

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 бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	115522, Москва, Каширское шоссе, 24
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты:	Киргизов Кирилл Игоревич, тел. +7-964-798-90-93 e-mail: kirgiz-off@yandex.ru
4	Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (C40-C41, C49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием
5	Число пациентов, необходимых для проведения клинической апробации	90 пациентов: 2022 г. – 10 пациентов 2023 г. – 40 пациентов 2024 г. – 40 пациентов

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 17 листах.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента на 2 листах.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет».

Руководитель организации
Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор



 (подпись)

И.С. Стилиди
28.02.2022

Протокол клинической апробации

Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (С40-С41, С49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием

Идентификационный номер: _____

Дата: _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). «Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (С40-С41, С49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием».

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России), Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии (далее – НИИ ДОиГ), 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, +7 (499) 324-44-88.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему

- 1) **Стилиди Иван Сократович** – директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор;
- 2) **Варфоломеева Светлана Рафаэлевна** – директор НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Название метода: Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (C40-C41, C49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием.

Профиль: детская онкология.

Цель: повысить качество первичной диагностики пациентов с костными и мягкотканными саркомами за счет внедрения методики МРТ с T1-контрастной перфузией (DCE) в онкопедиатрическую практику при первичной диагностике сарком костей и мягких тканей, а также оценке эффекта проводимой терапии.

Общая характеристика пациентов: пациенты с первичными опухолями костей и мягких тканей в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней.

Краткое описание метода: Методика МРТ DCE основана на том, что накопление контрастного препарата в опухолевой и нормальной ткани различается. В высокозлокачественных опухолях наблюдаются более выраженный неоангиогенез и более высокая проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, чем в нормальных тканях или доброкачественных опухолях [10], что обусловлено аномальной дифференцировкой капилляров, ослабленными внутриэндотелиальными связями, прерывистой базальной мембраной и расширенными эндотелиальными порами. Данные изменения сосудов микроциркуляторного русла могут быть обнаружены с помощью методики МРТ DCE и количественно оценены в программе TISSUE4D с использованием двухкомпонентной модели распределения контрастного препарата в тканях (модели Тофтса). С помощью данной программы возможно количественно оценить фармакокинетические показатели распределения контрастного препарата в опухолевой ткани: K-trans, Ve, K_{ep} [3–9, 11, 12]. Полученные количественные характеристики позволят более достоверно дифференцировать различные морфологические виды опухолей и оценивать эффективность противоопухолевого лечения.

Метод сравнения: Классическая МРТ с внутривенным контрастированием.

Форма медицинской помощи: плановая.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно.

МРТ с T1-контрастной перфузией (DCE) – одно из наиболее перспективных направлений развития современных неинвазивных методов диагностики, частью которого является количественная оценка параметров перфузии контрастного препарата в исследуемых тканях. Современные продвинутые методики внутривенного контрастирования, такие как T1-контрастная перфузия, позволяют получить количественные показатели распределения контрастного препарата в тканях организма: коэффициент проницаемости сосудистых мембран для соединений гадолиния (K-trans), объем интерстициального пространства (Ve), константу скорости проницаемости (K_{ep}) и объем плазмы (V_p), время T1-релаксации тканей. Данная методика в последние годы активно развивается и применяется в мире при исследовании опухолей головного мозга, простаты, мягких тканей.

Предполагается, что данная методика позволит разработать максимально объективные диагностические критерии, в отличие от качественного анализа, который во многом зависит от субъективного взгляда врача-рентгенолога.

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

МРТ с T1-контрастной перфузией (DCE) позволяет количественно оценить распределение контрастного препарата в тканях организма (в том числе в опухоли), что позволит получить объективные количественные характеристики для использования в дифференциальной диагностике различных видов сарком, определения оптимального участка опухоли для забора диагностического материала (проведения биопсии). Также метод позволяет оценить эффективность неoadьювантной химиотерапии (ХТ).

В отечественной литературе отсутствуют данные об использовании этой методики. В немногочисленных зарубежных статьях имеются данные о применении современных методов количественного анализа в первичной и дифференциальной диагностике опухолей и полностью отсутствуют данные об использовании метода в клинической практике. Имеющиеся сведения в зарубежной литературе представлены немногочисленными сообщениями о применении данной методики на малочисленных группах пациентов, ограниченными преимущественно оценкой эффективности ХТ отдельных опухолей. Используемая в настоящее время стандартная МРТ с выполнением единичных постконтрастных последовательностей не позволяет оценивать распределение контрастного препарата в опухоли во времени и не соответствует современным задачам диагностических методик.

Возможности современного оборудования, новейших протоколов исследований и программ постобработки позволяют оценивать весь объем опухоли или зоны интереса тонкими срезами (2–3 мм) с ультракороткими временными интервалами (2 с), что должно позволить более точно проводить первичную диагностику, объективно выбирать участки опухоли для проведения биопсии и оценивать эффект неoadьювантной ХТ.

Применение методики позволит повысить точность дифференциальной диагностики за счет повышения чувствительности и специфичности МРТ, по сравнению со стандартной методикой внутривенного контрастирования, сократить время первичной диагностики, повысить информативность биопсии за счет выбора оптимального участка опухоли, оценить эффективность проводимой ХТ и тем самым прогнозировать выживаемость детей с саркомами костей и мягких тканей. Поэтому данный метод диагностики является актуальным для системы здравоохранения.

6. Новизна метода и отличие от известных аналогичных методов

Постобработка МРТ с T1-динамической перфузией (DCE) с помощью программы TISSUE4D является единственной методикой количественной оценки характеристик динамического контрастирования и позволяет вычислять K-trans, V_e , K_{ep} и V_p , время T1-релаксации тканей. Вышеописанные показатели позволяют выделить дифференциально-диагностические признаки для различных видов опухолей.

Радикальные отличия метода:

1. Высокая точность при верификации диагноза.
2. Безопасность применения (как и при стандартной МРТ с внутривенным контрастированием).

Методы сравнения:

Классическая МРТ с внутривенным контрастированием.

За период с 2013 г. были обследованы 200 пациентов с саркомами костей и мягких тканей, в том числе 80 больных с использованием вышеуказанной методики [10, 11]. Результаты доложены на ученом совете НИИ ДОиГ в 2018 г. (доклад «МРТ ДК с количественной оценкой показателей в первичной диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний костей у детей. Авторы: Севрюков Д.Д., Михайлова Е.В. и др.), а также на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов в 2014 г. (Москва): «Современные возможности комплексной лучевой диагностики злокачественных опухолей лопатки у детей» (Авторы: Равчеева Д.Б., Кошечкина Н.А., Иванова Н.М.).

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков проведения МРТ DCE с количественной оценкой

Риски, осложнения и противопоказания к проведению МРТ DCE с его количественной оценкой ограничиваются списком осложнений и противопоказаний для проведения стандартной МРТ и индивидуальной непереносимостью контрастного препарата, нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин).

Описаны побочные эффекты, развивающиеся при введении контрастного препарата в виде аллергических реакций и системного нефрогенного фиброза.

Для предотвращения этого в апробируемой методике предусмотрены следующие меры: предварительная оценка функции почек (биохимический анализ крови), адекватная водная нагрузка, профилактический прием антигистаминных препаратов перед исследованием пациентами с известными аллергическими реакциями на другие лекарственные препараты.

В случае возникновения аллергической реакции на введение парамагнетика предусмотрено использование антигистаминных препаратов, дексаметазона.

8. Ссылки на литературные источники публикаций научных исследований метода или 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. Guo J.Y., Reddick W.E. DCE-MRI pixel-by-pixel quantitative curve pattern analysis and its application to osteosarcoma. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(1):177–84.

Импакт-фактор – 3,732.

2. Dyke J.P., Panicek D.M., Healey J.H., Meyers P.A., Huvos A.G., Schwartz L.H., Thaler H.T., Tofts P.S., Gorlick R., Koutcher J.A., Ballon D. Osteogenic and Ewing Sarcomas: Estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2003;228(1):271–8. *Импакт-фактор – 2,122.*

3. Kawakami Y., Kunisada T., Sugihara S., Ono A., Nishida K., Abe N., Kawai A., Fujiwara K., Morimoto Y., Ozaki T. New approach for assessing vascular distribution within bone tumors using dynamic contrast-enhanced MRI. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(10):697–703.

Импакт-фактор – 3,132.

4. Liu G., Rugo H.S., Wilding G., McShane T.M., Evelhoch J.L., Ng C., Jackson E., Kelcz F., Yeh B.M., Lee F.T. Jr, Charnsangavej C., Park J.W., Ashton E.A., Steinfeldt H.M., Pithavala Y.K., Reich S.D., Herbst R.S. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a pharmacodynamic measure of response after acute dosing of AG-013736, an oral

angiogenesis inhibitor, in patients with advanced solid tumors: results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5464–73. *Импакт-фактор* – 28,245.

5. Messerschmitt P.J., Garcia R.M., Abdul-Karim F.W., Greenfield E.M., Getty P.J. Osteosarcoma. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(8):515–27. *Импакт-фактор* – 2,348.

6. Silva F.D., Pinheiro L., Cristofano C., de Oliveira Schiavon J.L., Lederman H.M. Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Bone Tumors. *Curr Radiol Rep* 2014;2:77. *Импакт-фактор* – 0,35.

7. Potratz J., Dirksen U., Jürgens H., Craft A. Ewing sarcoma: clinical state-of-the-art. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(1):1–11. *Импакт-фактор* – 1,076.

8. Yang X., Knopp M.V. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:732848. *Импакт-фактор* – 3,169.

9. Eftekhari F. Imaging Assessment of Osteosarcoma in Childhood and Adolescence: Diagnosis, Staging, and Evaluating Response to Chemotherapy. In: Jaffe N., Bruland O., Bielack S. (eds.). *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma. Cancer Treatment and Research*, vol. 152. Springer, Boston, MA, 2009. Pp. 33–62. *Импакт-фактор* – 0,95.

10. Brasch C., King M.D., Li C.P. *In vivo* monitoring of tumor angiogenesis with MR-imaging. *Academic Radiol.* 2000;7(10):812–23.

11. Барбашова А.С., Хестанов Д.Б., Михайлова Е.В. и др. Внеклеточная миксоидная хондросаркома у 9-летней девочки: клинический случай и обзор литературы. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2013;1:78–80. *Импакт-фактор* – 0,194.

12. Барбашова А.С., Михайлова Е.В. Дифференциально-диагностические критерии магнитно-резонансной томографии с внутривенным динамическим контрастированием злокачественных и доброкачественных образований мягких тканей туловища и конечностей у детей и др. Материалы 8-го Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2014».

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации метода

10. Цель клинической апробации – повысить качество первичной диагностики пациентов с костными и мягкоткаными саркомами и оценки эффекта проводимой терапии за счет внедрения методики МРТ с T1-контрастной перфузией (DCE) в онкопедиатрическую практику.

Задачи исследования

1. Показать эффективность внедрения в клиническую практику протокол МРТ-исследования с внутривенным динамическим контрастированием.
2. Показать необходимость применения моделей накопления контрастного препарата в костных саркомах у детей.
3. Подтвердить критерии выбора оптимального участка для проведения трепанобиопсии.
4. Показать возможность определения количественных критериев накопления контрастного препарата, позволяющую оценивать лечебный патоморфоз после проведения неoadьювантной ХТ.

IV. Дизайн клинической апробации метода

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

Методика МРТ DCE основана на том, что накопление контрастного препарата в опухолевой и нормальной ткани различается. В высокозлокачественных опухолях наблюдаются более выраженный неоангиогенез и более высокая проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, чем в нормальных тканях или доброкачественных опухолях [1, 2, 10], что обусловлено аномальной дифференцировкой капилляров, ослабленными внутриэндотелиальными связями, прерывистой базальной мембраной и расширенными эндотелиальными порами. Данные изменения сосудов микроциркуляторного русла могут быть обнаружены с помощью методики МРТ DCE и количественно оценены в программе TISSUE4D с использованием двухкомпонентной модели распределения контрастного препарата в тканях (модели Тофтса).

С помощью данной программы возможно количественно оценить фармакокинетические показатели распределения контрастного препарата в опухолевой ткани: K_{trans} , V_e , K_{ep} .

Имеется ряд зарубежных публикаций с использованием данной методики в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга и предстательной железы у взрослых пациентов, а также у пациентов с саркомами костей.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Основные исследуемые параметры:

- K-trans (характеризует диффузию низкомолекулярных хелатов Gd через эндотелий капилляров);

- Ve;

- K_{ep} (константа скорости диффузии хелатов Gd).

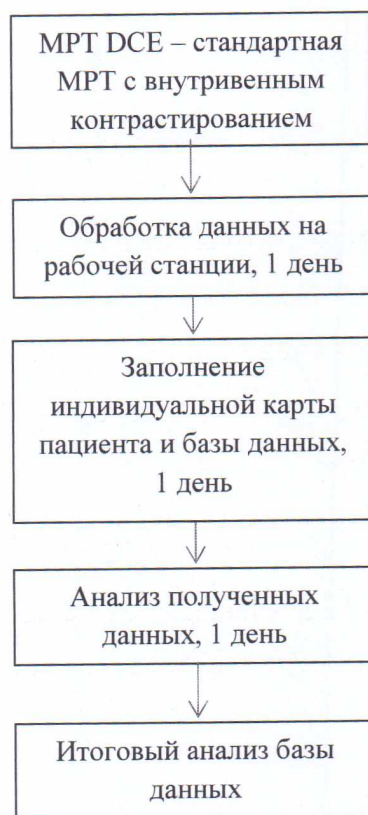
Дополнительные исследуемые параметры:

- паттерны накопления контрастного препарата;

- типы кривых.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное) (рис. 1).

Рисунок 1



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Проведение МРТ-исследования с T1-контрастной перфузией осуществляется в несколько этапов:

- совмещение координат томографа с исследуемым очагом;

- калибровка каналов катушек (автоматически);

- проведение преконтрастной части исследования с применением стандартных последовательностей (T2 cor, T2 tirm, T1 cor, T1 fs tra, T2 sag, T2 fs sag, T2 tra, PD tra, T1 fs tra, DWI tra);

- проведение контрастной части исследования с применением серии T1 fs gre tra-последовательных серии срезов (89) с ультракоротким временным разрешением (2 с), во время которого на 5-й серии внутривенно болюсно вводится контрастный препарат;

- проведение постконтрастной части исследования с применением стандартных последовательностей (T1 fs tra, T1 fs cor);

- анализ данных с помощью специальных программ постобработки (построение графиков динамического контрастирования, вычисление коэффициентов K-trans, Ve, K_{ep}, построение цветowych карт на основании K-trans).

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

Планируется двукратное участие пациентов (первый раз – на этапе первичной диагностики (один день), второй – после проведения неоадьювантной ХТ или другого консервативного вида лечения (один день)).

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

Номер стационарной карты, ФИО, возраст, пол, морфологический диагноз, клинический диагноз, размеры, локализация опухолевых узлов, коэффициенты K-trans, Ve, K_{ep}, данные контрольных обследований в ходе лечения больного, данные контрольных обследований в ходе динамического наблюдения за больным.

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

13. Критерии включения:

- дети вне зависимости от пола, в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней с подозрением на злокачественные заболевания костно-мышечной системы;

- дети вне зависимости от пола, в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, прошедшие первичную диагностику и получившие неоадьювантную ХТ по протоколам лечения костных сарком;

- наличие информированного согласия на участие в ПКА родителей пациента;

- обязательное последующее морфологическое подтверждение диагноза.

14. Критерии не включения:

- возраст старше 18 лет;

- лица, страдающие психическими заболеваниями;
- отсутствие информированного согласия на участие в протоколе ПКА родителей пациента;
- предшествующие оперативное вмешательство, ХТ, лучевая терапия;
- отсутствие последующего морфологического подтверждения диагноза;
- наличие ферромагнитных имплантов и протезов, водителей ритма, кардиостимуляторов, инсулиновых помп;
- наличие аллергических реакций на внутривенное введение парамагнетиков в анамнезе.

15. Критерии исключения

Стандартные противопоказания к проведению МРТ с внутривенным контрастированием:

- возникновение аллергической реакции на внутривенное введение парамагнетика.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид медицинской помощи – медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи – плановая.

Условия оказания медицинской помощи – амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

МРТ-исследования на аппаратах с напряженностью магнитного поля 3Т, с применением внутривенного контрастирования (табл. 1).

Таблица 1. Расчет стоимости исследования

Код услуги	Название услуги	Усредненная кратность применения	Стоимость, руб.	Усредненная частота предоставления услуги	Затраты, руб.	Источник сведений о стоимости
A05.03.002.001	Магнитно-резонансная томография опорно-двигательного аппарата – одна область 3,0Т (детство)	2	7200	2	14 400	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (здесь и далее)
A05.03.002.005	Магнитно-резонансная томография опорно-двигательного аппарата –	2	21 600	2	43 200	Тот же

	одна область с динамическим внутривенным контрастированием 3,0Т (детство)					
B01.027.001.016	Консультация МРТ-исследования одной области датированной одним числом (детство)	2	3600	2	7200	Тот же

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

Всем пациентам, участвующим в протоколе клинической апробации, во время исследования предполагается внутривенное введение магнитно-резонансного контрастного препарата при отсутствии противопоказаний

№	Код	Фармакологическая группа	Наименование лекарственного препарата	Частота применения*	Дозировка и способ введения	Единица измерения
1	V08CA02	Магнитно-резонансные контрастные средства	Гадотеровая кислота	2	15 мл Внутривенно	мл

* – усредненная частота предоставления всем пациентам – 1,0.

Наименования медицинских изделий, в том числе, имплантируемых в организм человека, иное

№	Наименование медицинских изделий в соответствии с Номенклатурной классификацией	Количество использованных медицинских изделий	Частота применения
1	Пеленка одноразовая	2	2
2	Устройство для инфузионно-трансфузионной терапии: магистраль инфузионная 150 см	1	2
3	Шприц медицинский для инъекций 10 мл	3	2
4	Катетер внутривенный	1	2
5	Повязка пластырного типа 6 см × 8 см, № 50 (перевязочные материалы)	1	2

6	Шприц медицинский для инъекций 20 мл	1	2
7	Перчатки медицинские смотровые (диагностические) нестерильные синтетические (нитрил)	2	2
8	Бинт марлевый медицинский нестерильный, 7 м × 14 см (перевязочные материалы)	1	2
9	Хлоргексидин спрей для наружного применения (спиртовой), 0,5 %, 100 мл	1	2
10	Салфетки марлевые медицинские двухслойные стерильные 45 см × 29 см	1	2

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Эффективность оценивается по способности метода выявить достоверные различия количественных показателей перфузии (K-trans, Ve, Кер) в саркомах костей и мягких тканей у детей.

Метод считается эффективным, если у пациентов диагноз с помощью МРТ ДК установлен правильно (доброкачественная опухоль/злокачественная опухоль) и коррелирует с данными морфологического исследования.

Показатели эффективности применения метода оцениваются по данным медицинской документации, в которых будут учитываться:

- K-trans (характер диффузии низкомолекулярных хелатов Gd через эндотелий капилляров) (для сарком костей – 0,3–0,5);
- Ve (для сарком костей – 0,3–0,4);
- Кер (изменение константы скорости диффузии хелатов Gd) (для сарком костей – 1,0–1,4).

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- паттернов накопления контрастного препарата,
- типы кривых накопления контрастного препарата (III –V)

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

Данные исследования будут заноситься в общую базу данных, на бумажный и электронный носители в течение 3 лет. Анализ данных будет производиться на последнем этапе клинической апробации. Будут оценены специфичность и точность данного метода, а также проведено сравнение со стандартной методикой в рамках данных показателей.

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

Данные обследования и результатов лечения всех пациентов будут заноситься в электронную базу данных. Статистическая обработка полученных данных и результатов будет выполнена с помощью программы Excel и прикладных статистических пакетов Statistica 6.0, 8.0 for Windows. Расчет будет произведен для относительных, абсолютных и ранговых величин. Данные статистического анализа: минимальные и максимальные значения, средние значения, ошибки средних значений, медианы, стандартные отклонения, 10 % и 90 % процентиля, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Уровни статистической значимости будут занесены в таблицы. Для выявления статистической достоверности различий между измерениями в зонах интереса у пациентов контрольных объектов будет применяться t-критерий Стьюдента, различия в группах будут определены на основании критерия однородности χ^2 , а также критерия однородности Wilcoxon (различия будут признаваться существенными при $p < 0,05$). Для определения пограничного уровня (cut off) измеряемых параметров применяется анализ оперативных характеристик.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации в целях доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования

Частота наступления исхода в группе клинической апробации – 65 %.

Частота наступления исхода в группе сравнения – 41.5 %.

Альфа-ошибка – 0,05 (5 %).

Мощность – 0,9.

На основании частоты встречаемости сарком костей и мягких тканей у детей, среднего числа пациентов с данной патологией, получающих лечение ежегодно и с учетом данных, полученных после применения статистического калькулятора с использованием уровня значимости 0,05 и мощностью 90%, в исследование будут включены 90 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема 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. Их стоимость определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок или же на

официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи, в том числе доступ в Интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

Расчет стоимости используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименование, частота применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

№	Наименование лекарственного препарата	Стоимость, руб.	Частота применения*	Затраты, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Гадотеровая кислота	1900	2	3800	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

*Усредненная частота предоставления всем пациентам – 1,0.

Расчет стоимости используемых медицинских изделий, в том числе, имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

№	Наименование медицинских изделий в соответствии с Номенклатурной классификацией	Стоимость, руб.	Кратность применения	Затраты, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Пеленка одноразовая	78,00	4	312,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (здесь и далее)
2	Устройство для инфузионно-трансфузионной терапии: магистраль инфузионная 150 см	138,63	2	276,63	Тот же
3	Шприц медицинский для инъекций 10 мл	9,80	6	58,80	Тот же

4	Катетер внутривенный	54,00	2	108,00	Тот же
5	Повязка пластырного типа 6 см х 8 см, № 50 (перевязочные материалы)	870,83	2	1740,00	Тот же
6	Шприц медицинский для инъекций 20 мл	10,18	2	20,36	Тот же
7	Перчатки медицинские смотровые (диагностические) нестерильные синтетические (нитрил)	9,80	3	39,20	Тот же
8	Бинт марлевый медицинский нестерильный, 7 м х 14 см (перевязочные материалы)	25,00	2	50,00	Тот же
9	Хлоргексидин спрей для наружного применения (спиртовой), 0,5 %, 100 мл	42,40	2	84,80	Тот же
10	Салфетки марлевые медицинские двухслойные стерильные 45 см х 29 см	16,65	2	33,30	Тот же
	ИТОГО:			2722,46 руб.	

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

Наименование затрат	Сумма, 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	53 348,36
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	13 052,46
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
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)	26 460,12
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	17 199,08
Итого:	92 860,94

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет **92 860,94** руб.

Планируемое количество случаев апробации – **90**. Общая стоимость апробации составит **8 357 484,68** руб. В том числе в 2022 г. 10 пациентов на сумму 928 609,41 руб., в 2023 г. 40 пациентов на сумму 3 714 437,63 руб., в 2024 г. 40 пациентов на сумму 3 714 437,63 руб.

Руководитель организации

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор



И.С. Стилиди

(подпись)

28.02.2022

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Визит скрининга по протоколу клинической апробации (КА) «Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (C40-C41, C49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием»

Дата _____ история болезни № _____

Пациенту предложено участие в протоколе клинической апробации «Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (C40-C41, C49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием»

Пациент (его законный представитель) ознакомился с информированным согласием (ИС). С врачом обсуждены все появившиеся вопросы, проведено разъяснение условий и особенностей протокола КА. В двух экземплярах _____ (дата) добровольно подписано ИС пациента (его законного представителя) на русском языке для участия в протоколе КА «Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (C40-C41, C49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием».

Один экземпляр ИС выдан пациенту (законному представителю).

Критерии включения и исключения перечислены: пациент соответствует всем критериям включения и не соответствует критериям исключения _____ (да/нет).

Если нет, отметить № критерия _____

Демографические данные:

Пол		Дата рождения	Возраст (лет)	Раса	Этническая группа
Муж	Жен				

t тела _____ °C

Рост _____ см

Вес _____ кг

Жалобы: _____

Анамнез: _____

Диагноз: _____

Гистология № и дата: _____

Сопутствующие заболевания: ДА/НЕТ Если ДА:

Диагноз, принимаемые препараты

Аллергологический анамнез: непереносимость лекарственных препаратов есть/нет

Почки: почечная недостаточность – есть/нет, данные анализов (мочевина, креатинин)

Данные МР-исследований:

1. Наличие объемного образования кости/мягких тканей - локализация, соотношение с окружающим тканям, наличие регионарных лимфатических узлов, протяжённость изменений, максимальные аксиальные размеры;
2. Накопление контрастного препарата – да/нет, временные характеристики накопления контрастного препарата, тип кривой;
3. Расчет полученных результатов по модели Тоффтса, получение количественных показателей (K-trans, Ve, K_{ep} и V_p).
4. Заключение: доброкачественная опухоль/злокачественная опухоль

Подпись _____

Визит оценки эффекта химиотерапевтического лечения к протоколу КА «Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (C40-C41, C49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием».

Аллергологический анамнез: непереносимость лекарственных препаратов есть/нет

Почки: почечная недостаточность – есть/нет, данные анализов (мочевина, креатинин)

Предоперационный этап лечения (указать количество курсов ХТ, препараты):

Дата _____ пациент № _____

Первичное обследование _____ (дата)

Контрольное обследование _____ (дата)

Морфологический диагноз по результатам биопсии:

Метод исследования – МРТ кости, мягких тканей и регионарных лимфоузлов

Изменение размера (увеличение+/уменьшение-), в процентах от первоначального размера, исключить регионарные метастазы

Изменение типа кривой (да/нет, если да – тип кривой, уменьшение значения по оси Y)

Сравнение количественных показателей (K-trans, Ve, K_{ep} и V_p)

Сравнение полученных МР-результатов и послеоперационных морфологических данных (морфологический диагноз/ степень лечебного патоморфоза).

Подпись: _____

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ
ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации не возражает против публикации протокола клинической апробации «Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием T1-контрастной перфузии (DCE) и количественных перфузионных характеристик в первичной диагностике и оценке эффекта проводимого лечения у детей с саркомами костей и мягких тканей (С40-С41, С49) по сравнению со стандартными МР-последовательностями, в том числе с внутривенным контрастированием» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Руководитель организации

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор

И.С. Стилиди
(подпись)



И.С. Стилиди