

**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	Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
3.	Контактные телефоны и адреса организации	8 499 193 96 45 8 495 942 52 00 info@med-rf.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Флуоресцентная ангиография в профилактике несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 52 чел., в т.ч.: 2019 г. - 5 чел.; 2020 г. - 24 чел.; 2021 г. - 23 чел.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Руководитель организации:

**Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор**

И.Г. Никитин

2019 г.



Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Я, Никитин Игорь Геннадиевич, директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Флуоресцентная ангиография в профилактике несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный
центр» Минздрава России
д.м.н., профессор

«28» февраль 2019 года.




И.Г.Никитин

Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № 2019-41-3

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Флуоресцентная ангиография в профилактике несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее — протокол клинической апробации):

Федеральное государственное автономное учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

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

Директор Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, д.м.н., Никитин Игорь Геннадиевич.

Заведующий отделением онкологии хирургического профиля № 2 Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., Ананьев Дмитрий Павлович.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Хирургический метод лечения рака пищевода (C15) является традиционным и преобладающим, однако, для местнораспространенных стадий заболевания доказана эффективность и безопасность применения предоперационной химиолучевой терапии, которая позволяет значительно улучшить результаты лечения без влияния на количество послеоперационных осложнений [P. van Hagen 2012]. J. Террег с соавторами показывают увеличение общей (39% против 16%) и безрецидивной выживаемости (28% против 15%) в группе пациентов с предоперационной химио-лучевой терапией в сравнении с группой только хирургического лечения [Террег 2008]. Помимо этого химио-лучевая терапия позволяет увеличить долю пациентов с негативным хирургическим краем (R0-резекция) [P. van Hagen 2012]. Изолированная предоперационная химиотерапия у пациентов с местнораспространенным аденогенным раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода так же улучшает общую (5-летняя общая выживаемость 35% против 24%) и безрецидивную выживаемость (5-летняя безрецидивная выживаемость 34% против 19%) [Ychou 2011].

Хирургическое лечение рака пищевода сопряжено с высоким риском периоперационных осложнений, который может достигать 40-60% [Viklund P 2006; Michelet P 2005; Andreou A 2016; Edmund S 2013]. Среди наиболее частых осложнений несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза, госпитальные пневмонии и кардиоваскулярные осложнения. Наиболее грозным осложнением, сопряженным с высоким риском летального исхода является несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза. Частота данного осложнения в среднем колеблется от 8 до 20% [Viklund P 2006; Michelet P 2005; Andreou A 2016; Edmund S 2013]. Основной причиной несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза является ишемия желудочного кондуита в следствии слабой перфузии крови [Viklund P 2006; Michelet P 2005]. Ожирение, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, периферический атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность и табакокурение коррелируют со статистически значимым повышением риска несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза [Edmund S 2013].

Наиболее частым пластическим материалом используемым после резекции пищевода является желудок в виде широкого или узкого стебля. Основным источником кровоснабжения желудочного трансплантата являются правые желудочно-сальниковые сосуды [Dorothea 1992]. Авторы после изучения 30 коррозионных препаратов выявили отсутствие видимой значимости в обеспечении

кровотока правой желудочной артерии. Обеспечение крови проксимальных 20% желудочного трансплантата осуществляется за счет микрососудистой сети.

Таким образом, основным фактором профилактики несостоятельности желудочно-пищеводного анастомоза при раке пищевода является оценка адекватности кровотока в желудочном трансплантате.

В настоящем Протоколе клинической апробации планируется оценить эффективность и безопасность применения методики: интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым для оценки жизнеспособности желудочного трансплантата по сравнению с традиционной резекцией пищевода по Льюису и др. В исследование включена контрольная группа из числа пациентов, пролеченных традиционными методиками, применяемых при раке пищевода, из других источников финансирования, в том числе архивная выборка.

Этот метод позволяет достоверно оценить кровоснабжение трансплантата является инфракрасная ангиография (ИФКА) с применением индоцианина зеленого (ИЦЗ). Методика позволяет оперативно и в режиме реального времени определить качество перфузии тканей [Benson 1978; Jarmo 2012]. Данный краситель используется в медицинской практике с 1957 года. В настоящее время ИЦЗ нашел широкое применение в офтальмологической ангиографии, оценке функционального состояния печени, пластической хирургии. Благодаря короткому периоду полувыведения данный препарат можно использовать несколько раз в процессе операции. ИЦЗ используется для маркировки сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы [Grischke 2015].

Индоцианин зеленый хорошо переносимый препарат, который не рекомендован к использованию только у пациентов и непереносимостью йода. Период полувыведения ИЦЗ после введения в периферический кровоток при первой фазе составляет 3-4 минуты, при второй 60-80 минут. Выводится клетками паренхимы печени со скоростью около 0,1 мг/мин/кг с желчью в неметаболизированном, несвязанном виде.

Принцип флуоресцентной ангиографии с использованием ИЦЗ достаточно прост: изучаемые ткани освещаются световым потоком с длинной волны более 760 нм, в то время как, ИЦЗ флуоресцирует при в световом диапазоне примерно 820 нм. Прием излучаемого тканями светового потока происходит на волнах более 800 нм. Для данного устройства необходимо лишь несколько светофильтров и камера. Даже если флуоресценция составляет лишь малую долю интенсивности возбуждения, достигается удивительно хорошее соотношение сигнал/шум: ярко флуоресцирующий объект, в основном кровеносные сосуды, содержащие ICG, можно четко видеть на почти черном фоне.

В настоящем Протоколе клинической апробации планируется оценить эффективность и безопасность применения методики: применение флуоресцентной

ангиографии в профилактике несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза.

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

Рак пищевода является одной из самых агрессивных форм злокачественных опухолей и занимает 8-е место в структуре смертности в мире. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) на 2008 г., заболеваемость составила 49,2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность — 34,3 [Ferlay J 2008]. В Российской Федерации заболеваемость раком пищевода в 2016 году среди мужчин и женщин составила 6,39 и 1,02 случая на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель) [Каприн 2016]. Высокий показатель смертности на первом году жизни после установления диагноза 57,8% [Каприн 2018 Состояние] свидетельствует о частой запущенности заболевания на момент диагностики.

Среди интраоперационных факторов, которые тесно коррелируют с высоким риском несостоятельности анастомоза это опыт хирурга (выполнение менее 5 подобных операции в год), формирование пищеводно-желудочного анастомоза на шее и объем интраоперационной кровопотери [Viklund P 2006; Michelet P 2005]. В свою очередь авторы не выявили связи между несостоятельностью анастомоза, возрастом пациента и проводимой в предоперационной периоде химио-лучевой терапии.

Применение интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым для оценки жизнеспособности желудочного трансплантата позволяет существенным образом снизить частоту несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза, как одного из наиболее грозных осложнений в хирургии рака пищевода. Данная методика легко выполнима и безопасна для пациента.

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

Рутинно большинством хирургов используются такие методы, как визуальная оценка пульсации ветвей желудочно-сальниковых сосудов, цвет трансплантата, состояние серозного покрова. Однако, данные методы носят субъективный характер и не могут отразить достоверным образом объем и достаточность перфузии крови в желудочной стенке трансплантата.

Флуоресцентная ангиография с использованием ИЦЗ в хирургии рака пищевода нашла применение для определения жизнеспособности трансплантата, путем оценки адекватности его кровотока. Классические методы оценки кровоснабжения трансплантата, такие как, цвет, визуальная оценка пульсации притоков правой желудочно-сальниковой артерии не всегда позволяют дать достоверную оценку.

Рядом авторов [Campbell 2015, Schlottmann 2017, Ishiguro 2012, Degett 2016] сообщается о кардинальном снижении уровня несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза после внедрения флуоресцентной ангиографии с ИЦЗ с

20% до 0%. В исследованиях отмечено влияние несостоятельности анастомоза не только на непосредственные результаты, а также, на снижение отдаленной выживаемости. Авторы отмечают низкую значимость визуальной оценки хирургом кровоснабжения трансплантата.

Другие методы профилактики несостоятельности, такие как, ишемическое прекондиционирование, путем предоперационного лигирования левой желудочной артерии и коротких артерий желудка, не повлияли на частоту несостоятельств анастомоза [Bludau 2010, Nguyen 2012].

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

Campbell et al [Campbell 2015] ретроспективно сравнили 90 пациентов, которые были разбиты на две группы. Первым 60 пациентам оценка кровотока проводилась классическими методами. Далее у последующих 30 был внедрен метод интраоперационной ФА с использованием ИЦЗ. В первой группе отмечено 20% несостоятельств пищеводно-желудочного анастомоза, во второй 0%. Референтной точкой при оценке кровотока после введения ИЦЗ выбрана середина между большой и малой кривизной в 10 см проксимальнее пилоруса, уровень кровоснабжения в данном месте оценен как 100%. Во всех случаях анастомоз был сформирован дистальнее точки с 75% кровоснабжением в сравнении с референтной.

Ряд авторов в своих работах по интраоперационной флуоресцентной ангиографии разделили желудочный трансплантат на три части, согласно его сосудистой анатомии [Kumagai 2014; Koynagi 2016]. Первая зона, где доминирует правая желудочно-сальниковая артерия, которая наполняется в физиологическом направлении и наблюдается быстрая перфузия стенки желудка. Вторая зона, где доминирует левая желудочно-сальниковая артерия, во всех наблюдениях питающая артерия наполнялась в противоположном физиологическому направлению потоку крови. И третья зона перфузии короткими сосудами желудка, кровоток в стенке желудка обусловлен только за счет микрососудистых анастомозов в стенке желудка. В своих наблюдениях Kumagai et al., отметили большое количество несостоятельств пищеводно-желудочного анастомоза у пациентов, у которых в зоне анастомоза не отмечено появление контраста через 90 секунд от его внутривенного введения.

Kitagawa с соавторами в 2017 году опубликовали опыт 72 последовательных операций по поводу рака пищевода с пластикой желудочным стеблем, в процессе операции всем пациентам применялась флуоресцентная ангиография [Kitagawa 2015; Kitagawa 2017]. Было предложено выполнять ICG исследование желудка до формирования желудочной трубки и после пересечения левых желудочных и левых желудочно-сальниковых сосудов (для избежания повреждения внутрижелудочной артериальной сети). После ICG-ангиографии маркировалась граница хорошего

внутриорганного кровотока, по которой производилось выкраивание желудочной трубки. Второе ICG исследование выполнялось после размещения трансплантата для выбора точки анастомоза.

Было отмечено снижение несостоятельности анастомоза при ICG оценке до формирования кондуита с 17,9% до 4,4%. По мнению авторов около 30% процентов пациентов имеют плохой анастомоз между левой и правой желудочно-сальниковыми артериями, для этих пациентов очень важна оценка внутриорганной артериальной сети до формирования кондуита.

Shimuda с соавторами в 2011 году опубликовали собственный опыт [Shimada 2011] 40 пациентов, которым в процессе хирургического лечения применена флуоресцентная ангиография. Суть авторской методики заключалась в выполнении ICG-ангиографии до и после вытягивания трансплантата в проксимальном направлении. По их мнению ICG-ангиография может быть полезной для оценки кровоснабжения трансплантата и для подбора пациентов, которые не нуждаются в формировании дополнительных сосудистых анастомозов. В исследовании не показано уменьшения количества несостоятельности пищеводно-желудочных анастомозов. Вероятно, по заключению авторов, визуализируемой по средством ICG микроциркуляции не достаточно для соответствующего обеспечения кровью жизнеспособного анастомоза. В последующем ретроспективном повторном анализе авторы не выявили случаев несостоятельности у пациентов с наблюдаемыми мелкими сосудами в стенке культы кондуита.

Основные риски, связанные с апробируемым методом лечения: индоцианин зеленый - хорошо переносимый препарат, который не рекомендован к использованию только у пациентов с непереносимостью йода.

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):

- Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. // Int. J. Cancer. — Vol.127-2010 — p.2893–2917.
- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
- P. van Hagen, M.C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastro- esophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
- Viklund P, Lindblad M, Lu M, et al. Risk Factors for Complications After Esophageal Cancer Resection. A Prospective Population-Based Study in Sweden. *Ann Surg.* 2006 Feb; 243(2): 204–211.
- Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al. Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3461-6.
- Andreou A, Biebl M, Dadras M, et al. Anastomotic leak predicts diminished long-term survival after resection for gastric and esophageal cancer. *Surgery.* 2016 Jul;160(1):191-203.
- Edmund S. Kassis, Andrzej S. Kosinski, Patrick Ross, et al. Predictors of Anastomotic Leak After Esophagectomy: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1919–26
- Dorothea M. I. Liebermann-Meffert, Renate Meier, J. Riidiger Siewert. Vascular Anatomy of the Gastric Tube Used for Esophageal Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1110-5
- Benson R.C., Kues H.A. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol* 1978;23(1):159–63.
- Jarmo T., Ilkka K., Aki L., et al. A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012; 2012: 940585.
- Grischke E.M., Rohm C., Hahn M. et al. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):935–40.
- Gossedge G., Vallance A., Jayne D. Diverse applications for near infra-red intraoperative imaging. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):7–11.
- Nowak K., Sandra-Petrescu F., Post S., Horisberger K. Ischemic and injured bowel evaluation by fluorescence imaging. *Colorectal Dis* 2015;17(Suppl 3):12–5.

- Campbell C, Reames MK, Robinson M, Symanowski J, Salo JC. Conduit vascular evaluation is associated with reduction in anastomotic leak after esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2015;19:806–812.
- Schlottmann F, Patti M. Evaluation of Gastric Conduit Perfusion During Esophagectomy with Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *J Laparoendosc Adv S Volume 00, Number 00, 2017*
- Bludau M, Holscher AH, Vallbohmer D, Gutschow C, Schroder W. Ischemic conditioning of the gastric conduit prior to esophagectomy improves mucosal oxygen saturation. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4): 1121–1126.
- Nguyen NT, Nguyen XM, Reavis KM, Elliott C, Masoomi H, Stamos MJ. Minimally invasive esophagectomy with and without gastric ischemic conditioning. *Surg Endosc.* 2012;26(6):1637–1641.
- Kumagai Y., Ishiguro T., Haga N. et al. Hemodynamics of the Reconstructed Gastric Tube During Esophagectomy: Assessment of Outcomes with Indocyanine Green Fluorescence. *World J Surg* (2014) 38: 138.
- Koyanagi K, Ozawa S, Oguma J, et al. Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: New predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(30).
- Rino Y., Yukawa N., Sato T. et al. Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyanine green fluorescence imaging during esophagectomy. *BMC Med Imaging.* 2014 May 22;14:18.
- Kitagawa H, Namikawa T, Munekage M, Akimori T, Kobayashi M, Hanazaki K (2015) Visualization of the stomach's arterial networks during esophageal surgery using the HyperEye Medical System. *Anticancer Res* 35:6201–6205
- Kitagawa H, Namikawa T, Iwabu J et al. Assessment of the blood supply using the indocyanine green fluorescence method and postoperative endoscopic evaluation of anastomosis of the gastric tube during esophagectomy *Surg Endosc.* 2018 Apr;32(4):1749-1754.
- Shimada Y, Okumura T, Nagata T et al. Usefulness of blood supply visualization by indocyanine green fluorescence for reconstruction during esophagectomy. *Esophagus.* 2011 Dec; 8(4): 259–266.
- Ohi M, Toiyama Y, Mohri Y et al. Prevalence of anastomotic leak and the impact of indocyanine green fluorescein imaging for evaluating blood flow in the gastric conduit following esophageal cancer surgery. *Esophagus.* 2017;14(4):351-359.
- Ishiguro T, Kumagai Y, Ono T et al. Usefulness of Indocyanine Green Angiography for Evaluation of Blood Supply in a Reconstructed Gastric Tube During Esophagectomy. *Int Surg.* 2012 Oct-Dec; 97(4): 340–344.

- Degett TH, Andersen HS, Go'genur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastro-intestinal anastomotic perfusion: A systematic review of clinical trials. Langenbecks Arch Surg 2016;401:767–775.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: оценить снижение частоты несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза у пациентов, как основное осложнение хирургического лечения рака пищевода, при применении интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым для оценки жизнеспособности желудочного трансплантата.

Задачи:

1. Определить эффективность применение флуоресцентной ангиографии для оценки жизнеспособности желудочного трансплантата при хирургическом лечении рака пищевода по сравнению с контрольной группой при использовании стандартизированной традиционной резекции пищевода.
2. Оценить число осложнений (несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза) при применении флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым при хирургии пищевода в сравнении со стандартизированными хирургическими методиками пищевода.
3. Оценить экономическую целесообразность апробируемого метода.

Критерии безопасности:

Комбинированная первичная конечная точка: возникновение любых периоперационных или отсроченных осложнений или смерти, напрямую связанных с применением средств флуоресцентной ангиографии.

Критерии эффективности:

Снижение количества случаев несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза после субтотальной резекции пищевода.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Ряд авторов в своих работах по интраоперационной флуоресцентной ангиографии разделили желудочный трансплантат на три части, согласно его сосудистой анатомии [Kumagai 2014; Kouyanagi 2016]. Первая зона, где доминирует

правая желудочно-сальниковая артерия, которая наполняется в физиологическом направлении и наблюдается быстрая перфузия стенки желудка. Вторая зона, где доминирует левая желудочно-сальниковая артерия, во всех наблюдениях питающая артерия наполнялась в противоположном физиологическому направлению потоку крови. И третья зона перфузии короткими сосудами желудка, кровоток в стенке желудка обусловлен только за счет микрососудистых анастомозов в стенке желудка. В своих наблюдениях Kumagai et al., отметили большое количество несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза у пациентов, у которых в зоне анастомоза не отмечено появление контраста через 90 секунд от его внутривенного введения.

Koyanagi et al. [Koyanagi 2016] изучил в своем исследовании скорость появления контраста в разных частях желудочного стебля. Выбрано 4 точки оценки кровотока:

- а - пилорус
- b - терминальная точка определяемой пульсации желудочно-сальниковой артерии
- с - терминальный конец определяемой ICG-флуоресценции в стенке кондуита
- d - терминальный конец определяемой ICG-флуоресценции в сосудах большой кривизны.

Дистанция между точками а и с/d зависела от соединения между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями. Пациентов поделили на две группы в зависимости от скорости появления контраста к точке с и d. Первая группа - синхронное контрастирование; вторая группа - замедленное контрастирование в стенке кондуита по сравнению с сосудах большой кривизны. Ни артериальное давление, ни количество вводимого ICG-контраста не влияло на скорость потока в кондуите. Все случаи несостоятельности были в группе задержки контраста (delayed group). Только значение скорости потока в кондуите от точки а до точки с, определяемое посредством ICG, коррелировало с несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза. Пороговое значение скорости потока в кондуите определено, как 1,76 см/с.

Rino et al. в своей работе [Rino 2014] выделил три типа анастомозов между левой и правой желудочно-сальниковыми артериями:

- внутрстеночный анастомоз,
- анастомоз вдоль большой кривизны желудка,
- анастомоз в воротах селезенки.

Сосудистый анастомоз в воротах селезенки встретился у 66,7% и был сформирован или крупным сосудом или сетью мелких. 36,4% пациентов имели два варианта сосудистых анастомозов. Большинство несостоятельств анастомозов было у пациентов имевших сосудистую коллатераль в воротах селезенки.

По мнению авторов сохранение сосудистой коллатерали в воротах селезенки может сохранить поток крови в верхушке реконструируемого желудка. Однако, сохранение данной коллатерали не обеспечивает защиту от возможной несостоятельности анастомоза.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Основные исследуемые параметры: оценить эффективность апробируемого метода лечения, определяемый непосредственным положительным результатом хирургического лечения и число осложнений в раннем послеоперационном периоде, связанные с применением апробируемой методики.

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

Отбор пациентов для клинической апробации ведется из общего числа пациентов с установленным диагнозом рака пищевода. Пациенты будут включены в исследование после подписания информированного согласия. Исследование включает в себя амбулаторный и стационарный этап (предоперационный и ранний послеоперационный периоды). Наблюдение за пациентами продолжается в течении 2 недель, после этапа хирургического лечения в соответствии с общим алгоритмом наблюдения:

Предоперационное обследование включает: клиническое объективное обследование, стандартный лабораторный мониторинг, инструментальные исследования (КТ грудной клетки и брюшной полости, ЭКГ, ЭХО-КГ, дуплексное сканирование вен нижних конечностей), консультации смежных специалистов (по показаниям), стратификацию периоперационных хирургических и анестезиологических рисков с использованием шкал ECOG и ASA, уровня коморбидности с учетом индекса коморбидности Charlson, оценку нутритивной недостаточности по шкале NRS-2002 (Nutritional Risk Score).

Стационарный этап – выполнение резекции пищевода с применением флюорисцентной ангиографии.

Наблюдение в раннем послеоперационном периоде с контрольным рентгеноскопическим или КТ-графическим исследованием эзофаго-гастроанастомоза с контрольным ICG-тестом на 5 сутки.

Наблюдение за пациентами продолжается 14 дней после этапа хирургического лечения в соответствии с общим алгоритмом наблюдения.

Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней), сбор данных, анализ и сопоставление

с исследуемой группой не включаются в финансовые расходы и вынесены за рамки данного протокола клинической апробации.

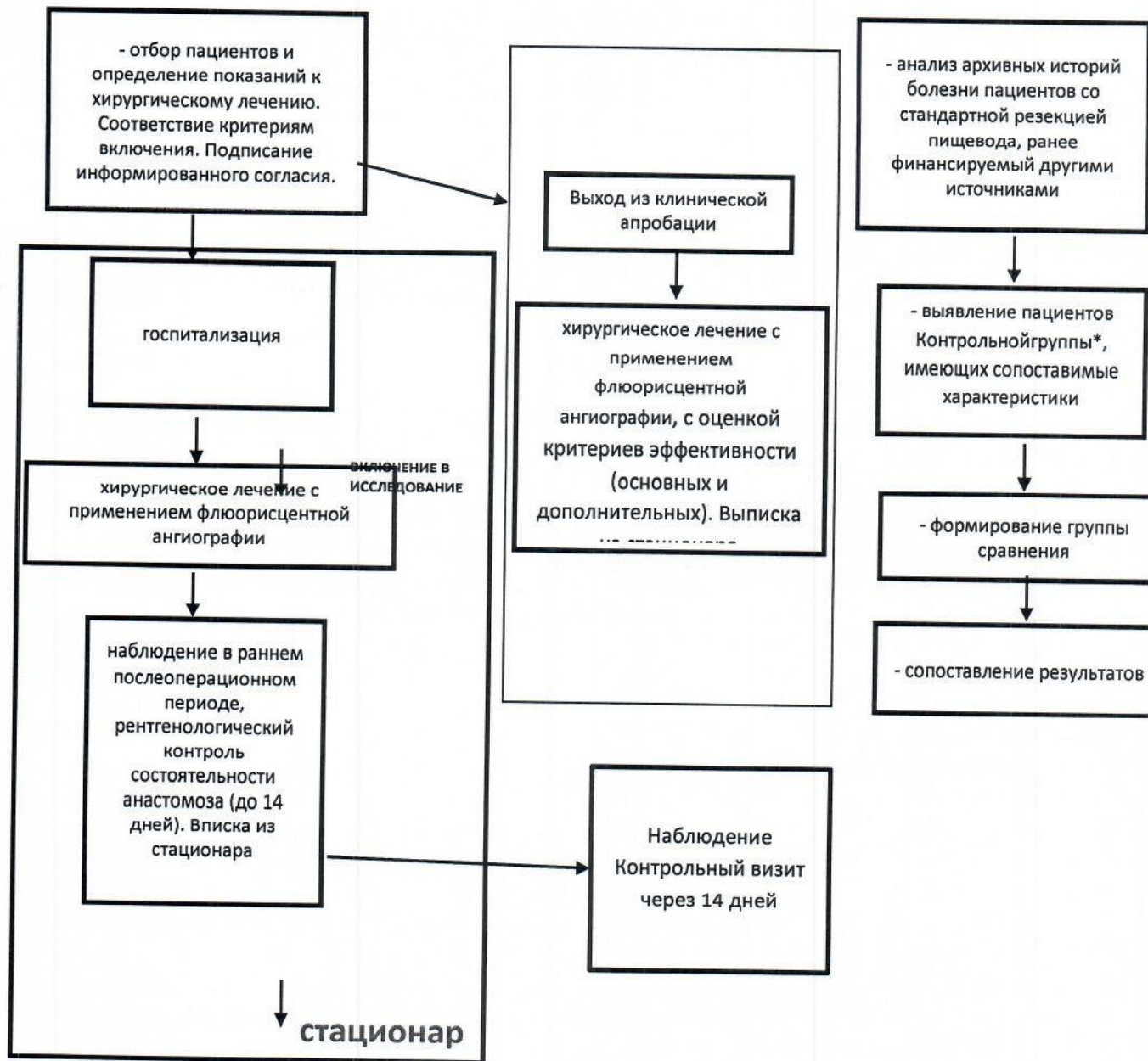


Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования.

***Контрольная группа** вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследования контрольной группы проводится за счет существующих каналов финансирования, группы сравнения будут набраны за пределами программы клинической апробации на основании анализа имеющихся проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезни).

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента

Обследования*	Скрининг (дооперационный)	Резекция пищевода с флюорисцентной ангиографией 0 день	1-3 день	5-7 сутки	4 недели
Визит в ЛПУ	X	госпитализация			X
Информированное согласие		X			
КТ с в/в усилением ОГК, ОБП, малый таз	X				X
ЭГДС	X				
ЭКГ	X				
Общий анализ крови	X		X	X	X
Развернутый биохимический анализ крови	X		X	X	X
Коагулограмма	X		X	X	X
Общий анализ мочи	X			X	
Рентгенография пищеводно-желудочного анастомоза	X			X	X
Контрольное КТ ОБП или лабораторные анализы		на любом этапе исследования при наличии показаний			

*

ПРИМЕЧАНИЯ:

1. Объем и кратность обследования могут быть изменены и дополнены в соответствии с клиническими показаниями
2. Контрольные анализы крови и внеплановое КТ исследование органов брюшной полости может быть выполнено вне плана по показаниям и в соответствии с клиническим статусом пациента.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Процедуру выполняют в условиях операционной. Решение о типе общего обезболивания (при необходимости) принимает анестезиолог-реаниматолог совместно с оперирующим хирургом.

Визуализацию осуществляют в процессе операции перед формированием пищеводно-желудочного анастомоза с помощью системы флуоресцентной

ангиографии, которая обеспечивает формирование и анализ изображений. Система включает передвижную стойку с блоком камеры и лазером на шарнирном держателе, компьютерным монитором, системным блоком и клавиатурой. Блок камеры и шарнирный держатель на время операции помещали в стерильный чехол и располагали над операционным полем. Фокусное расстояние 30 см определяли по индикатору высоты на экране. Изображения получали через 15 с после инъекции и просматривали в реальном времени в течение 34 с. Продолжительность исследования определяли аппаратными ограничениями. Данные сохраняли на жестком диске в форматах DICOM и MPEG.

В случае признания жизнеспособным желудочного трансплантата формируется пищеводно-желудочный анастомоз.

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

Период проведения клинической апробации рассчитан на 28 месяцев. Начало клинической апробации – сентябрь 2019 года. Окончание – декабрь 2021 года.

Наблюдение за пациентами продолжается в течении 14 дней, после проведения хирургического лечения.

Определение показаний к МСКТ проводят на этапе амбулаторного скрининга, включающего ряд диагностических исследований (см. таблицу 1), а также выявление основных факторов риска.

Критерий включения в исследование – наличие показаний к хирургическому лечению рака пищевода.

Пациентов госпитализируют за 1-2 дня до предполагаемой даты вмешательства. При плановом течении послеоперационного периода пациентов выписывают из стационара на 10-е сутки, если не требуется иное.

После выписки пациентов обследуют и наблюдают амбулаторно, если их состояние не требует стационарного лечения.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

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 п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках
клинической апробации метода**

A	Информация о пациенте	
1	Номер истории болезни	
2	Возраст	Лет
3	Пол	<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж
4	Инфаркт миокарда или ОНМК в анамнезе	
5	Сахарный диабет	
6	Индекс массы тела	
8	Степень операционно-анестезиологического риска по ASA	
9	Расстояние опухоли от резцов	см
10	Проведение неоадьювантной химиолучевой/лучевой терапии?	
11	Дата операции	
12	Длительность операции	минут
13	Уровень гемоглобина до операции	г/дл
14	Кровопотеря	мл
15	Интраоперационные осложнения и их описание	
16	Тип швов	<input type="checkbox"/> Ручной <input type="checkbox"/> Аппаратный
17	Локализация анастомоза	<input type="checkbox"/> Внутривисцеральный <input type="checkbox"/> На шее
Б	Прослеженность	
1	Нахождение пациента в палате реанимации?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
2	Послеоперационный койко-день	дни
3	Клиническая несостоятельность анастомоза?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
4	Послеоперационная рентгенография	<input type="checkbox"/> Без затеков контраста <input type="checkbox"/> Наличие признаков несостоятельности
5	Тяжесть послеоперационных осложнений (по ClavienDindo)	<input type="checkbox"/>
6	Описание осложнений	
7	Необходимость в повторном оперативном вмешательстве в течение 30 дней	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
8	Необходимость в повторной госпитализации в течение 30 дней	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
9	pTMM стадия	

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

13. Критерии включения пациентов

Критерии включения пациентов в исследование соответствуют показаниям к хирургическому лечению рака пищевода. Показания определяются хирургом-онкологом:

- наличие информированного согласия пациента на лечение в рамках протокола клинической апробации;
- возраст от 18 и более;
- наличие верифицированного диагноза (C15);
- локализация опухоли в средне- или ниже-грудном отделах пищевода протяженностью не более 10 см;
- отсутствие инвазии первичной опухоли в соседние органы;
- отсутствие отдаленных метастазов.

14. Критерии невключения пациентов:

- отказ пациента от подписания информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации;
- пациенты моложе 18 лет, беременные или кормящие женщины, военнослужащие, лица, страдающие психическими расстройствами;
- местнораспространенные опухоли в средне- или ниже-грудном отделах пищевода (T4);
- физический статус пациентов по шкале ECOG более 2-х баллов или степень операционно-анестезиологического риска по ASA более 3;
- объем оперативного вмешательства, превышающий стандартную резекцию пищевода;
- противопоказания к применению индоцианина зеленого у пациентов с непереносимостью йода.

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

Исследователь может вывести пациента из исследования по любой из следующих причин:

- в ситуации, когда риск хирургического лечения, рассматриваемого в протоколе, превышает ожидаемую пользу от процедуры при оценке с позиций индивидуальных факторов риска, опыта и результатов выполняющего процедуру врача
- пациент больше не соответствует критериям включения;
- в интересах пациента выйти из исследования;
- пациент хочет выйти из исследования;
- у пациента обнаружено сопутствующее заболевание;

- пациент не следует указаниям исследователя;
- возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования;
- выявление каких-либо противопоказаний к процедуре на текущих этапах исследования.

Перед включением в исследование пациенту (или законным представителям) будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине, и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента, будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации;
Условия – стационарно и амбулаторно, форма — плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Койко-дни: до 14. Нахождение в отделении реанимации: при наличии показаний. Период амбулаторного наблюдения. Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента		
Код	Наименование медицинской услуги	Количество
Лабораторные методы исследования		
V03.016.002	Общий анализ крови	8
V03.016.006	Общий анализ мочи	2
V03.005.006	Коагулограмма	4
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	8

A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
Инструментальные методы исследования		
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	1
A06.09.005.002	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	1
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	1
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения		
A16.16.026	Пластика пищевода	1
A16.16.026.001	Пластика пищевода желудком	1
A16.16.028	Резекция пищевода	1
A16.16.040	Резекция пищевода с одномоментной пластикой	1
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
B01.003.003	Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	2
B01.027.003	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	10-14

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

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Дозировка	Частота приема	Способ введения	Продолжительность приема
Индоцианин зеленый	3-5 мг/кг;	1	в/в	однократно

Допускается использование других необходимых пациенту препаратов, в том числе для лечения сопутствующей патологии в соответствии с общепринятыми дозировками и схемами приема.

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

Наименование вида лечебного питания	Частота приема
Основной вариант стандартной диеты	10

перечень используемых биологических материалов;

Настоящий Протокол не подразумевает применение каких-либо биологических материалов, их производных или компонентов.

наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Код	Наименование вида медицинского изделия	Количество
	Ножницы ультразвуковые для лапароскопических операций, одноразовые	1
	Ножницы ультразвуковые для открытых операций, одноразовые	1
	Аппарат эндоскопический артикуляционный сшивающе-режущий, одноразовый	1
	Сменные кассеты к аппарату эндоскопическому артикуляционному сшивающе-режущему со скобами из титанового сплава для ткани нормальной толщины	10

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Отсутствие признаков несостоятельности эзофаго-гастроанастомоза на 5-7 сутки после операции при рентгенологическом контроле (рентгеноскопия или КТ-рентгенография).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет.

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

Подлежащие анализу параметры и результаты обследования и лечения каждого пациента планируется вносить в индивидуальную регистрационную карту больного. Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности и безопасности. Анализ эффективности и безопасности будет проводиться интраоперационно, в раннем послеоперационном периоде.

Методы отсроченного наблюдения – плановые амбулаторные визиты, плановые госпитализации по показаниям.

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться через 14 дней после проведенного этапа хирургического лечения.

Регистрация параметров осуществляется в контрольные точки в индивидуальной регистрационной карте пациента.

VIII. Статистика

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

Переменные будут выражаться как среднее \pm стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее $p < 0,05$ будет обозначать

статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95). Анализ будет проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

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.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 71% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По результатам расчета, в каждую группу необходимо включить 22 пациента для выявления запланированного размера эффекта (всего 44 пациентов). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 20% в каждой из групп: 52 пациентов в каждой группе (всего 52 пациентов). При этом контрольная группа будет проанализирована за пределами программы клинической апробации.

Планируется включение 52 пациента. Данная клиническая апробация проводится для оценки эффективности и безопасности применения индоцианина зеленого для профилактики несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2019 году планируется провести исследование у 5 пациентов с оценкой эффективности на госпитальном и амбулаторном этапах, в соответствии с графиком визитов, в 2020 году - 24 пациента, в 2021 году - 23 пациента.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 795,8 тыс. рублей.

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	263,1
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	379,2
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	56,1

4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	97,4
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	54,2
ИТОГО:	795,8

В протокол будет включено 52 пациентов.

Общая стоимость протокола за 2019 -2021 г.г. 41 381,6 тыс. руб.

2019 г. – 5 пациентов, стоимость – 3 979,0 тыс. руб.;

2020 г. – 24 пациентов, стоимость – 19 099,2 тыс. руб.;

2021 г. – 23 пациентов, стоимость – 18 303,4 тыс. руб.

**Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава
России,**

доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Никитин



подпись

« 28 »

февраля

2019 г.

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках
клинической апробации метода**

**Флуоресцентная ангиография в профилактике несостоятельности
пищеводно-желудочного анастомоза**

A	Информация о пациенте	
1	Номер истории болезни	
2	Возраст	Лет
3	Пол	<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж
4	Инфаркт миокарда или ОНМК в анамнезе	
5	Сахарный диабет	
6	Индекс массы тела	
8	Степень операционно-анестезиологического риска по ASA	
9	Расстояние опухоли от резцов	см
10	Проведение неоадьювантной химиолучевой/лучевой терапии?	
11	Дата операции	
12	Длительность операции	минут
13	Уровень гемоглобина до операции	г/дл
14	Кровопотеря	мл
15	Интраоперационные осложнения или сложности и их описание	
16	Тип швов	<input type="checkbox"/> Ручной <input type="checkbox"/> Аппаратный
17	Локализация анастомоза	<input type="checkbox"/> Внутривисцеральный <input type="checkbox"/> На шее
Б	Прослеженность	
1	Нахождение пациента в палате реанимации?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
2	Послеоперационный койко-день	дни
3	Клиническая несостоятельность анастомоза?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
4	Послеоперационная рентгенография	<input type="checkbox"/> Без затеков контраста <input type="checkbox"/> Наличие признаков несостоятельности
5	Тяжесть послеоперационных осложнений (по ClavienDindo)	<input type="checkbox"/>
6	Описание осложнений	
7	Необходимость в повторном оперативном вмешательстве в течение 30 дней	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
8	Необходимость в повторной госпитализации в течение 30 дней	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
9	pTMM стадия	