

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 раком молочной железы стадии T1-2N0M0 с применением пункционной криоабляции и ультразвуковой навигацией при невозможности хирургического вмешательства
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	50 пациентов 2020г. – 10 2021г. – 20 2022г. – 20

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 23 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

«25» февраля 2020 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 раком молочной железы стадии T1-2N0M0 с применением пункционной криоабляции и ультразвуковой навигацией при невозможности хирургического вмешательства» на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в информационно – телекоммуникационной сети «Интернет».

Директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
«25» февраля 2020г



А.М. Беляев

(подпись)

**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 раком молочной железы стадии T1-2 N0M0 с применением пункционной криоабляции и ультразвуковой навигацией при невозможности хирургического вмешательства.

**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.**

Способ комбинированного лечения больных раком молочной железы стадии T1-2N0M0 методом пункционной криоабляции основан на возможности точной установки криозондов по границам опухоли с использованием ультразвуковой навигации инструментов с последующим непрерывным сонографическим и прямым температурным мониторингом.

Способ включает пункционное получение биопсийного материала для патоморфологических и гистохимических исследований. После получения информации о молекулярно-генетической структуре опухоли уточняют необходимость дополнительного специфического лечения.

Девитализированная опухоль в течение двух суток после пункционной криоабляции экспрессирует свои антигенные свойства, затем некротизируется, подвергается аутолизу и через 6 месяцев замещается рыхлой соединительной тканью.

Выполнение криоабляции сохраняет все действующие рекомендации по комплексному лечению больных раком молочной железы и может ограниченно применяться при повышенном риске хирургических операций или при отказе пациента от хирургического лечения.

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

Метод пункционной криоабляции показал свою эффективность для разрушения метастатических очагов и локальных рецидивов рака молочной железы [4]. Позволяет достичь эффективности противоопухолевого лечения, сравнимой с традиционными методами без необходимости выполнения хирургического вмешательства. Минимальная травматичность позволяет рекомендовать его в качестве выбора больным с тяжелой сопутствующей патологией и высоким риском хирургического лечения. Показанием к выполнению процедуры также может служить отказ больных с 1-2 стадиями заболевания от хирургического лечения. Криоабляция успешно выполнялась

больным с аденокарциномой молочной железы. Отдаленные результаты использования малоинвазивных технологий, показали пятилетнюю безрецидивную выживаемость у всех пролеченных пациенток [9,21].

Важно, что информирование женщин, врачей первичного звена о возможности «щадящего» лечения с минимальными косметическими дефектами снижает уровень эмоционального напряжения пациенток, способствует раннему обращению за медицинской помощью.

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

В настоящее время общеприняты стандарты лечения больных раком молочной железы [5]. Криогенное лечение не входит в клинические рекомендации, и традиционно может применяться только в паллиативном лечении [7]. В последние годы опубликованы обнадеживающие результаты использования современных миниинвазивных систем не только при четвертой стадии заболевания [15], но и при начальных стадиях, при местнораспространенной и мультицентрической форме инвазивной аденокарциномы [16].

Для точной установки криозондов на внешних границах опухоли для последующего ее полного охвата ледяным фронтом используют ультразвуковой аппарат экспертного класса [12]. Девитализация опухоли происходит при температуре от минус 40°C до минус 180°C с последующим оттаиванием и двукратным повторением указанных выше циклов. Температурные параметры регистрирует термоконтроллер, процедура выполняется в автоматическом режиме. Оборудование нового поколения, в том числе произведенное в России, превосходит прежние образцы по параметрам мощности, при этом обладает минимальной травматичностью и имеет меньшую стоимость [13,14]. Инструменты многоразового применения в сочетании с использованием общедоступного и дешевого хладагента определяют более низкую себестоимость лечения, по сравнению с традиционными хирургическими методами (радикальная резекция опухоли).

Обращают внимание опубликованные данные о формировании ответной иммунной реакции у пациентов на фоне резорбции опухолевых антигенов после проведения криотерапевтических процедур [17,18,19,20]. Позитивный первичный иммунный ответ на криоабляцию является показанием к проведению адьювантной иммунотерапии

Щадящая органосберегающая тактика и возможность лечения в условиях дневного стационара снижают расходы на лечение и сокращают период временной нетрудоспособности больных.

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

При соблюдении технологии навигации и криоабляции, метод не имеет осложнений, характерных для открытых оперативных вмешательств [5,6, 16].

Потенциальные риски могут быть связаны с образованием гематомы или геморрагической инфильтрации в месте прокола кожи, которые не требуют активного лечения и разрешаются естественным образом.

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

2. Гасанов М.И., Ларин М.П., Прохоров Г.Г. Вакуумный криотермозонд для лечения злокачественных опухолей. Вакуумная техника и технология, 2014, том 23, № 1, С.21-24.

3. Гафтон Г.И., Прохоров Г.Г., Костромина Е.В. Технология пункционной криодеструкции опухолей мягких тканей. // Вопросы онкологии.- 2016.-№1.- С.4-9. Импакт-фактор 0,44

4. Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Основы клинической криомедицины. М-СПб, изд-во «Книга по требованию», 2017.- 608 с.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. (ред). Лечение рака молочной железы. Клинико-биологическое обоснование. Руководство для врачей. М., Специальное издательство медицинских книг., 2017, 268 с.
6. Kiderlen M., Bastiannet E. et al. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 138: 561 – 569. Импакт-фактор 3,88
7. Korpan N. (ed.) *Basics of cryosurgery*. Springer Wien New York, 2001, P.15-24.
8. Korpan N.N., Kecheng Xu., Schwarzingher Ph., Watanabe M., Pivert P.Le. Cryoablation of primary breast cancer assisted with intraoperativeultrasound-guided tracerinjection. Initial clinical study. *Высокотехнологическая медицина*. 2017. Т. 4. № 2. С. 4-14.
9. Littrup PJ, Bassel Jallad, et al. Cryotherapy for Breast Cancer: Feasability Study without Excision. *J Vasc Interv Radiol*. 2009. 20(10). Импакт-фактор 1,93
10. *Modern Cryosurgery for Cancer*. 2012.-World Scientific, 904 p.
11. Niu L., Zhou L., Xu K. Cryosurgery for breast cancer // *Modern cryosurgery for cancer*. – 2012. – P. 495-509.
12. Pfliederer S.O.R., Freesmeyer M.G., Marx Ch., Kuhne-Heid R., Schneider A., Kaiser W.A. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *European Radiology*. 2002. Т. 12. № 12. С. 3009-3014.
13. Prokhorov G.G., Gasanov M.I., Klepikov V.V., Gritsaenko A.E. et al., A minimally invasive cryotherapeutic system. *Biomedical Engineering*, May 2017, Vol. 51, Issue 1, pp. 41-55.
14. Prokhorov G. *Cryosurgery in Russia*// *Modern cryosurgery for cancer*. 2012.-World Scientific, P.55-68.

15. Pusceddu C., Melis L., Ballicu N., et al. Cryoablation of Primary Breast Cancer in Patients with Metastatic Disease: Considerations arising from a Single – Centre Data Analysis. *BioMed Research International*. Vol. 2017, (2017), Article ID 3839012, 8 pages. *Импакт-фактор* 2,476.

16. Rache M. Simmons, Karla V. Ballman, Charles Cox et al. A Phase II Trial Exploring the Success of Cryoablation Therapy in the Treatment of Invasive Breast Carcinoma: Results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol*. 2016. 23(8): 2438 – 2445. *Импакт-фактор* 3,84.

17. Sabel M.S., Kaufman CS, Whitworth P, et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol*. 2004. 11: 542 – 549. *Импакт-фактор* 3,84.

18. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G. et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* – 2005. – Vol. 1 (90). – P. 97–104.

19. Sabel M.S., Arora A., Su G. et al. Adoptive immunotherapy of breast cancer with lymph node cells primed by cryoablation of the primary tumor // *Cryobiology.* – 2006. – Vol. 3 (53). – P. 360–366.

20. Sabel M.S. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses // *Cryobiology.* – 2009. – Vol. 1 (58). – P. 1–11.

21. William J. Gradishar, Benjamin O. Anderson et al. NCCN Guidelines Insights. Breast Cancer, Version 1.2017, Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 214: 433 – 451. *Импакт-фактор* 3,65.

### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Для выполнения процедуры пункционной криоабляции необходимо соблюдение следующих условий.

1. Наличие оборудования с жидким азотом в качестве хладагента, оснащенного криозондами от 1,5 до 3,0 мм, способного непрерывно измерять локальную температуру тканей, автоматически удерживать заданные онкологом параметры охлаждения и аппарат УЗИ экспертного



класса с комплектом линейных и конвексных датчиков. Хладопроизводительная мощность криозондов должна обеспечивать полный охват наружного контура опухоли размером до 3 см изотермой от минус 40° С до минус 180°С.

2. Наличие аппарата ультразвуковой диагностики экспертного класса.
3. Медицинский персонал должен пройти дополнительное обучение по пункционной криоабляции.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

*Цель* – повышение эффективности лечения больных раком молочной железы I-II стадий методом пункционной криоабляции опухоли.

#### ***Основные задачи клинической апробации метода***

1. Уменьшить число послеоперационных осложнений;
2. Применить стационар-замещающую технологию лечения и сократить сроки лечения пациентов;
3. Повысить показатель безрецидивной выживаемости.
4. Применить метод для лечения пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению или отказом от его проведения.

#### ***Дополнительные задачи клинической апробации метода***

1. Оценка качества жизни пациентов до и после лечения (опросник EORTC QRQ-C30).
2. Оценка изменения основных показателей иммунного статуса пациентов после криоабляции (исследование до операции, через 1 и 6 мес).
3. Определение наличия/отсутствия наследственных мутаций при раке молочной железы.

#### **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 накоплен опыт применения нового отечественного малоинвазивного криогенного оборудования при лечении более 400 пациентов с различной онкопатологией, включая опухоли молочной железы. Научный руководитель представляемого направления - член-корреспондент РАН, академик РАЕН В.Ф. Семиглазов. Результаты работы обобщены в монографии [4], восьми научных публикациях, изданы методические рекомендации. Организована работа Международной школы криохирургии с участием зарубежных специалистов и прямыми интернет-трансляциями мастер-классов. Обучение методу проводится во время ежегодных научно-практических конференций, в рамках программы «Криогенные технологии в онкологии» на курсах повышения квалификации врачей-онкологов.

**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. Показатель одногодичной безрецидивной выживаемости.
2. Частота послеоперационных осложнений
3. Продолжительность лечения больных в условиях дневного стационара
4. Динамика регресса опухоли по данным УЗИ или МРТ молочных желез с контрастным усилением через 6 и 12 мес. Трепан биопсия очага криодеструкции через 6 и 12 мес.

*Дополнительными оцениваемыми параметрами будут:*

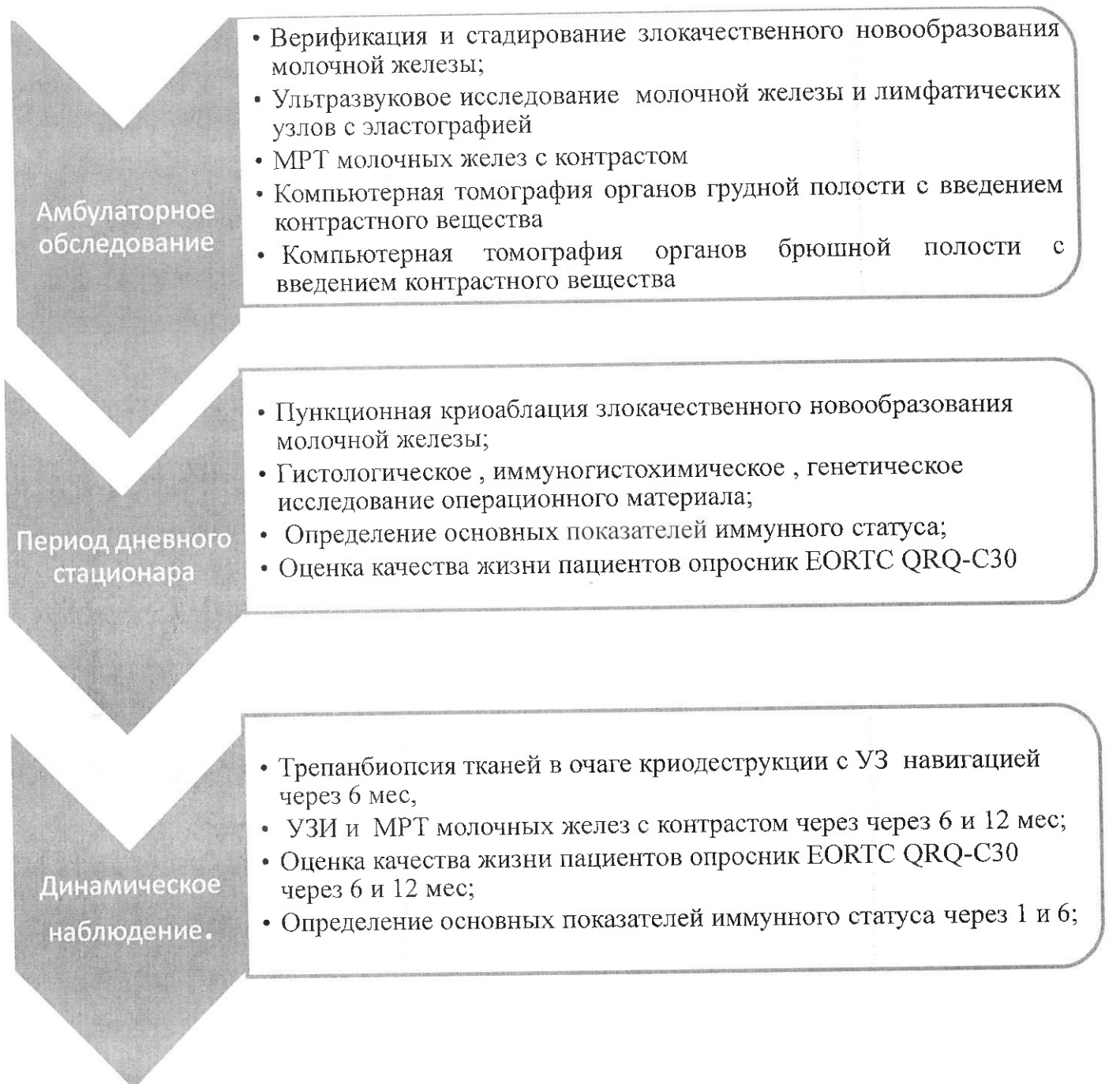
1. Оценка качества жизни пациентов при применении указанного выше метода (опросник EORTC QRQ-C30) до и после лечения.
2. Наличие/отсутствие наследственных генетических мутаций.
3. Изменения основных показателей иммунного статуса пациентов после криоабляции (исследование до операции, через 1 мес, 6 и 12 мес).

**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, стадирование заболевания.
2. Выполнение пункционной криоабляции опухоли в условиях дневного стационара.
3. Динамическое наблюдение в течение 12 месяцев после лечения.

## Графическая схема проведения клинической апробации



### 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

#### **Амбулаторное обследование.**

*Общеклиническое обследование, верификация и стадирование заболевания* производят в соответствии с общепринятыми стандартами при опухолях молочной железы.

Для планирования процедуры пункционной криоабляции необходимы данные клинической топометрии на основе результатов МРТ молочных желез. Первоначально границы опухоли на сканограммах обозначают графически, определяют объем и форму новообразования в трех плоскостях.

#### **Выполнение пункционной криоабляции опухоли в условиях дневного стационара.**

*Планирование процедуры* - в соответствии с 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 с характеристиками хладопроизводительности криозондов по объему возможной криодеструкции, форме формируемого ледяного фронта. На «карту» опухоли накладывают предполагаемую схему формируемых ледяных эллипсов. При этом должна быть учтена необходимость захвата части здоровых тканей вокруг границ опухоли на удалении 1 см, 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 (ретромаммарной) анестезии.

*Навигация инструментов*- технология введения инструментов с непрерывным ультразвуковым контролем включает доступ с использованием стандартного набора специальных принадлежностей: стилета, интродьюсера, иглы для трепан-биопсии.

Определяют точку прокола кожи и вводят в ткань железы пилотный стилет с интродьюсером в секторе директрисы. В условиях непрерывного ультразвукового контроля подводят инструменты к краю опухоли, извлекают пилотный стилет, вводят в интродьюсер 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, иммуногистохимического, генетического исследования.

*Криоабляция* - после завершения трепан биопсии в интродьюсер последовательно вводят криозонды, продвигают их в заранее намеченную позицию, повторно уточняют окончательную локализацию криозондов и включают режим криогенного охлаждения. При этом вокруг опухоли должен сформироваться ледяной фронт, который при распространении от периферии к центру тотально охватывает участок поражения в границах здоровых тканей. После криофиксации криозонда в опухоли вводят инъекционные микротермопары для последующего температурного контроля зоны поражения и в подкожную клетчатку над опухолью. Очередность включения режима охлаждения в каждом отдельном участке опухоли зависит от локализации инструмента: первоначально формируется ледяная сфера в зоне глубоко расположенных криозондов, затем – установленных более поверхностно. Такая последовательность объясняется тем, что ледяной шар непрозрачен для ультразвукового зондирования, и образующаяся тень перекрывает глубже расположенные участки. Процесс формирования

ледяных сфер и полного ледяного фронта непрерывно контролируют ультразвуковым сканированием. На экране аппарата УЗИ хорошо видны контуры ледяного шара. Непрерывно контролируют показания температуры инъекционных термопар и рабочей криокамеры криозонда. Целевая температура охлаждения центра опухоли составляет  $-180^{\circ}\text{C}$ . При необходимости защищают кожу от охлаждения прикладыванием к ее поверхности теплых влажных салфеток. При возможном приближении ледяного шара к поверхности кожи в подкожную клетчатку над криозондами следует заблаговременно ввести около 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 0,5% раствора глюкозы, подогретого до  $40^{\circ}\text{C}$ . После полного охвата опухоли и выходом ледяного фронта за ее границы не менее 1 см обеспечивают экспозицию в течение 5 минут от момента достижения критической температуры ниже минус  $40^{\circ}\text{C}$  на краю опухоли. Затем прекращают подачу хладагента и ожидают полного оттаивания опухоли с достижением температуры зонда  $+5^{\circ}\text{C}$ , после чего повторяют режим охлаждения и оттаивания, криозонды извлекают. К местам проколов кожи прикладывают наклейки, на грудь пациентки надевают компрессионный трикотаж.

*Особенностями послеоперационного периода, начиная с первых суток, проявляется постепенное развитие отека молочной железы, который достигает максимального объема на третьи сутки и разрешается через 1-2 недели. Пациентке рекомендуют компрессионный трикотаж и постоянное ношение лифчика. Назначение анальгетиков решается индивидуально.*

Выполняются гистологическое исследование биоптата, ИГХ исследование для оценки экспрессии эстрогеновых рецепторов в опухоли, экспрессии прогестероновых рецепторов в опухоли, экспрессии HER-2/neu рецепторов в опухоли, расширенный молекулярно-генетический анализ наследственных мутаций

### **Динамическое наблюдение**

Для подтверждения отсутствия рецидива выполняют контрольную трепан-биопсию из области криодеструкции через 6 мес, УЗИ и МРТ исследование молочных желез с контрастным усилением через 6 и 12 мес.

**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 (суток)	Условия оказания медпомощи
1	Амбулаторное обследование и стадирование заболевания	5-7	Амбулаторно
2	Пункционная криоабляция опухоли	2	Дневной стационар
3	Динамическое наблюдение	6, 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, длительность наблюдения.

2) Заключение гистологического исследования биоптата, результат ИГХ исследования: экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухоли, экспрессия прогестероновых рецепторов в опухоли, экспрессия HER-2/neu рецепторов в опухоли. Результаты исследования МРТ и УЗИ молочных желез



перед процедурой и через 6 и 12 мес. после нее: размеры и локализация образования, расстояние от края опухоли до кожи характер накопления контрастного вещества, подтверждающий или исключаящий характер злокачественный характер образования, процент уменьшения опухоли по данным МРТ. Результаты оценки иммунологического статуса.

3) Число применяемых зондов в одной процедуре, наружный диаметр криозондов, число циклов охлаждения, длительность циклов охлаждения, число циклов оттаивания, длительность циклов оттаивания. Достигнутая температура охлаждения в каждом цикле, диаметр ледяного шара по данным УЗИ во время процедуры.

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

5) Характер локального осложнения (при его наличии).

6) Оценка качества жизни по опроснику EORTC.

7) Длительность периода нетрудоспособности.

8) Оценка изменений иммунного статуса.

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

### **13. Критерии включения пациентов:**

1. Гистологически подтвержденный диагноз I-II стадии рака молочной железы без метастазов в аксиллярные лимфатические узлы.

2. Размер опухолевого узла не более 3 см в наибольшем диаметре.

3. Невозможность выполнения оперативного вмешательства из-за тяжелой сопутствующей патологии, отказ пациента от традиционной хирургической операции.

#### **14. Критерии невключения пациентов.**

1. Размер первичного опухолевого очага более 3 см
2. Вовлечение в опухоль кожи.
3. Трудности визуализации границ опухоли при УЗИ.
4. Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах.
5. Недостаточность кровообращения III степени.
6. Дыхательная недостаточность III степени.
7. Клинически значимая патология печени или почек.
8. Острые инфекционные заболевания.
9. Аутоиммунные заболевания в стадии обострения.
10. Коагулопатии

#### **15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации**

1. Развитие заболеваний или состояний, препятствующих участию больного в клинической апробации метода.
2. Отказ больного от участия в клинической апробации.

### **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

#### **16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи**

Оказывается специализированная медицинская помощь по профилю «онкология» амбулаторно и в условиях дневного стационара хирургического отделения

#### **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:**

- криохирургический или криотерапевтический аппарат с криозондами от 1,5 до 3,0 мм, сосуд Дюара, жидкий азот;

- аппарат ультразвуковой диагностики экспертного класса.

**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. Частота послеоперационных осложнений (%).
2. Продолжительность лечения больных в условиях дневного стационара (суток).
3. Степень регресса опухоли по данным МРТ молочных желез с контрастным усилением через 6 и 12 мес (%).
4. Безрецидивная выживаемость (%).

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

1. Сравнение результатов оценки качества жизни пациентов до и после применения указанного выше метода лечения (опросник EORTC QLQ-C30).
2. Изменения основных показателей иммунного статуса.
3. Результат молекулярно-генетического анализа наследственных мутаций.

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

Методами оценки показателей эффективности в данном протоколе является:

- отсутствие рецидива заболевания в течение 1-го года наблюдения;

- отсутствие послеоперационных осложнений;
- полный регресс опухоли – оценка результатов МРТ с контрастным усилением через 6 и 12 мес. после криоабляции опухоли.

Показатели эффективности и дополнительной ценности будут сравниваться с аналогичными показателями у пациентов, получивших хирургическое лечение злокачественных новообразований молочной железы (радикальная резекция).

### **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  $u$ -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 50 пациентов с диагнозом: рак молочной железы T1-2 N0M0, подпадающих под критерии отбора. Объем генеральной совокупности аналогичных пациентов, подпадающих под альтернативный метод хирургического лечения составляет до 20 человек в год (60 на 3 года). Доверительная вероятность 95%, доверительный интервал (погрешность) 5%,

В 2020 году планируется 10 пациентов, 2021 году – 20 пациентов, в 2022 году – 20 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 и закупочных цен аптеки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### 25. Предварительный расчет объема финансовых затрат

Наименование медицинских услуг	Кратность применения
Продолжительность лечения в дневном стационаре хирургического отделения	2
Консультация врача-онколога	3
Консультация врача, кмн	1
Врач-терапевт (стационар)	1
Врач-анестезиолог-реаниматолог (стационар)	1
Операции:	
Пункционная криоабляция опухоли при раке молочной железы	1
Исследования:	
Электрокардиография в кабинете	1
Электрокардиография на месте (в палатах, в реанимации)	1
Ультразвуковые исследования: Молочной железы и лимфатических узлов с эластографией	4
МРТ с контрастом	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)	5
Исследования свертывающей системы крови:	
Исследование коагуляционного гемостаза: протромбинового времени, процент протромбина по Квику, МНО, АПТВ, тромбиновое время, фибриноген	1
Комплекс исследований для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: процент протромбина по Квику, МНО, АПТВ, тромбиновое время, фибриноген, Д-димер	3
Общеклинические исследования:	
Анализ мочи общий (физические свойства, рН, обнаружение белка, глюкозы)	3
Биохимические исследования за 1 параметр:	
Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови (прямого билирубина)	3
Иммунологические исследования (в т.ч. определение онкологических маркеров):	
Онкомаркер на рак молочной железы (СА 15.3)	5
Исследование иммунного статуса:	
9 параметров	4
Молекулярно-генетические исследования:	
Расширенный молекулярно-генетический анализ наследственных мутаций	1
Патоморфология:	
Гистологическое исследование операционного материала (не более 10 блоков) с последующим патоморфологическим заключением	4

Иммуногистохимическое исследование материала (1 антитело)	4
Консультация врачом гистологических готовых препаратов всех локализаций, кроме предстательной железы, головного мозга, образований костей и трепанбиоптатов костного мозга	5
Приготовление гистологических препаратов (1 биоптат-более двух блоков) с последующим патоморфологическим заключением	5
Комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование готовых гистологических препаратов опухоли молочной железы	1
Общая анестезия	1
Забор крови из вены для лабораторных исследований	5
Перевязка (простая)	1
Трепан биопсия опухолей наружных локализаций (с иглой) с УЗ навигацией	3

**Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения:**

Наименование лекарственных средств	Количество на курс лечения	Кратность применения	Стоимость руб
Натрия хлорид р-р д/инф. 0,9 % фл. ПЭ 500 мл, №1	4 фл	1	132,00
Атропин мг 0,2	1 ам	1	10,00
Пропофол мг 400	2 фл	1	990,00
Преднизолон мг 300	1 фл	1	9,00

**Расходные материалы:**

Наименование расходных материалов	Ед.	Стоимость руб
Жидкий азот	20 л	500
Компрессионный трикотаж для молочной железы.	1 шт	1440

**Перечень используемых медицинских изделий:**

Наименование медицинского изделия	Ед.
Аппарат ультразвуковой диагностики экспертного класса с комплектом линейных и конвексных датчиков	1 кт

Оборудование с жидким азотом в качестве хладагента, оснащенное криозондами от 1,5 до 3,0 мм, стилетом, интродьюсером, иглы для трепан-биопсии.	1 кт
Иглы для трепан-биопсии.	3 шт

**Перечень используемых биологических материалов:** не применяются  
**Виды лечебного питания:** не применяется

**25.1 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	86,224
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	109,936
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)	101,093
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	33,627
<b>ИТОГО:</b>	<b>297,253</b>



25.2. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 2020-2022 гг

Год	Число пациентов	Сумма (тыс.руб)
2020	10	2 972,530
2021	20	5 945,060
2022	20	5 945,060
<b>Итого</b>	<b>50</b>	<b>14 862,650</b>

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



А.М. Беляев

(ПОДПИСЬ)

«25» февраля 2020 г



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

Метод лечения больных раком молочной железы стадии T1-2N0M0 с применением пункционной криоабляции и ультразвуковой навигацией при невозможности хирургического вмешательства

№ \_\_\_\_\_

**1.Ф.И.О.** \_\_\_\_\_

**2.№ ИБ** \_\_\_\_\_

**3.Год обследования (в стационаре)** \_\_\_\_\_

**4.Возраст:** 19-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-75; старше 75

**6. Наследственный анамнез:**

А) Рак молочной железы 1) у мамы 2) у сестры 3) у тети

Б) Рак яичников 1) у мамы 2) у сестры 3) у тети

В) Рак желудка 1) у отца 2) у матери 3) у брата 4) у сестры 5) у тети 6) у дяди

**7. Гинекологические заболевания:** 1) доброкачественные \_\_\_\_\_

2) злокачественные \_\_\_\_\_

**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 коррективки  
уровня глюкозы \_\_\_\_\_

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

**9. Диагноз:** \_\_\_\_\_ клиническая стадия Т \_\_\_ N \_\_\_ M \_\_\_\_\_

Поражение лимфатических узлов \_\_\_\_\_

**10. ИГХ опухоли по данным трепан-биопсии:**

ЭР – ПР - HER2neu – Ki67 -

**11. Операция (дата):** « \_\_\_ » \_\_\_ » \_\_\_\_\_ »

1) Длительность операции \_\_\_\_\_ /мин

2) Объем кровопотери \_\_\_\_\_ /мл

3) Точная интрамаммарная локализация:

-субареолярно -верх/нар -верх/внутр - нижн/нар - нижн/внутр.

4) Оборудование для криодеструкции:

- МКС

-другое \_\_\_\_\_

5) Обезболивание:

-наркоз -местная анестезия

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

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, мочевины, билирубин, креатинин, Аст, Алт) \_\_\_\_\_

8) Изменение показателей коагулограммы (ПВ, МНО, протромбин по Квику, АПТВ – тест, фибриноген, Д-димер) \_\_\_\_\_

**14. Срок лечения в дневном стационаре:**

1) - \_\_\_\_\_ суток

**15. Безрецидивный период (6 мес., 12 мес,)**

1) - УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока с эластографией.

2) -Маммография.

3) -Контрольная трепан-биопсия

**16. Качество жизни:**

1) -до лечения (баллы) \_\_\_\_\_

2) -7 суток \_\_\_\_\_

3) -6 мес. \_\_\_\_\_

4) -12 мес. \_\_\_\_\_

**17. Оценка пациентом изменения социального статуса (изменился, не изменился)**

1) -до лечения \_\_\_\_\_

2) - после лечения \_\_\_\_\_

Пояснение \_\_\_\_\_

Особые замечания: