморфоза, оценка распространенности опухолевого процесса при помощи УЗИ, МРТ исследований, дата операции, длительность операции, характеристика послеоперационных осложнений, сосудистая инвазия, лимфатическая инвазия, функциональные результаты после органосохранной операции.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы процедуры, а также сроки и условия их проведения).

В ходе клинической апробации будут исследоваться: частота послеоперационных осложнений после применения методики изолированной регионарной перфузии конечностей, степень местной и системной токсичности, частота местных рецидивов и случаев системного прогрессирования болезни, общая выживаемость больных, безрецидивная выживаемость больных, основополагающим в исследовании станет оценка степени лекарственного патоморфоза при патологоанатомическом исследовании операционного материала, также будет проводиться оценка краев резекции удаленного препарата, дифференцировка опухоли. Анализ ответа на проведение изолированной перфузии при саркомах мягких тканей будет производиться при помощи МРТ исследования по системе RESIST, при местно-диссеминированной меланоме кожи при помощи УЗИ исследования.

12.3. Описание метода, инструкция по его проведению.

Доза цитостатика мелфалана рассчитывалась в количестве 10мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности. Объем конечности высчитывается с помощью арифметических формул путем измерения окружности конечности в отдельных точках, либо погружением конечности в сосуд с жидкостью и измерением объема вытесняемой

жидкости. Максимальная доза мелфалана при перфузии нижней конечности — 140 мг, верхней конечности — 70 мг.

Для перфузии создается замкнутый контур, в который включены конечность, оксигенатор, перфузионный насос и датчики (рис. 1). Процедура перфузии проходит в ряд этапов:

1. Дооперационный этап.
2. Хирургический этап с формированием замкнутого контура.
3. Контроль сброса с помощью радиоактивной метки.
4. Перфузия без лекарств.
5. Перфузия химиопрепаратами.
6. Окончание процедуры, отмывание конечности.

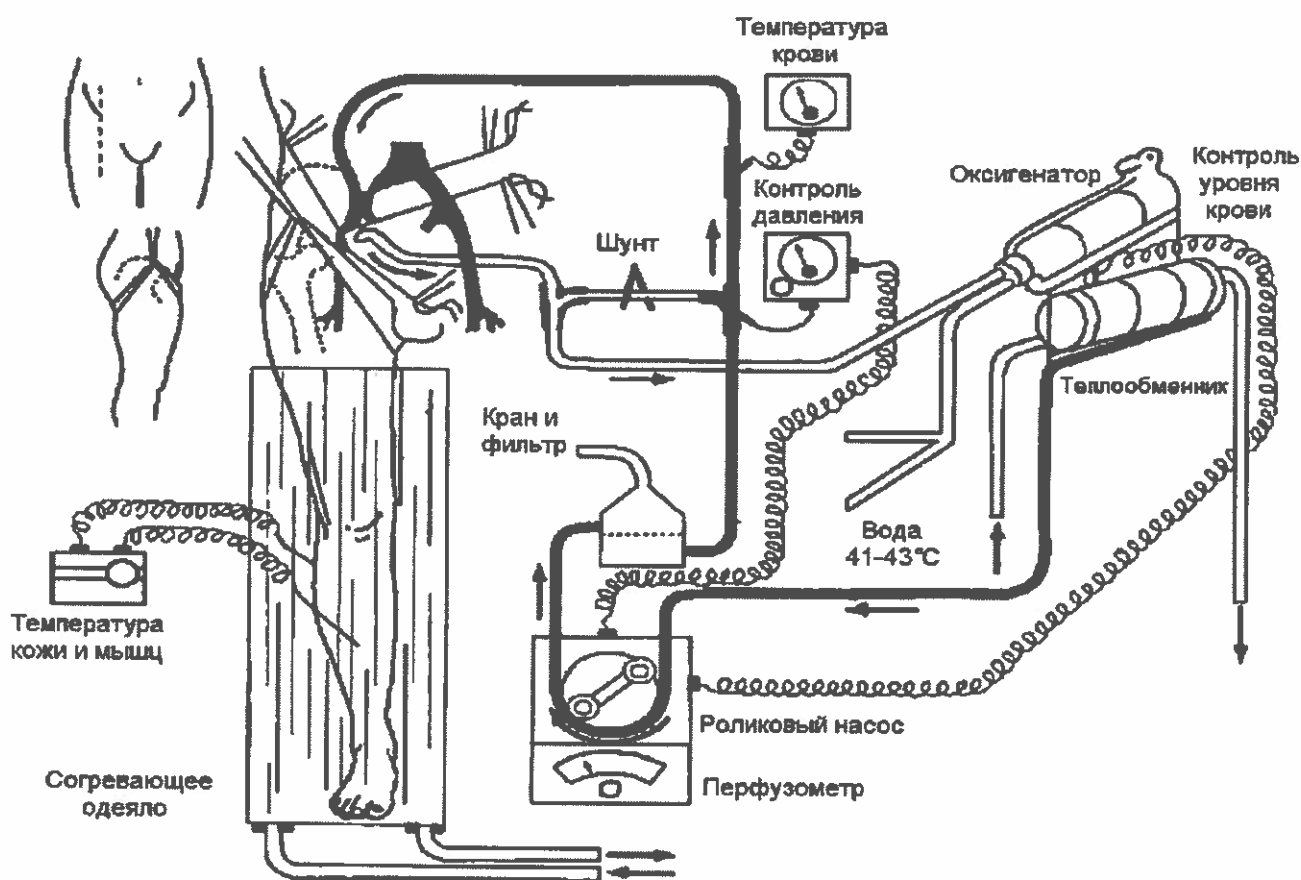


Рисунок 1 — Схема изолированной перфузии конечности

– Дооперационный этап включает в себя подготовку оборудования к процедуре и подготовку больного к операции.

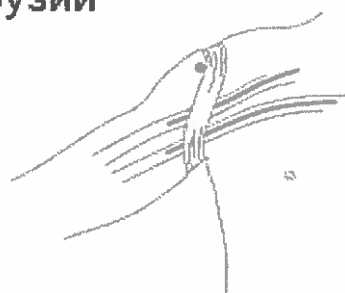
– Хирургический этап заключается в канюлизации магистральных сосудов конечностей с формированием замкнутого контура (рис. 2).

Хирургическая техника

Уровень перфузии

Верхняя конечность

1. подмышечный уровень
2. плечевой уровень



Нижняя конечность:

1. наружный подвздошный уровень (А)
2. общий бедренный уровень (В)
3. бедрено-подколенный уровень (С)



Рисунок 2 — Уровни перфузии

Интраоперационно выделяются магистральные артерия и вена, проксимальнее опухолевого поражения. Производится их канюлизация и подключение к аппарату искусственного кровообращения (рис. 3).

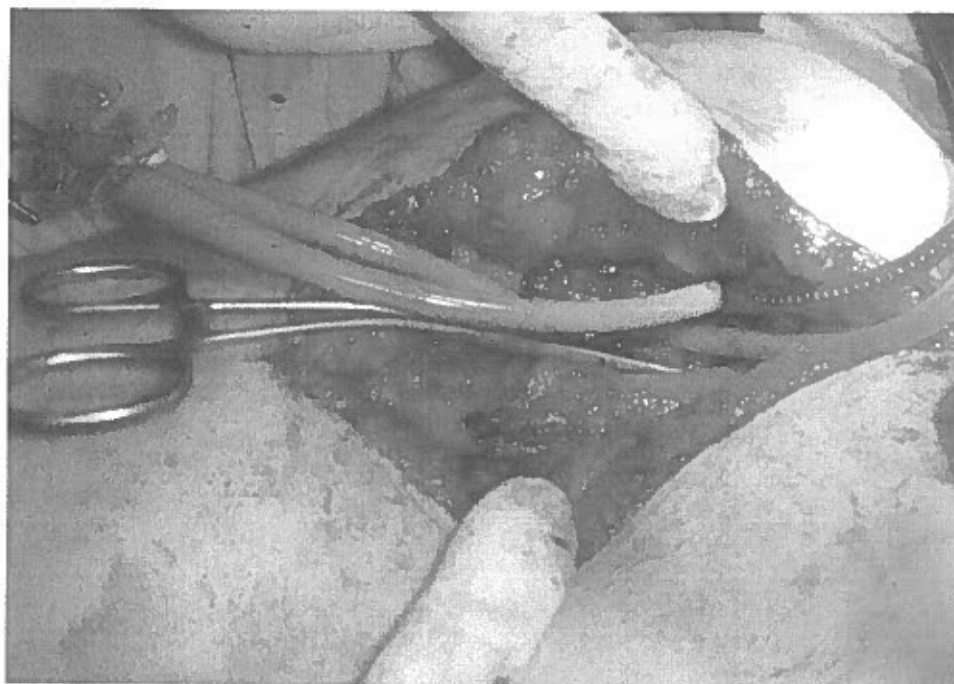


Рисунок 3 — Канюлизация магистральных сосудов

Первичный объем заполняется перфузионной жидкостью, которая состоит из 2 л гепаринизированного 0,9% раствора NaCl. Для предотвращения сброса цитостатика в общий кровоток на основание конечности накладывается жгут (рис. 4).

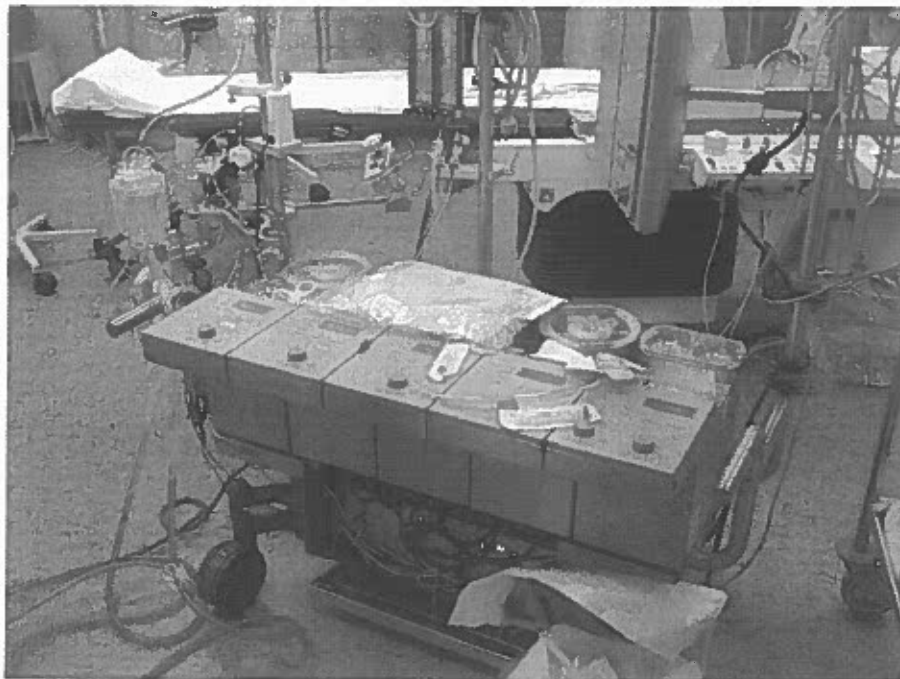


Рисунок 4 — Аппарат искусственного кровообращения

– **Контроль утечки химиопрепарата с помощью радиоактивной метки.**

Принципиально важным, в связи с тем, что используются большие дозы химиопрепарата, является контроль возможной утечки химиопрепарата из конечности в системный кровоток. Наиболее простой способ — отслеживание увеличения количества имитатора токсического химиопрепарата вне изолированной конечности с помощью того или иного радиоактивного индикатора.

В качестве такого имитатора обычно используется радиофармпрепарат (РФП) на основе альбумина, меченного ^{99m}Tc . В некоторых европейских клиниках также применяют методику мониторинга сброса перфузионной среды в общий кровоток на основе использования меченных ^{99m}Tc эритроцитов *in vitro*.

Для этого у больного накануне операции отбирают 50 мл крови, центрифугируют, после чего оставшиеся форменные элементы заливают элюатом ^{99m}Tc с некоторыми реагентами и инкубируют определенное время; при операции полученный раствор вводят в АИК.

Однако в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для получения не покидающего кровеносную систему радиоактивного индикатора была разработана и впервые в России внедрена в клиническую практику методика мечения ^{99m}Tc *in vivo* эритроцитов.

Сущность этой методики состоит в следующем. Сначала коллимированным сцинтилляционным детектором проводится измерение скорости счета от радиоактивности в двух флаконах с ^{99m}Tc , полученных в лаборатории радионуклидной диагностики. В одном из них активность ^{99m}Tc составляет 80-100 МБк (1 мегабеккерель составляет 1 млн распадов ^{99m}Tc в секунду), а в другом 8-12 МБк ^{99m}Tc . По скорости счета импульсов калибруется коллимированный детектор. Затем уже откалиброванный детектор передвижного специализированного радиометра ISOMED-2166 (Дрезден, Германия) устанавливается в проекции сердца больного в 10-30 см от поверхности тела, причем его расположение не должно мешать действиям хирурга и его ассистента.

В начале операции в общую циркуляцию внутривенно вводится раствор нерадиоактивного пирфотеха, который создает хелатирующую оболочку на эритроцитах. Хелатирующий агент садится на оболочки эритроцитов (конечно же, не всех), и введенный ^{99m}Tc присоединяется к хелату, т.е. получается мечение эритроцитов *in vivo*. Такое мечение не препятствует газообмену в организме — эритроциты насыщаются кислородом при прохождении альвеол в легких, отдавая накопленный углекислый газ.

После окончательной изоляции конечности (наложение жгута) РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из первого флакона вводится в перфузионный контур, и проводится измерение скорости счета «подсветки» от радиоактивности в конечности. Далее РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из второго флакона вводится в системный кровоток, и также проводится измерение скорости счета.

Уровень утечки РФП — имитатора химиопрепарата — автоматически рассчитывается компьютером по простой формуле, и результаты расчетов выводятся на дисплей компьютера в виде таблицы или в графической форме. Сохранение среднего значения уровня утечки по данным нескольких радиометрических измерений свидетельствует о стабильной изоляции кровотока, и о возможности введения химиопрепарата в АИК. Далее в ходе перфузии осуществляется автоматическое измерение скорости счета с интервалом 20 с: стабильное увеличение скорости счета свидетельствует об утечке РФП, т.е. имитатора химиопрепарата, из конечности (рис. 5).

На мониторе начинает формироваться график изменений радиоактивности в поле зрения коллиматора. Уровень накопившейся

(суммарной) утечки будет регистрироваться в окошке Leakage [%], а приращение или убыль утечки — в окошке \pm Leakage [%]. Только после всего этого можно отдать команду вводить химиопрепарат в контур АИК (рис. 6).

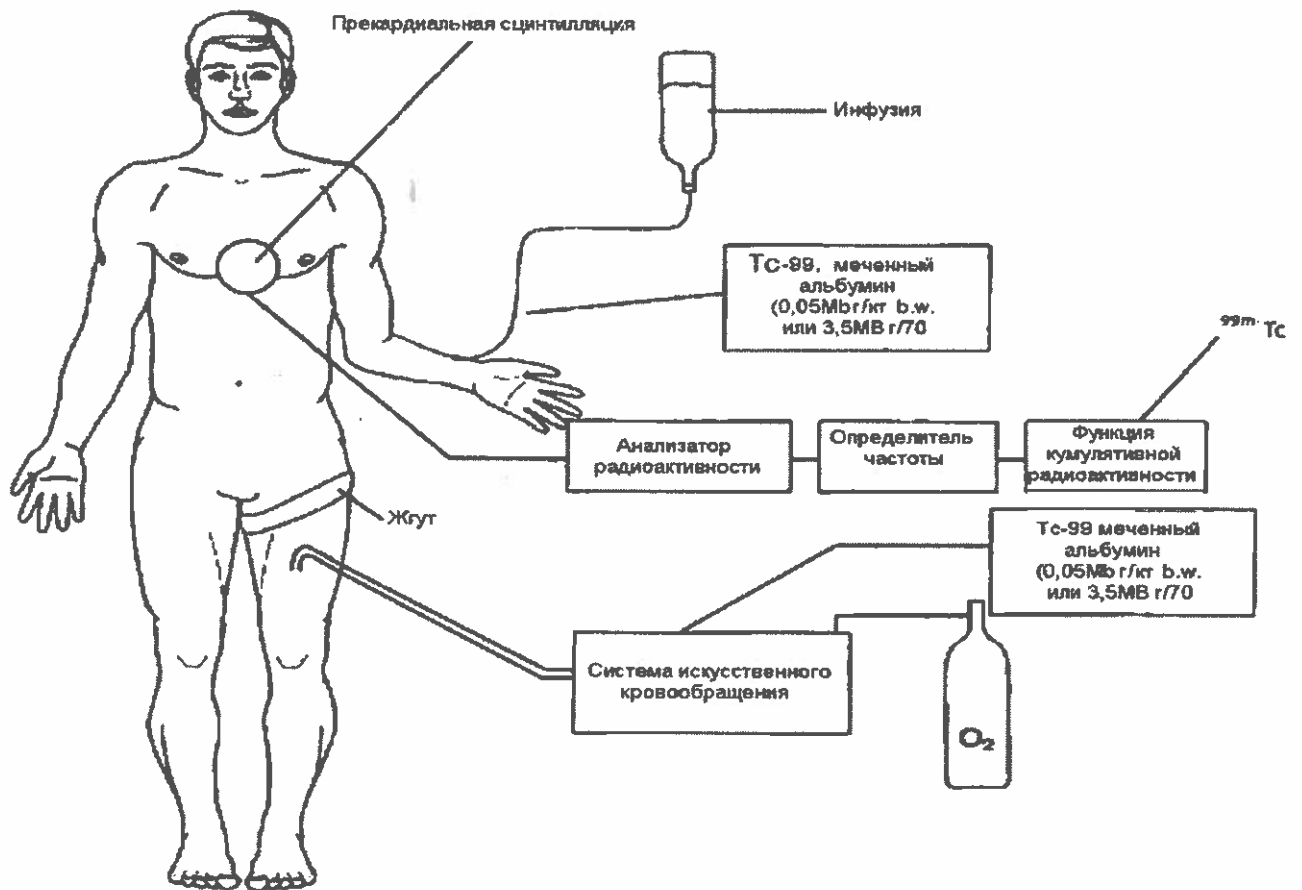


Рисунок 5 — Схема контроля утечки РФП

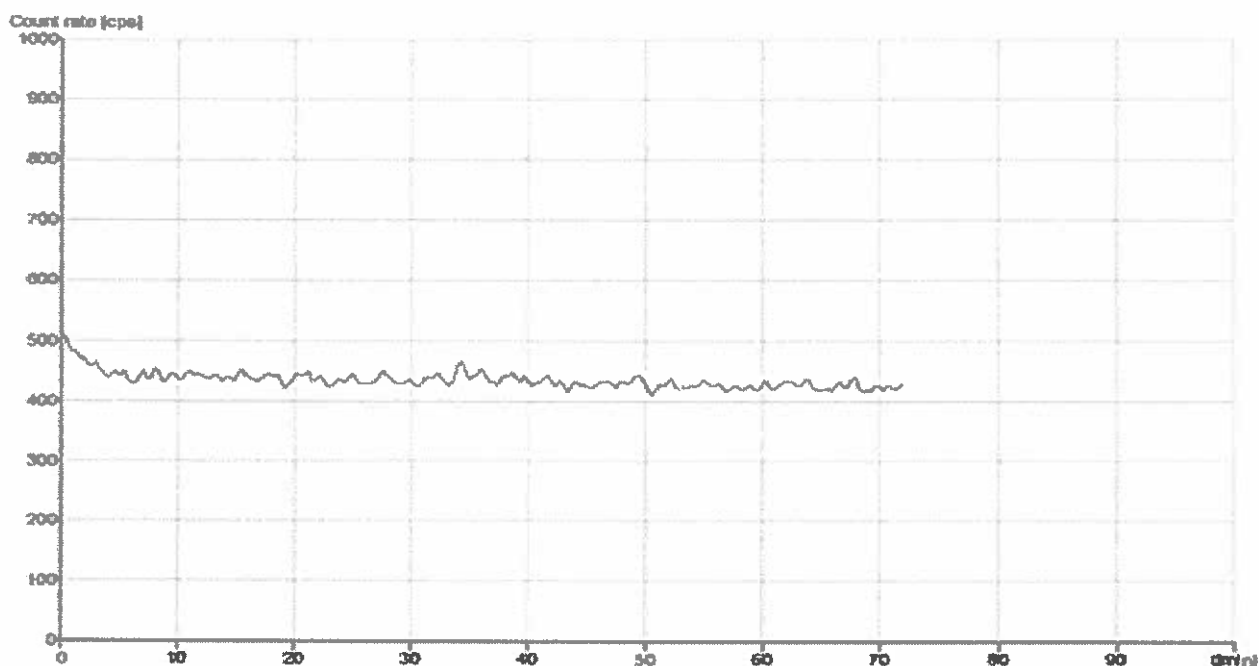


Рисунок 6 — Кривая уровня утечки на экране монитора

Неполная изоляция перфузируемого региона из-за наличия множественных коллатералей обуславливает системный сброс (0-8%, в среднем 2%). С целью снижения скорости утечки химиопрепарата, при превышении сброса в 5-8%, радиолог просит анестезиолога несколько повысить артериальное давление в системной гемодинамике или (и) просит перфузиолога несколько снизить давление крови в АИК.

Таким образом, в предложенной методике радиометрического контроля утечки химиопрепарата из хирургически изолированной конечности имеется 2 элемента научной новизны, отличающих ее от зарубежных аналогов подобного контроля:

1) Использование технологии мечения эритроцитов *in vivo* вместо ранее использованных методик введения радиоактивного альбумина или мечения эритроцитов *in vitro*.

2) Повышение качества хелатирования эритроцитов за счет увеличения продолжительности интервала времени между введением нерадиоактивного пирфотеха (сразу после дачи наркоза) и началом радиометрических измерений (примерно через 1 час), тогда как при использовании методики мечения эритроцитов *in vivo* для радионуклидной диагностики гемангиом печени этот интервал составляет только 20 минут.

Рентгенодиагностические аппараты являются привычным и неотъемлемым инструментом в хирургической практике. Поэтому основные знания радиационной безопасности персонала относятся именно к этой

области, и их использование при хирургических операциях не вызывает у персонала каких-либо опасений. В нашем же случае непривычный вид источника излучения (сначала флаконы с радиоактивным ^{99m}Tc -пертехнетатом, а потом — само тело больного с введенной радиоактивностью) и недостаток специальных знаний часто приводят к радиофобии среди хирургического персонала, особенно среднего. С целью объективной оценки лучевой нагрузки на персонал были проведены расчетные исследования доз облучения персонала, находящегося в операционной. Методика и результаты расчетов приведены в отдельной статье (Липанова, Н.Н. Оценка лучевой нагрузки пациента и персонала при радиационном контроле открытых источников в диагностике / Н.Н. Липанова, Б.Я. Наркевич // Мед. физика. — 2011. — №3 (51). — С. 81-86). Было показано, что дозы облучения хирурга и его ассистента не превышают 20 мкЗв/ч (микрориверт в час), анестезиолога и перфузиолога — 10 мкЗв/ч, операционной медсестры — 17 мкЗв/ч. Для сравнения следует указать, что доза ежедневного облучения любого человека от естественного радиационного фона составляет примерно 9 мкЗв/ч, а плохо проветриваемых помещениях из-за избыточного содержания естественного радона в воздухе — до 30 мкЗв/ч. Эти значения лучевой нагрузки убедительно свидетельствуют о том, что разработанная методика радиометрического контроля утечки химиопрепарата из хирургически изолированной конечности является полностью радиационно безопасной.

– Перфузия без лекарств.

С целью обеспечения адекватного газообмена и прогонки перфузата по всей системе замкнутого контура, а также для проверки всех составляющих системы, проводится перфузия только перфузионной жидкостью без химиопрепарата. Данный этап также позволяет произвести гепаринизацию сосудистого русла изолированной системы и предотвращает формирование тромбов в мелких капиллярах.

– Перфузия химиопрепаратами.

После проведения предыдущего этапа наступает главный этап — перфузия цитостатиками. Мелфалан вводится в дозе 10 мг/л для нижней конечности и 14 мг/л для верхней конечности. Длительность перфузии для нижней конечности составил в 60 минут, для верхней конечности 30 минут. Скорость перфузии в среднем составляет 35-40 мл/л объема конечности в минуту при температуре 39- 40°С.

– Окончание процедуры, отмывание конечности.

В конце процедуры перфузии кровь с перфузионной жидкостью в замкнутой системе собирается в резервуар. В изолированный контур, не меняя скорости перфузии, одновременно добавляются растворы для отмывания в объеме 3-6 литров для нижней и 1-2 литра для верхней конечности. Длительность этапа отмывания в среднем составляла около 20 мин. Критерием прекращения отмывания являлось изменение цвета циркулирующей жидкости в контуре с «красной» до «белой». В дальнейшем проводилось извлечение канюль из магистральных сосудов и восстановление целостности сосудистой стенки. Операция завершалась дренированием и ушиванием раны.

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

Первые 8 недель после проведения изолированной регионарной перфузии предусмотрен еженедельный контроль за пациентами, так как эффект от лечения оценивается через 8 недель после операции. Оцениваются непосредственные результаты лечения.

Для анализа отдаленных результатов лечения планируется наблюдение за больными в течение 5 лет с клиническими осмотрами каждые 3 месяца.

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

Номер стационарной карты, ФИО, возраст, пол, наличие в анамнезе инфарктов миокарда, ОНМК, индекс массы тела, степень операционно-анестезиологического риска по ASA, гистология опухоли, степень лекарственного патоморфоза, оценка распространенности опухолевого процесса при помощи УЗИ, МРТ исследований, дата операции, длительность операции, характеристика послеоперационных осложнений, сосудистая инвазия, лимфатическая инвазия, функциональные результаты после органосохранной операции.

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации.

13. Критерии включения пациентов.

- возраст старше 18 лет
- гистологическое подтверждение наличия злокачественной опухоли (меланомы кожи, либо саркомы мягких тканей)
- местная распространенность опухоли и/или наличие транзиторных метастазов, единичных или множественных рецидивных опухолевых узлов
- низкая эффективность либо полное отсутствие ответа на лекарственную и лучевую терапию
- отказ больного от калечащей операции
- удовлетворительное соматическое состояние больного (ECOG 0-1, активность по шкале Карновского 80-100%)
- отсутствие отдаленных метастазов.
- информированное согласие пациента

14. Критерии невключения пациентов.

- возраст младше 18 лет
- отсутствие онкологического диагноза
- наличие не поддающихся лечебному контролю сопутствующих заболеваний

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

Пациенты имеют право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в процедурах без ущерба для дальнейшего лечения. Участие пациента в клинической апробации может быть прекращено в любой момент по решению исследователя. Причины прекращения участия пациента в клинической апробации по решению исследователя могут быть:

- Противопоказание к хирургическому лечению;
- Диагностирование сопутствующего заболевания, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода хирургического лечения, которое не допускается в клинической апробации.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. В рамках клинической апробации будет оказана плановая медицинская помощь на амбулаторном и стационарном этапах, в том числе высокотехнологическая медицинская помощь в стационарных условиях.

16.Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень медицинских услуг представлен в приложении №1.

17 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, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

Представлены в приложении №2.

VII. Оценка эффективности:

19. Перечень показателей эффективности:

- Частота послеоперационных осложнений
 - Послеоперационное кровотечение
 - Инфекционные осложнения
- Частота местных рецидивов за 3-х летний период наблюдения за больными в рамках протокола клинической апробации
- Оценка эффекта лечения по системе RECIST у пациентов с местно-распространенными саркомами мягких тканей конечностей
- Общая и безрецидивная выживаемость больных в течение 3-х летнего периода в рамках протокола клинической апробации
- Частота выполнения радикальных операций у ранее не операбельных пациентов.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Улучшение качество жизни
- Финансовая эффективность новой технологии
- Длительность койко-дня
- Длительность периода нетрудоспособности
- Оценка инвалидизации больных.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учёта и анализа параметров эффективности:

После проведения ИРП через 2-3 недели все больные были подвергнуты тщательному объективному и лабораторно-инструментальному осмотру.

Локальный контроль проводили при помощи ультразвукового исследования пораженного участка конечности и зоны регионарного метастазирования и МРТ сегмента конечности, пораженного опухолью. Критерием эффективности являлось изменение размеров опухоли в сторону уменьшения. Для оценки эффективности применялась шкала RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Критерии эффективности:

- Полный ответ — исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель.
- Частичный ответ — уменьшение измеряемых очагов на 30% или более.
- Прогрессирование — увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения или появление новых очагов.
- Стабилизация — нет уменьшения, достаточного для оценки как частичного эффекта, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование.

Кроме того оценивалось изменение плотности и консистенции опухоли.

VIII. Статистика.

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

Полученные статистические данные будут сформированы в формате таблиц Microsoft Office Excel, для удобства последующего импортирования в статистические программы. Статистическая обработка материала предусматривает группировку данных, вычисление интенсивных и экстенсивных показателей, определение средней ошибки относительных величин, определение достоверной разницы сравниваемых величин (t), критерия соответствия К-Пирсона (Хи-квадрат), коэффициента корреляции.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказанной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчёты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации:

Планируемое количество больных – 60.

В течение 2016г планируется набрать 10 пациентов, в 2017г – 25 пациентов, в 2018г – 25 пациентов.

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

24.1. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Наименование затрат	Сумма (руб.)
Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации ст.210	475 571,73
Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм	105 825,30

человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации ст.340	
Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
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)	118 892,93
Из них	
расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации ст 210	90 340,16
ИТОГО	700 289,96

Количество койко-дней - 21

Продолжительность химиотерапии 21 койко-дней с участием 2 научных сотрудников и заведующего отделением, 3 медицинских сестер, 2 санитарок.

24.2. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016, 2017, 2018гг.

Количество пациентов	Сумма (руб)
2016 год (10 пациентов)	7 002 899,60 руб.
2017 год (25 пациентов)	17 507 249,00 руб.
2018 год (25 пациентов)	17 507 249,00 руб.
Всего: 60 пациентов	42 017 397,60 руб.

Директор ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава
 России, академик РАН
 М.И. Давыдов



«29» 02 2016г.

Приложение 1

Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) в рамках клинической апробации «Изолированная регионарная перфузия с гипертермией у больных с местно-распространенными опухолями костей, мягких тканей и меланомы конечностей»

Код услуги	Усреднен ная частота предостав ления	Усреднен ная кратност ь примене ния	Наименование услуги
A04.06.002.001	1	2	Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов: шейные, подчелюстные, подбородочные, затылочные, околоушные с одной стороны
A04.06.002.002	1	2	Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов надключичные с обеих сторон
A04.06.002.003	1	2	Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов: подключичные с обеих сторон
A04.06.002.004	1	2	Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов: подмышечные с обеих сторон
A04.06.002.007	1	2	Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов: пахово-бедренные с обеих сторон
A04.12.002	1	1	Ультразвуковая доплерография вен верхней или нижней конечности
A04.31.003	1	2	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства
A04.31.006	1	2	Ультразвуковое исследование брюшной полости
A06.09.008	1	2	Рентгенография легких
A07.03.001	1	1	Сканирование костей с ^{99m} Tc - фосфатами (все тело)
A08.01.001	1	2	Морфологическое (гистологическое) исследование препарата кожи
A08.31.002	1	2	Иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала полученного из различных тканей и органов для выявления метастазов опухоли (цитокератины, nm23, SCC, PЭА и др.)
A08.31.014	1	2	Электронномикроскопическое исследование
A09.05.009.001	1	3	Исследование уровня С-реактивного белка в крови (автоматический анализатор)
A09.05.010.001	1	3	Исследование уровня общего белка в крови (автоматический анализатор)
A09.05.011.001	1	3	Исследование уровня альбумина в крови (автоматический анализатор)
A09.05.017.001	1	3	Исследование уровня мочевины в крови (автоматический анализатор)

A09.05.020.001	1	3	Исследование уровня креатинина в крови (автоматический анализатор)
A09.05.021.001	1	3	Исследование уровня общего билирубина в крови (автоматический анализатор)
A09.05.022.001	1	3	Исследование уровня свободного (прямого) билирубина в крови (автоматический анализатор)
A09.05.023.001	1	3	Исследование уровня глюкозы в крови (автоматический анализатор)
A09.05.032.001	1	3	Исследование уровня общего кальция в крови (автоматический анализатор)
A09.05.041.001	1	3	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови АСТ (автоматический анализатор)
A09.05.042.001	1	3	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови АЛТ (автоматический анализатор)
A09.05.046.001	1	3	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови ЩФ (автоматический анализатор)
A09.28.062	1	2	Исследование мочи по Нечипоренко
A11.12.003.002	1	1	Введение лекарственных средств внутривенное: инфузия (капельница)
A11.28.007.001	1	1	Катетеризация мочевого пузыря у женщин
A11.28.007.002	1	1	Катетеризация мочевого пузыря у мужчин
A12.05.001	1	3	Исследование скорости оседания эритроцитов
A12.05.005	1	1	Определение основных групп крови (А, В, 0)
A12.05.006	1	1	Определение резус принадлежности
A12.05.007	1	1	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy
A12.10.002	1	1	Электрокардиография
A18.05.012	1	1	Гемотрансфузия
A19.30.007.001	1	10	Активно - пассивная разработка верхних/нижних конечностей на тренажере занятие 15 мин
A19.30.007.002	1	10	Активно - пассивная разработка верхних/нижних конечностей на тренажере занятие 20 мин
A19.30.007.003	1	10	Активно - пассивная разработка верхних/нижних конечностей на тренажере занятие 25 мин
A19.30.007.004	1	10	Активно - пассивная разработка верхних/нижних конечностей на тренажере занятие 30 мин
A19.30.007.005	1	10	Активно - пассивная разработка верхних/нижних конечностей на тренажере занятие 35 мин
A19.30.007.006	1	10	Активно - пассивная разработка верхних/нижних конечностей на тренажере занятие 40 мин
A21.30.009	1	10	Массаж конечности лимфодренажный
A26.31.011	1	5	Микробиологическое исследование на грибы (любой биоматериал - микроскопия биоматериала и культуральное исследование)
B01.003.11	1	1	Анестезия при операциях: комбинированная анестезия (ЭТН + эпидуральная анальгезия) II категории сложности
B01.020.001	1	1	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре

V01.069.01	1	1	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста первичный (амбулаторный)
V01.069.02.001	1	1	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста
V01.069.02.002	1	1	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста, повторный
V03.016.03	1	4	Общий (клинический) анализ крови развернутый
V03.016.17	1	3	Коагулограмма расширенная (фибриноген, протромбин, агрегация тромбоцитов, А4ТВ, этаноловый тест)
V02.027.01	1	1	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции
A05.03.003	1	2	Магнитно-резонансная томография опорно-двигательного аппарата - одна область
V02.027.02	1	21	Индивидуальный сестринский пост (сутки) (без стоимости проживания и питания)
V06.027.01	1	21	Общая палата (одно место) (в день)
A26.28.010	1	2	Микробиологическое исследование мочи
V06.051.01	1	1	Обеспечение безопасности гемотрансфузионной терапии: гамма-облучение компонентов крови
V06.051.08	1	2	Вирусинактивация компонентов крови (1 доза)
A18.05.010	1	2	Эритроцитаферез 1 доза (получение эритроцитов для трансфузии)
A18.05.019	1	2	Обеспечение безопасности гемотрансфузионной терапии: фильтрация компонентов крови
A18.31.004.001	1	2	Индивидуальный подбор компонентов крови по фенотипу

Приложение 2.

Лекарственные препараты для медицинского применения, перечень используемых биологических материалов

Медикаменты

Код АТХ	МНН	Усредненная частота предоставления	Ед.изм	СКД	СДД
A02BC	Омепразол	0,1	мг	200	20
A02BC	Пантопразол	0,2	мг	200	40
A04AD	Апрепитант	0,6	мг	445	267
A07DA	Лоперамид	0,1	мг	8	0,8
A07FA	Бифидобакт	0,05	доз	300	15

	ерии бифидум				
A07FA	Бифидобактерии бифидум+Кишечные палочки	0,05	доз	300	15
A09AA	Панкреатин	0,1	ЕД	300000	30000
A10AB	Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	0,05	МЕ	200	10
B01AB	Эноксаприл натрия	0,15	мг	640	96
B01AB	Надропарин кальция	0,15	мг	480	72
B02AA	Аминокaproновая кислота	0,02	мг	15000	300
B02AA	Транексамовая кислота	0,01	мг	5000	50
B02BX	Этамзилат	0,01	мг	3000	30
B03AB	Железа [III] гидроксид полимальтозат	0,2	мг	800	160
B03AC	Железа [III] гидроксида сахарозный комплекс	0,2	мг	500	100
B05BA	Аминокислоты для парентерального питания+Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания+Декстроза+Минералы]	0,05	мл	7500	375
B05XA	Натрия	0,95	мл	5000	4750

	хлорид				
C03CA	Фуросемид	0,02	мг	100	2
C07AB	Атенолол	0,02	мг	2050	41
C07AB	Бисопролол	0,02	мг	40	0,8
H02AB	Дексаметазон	0,8	мг	16	12,8
J01CR	Пиперацillin+[Тазобактам]	0,05	мг	81000	4050
J01CR	Амоксициллин+[Клавулановая кислота]	0,2	мг	28800	5760
J01DD	Цефтриаксон	0,05	мг	14000	700
J01DE	Цефепим	0,1	мг	28000	2800
J01DH	Имипенем+[Циластатин]	0,02	мг	10000	200
J01DH	Меропенем	0,02	мг	15000	300
J01FA	Азитромицин	0,02	мг	2500	50
J01GB	Амикацин	0,02	мг	1500	30
J01MA	Левифлоксацин	0,1	мг	3500	350
J01MA	Ципрофлоксацин	0,1	мг	7000	700
J01XA	Ванкомицин	0,05	мг	12000	600
J01XD	Метронидазол	0,05	мг	6000	300
J02AC	Флуконазол	0,05	мг	2000	100
L03AA	Филграстим	0,5	мг	210	105
N02AA	Морфин	0,05	мг	600	30
N05AD	Дроперидол	0,01	мг	10	0,1
N02AX	Трамадол	0,08	мг	500	40

R05CB	Ацетилцистеин	0,1	мг	1200	120
R05CB	Бромгексин	0,1	мг	120	12
B05AA	Альбумин человека	0,05	мл	600	30
M01AB	Кеторолак	0,2	мг	300	60
B05CX	Декстроза	1	мл	500	500
H01CB	Октреотид	0,07	мг	1,5	0,105
L03AA	Филграстим	0,3	мкг	1500	450
V08AB	Йогексол	0,3	мг	35000	10500
V08CA10	Гадобутрол	0,3	мл	15	4,5

Перечень используемых биологических материалов:

Наименование компонента крови	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
Эритроцитарная взвесь (плазма)	мл	300	600
Свежезамороженная плазма, полученная методом афереза, карантинизированная	мл	200	400

Расходные материалы

Наименование расходных материалов	Кол-во израсх.материала на 1 госп. (уп.)	Цена за ед. (упак. руб.)	Сумма
Канюли для кардиохирургии: Канюли артериальные педиатрические армированные прямые с ограничительным			

кольцом, фиксация кольцо, микропористая заглушка, размер соединения 1/4", наружный размер 10Fr, длина канюли 23 см	0,4	2 230,95	892,38
Канюли для кардиохирургии:Канюли артериальные педиатрические армированные прямые, фиксация кольцо, микропористая заглушка, размер соединения 1/4", наружный размер 8Fr, длина канюли 23 см	0,4	2 231,09	892,44
Канюля интравенозная с инъекционным портом 24G	1	17,82	17,82
ИТОГО			1 802,64

Министерство здравоохранения

Российской Федерации

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: «Изолированная регионарная перфузия с гипертермией у больных с местнораспространенными опухолями костей, мягких тканей и меланомы конечностей» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ

«РОНЦ им.Н.Н.Блохина»

Минздрава России,

академик РАН



М.И. Давыдов

29 02 2016 г.