

1701 э



Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России)

Ленинградская ул., дом 68, пос. Песочный,
Санкт-Петербург, 197758
тел (812) 439-9555, факс (812) 596-8947,
e-mail: onc@nion.spb.ru, https://www.nioncology.ru
ОКНПО 01897995, ОГРН 1027812406687,
ИНН 7821006887, КПП 784301001

Директору департамента
организации медицинской
помощи и санаторно-курортного
дела
Министерства Здравоохранения
Российской Федерации
Е.В. Каракулиной

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

20.02.2019 № 01-10/752
на № _____ от _____



О направлении протоколов
клинической апробации
для рассмотрения в 2019г

Уважаемая Екатерина Валерьевна !

В соответствии с положениями пунктов 4,5 приложения 1 приказа Минздрава России от 10 июля 2015 г. № 433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации» направляю в Ваш адрес для рассмотрения в 2019 году заявления с приложениями (информированные согласия, протоколы клинической апробации, индивидуальные регистрационные карты) как указано ниже:

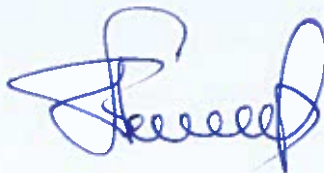
1. Метод хирургического лечения раннего рака желудка с интраоперационной флюоресцентной визуализацией и диссекцией сигнального лимфатического бассейна.

2. Метод неoadьювантной терапии больных трижды негативным раком молочной железы с использованием паклитаксела связанного с альбуминами.
3. Метод лечения больных липосаркомой мягких тканей с применением эрибулина.
4. Метод реконструктивной пластики послеоперационных дефектов у онкологических больных в области головы и шеи.
5. Метод хирургического лечения больных злокачественными опухолями тела матки с флюоресцентной детекцией сигнальных лимфатических узлов.
6. Комбинированное лечение больных злокачественными новообразованиями (немелкоклеточным раком легкого без активирующих мутаций EGFR/ALK/ROS или меланомой кожи) с олигометастатическим поражением с применением стереотаксической лучевой терапии на фоне проводимой иммунотерапии.
7. Комбинированное лечение больных HER2 положительным раком молочной железы с олигометастатическим поражением головного мозга с применением стереотаксической лучевой терапии на фоне проводимой таргетной терапии TDM1.
8. Метод лечения локализованного и метастатического рака почки с использованием криохирургических технологий под КТ или УЗИ навигацией.
9. Метод комбинированного хирургического лечения опухолей орофарингеальной зоны с применением пункционной криодеструкции.
10. Метод лечения больных раком молочной железы с применением неoadьювантной системной терапии и вакуум-аспирационной биопсии.
11. Метод DIEP реконструкции молочной железы с применением ангиографии и интраоперационной флюоресцентной визуализацией.
12. Метод лечения больных раком молочной железы стадии T1N0M0 с применением пункционной криоабляции.

13. Метод лечения больных с первичными и метастатическими опухолями костей при IV стадии заболевания способом малоинвазивной стереотаксической пункционной криоаблации опухоли.

Приложение: Заявления о рассмотрении протоколов клинической апробации в 2019 году с приложениями в 1 экз. на 323 л.

Директор



А.М. Беляев

2019-8-13

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	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
2	Адрес места нахождения организации	197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д.68
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Тел: (812)439-9555 Факс: (812) 596-8947 Эл.почта: oncl@rion.spb.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод лечения больных с первичными и метастатическими опухолями костей при IV стадии заболевания способом малоинвазивной стереотаксической пункционной криоабляции опухоли
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100 пациентов 2019г. – 20 2020г. – 40 2021г. – 40

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 2/ листах
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента на 4 листах
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 листе.

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава
России

«20» 02 2019 г



А.М. Беляев

(подпись)

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Согласие на опубликование

Протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Я, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Беляев Алексей Михайлович, согласен на публикацию разработанного в нашем учреждении протокола клинической апробации метода «Метод лечения больных с первичными и метастатическими опухолями костей при IV стадии заболевания способом малоинвазивной стереотаксической пункционной криоабляции опухоли» на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в информационно – телекоммуникационной сети «Интернет».

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

«20» 02 2019г



(Handwritten signature)
(подпись)

А.М. Беляев

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

Идентификационный N _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод): Метод лечения больных с первичными и метастатическими опухолями костей при IV стадии заболевания способом малоинвазивной стереотаксической пункционной криоабляции опухоли.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации). ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Метод стереотаксической пункционной криоабляции опухоли костей с целью циторедукции и купирования болевого синдрома выполняют с применением криогенных медицинских аппаратов, оснащенных малоинвазивными криозондами.

Доступ криозонда к опухоли осуществляют чрескожно пункционно с помощью специальных инструментов: пилотных стилетов, костных трепанов и интродьюсеров. Точность установки криозондов обеспечивают стереотаксическая компьютернотомографическая навигация.

Криогенное охлаждение концевой части криозондов приводит к полному охвату опухоли ледяным фронтом. Контроль над процессом оледенения обеспечивает прямой температурный контроль зоны воздействия игольчатыми микротермопарами, а также работой термоконтроллеров.

Процедура криоабляции включает предварительную трехкратную трепан-биопсию, два цикла охлаждения с 5-минутной экспозицией в каждом из них, и межцикловое активное оттаивание. После отогревания криозонды извлекают, на места прокола кожи накладывают асептические наклейки. При угрозе патологического перелома длинных трубчатых костей выполняют иммобилизацию конечности гипсовыми лонгетами.

Девитализированная опухоль к исходу вторых суток некротизируется, в течение последующих двух месяцев подвергается аутолизу. Зона аутолиза постепенно заполняется костным регенератом, кость восстанавливает свое строение. Полная репарация происходит к окончанию 6 месяца.

Общая выживаемость составила 47мес., а медиана выживаемости без признаков заболевания 7мес. [9].

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

Лечение больных с опухолевыми и метастатическими поражениями костей с применением стереотаксической пункционной криоабляции

позволит достичь эффективности противоопухолевого лечения, сравнимой с традиционными методами без необходимости выполнения хирургического вмешательства, что особенно важно в случаях высокого операционного риска.

Традиционные способы хирургического лечения опухолевых поражений с резекцией костей и последующим остеосинтезом травматичны, требуют длительной послеоперационной реабилитации и могут сопровождаться тяжелыми осложнениями, среди которых наиболее опасны интраоперационная кровопотеря, развитие раневой инфекции [4,13].

Способ криоабляции может служить альтернативой хирургическим операциям при лечении пациентов с IV стадией заболевания, при множественных очагах поражения и выполняться в условиях дневного стационара.

Своевременное выполнение процедуры при угрозе возникновения патологического перелома, щадящая органосберегающая тактика снижают инвалидизацию пациентов и обеспечивают сохранение их активного социального статуса.

Купирование болевого синдрома, резистентного ко всем видам лекарственной терапии, лучевой терапии улучшает качество жизни пациентов.

Инструменты многоразового применения в сочетании с использованием общедоступного и дешевого хладагента определяют низкую себестоимость лечения.

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

Снижение травматичности лечения, повышение его эффективности, снижение стоимости – основные задачи современной медицины. Достижение цели обеспечивает минимальный размер инструмента при его высокой хладопроизводительной мощности, использование общедоступного хладагента [6].

В отличие от лучевой терапии процедура выполняется однократно, применима при множественных поражениях костей, имеет меньшую стоимость, не несет лучевой нагрузки на пациента и медицинский персонал.

Отличием от радиочастотной абляции является возможность использования инструментов многократного применения.

Оценка отдаленных результатов показала возможность полного восстановления костной структуры после криогенного разрушения опухоли (4). При применении криоабляции по данным разных авторов интенсивность боли снижалась с 8,0-6,5 до 3,5-6,0 баллов по шкале «ВАШ» в течение 24 часов после вмешательства [9, 13]. В течение 1-й недели снижение боли составляет со средних 7,1-8,0 до 5,0-5,1 баллов [9, 13, 14]. В течение 3-х месяцев уменьшается до 4,5 баллов [13]. И, по разным данным, достигает максимума через 6 мес со средним показателем 1,4 [8], либо вновь повышается до 7,5 [13].

Не менее важным является восстановление функционального статуса организма после криовоздействия. Пациенты хорошо восстанавливают свой функциональный статус после криотерапевтической процедуры, 92% из них имели оценку «хорошо» или «отлично» по шкале AMSTS [6].

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

Стереотаксическая пункционная криоабляция опухолей костей сопровождается криогенным поражением не только опухоли, но и части прилежащей костной ткани. Поэтому через 7 суток после операции снижается механическая прочность кости пропорционально объему вовлечения в зону оледенения здоровой костной ткани. В срок от 7 суток до двух месяцев для профилактики патологических переломов длинных трубчатых костей при вовлечении в опухоль кортикальной пластины более 1/3 ее окружности необходимо прибегать к иммобилизации конечности гипсовыми лонгетами (7,8,12,14).

Небольшая гематома или столь же незначительная геморрагическая инфильтрация в месте прокола кожи не требуют активного лечения и разрешаются естественным образом.

Отек мягких тканей после внутрикостного криогенного воздействия не опасен и разрешается в течение двух недель, однако требует адекватного расширения гипсовых повязок с последующим их уплотнением по мере уменьшения отека (1,6).

Локальное послеоперационное осложнения – крионекроз кожи в проекции опухоли, может возникнуть в результате игнорирования противопоказаний к процедуре - при инвазии опухоли в прилежащие кожные покровы (3,4,5).

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. Анисеня, И.И. Возможности применения криодеструкции в лечении опухолей костей / И.И. Анисеня, Е.М. Парфирьева, А.В. Богоутдинова // Сибирский онкологический журнал. – 2005. - № 2 (14). – С. 59. Импакт-фактор 0,32

2. Беляев А.М., Г.Г.Прохоров. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии.-2015.- Т.61, № 3.-С.317-322. Имп-фактор 0,44

3. Демичев Н.П., Горбатенко А.И. Криохирургия опухолей костей нижних конечностей. Астрахань.: Изд-во «АКРА», 2006. - 194 с.

4. Демичев Н.П., Войнов С.А. Криохирургия гигантоклеточных опухолей костей. – Астрахань. Изд-во «Волга», 2009 – 174 с.

5. Соколов Л.П., Загородний Н.В., Терешенков В.П. и др. Криохирургия в ортопедии. - М.: Изд-во РУДН,2001. - 165 с

6. Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Основы клинической криомедицины. М-СПб, изд-во «Книга по требованию»,2017- 608с.

7. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Алиев М.Д. Хирургическое лечение больных с метастатическими поражениями длинных костей // Вестник травматологии и ортопедии. 2007. № 4. С. 73–77. импакт-фактор 3,6.

8. Bickels J, Kollender Y, Merimsky O, et al. Closed argon-based cryoablation of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:714–718.

9. Carlstrom M.R., Kurup A.N. Percutaneous ablation for bone and soft tissues metastases – why cryoablation? *Skeletal Radiol.*, 2009, 38, pp. 935-839. импакт-фактор 2,4.

10. Korpan N. (ed.) *Basics of cryosurgery*. Springer Wien New York, 2001, P.15-24.

11. Li H., Mu F., Xu K. Percutaneous cryoablation for treatment of painful bone metastases. *Modern Cryosurgery for Cancer*. World Scientific. New Jersey, London, Singapore, Beijing, Shanghai, Yjng Rjng, Taipai, Chennai. 2012. P. 801-816.

12. Marcove RC, Mike' V, Hutter RV et al (1972) Chondrosarcoma of the pelvis and upper end of the femur. An analysis of factors influencing survival time in one hundred and thirteen cases. *J Bone Joint Surg Am.*, 1972, 54:561–572. импакт-фактор 3,60.

13. O'Rourke F.S. Palliative use of cryosurgery in bone tumors. - N.Y. : J.Med. Soc., 1973. - Т. 70. Импакт-фактор 3,65.

14. Veth R.P.H., Schreuder H.W.B., Geest I.C.M. Cryosurgery for bone tumors // *Modern cryosurgery for cancer*. – 2012. – P. 773-800.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Условия, необходимые для проведения клинической апробации.

1. Наличие криогенного оборудования, оснащенного криозондами с принадлежностями для трепанации костей, системой температурного контроля.

2. Наличие компьютерного томографа.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель – Повышение эффективности лечения больных с опухолевыми и метастатическими поражениями костей.

Основные задачи клинической апробации метода

1. Повысить эффективность и безопасность лечения больных с опухолевыми и метастатическими поражениями костей способом стереотаксической пункционной криоабляции.

2. Уменьшить число послеоперационных осложнений.

3. Применить стационар-замещающую технологию лечения и сократить сроки лечения пациентов;

Дополнительные задачи клинической апробации метода

1. Оценка уровня боли по опроснику ВАШ в баллах;

2. Оценить качество и продолжительность жизни пациентов при применении указанного выше метода (опросник EORTC QRQ-C30).

IV. Дизайн клинической апробации.

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

В ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России пролечено 19 пациентов с опухолевыми и метастатическими поражениями костей с применением стереотаксической пункционной криоабляции, страдающих метастатическими поражениями крестца, вертлужной впадины, лопатки, ребер, подвздошной кости, костей запястья. Использовались криозонды диаметром 1,5 мм и 3,0 мм в условиях однодневного стационара с использованием наведения инструментов под компьютеротомографическим контролем или с применением аркоскопа. Во всех случаях отмечено снижение интенсивности болевого синдрома или его полное купирование, регресс опухоли в зоне криодеструкции. В трех случаях при контрольной

трепан-биопсии через 6 месяцев после криоабляции опухолевые клетки не обнаружены ни в одной из четырех зон поражения. Зарегистрирован один случай полного регресса метастазов остеогенной саркомы бедренной кости в печени и в легких через 6 месяцев после проведения девяти курсов локальной криоабляции первичного очага.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

В качестве основных параметров будут оцениваться:

1. 1-годичная безрецидивная выживаемость
2. Динамика регресса опухоли по данным КТ костей с контрастным усилением через 12 мес.
3. Частота послеоперационных осложнений
4. Уровень боли по шкале ВАШ

Дополнительными оцениваемыми параметрами будут:

1. Качество жизни пациентов при применении указанного выше метода (опросник EORTC QRQ-C30).

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

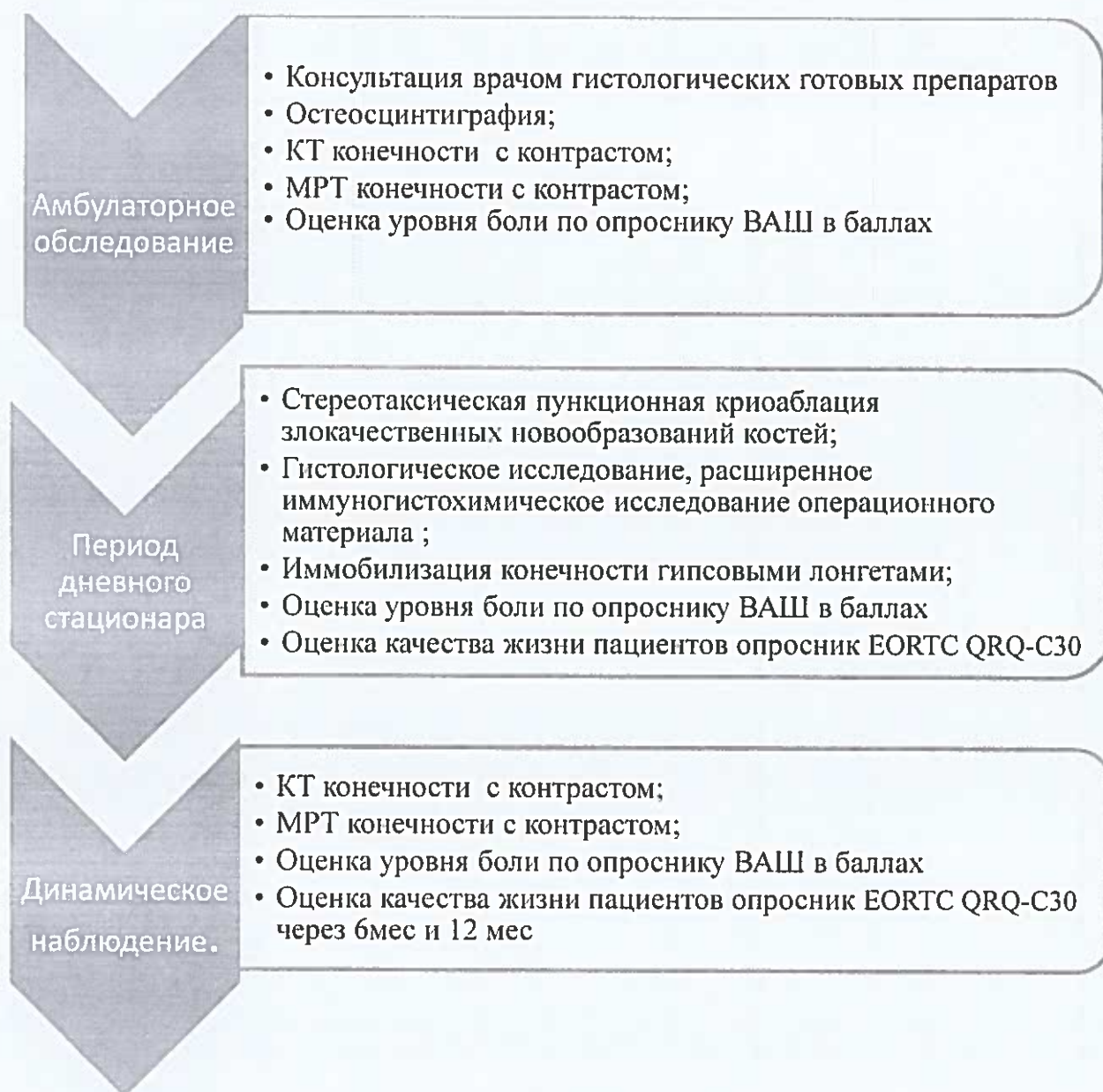
Предлагаемый метод будет включать следующие основные этапы:

1. Амбулаторное обследование - локальное обследование с выполнением КТ и МРТ исследований костей скелета с контрастным усилением, оценка проявления болевого синдрома по опроснику ВАШ.

2. Криоабляция опухоли (в условиях дневного стационара) - выполнение стереотаксической пункционной криоабляции опухоли, оценка проявления болевого синдрома по опроснику ВАШ, оценка качества жизни по опроснику EORTC QRQ-C30

3. Динамическое наблюдение - КТ и МРТ исследования зоны поражения костей с контрастным усилением через 6 и 12 мес. Оценка качества жизни по опроснику EORTC QRQ-C30 в 1-е сутки

Графическая схема проведения клинической апробации



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Амбулаторное обследование. Общеклиническое обследование и стадирование заболевания производят в соответствии с общепринятыми стандартами. Для выполнения процедуры пункционной криоабляции

необходимы данные клинической топографии на основе результатов КТ. Первоначально границы опухоли на сканограммах обозначают графически, определяют объем и форму новообразования в трех плоскостях.

Криоабляция опухоли.

Планирование процедур. В соответствии топографоанатомическими особенностями локализации опухоли определяют оптимальное направление (директрису) для введения инъекционных зондов, с тем, чтобы в первую очередь достичь очага поражения с минимальным повреждением крупных сосудов и важных анатомических образований. После этого сопоставляют объем отдельных частей опухоли характеристиками охладопроизводительности криозондов: размере активной части криокамеры инструмента по диаметру и длине, объеме возможной криодеструкции, форме формируемого ледяного шара. На «карту» опухоли накладывают предполагаемую схему формируемых ледяных эллипсов. При этом должна быть учтена необходимость захвата части здоровых тканей вокруг границ опухоли на том удалении, которое позволяет анатомия зоны поражения (не более 5 мм), а также необходимость охвата всей опухоли единым ледяным шаром. Опухоль должна располагаться внутри изотермы минус 40°C. При заключительном планировании определяют количество нужных криозондов, их конечную локализацию и взаимное расположение, места установки игольчатых термопар.

Обезболивание. Процедуру выполняют в условиях общего обезболивания или с применением проводниковой и регионарной анестезии.

Навигация инструментов. Технология введения инструментов с непрерывным ультразвуковым контролем включает доступ с использованием стандартного набора специальных принадлежностей: пилотного стилета, костного трепана, интродьюсеров, входящих в комплект оборудования, иглы для трепан-биопсии.

Определяют точку прокола кожи и проводят через мягкие ткани к поверхности кости в заранее намеченной точке пилотный стилет с

интродьюсером в секторе директрисы. Выполняют контрольное сканирование. Извлекают пилотный стилет, вводят в интродьюсер костный трепан с костным интродьюсером, вращательным движением трепана или с помощью медицинской дрели перфорируют костную преграду. Извлекают костный трепан, в костный интродьюсер вводят трепан-иглу.

Контрольная биопсия. Иглу для трепан-биопсии проводят до конечной точки интродьюсера, подведенного к краю опухоли. Выполняют трехкратный забор материала для гистологического и иммуногистохимического исследования из разных участков опухоли. Биопсийную иглу извлекают. Полученный биоптат направляют для патоморфологического и иммуногистохимического исследования.

Криоабляция. После завершения трепан-биопсии в интродьюсер вводят криозонд, продвигают его рабочую часть в заранее намеченную позицию, повторно уточняют окончательную локализацию криозонда и включают режим криогенного охлаждения. При этом зонд должен выступать из интродьюсера на длину криокамеры. При необходимости увеличить зону крионекроза через дополнительные проколы в коже и новые трепанационные отверстия вводят еще 1-2 зонда. После криофиксации криозонда в опухоли вводят инъекционные микротермопары для последующего температурного контроля зоны поражения. Непрерывно контролируют показания температуры инъекционных термопар и рабочей криокамеры криозонда. Целевая температура охлаждения центра опухоли составляет -180°C . После полного охвата опухоли и выходом ледяного фронта за ее границы в сторону здоровой костной ткани не более 5мм, переводят систему в режим удержания температуры с экспозицией в течение 5 минут от момента достижения критической температуры -40°C на краю опухоли. Затем прекращают подачу хладагента и ожидают полного оттаивания опухоли с достижением температуры зонда $+5^{\circ}\text{C}$, после чего температуру рабочего участка зонда понижают повторно до -180°C в том же режиме и также с 5-минутной

экспозицией. Затем переводят аппарат в режим активного оттаивания, в завершении которого криозонды и термопары извлекают.

На места прокола кожи накладывают наклейки. Гипсовые лонгеты на конечность накладывают в случаях опухолевого поражения кортикального слоя кости в секторе более $1/3$ окружности поперечного сечения кости.

Особенностями послеоперационного периода, начиная с первых суток, является постепенное развитие отека мягких тканей, прилежащих зоне криовоздействия, который достигает максимального объема на третьи сутки и разрешается через 2 недели. При этом ежедневно контролируют степень свободы или сдавления конечности гипсовыми лонгетами и при необходимости выполняют коррекцию иммобилизации. Назначение анальгетиков решается индивидуально.

Динамическое наблюдение. Выполняют КТ зоны поражения кости с контрастным усилением через 6 и 12 мес. При подозрении на рецидив опухоли выполняют контрольную трепан-биопсию и МРТ исследование с контрастированием.

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

№ этапа	Описание этапа	Длительность Этапа, сутки	Условия оказания медпомощи
1	Клиническое и инструментальное обследование	5-7	Амбулаторно
2	Криоабляция опухоли	2	Дневной стационар
3	Динамическое наблюдение	12 мес.	Амбулаторно

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

Основные данные индивидуальной регистрационной карты будут включать:

1) ФИО, возраст, место жительства, диагноз, дата включения в исследование, дата окончания участия в исследовании, дата исключения из исследования, причина исключения из исследования, длительность наблюдения.

2) заключение гистологического исследования биоптата, результат ИГХ исследования.

3) Количество баллов по шкале ВАШ для оценки болевого синдрома перед криоаблацией, через 1 сутки, через 6 суток, через 6 и 12 мес.

4) Результаты КТ-исследования костей перед процедурой и через 12 мес. после нее: размеры и локализация образования, расстояние от края опухоли до кожи характер накопления контрастного вещества, подтверждающий или исключающий злокачественный характер образования, процент уменьшения опухоли по данным КТ.

5) Количество применяемых зондов в одной процедуре, наружный диаметр криозондов, количество циклов охлаждения, длительность циклов охлаждения, количество циклов оттаивания, длительность циклов оттаивания. Достигнутая температура охлаждения в каждом цикле.

6) Отсутствие рецидива в течение 6 и 12 мес., наличие местного рецидива в течение 6 и 12 мес., дата установления местного рецидива, наличие прогрессирования, дата установления прогрессирования, локализация очагов прогрессирования или рецидива, их размеры.

7) Характер осложнения (при его наличии): гематома, геморрагическая инфильтрация, отек мягких тканей в области криоаблации.

8) Оценка качества жизни по опроснику EORTC QRQ-C30.

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

13. Критерии включения пациентов:

1. Гистологически подтвержденный диагноз злокачественного новообразования кости или ее метастатического поражения без метастазов в регионарные лимфатические узлы.
2. Размер опухолевого узла не более 3 см в наибольшем диаметре.
3. Наличие выраженного болевого синдрома в месте опухолевого поражения кости.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Размер первичного опухолевого очага более 3 см
2. Недостаточность кровообращения III степени.
3. Дыхательная недостаточность III степени.
4. Клинически значимая патология печени или почек.
5. Острые инфекционные заболевания.
6. Аутоиммунные заболевания в стадии обострения.
7. Вовлечение в опухоль кожных покровов.
8. Коагулопатии

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации

1. Развитие заболеваний или состояний, препятствующих продолжению участия больного в клинической апробации метода.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Оказание специализированной медицинской помощи по профилю «онкология» амбулаторно и в условиях дневного стационара.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

17.1 Перечень медицинских услуг (вмешательств), используемых в программе клинической апробации метода

Перечень медицинских услуг и кратность их применения 1 пациенту представлены в разделе 25.1.

17.2. Техническое оснащение, требуемое для проведения стереотаксической пункционной криоабляции:

- криотерапевтическая система с криозондами и сосудом Дюара, жидкий азот;
- компьютерный томограф оснащенный флюорографической приставкой.

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

Перечень лекарственных препаратов и курсовые дозы 1 пациенту представлены в разделе 25.1.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

В ходе клинической апробации метода будут оцениваться следующие показатели эффективности метода:

1. Одногодичная безрецидивная выживаемость, %.
2. Частота осложнений, %.
3. Продолжительность лечения пациентов в условиях дневного стационара.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Следующие критерии дополнительной ценности будут использоваться в ходе клинической апробации метода:

1. Оценка уровня боли по опроснику ВАШ в баллах;

2. Качество жизни пациентов при применении указанного выше метода (опросник EORTC QLQ-C30).

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

Методами оценки показателей эффективности в данном протоколе являются результаты КТ с контрастным усилением, которые будут применяться перед выполнением процедуры, через 6 и через 12 мес. после криоабляции опухоли. Опросник ВАШ для оценки уровня боли, опросник EORTC QRR 30 для оценки качества жизни пациентов, до и через 1 сутки, 6 мес, 12 мес после криоабляции.

Показатели эффективности и дополнительной ценности будут сравниваться с аналогичными показателями у пациентов, получивших стереотаксическую лучевую терапию солитарных опухолевых очагов костей.

VIII. Статистика

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

Для описания количественных признаков будут использованы показатели медианы, значения нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения количественных признаков будет использован непараметрический критерий Mann-Whitney. Качественные номинальные признаки будут сравниваться точным двусторонним критерием Фишера. Безрецидивная выживаемость пациентов будет оцениваться по методу Kaplan-Meier. Для сравнения показателей выживаемости в группах будет использован log rank тест. Различия будут признаны статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью

доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Планируется включить 100 пациентов с диагнозом: злокачественное новообразование с первичным или метастатическим поражением костей, подходящих под критерии включения в рамках клинической апробации.

В 2019 году планируется 20 пациентов, 2020 году – 40 пациентов и в 2021 году – 40 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета финансовых затрат

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации:

Экономические затраты на проведения апробации рассчитаны на основании прейскуранта ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Стоимость лекарственных средств указана на основании закупочных цен аптеки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

25. 1 Предварительный расчет объема финансовых затрат

Наименование медицинских услуг	Кратность применения
Количество койко-дней в дневном стационаре хирургического отделения	2
Консультация врача-онколога	2
Консультация заведующего отделением,	1
Врач-терапевт (дневной стационар)	1

Врач-эндокринолог (дневной стационар)	0,5
Криоабляция опухолей костей	1
<i>Исследования:</i>	
УЗИ	
УЗИ мягкотканного компонента опухоли кости	3
Компьютерная томография	
КТ зоны поражения костей.	3
МРТ	
МРТ мягкотканного компонента опухолевого поражения костей.	3
Лабораторная диагностика	
Биохимическое исследование сыворотки крови: 8 параметров (АЛТ, АСТ, белок общий, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, креатинин, мочевины)	3
Гематологические исследования:	
Клинический анализ крови развернутый (с подсчетом лейкоцитарной формулы и описанием морфологии клеток)	3
Исследования свертывающей системы крови:	
Исследование коагуляционного гемостаза: протромбинового времени, процент протромбина по Квику, МНО, АПТВ, тромбиновое время, фибриноген	3
Общеклинические исследования:	
Анализ мочи общий (физические свойства, рН, обнаружение белка, глюкозы)	3
Биохимические исследования за 1 параметр:	
Исследование уровня аланинаминотрансферазы (АлТ) в крови	3
Исследование уровня аспартатаминотрансферазы (АсТ) в	3

крови	
Исследование уровня глюкозы в крови	3
Исследование уровня калия в крови	3
Исследование уровня креатинина в крови	3
Исследование уровня мочевины в крови	3
Исследование уровня натрия в крови	3
Исследование уровня общего белка в крови	3
Исследование уровня общего билирубина в крови	3
Исследование уровня общего кальция в крови	3
Исследование уровня холестерина в крови	3
Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	3
Оценка иммунного статуса по 9 показателям	3
<i>Патоморфология:</i>	
Гистологическое исследование операционного материала (более 10 блоков) с последующим патоморфологическим заключением	3
Расширенное иммуногистохимическое исследование материала	3
Консультация врачом готовых гистологических препаратов с расширенным анализом	3
Приготовление гистологических препаратов (1 биоптат- более двух блоков) с последующим патоморфологическим заключением	3
<i>Биопсия</i>	
Трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем (с иглой) с УЗ навигацией	3

Перечень используемых лекарственных средств для медицинского применения:

Наименование лекарственных средств	Количество на курс лечения	Кратность применения
Натрия хлорид р-р д/инф. 0,9 % фл. ПЭ 500 мл, №1	4 фл.	1

Расходные материалы:

Наименование расходных материалов	Ед.
Жидкий азот	10 л
Лонгеты гипсовые	5 шт

25.2 На оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту:

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	68,639
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	156,707
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)	80,502

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	26,769
ИТОГО:	305,848

25.1 Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 2019-2021 гг

Год	Количество пациентов	Сумма (тыс.руб)
2019	20	6 116,97
2020	40	12 233,93
2021	40	12 233,93
Итого	100	30 584,83

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава
России

«20» 02 2019г

А.М. Беляев

(подпись)



**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА НАБЛЮДЕНИЯ
ПАЦИЕНТА В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

«Метод лечения больных с первичными и метастатическими опухолями костей при IV стадии заболевания способом малоинвазивной стереотаксической пункционной криоабляции опухоли»

№ _____

1. Ф.И.О. _____

2. № ИБ _____

3. Год обследования (в стационаре) _____

4. Возраст: 19-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70

5. Характер поражения костей

- Первичное
- Метастатическое
 - РМЖ
 - Рак легкого
 - Рак желудка
 - Другое

6. Наследственный анамнез:

ЗНО 1) у мамы 2) у сестры 3) у тети 4) у отца 5) у брата 6) у дяди

7. Предшествующее лечение:

- операция -ХТ -ЛТ -комбинированное -не проводилось

8. Сопутствующие заболевания:

1.) Заболевания ССС:

- ИБС. Стенокардия напряжения ФК _____

- Атеросклеротический кардиосклероз _____ ХСН (NYHA)

- ОНМК _____ Инфаркт миокарда _____

- Гипертоническая болезнь стадия _____ степень _____ риск

ССО _____

- Вертебро-базиллярная недостаточность _____

- Аритмии _____

- Тромбоэмболия, тромбозы _____

- Протезирование сердечных клапанов, АКШ, установка кава-фильтров _____

2.) Дыхательная система:

- ХОБЛ. Хронический бронхит стадия _____

- Бронхиальная астма _____

- Профессиональные заболевания органов
дыхания _____

- Туберкулез _____

3.) Заболевания печени и почек:

- Хронический гепатит _____ стадия _____

- ЖКБ, холестаз, ДДЖВП _____ креатинин _____ мкмоль/л

Билирубин (общий) _____ нмоль/л, прямой _____ нмоль/л,
непрямой _____ нмоль/л

- Жировой гепатоз _____

- Хронические заболевания почек (гломерулонефрит,
пиелонефрит) _____ ХПН _____ степень

4.) Острые инфекционные заболевания (вирусные,
бактериальные) _____

5.) Грыжи: диафрагмальная, пупочная, вентральная послеоперационная,
спигелевой линии _____

6.) Эндокринные заболевания:

-Сахарный диабет ___ тип _____ стадия _____ метод медикаментозной
корректировки уровня глюкозы _____

- Заболевания щитовидной железы _____ стадия _____ состояние
гормонального фона а-ТТГ _____, Т3 _____, Т4 _____

9. Диагноз: _____ клиническая стадия Т _____ N _____ M _____

Локализация поражения кости _____

10. ИГХ опухоли по данным трепан-биопсии:

ЭР – ПР - HER2neu – Ki67 -

11. Операция (дата): « _____ » _____ » _____ »

1) Длительность операции _____ /мин

2) Объем кровопотери _____ /мл

3) Оборудование:

- МКС -другое

4) Обезболивание:

-наркоз -местная анестезия

5) Навигация:

-КТ -УЗИ

6) Размер опухоли по длине:

-до 1 см -от 1,0 до 1,5см -от 1,5 до 2,0 см -от 2,0 до 2,5 см -от 2,5 до 3,0 см. -более 3,0 см

7) Размер опухоли по ширине:

-до 1 см -от 1,0 до 1,5см -от 1,5 до 2,0 см -от 2,0 до 2,5 см -от 2,5 до 3,0 см. -более 3,0 см

8) Трепан-биопсия:

- до операции -во время операции

9) Число кризондов 1,5 x 15,0 x 150,0 мм:

- 1 -2 -3

10) Число кризондов 3,0 x 30,0 x 200,0 мм:

- 1 -2 -3

11) Температура минимальная:

-180 -190 -196

12) Экспозиция:

-5 мин -более 5 мин

13) Оттаивание:

-активное -пассивное

14) Число циклов:

- 2 -3

15) Иммобилизация конечности

- выполнена - нет

16) Особенности случая:

12. Гистологическое исследование

(№ _____): _____ / _____ / _____

Особенности гистологического заключения: _____

13. Послеоперационный период:

А) без осложнений _____

Б) с осложнениями: _____

1) Гематомы _____

2) Некроз кожи _____

3) Отек: - молочной железы - верхней конечности

4) Аллергические реакции

5) Интенсивность болевого синдрома через сутки в баллах

- 6) Тромбоэмболические осложнения _____
- 7) Изменение биохимических показателей (общий белок, альбумин, мочеви́на, билирубин, креатинин, Аст, Алт) _____
- 8) Изменение показателей коагулограммы (ПВ, МНО, протромбин по Квику, АПТВ – тест, фибриноген, Д-димер) _____
- 9) Патологический перелом конечности _____
- 10) Поражение прилежащих сосудов, нервных сплетений и стволов _____

14.Срок лечения в дневном стационаре:

1)- _____ суток,

Иммобилизация конечности гипсовыми лонгетами; (Да, Нет)

Оценка уровня боли по опроснику ВАШ в баллах _____

Оценка качества жизни пациентов опросник EORTC QRQ-C30 на 7 сут _____

15. Динамическое наблюдение:

контроль 6 мес.,

- 1)- КТ зоны поражения кости с контрастом.
- 2)-МРТ при сопутствующем поражении прилежащих мягких тканей.
- 3)-Контрольная трепан-биопсия

контроль 12 мес,

- 1)- КТ зоны поражения кости с контрастом.
- 2)-МРТ при сопутствующем поражении прилежащих мягких тканей.
- 3)-Контрольная трепан-биопсия

16. Оценка качества жизни опросник EORTC QRQ-C30

- 1) после лечения 6 мес
- 2) после лечения 12 мес

Особые замечания: