

2018-23-2

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 «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
2.	Адрес местонахождения организации	344037, Ростов-на-Дону гор., 14-я линия ул., 63
3.	Контактные телефоны и адрес электронной почты	8(863)300-30-05 e-mail: onko-sekretar@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, лечения и реабилитации	Метод комбинированного лечения рака молочной железы с метастазами в печень
5.	Число пациентов необходимое для апробации	30 пациентов: 2018 г. 6 пациенток; 2019 г. 12 пациенток; 2020 г. – 12 пациенток

Приложение:

1. Протокол клинической апробации с приложениями на 23 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.



Генеральный директор
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
Кит С.И.



(подпись)

«24» февраля 2018 г.

2018-23-2

Протокол клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).

Метод комбинированного лечения рака молочной железы с метастазами в печень.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.
Кит Олег Иванович, генеральный директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Миташок Ирина Степановна, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости (11,4% – оба пола), уступая по частоте только раку кожи, и остается основной онкологической патологией у женского населения (20,9%). За период с 2005 по 2015 годы отмечен прирост стандартизованного показателя заболеваемости на 21% (среднегодовой темп прироста составляет 1,91%). В структуре онкологической смертности женского населения злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес и составляют 16,7%. Лекарственная терапия является обязательным составляющим лечения РМЖ, позволяя существенно увеличить число излеченных больных на ранних стадиях заболевания и значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с распространенным или метастатическим РМЖ, когда полное излечение невозможно. Основной целью лечения метастатического РМЖ является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов, связанных с опухолью, поддержание или улучшение качества жизни пациентов. У 80% больных РМЖ определяется метастатическое поражение печени. Новейшие

подходы лечения метастатического поражения печени при раке молочной железы, включающие системные и регионарные методы, демонстрируют неутешительные результаты. Так, показатели 3-х и 5-ти летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляют 51.85% и 44.4 % при общей выживаемости (ОВ) – 73.7% и 58.5% соответственно. Таким образом, выбор оптимальной тактики лечения остается жизненно важным вопросом для подавляющего большинства больных (>80%) распространенным РМЖ. Это определяет актуальность поиска новых методов повышения эффективности противоопухолевого лечения больных с метастатическим поражением печени при РМЖ. Внедрение локальных методов воздействия на метастатические очаги, таких как трансартериальная химиоэмболизация печеночной артерии ТАХЭ-ТАСЕ(hgТАСЕ) (ХЭПА), позволяет не только облегчить симптомы заболевания, но и добиться объективного ответа на лечение и повысить медиану выживаемости. Метод основан на введении в питающие опухоль артерии микросфер с адсорбированными на них химиопрепаратами (например, доксорубицин, фторурацил). К достоинствам ХЭПА относят: воздействие оказывается селективно на опухолевую ткань; время выведения химиопрепарата с поверхности микросфер составляет от 1 недели до 2 месяцев в зависимости от размера микросфер; системная токсичность цитостатиков минимальна, в связи с низкой концентрацией в кровотоке практически отсутствует, ишемизация ткани опухоли посредством воздействия микросфер.

Эрибулин – новый цитостатик, относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Механизм действия эрибулина отличается от других препаратов, мишенью которых служит тубулин. Эрибулин необратимо блокирует митоз посредством образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов, подавляя фазу роста микротрубочек и не влияя на фазу укорачивания. Эрибулин также может оказывать немитотические эффекты на биологию опухоли, которые включают: ремоделирование сосудистой сети (снижение гипоксии и улучшение перфузии в центре опухоли) и регресс эпителиально-мезенхимального перехода (снижение миграции и инвазивности клеток рака, способности клеток рака к метастазированию). В настоящее время эрибулин показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех

пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. Эрибулин также показан пациентам с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты). На сегодняшний день эрибулин является единственным цитостатиком, продемонстрировавшим в режиме монотерапии достоверное и клинически значимое увеличение продолжительности жизни антрациклин-, таксан-предлеченных пациентов метастатическим РМЖ в исследовании III фазы на большой популяции пациентов.

В исследовании EMBRACE-305 эрибулин продемонстрировал достоверное увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) у больных, получивших минимум 2 линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача (винорелбин, капецитабин, гемцитабин и др.): 13,2 мес. vs 10,5 мес. ($p=0,014$). В исследовании EMBRACE -301 при сравнении с капецитабином у пациенток, получивших ранее минимум 1 линию, преимущество эрибулина в ОВ в 1,4 мес. не достигло статистической значимости ($p=0,056$). По данным заранее спланированного поданализа в группе эрибулина отмечено достоверное улучшение ОВ на 2,4 мес. у пациенток с HER2-негативным фенотипом опухоли ($p=0,030$), а при тройном-негативном (ТН) РМЖ медиана ОВ в группе эрибулина на 5 месяцев превысила медиану ОВ в группе капецитабина (14,4 vs 9,4 месяца соответственно, $p = 0,0062$). Проведенный позднее обновленный анализ EMBRACE-301 и EMBRACE-305 исследований, включивший данные только пациенток, получавших эрибулин согласно зарегистрированному показанию – 2-я линия и более ($n=1644$), вновь продемонстрировал достоверное увеличение ОВ (15 мес. против 12,6 мес., $p=0.002$).

Наряду с преимуществами в эффективности, эрибулин хорошо переносится, нежелательные явления предсказуемы и управляемы; механизм двухступенчатого снижения дозы препарата позволяет подобрать оптимальный дозовый режим в различных клинических ситуациях для конкретного пациента без снижения эффективности. Эрибулин характеризуется удобством применения: в/в инфузия в течение 2-5 минут, в 1-й и 8-й день 21 дневного цикла.

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

Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: Улучшить качество оказания медицинской помощи больным РМЖ с

метастазами в печень путем проведения комбинированной терапии – системной химиотерапии эрибулином в сочетании с трансартериальной ХЭПА(ТАХЭ(hgTACE)).

Эрибулин - новый цитостатик с антимицротрубочковым механизмом действия, зарегистрированный во 2-й линии лечения местно-рецидивирующего и метастатического HER-2- негативного рака молочной железы у больных, получавших ранее антрациклины и таксаны. Опубликованы результаты 2-х исследований III фазы и их объединенного анализа, в котором препарат в монотерапии продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с группой контроля у антрациклин- и таксанпредлеченных больных (15,2 мес. против 12,8 мес., $p=0,03$). Наряду с преимуществами в эффективности, эрибулин обладает хорошей переносимостью, клинически приемлемым и контролируемым профилем побочных эффектов. Механизм ТАХЭ-ТАСЕ(hgTACE), ХЭПА основан на том факте, что питание опухолей печени на 90-95% осуществляется за счет артериальной крови, в то время как здоровая ткань печени имеет двойное кровоснабжение: 70% из воротной вены и лишь 30% из печеночной артерии. Химиоэмболизация печеночной артерии является эффективным методом регионарного воздействия на метастазы рака молочной железы в печень при гиперваскулярном злокачественном поражении, и может применяться последовательно после проведения системной химиотерапии, с целью усилить действие на метастатические очаги в печени без ответа, посредством длительного селективного воздействия цитостатиков на опухолевую ткань, ишемизации ткани опухоли посредством воздействия микросфер, с проявлением минимальной системной токсичности. Основной целью ТАХЭ(ТАСЕ(hgTACE), ХЭПА) является создание максимальной концентрации химиотерапевтического препарата в метастатическом очаге, снижение системного действия препарата, чем достигается максимальное локальное воздействие на очаг с сохранением печеночной функции.

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

Представленный метод является комбинацией высокоэффективной системной лекарственной терапии препаратом эрибулин с локальным воздействием на метастатические очаги в печени без ответа путем трансартериальной ТАХЭ-ТАСЕ(hgTACE) ХЭПА, для достижения максимального уменьшения объема поражения печени с сохранением печеночной функции что является его отличием от других методик,

использующих только один вид воздействия (системное или локальное). Это позволит усилить индивидуализированную терапию больных с метастатическим поражением печени при РМЖ, значительно улучшив показатели клинической эффективности терапии и качества жизни пациентов. Хирургический метод лечения метастазов в печень рака молочной железы не является приоритетным, при наличии множественных очагов, обусловленных высокой скоростью роста метастазов, определяемой биологией первичной опухоли и состоянием иммунной системы пациента.

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

Системная терапия Эрибулином может вызвать развитие нежелательных явлений, заявленных в инструкциях по применению препарата.

1. Аллергическая реакция на используемый препарат.
2. Постэмболизационный синдром.

Клиническая апробация будет проведена с соблюдением этических принципов, на основе добровольного согласия и действующих нормативных требований.

Материалы клинической апробации будут одобрены Комитетом по этике до начала лечения. Клиническая апробация будет проведена в соответствии с Протоколом, одобренным Комитетом по этике. Все поправки к Протоколу и Информации для пациента будут представляться в Комитет по этике для одобрения. Информированное согласие будет получено у предполагаемых участников апробации до его начала. Информация для пациента будет содержать все сведения о планируемой клинической апробации. Права, безопасность, благополучие участников клинической апробации будут являться приоритетными, и превалировать над интересами науки и общества. Конфиденциальность информации о пациентах/добровольцах и результатах апробации будет соблюдена.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях.

1. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2017. ИФ *
2. Ellis L. et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes, J Clin

Оnc 2014; 32(12): 1277-80. IF 24.008

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.02.2017).
4. Funahashi et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models, *Cancer Sci.* 2014; vol. 105; № 10: 1334-42. . IF 3.974
5. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T, et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial–mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014; 110: 1497–505. IF 6.176
6. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-923. IF 33.900
7. Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxan. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (6): 594–601. IF 24.008
8. Twelves C., Awada A., Cortes J., Yelle I., Velikova G., Olivo M., Song J., Dutcus C., Kaufman P. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer . *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2016:10 77–84. IF 6.345
9. Pivot X, Marme F., Koenigsberg R et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 27: 1525–31 Buijs, M. Assessment of metastatic breast cancer response to chemoembolization with contrast agent enhanced and diffusion-weighted MR imaging / M. Buijs, I.R. Kamel, J.A. Vossen et al. // *J. Vasc. Interv. Rad* 2007 Aug; V. 18(8). P. 957-963. IF 2.217
10. Giroux, M.F. Chemoembolization of liver metastasis from breast carcinoma / M.F. Giroux, R.A. Baum, M.C. Soulen // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004 Mar; V. 15(3). P. 289-291. IF 2.78
11. Vogl, T.J. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer / T.J. Vogl, N.N. Naguib, N.E. NourEldin et al. // *Eur. Radiol.* 2010 Jan; V. 20(1). P. 173-180. IF 3.594
12. Vogl, T.J. Repeated chemoembolization followed by laser-induced thermotherapy for liver metastasis of breast cancer / T.J. Vogl, N.N. Naguib, N.E. Nour-Eldin et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011 Jan; V. 196(1). P. 66-72. IF 2.775

13. Роль химиоэмболизации печеночной артерии при лечении метастазов рака молочной железы в печень/Скупченко А.В., Рассудишкин А.С., Королев Д.Г., Лысенко А.В., Скобельцов Д.А.// **ОНКОЛОГИЯ СЕГОДНЯ: ПАЦИЕНТ, ГОСУДАРСТВО, МЕДИЦИНСКОЕ СООБЩЕСТВО**, 2011 г.).

14. Миташок И.С. Клинический случай применения эрибулина в виде монотерапии у молодой пациентки с метастатическим раком молочной железы с устойчивыми метастазами в кости и печени и с прогрессирующими метастазами кожи. // **Злокачественные опухоли**. - № 3.- 2014 (10). С. 263. ИФ 0.099

15. Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациенток с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России. Л.В. Болотина, Л.В. Манзюк, В.А. Горбунова и др. // **Современная онкология**. – 2016. – Т. 18. - № 3. С 27-32. ИФ 0.283

16. Опыт применения трансартериальной химиоэмболизации печеночной артерии у больных метастатическим раком молочной железы. Миташок И.С., Черняк М.Н., Снежко Т.А., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Саманева Н.Ю., Корнилова И.С.//III Петербургский международный онкологический форум. Сборник научных работ,1088. С 112-113.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода - нет

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: Улучшить качество оказания медицинской помощи больным РМЖ с метастазами в печень путем проведения комбинированной терапии – системной химиотерапии эрибулином в сочетании с локальной терапией (трансартериальной ХЭПА).

Задачи клинической апробации:

1. Изучить эффективность комбинированной терапии у больных РМЖ с метастатическим поражением печени по показателям: непосредственного клинического эффекта, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (наблюдение в течение 3 лет).

2. Изучить профиль токсичности по шкале NCI-CTC v.3.0. комбинированной терапии.

3. Оценить качество жизни пациентов (опросник EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)).

IV. Дизайн клинической апробации

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

У 80% больных РМЖ определяется метастатическое поражение печени. Показатели 3-х и 5-ти летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляют 51.85% и 44.4 % при общей выживаемости (ОВ) – 73.7% и 58.5% соответственно. Антрациклины и таксаны заняли прочное место в неoadьювантной и адьювантной (комбинированной или последовательной терапии) рака молочной железы (РМЖ). Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Эрибулин является одним из немногих цитостатиков, обеспечивающих увеличение выживаемости. Проведенный анализ EMBRACE-301 и EMBRACE-305 исследований, включивший данные только пациенток, получавших эрибулин согласно зарегистрированному показанию – 2-я линия и более (n=1644), продемонстрировал достоверное увеличение ОВ (15 мес. против 12,6 мес., p=0.002). Эрибулин обладает хорошей переносимостью, клинически приемлемым и контролируемым профилем нежелательных эффектов. Химиоэмболизация печеночной артерии является эффективным методом регионарного воздействия на метастазы рака молочной железы в печень при гиперваскулярном злокачественном поражении, и может применяться последовательно после проведения системной химиотерапии, с целью усилить действие на метастатические очаги в печени без ответа, посредством длительного селективного воздействия цитостатиков на опухолевую ткань, ишемизации ткани опухоли посредством воздействия микросфер, с проявлением минимальной системной токсичности. Основной целью ТАХЭ(ТАСЕ(hgТАСЕ), ХЭПА) является создание максимальной концентрации химиотерапевтического препарата в метастатическом очаге, снижение системного действия препарата, тем самым достигается максимальное локальное воздействие на метастатические очаги с сохранением печеночной функции. Комбинация эффективной системной лекарственной терапии препаратом эрибулин с локальным воздействием на метастатические очаги в печени без ответа путем трансартериальной ТАХЭ-ТАСЕ(hgТАСЕ) ХЭПА, позволит получить увеличение показателей клинической эффективности и улучшение качества жизни пациентов.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные исследуемые параметры:

- Непосредственный противоопухолевый эффект лекарственной терапии

- Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

- Общая выживаемость (ОВ)

Дополнительные исследуемые параметры:

- Токсические эффекты, связанные с применением эрибулина и трансартериальной ХЭПА.

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

После установления диагноза и верификации (гистологической и иммуногистохимической) метастатического поражения печени (единичные (менее трех) или множественные) пациентки будут отобраны для проведения метода комбинированной терапии: 4 курса монокимиотерапии препаратом эрибулин, согласно инструкции по применению в дозе 1,4 мг/м² в/в в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни, каждые 21 день с промежуточной оценкой эффективности после 2 курса. При полном ответе по критериям RECIST 1.1 с целью консолидации будет проведено еще 2 курса монокимиотерапии эрибулином, согласно инструкции по применению, затем наступит период наблюдения с назначением эндокринотерапии для люминальных подтипов РМЖ. В случае развития прогрессирования или частичного ответа или стабилизации по критериям RECIST 1.1 будет проведена трансартериальная химиоэмболизация печеночной артерии (ТАХЭ), с контролем через 6 недель и затем повторная процедура ТАХЭ и далее каждые 3 месяца наблюдения в течение 3 лет с оценкой ответа согласно критериям RECIST 1.1

Пациенты с генерализованным раком молочной железы, после терапии антрациклинами и таксанами с наличием морфологической верификации метастатического поражения печени, наличием ИГХИ

4 курса МХТ(Эрибулин) 1,4 мг/м² в/в в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни, каждые 21 день.
(Промежуточная оценка эффективности после 2 курса)

Оценка ответа после 4 курсов

Полный ответ

МХТ 2 курсов
Эрибулина

Набл. +/-
Эндокринотерапия
для люминальных
подтипов

Прогрессирование

Частичный ответ

Стабилизация

TACE(hgTACE)

Контр 6 нед.
повторная
TACE(hgTACE)

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Препарат вводится внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла в дозе 1,4 мг/м². Проведение химиотерапии сопровождается стандартным введением сопроводительной, симптоматической терапии. Площадь поверхности тела рассчитывается по стандартной формуле:

$$\text{ПШТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{рост (см)} \cdot \text{вес (кг)}}{3600}}$$

Цикл химиотерапии может быть начат при отсутствии признаков инфекции, следующих лабораторных показателях: абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $\geq 150 \cdot 10^9/\text{л}$, аланинаминотрансфераза ≤ 2 ВГН, аспартатаминотрансфераза ≤ 2 ВГН (при метастазах в печень ≤ 5 ВГН), общий билирубин ≤ 1.5 ВГН.

Перед началом каждого цикла пациент обследуется для выявления токсичности, нежелательных явлений. При развитии гематологической или негематологической токсичности начало цикла может быть отложено не более чем на 14 дней. В случае развития гематологической токсичности доза эрибулина снижается согласно инструкции по использованию лекарственного препарата. При наличии печеночной недостаточности, связанной с метастатическим поражением печени доза препарата корректируется: при легкой печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) - 1,1 мг/м², при печеночной недостаточности средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) - 0,7 мг/м². В ходе клинической апробации запрещены любые другие противоопухолевые препараты, лучевая терапия.

Оценка эффективности терапии проводится после 2 и 4 циклов терапии (УЗИ ОБП, СРКТ ОГК, ОБП и ОМТ с контрастированием или МРТ ОБП и ОМТ) и далее каждые 3 месяца наблюдения согласно критериям RECIST 1.1.: *Полный ответ* - исчезновение всех опухолевых очагов;

Частичный ответ - уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%;

Стабилизация заболевания - уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%.

Прогрессирование заболевания - увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

При полном ответе на лечение в дальнейшем у пациенток наступает период наблюдения с назначением эндокринотерапии первой

(антиэстрогены) или второй (ингибиторы ароматазы или фулвестрант) линии при люминальных подтипах опухоли; при неполном ответе проводится следующая процедура внутриартериальной ХЭПА микросферами с оценкой эффекта, при его отсутствие проведение эндокринотерапии или ХТ в монорежиме по выбору врача.

Методика выполнения ХЭПА

В асептических условиях рентгенооперационной в положении больной на спине после соответствующей обработки операционного поля выполняется пункция лучевой, либо бедренной артерии. Артерия катетеризируется по Сельдингеру интродьюсером. Через интродьюсер катетер последовательно проводится в брюшную аорту, селективно катетеризируется чревной ствол. Выполняется ангиография для выявления особенностей кровоснабжения, источника кровоснабжения метастатических очагов. Последовательно микрокатетером суперселективно катетеризируются сегментарные (субсегментарные) артерии, кровоснабжающие метастатические очаги. Производится насыщение микрочастиц химиопрепаратом (Эмболизационные насыщаемые микросферы диаметром 300-500 нм). Через микрокатетер в артерию, кровоснабжающую очаг, вводится взвесь микрочастиц и химиопрепарата. Выполняется контрольная ангиография с уровня чревного ствола. Удаляется инструментарий (последовательно катетер, интродьюсер). Гемостаз места пункции. Асептическая повязка.

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

После установления диагноза и верификации (гистологической и иммуногистохимической) метастатического поражения печени (единичные (менее трех) или множественные) пациентки будут отобраны для проведения метода комбинированной терапии в соответствии с критериями включения/исключения.

Этап лечения включает проведение 4 курсов монокимиотерапии препаратом эрибулин, согласно инструкции по применению в дозе 1,4 мг/м² в/в в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни, каждые 21 день с промежуточной оценкой эффективности после 2 курса. При полном ответе по критериям RECIST 1.1 с целью консолидации будет проведено еще 2 курса монокимиотерапии эрибулином, затем наступит период наблюдения с назначением эндокринотерапии для люминальных подтипов РМЖ. В случае

развития прогрессирования или частичного ответа или стабилизации по критериям RECIST 1.1 будет проведена трансартериальная химиоэмболизации печеночной артерии (ТАХЭ), с контролем через 6 недель и затем повторная процедура ТАХЭ.

Во время наблюдения за пациентами будут оцениваться эффективность объективного ответа на лечение, нежелательные явления, оценка качества жизни, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ).

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.

1. ФИО
2. Номер мед. карты амбулаторного больного
3. Номер мед. карты стационарного больного
4. Пол -жен.
5. Дата рождения
6. Анамнез заболевания
7. Объективный статус (ECOG, Рост (см), Вес (кг), Площадь тела (м²))
8. Локальный статус
9. УЗИ ОБП, ОМТ исх.
10. СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ исх.
11. Дата начала и окончания ХТ 1 курс
12. Нежелательные явления
13. Дата начала и окончания ХТ 2 курс
14. УЗИ ОБП, ОМТ после 2 курса
15. Оценка лабораторных показателей
16. Оценка нежелательных явлений (НЯ)
17. СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ после 2 курса
18. Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 после 2 курса
19. Дата начала и окончания ХТ 3 курс
20. Оценка лабораторных показателей
21. Оценка нежелательных явлений (НЯ)
22. Дата начала и окончания ХТ 4 курс
23. Оценка лабораторных показателей
24. Оценка нежелательных явлений (НЯ)

25. УЗИ ОБП, ОМТ после 4 курса
26. СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ после 4 курса
27. Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 после 4 курса
28. Проведение ХЭПА
29. Оценка нежелательных явлений (НЯ)
30. УЗИ ОБП, ОМТ после ХЭПА
31. СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ после ХЭПА
32. Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 после ХЭПА
33. Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 каждые 3 мес до прогрессирования
34. Оценка нежелательных явлений (НЯ)
35. Дата прогрессирования
36. Дата смерти

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

13. Критерии включения пациентов

1. Женщины в возрасте от 18 лет и не старше 65 лет;
2. Подписанное информированное согласие на участие в клинической апробации.
3. Патоморфологически подтвержденный генерализованный рак молочной железы с неоперабельными метастазами (единичные из-за анатомического расположения или множественные) в печень, с размерами образований от 3 см. Унилобарное или билобарное поражение печени; объем поражения печеночной паренхимы не более 50%.
4. Допустимо метастическое поражение других внутренних органов (исключая головной мозг).
5. Имунногистохимический подтип опухоли: люминальный подтип, базальноподобный подтип, отсутствие гиперэкспрессии HER2/neu.
6. Предшествующая химиотерапия, включающая антрациклины и таксаны (нео/адьювантная и/или I линии), за исключением тех пациенток, которым не могли назначаться данные препараты
7. Отсутствие в анамнезе лечения эрибулином.
8. Наличие измеримых очагов опухоли в печени в соответствии с критериями RECIST 1.1, по результатам спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.
9. Функциональный статус по шкале ECOG ≤ 1 ;

10. Адекватная функция костного мозга, определяемая как абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 * 10^9$ /л, количество тромбоцитов $\geq 100 * 10^9$ /л, гемоглобина выше 9 г/дл;

11. Адекватная функция печени и почек: Уровень общего билирубина в сыворотке крови \leq ВГН; Уровень аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы ≤ 2 ВГН, креатинин сыворотки крови $\leq 1,5$ ВГН;

12. Ожидаемая продолжительность жизни более 6 месяцев;

14. Критерии не включения пациентов.

1. Известная непереносимость или гиперчувствительность к эрибулину.

2. Функциональный статус по шкале ECOG > 1

3. Достигнутая кумулятивная доза доксорубицина выше 550 мг/м².

4. Любые медицинские состояния, препятствующие проведению противоопухолевой лекарственной терапии: признаки печеночной и/или почечной недостаточности тяжелой степени, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации и субкомпенсации, инфекционные заболевания в активной фазе (в том числе вирусные гепатиты В и С);

5. Серопозитивность в отношении ВИЧ в анамнезе;

6. Наличие данных за метастазы в ЦНС;

7. Наличие в анамнезе других первичных злокачественных опухолей;

8. Пациенты, которые считаются потенциально ненадежными или неспособными завершить участие в клинической апробации;

9. Беременность или кормление грудью (для женщин).

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

1. Отзыв информированного согласия

2. Развитие серьезных нежелательных явлений

3. Прогрессирование заболевания

4. Решение врача-исследователя при невозможности продолжать исследования без риска для жизни пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи - медицинская помощь в рамках клинической апробации, амбулаторная, стационарная, плановая. Профиль «онкология», условия оказания - госпитализация в отделение противоопухолевой лекарственной терапии, отделение абдоминальной онкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Осуществление плановой стационарной медицинской помощи в рамках клинической апробации по онкологии.

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A 01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1	8
A 02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	8
A 02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	10
A 02.12.001	Исследование пульса	1	60
A 02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	60
A 02.31.001	Термометрия общая	1	60
A 02.01.001	Измерение массы тела	1	8
A 02.03.005	Измерение роста	1	8
A 02.06.001	Измерение объема лимфоузлов	0,6	6
A 05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	8
A 04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей	0,5	3
A 04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	0,5	3
A 06.03.002.003	Спиральная рентгеновская компьютерная томография головы	1	4
A 06.09.005.002	Спиральная рентгеновская компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	1	4
A 06.20.002.002	Спиральная рентгеновская компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием	1	4
A 06.30.005.003	Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием	1	4
A 07.03.001	Сцинтиграфия костей	0,6	1
A 11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	16
A 09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	16
A 08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	16
A 08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	16
A 08.05.009	Определение цветового показателя	1	16
A 12.05.001	Исследование скорости оседания эритроцитов	1	16
A 08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	16
A 08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови	1	16

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
	(подсчет формулы крови)		
A 09.28.053	Визуальное исследования мочи	1	16
A 09.28.022	Определение объема мочи	1	16
A 09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1	16
A 09.28.017	Определение концентрации водородных ионов мочи (рН)	1	16
A 09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	1	16
A 09.28.003	Определение белка в моче	1	16
A 09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1	16
A 12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время	0,9	10
A 12.05.018	Исследование фибринолитической активности	0,9	10
A 09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,9	10
A 09.05.051	Исследование продуктов паракоагуляции в крови	0,9	10
A 09.05.021	Исследование уровня общего билирубина	1	16
A 09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	16
A 09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1	16
A 09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	16
A 09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	16
A 09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	16
A 09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	1	16
A 09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	16
A 09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	16
A 09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	0,9	10
A 11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,3	6
A 11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	0,3	6
A 16.12.063	Имплантация венозного порта	0,5	1
A 11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	1	15
A 11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	1	10
A 11.12.003	Внутривенное введение	1	8

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
	лекарственных средств		
A 14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,5	8
A 25.20.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях женских половых органов	1	8
A25.20.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях женских половых органов	1	8

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

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	ОДД <***>	ЭКД <***>
R06AX13	Антигистаминные средства	Хлоропирамин 0,1	10 мг	120 мг	
R06AC03	Антигистаминные средства	Дифенгидрамин 0,1	20 мг	120 мг	
N02BB02	Ненаркотические анальгетики	Метамизол натрия 0,5	2г	20г	
M01AB05	Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак 0,3	75 мг	750 мг	
B05CB01	Растворы электролитов	Натрия хлорид 1	500 мл	20 л	
B05XA01	Растворы электролитов	Калия хлорид 0.3	4г	12 г	
A03AD02	Спазмолитики миотропные	Дротаверин 0,5	120 мг	360 мг	
A02BC01	Ингибиторы протонного насоса	Омепразол 0,2	40 мг	400 мг	
A02BA03	Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	Фамотидин 0,2	40 мг	400 мг	
A03FA01	Стимуляторы моторики ЖКТ	Метоклопрамид 0,2	30 мг	120 мг	
H02AB06	Глюкокортикоиды	Преднизолон 0.3	30 мг	300 мг	
H02AB02	Глюкокортикоиды	Дексаметазон 0,3	8 мг	80 мг	
L01XX41	Противоопухолевый препарат	Эрибулин 1	0.5 мг/1 мл	36 фл. мг	
A04AA01	Противорвотные препараты	Ондансетрон 1	8 мг	360 мг	

A04AD12	Противорвотные препараты	Апрепитант 1	125 мг	365 мг	
L03AA02	Колонистимулирующие факторы	Филграстим 0.1	30 млн ЕД	150 млн. ЕД	
A16AA02	Гепатопротекторы	Адеметионин 0.4	8.0 гр.	48 гр.	

<*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<*> Ориентировочная дневная доза.

<***> Эквивалентная курсовая доза.

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

перечень используемых биологических материалов,

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

Наименование изделия	Частота применения
Бинт марлевый	1
Катетер для внутривенных вливаний	0,1
Катетер подключичный	0,1
Перчатки хирургические однократного применения	1
Шприц медицинский инъекционный одноразового применения	1
Игла для центрального венозного порта	0,3
Центральный венозный порт	0,3
Система для внутривенных инфузий одноразовая	1
Вата	1
Набор для микродоступа	1
Интродьюсер диаметром 5F	1
Проводник диагностический .035" 180 см	1
Проводник гидрофильный .035" 180 см с изогнутым кончиком (angled 450)	1
Катетер диагностический 5F 125 см конфигурации Cobra1 или Headhunter1	1
Микрокатетер 2,6F (от 2,4 до 2,8F) длиной от 125 до 150 см	
Микропроводник для манипуляции микрокатетером (должен соответствовать просвету микрокатетера)	1
Эмболизационные насыщаемые микросферы диаметром 300-500 нм	1
Краник трехходовый с коннектором типа LuerLock	1
Шприц 20 мл с коннектором типа LuerLock	1
Шприц 10 мл с коннектором типа LuerLock	1

Контрастное вещество для в/в введения 300 мг йода/мл 100 мл	2
Итого	

Все компоненты, определяющие метод клинической апробации, имеют соответствующую регистрацию (лицензию) в Российской Федерации.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Оценка непосредственного эффекта терапии в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии критериями RECIST 1.1.

Ответ	Критерии ответа
Полный ответ	исчезновение всех опухолевых очагов
Частичный ответ	уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%;
Стабилизация заболевания	уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%.
Прогрессирование заболевания	увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

Оценка показателей безрецидивной выживаемости и общей выживаемости будет проводиться по методу Каплана-Мейера.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Профиль токсичности будет оцениваться по шкале NCI-CTC v.3.0.

Оценка качества жизни пациентов согласно опроснику EORTC QLQ C30 (Version3.0).

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

На каждую пациентку, включенную в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов. Непосредственный эффект терапии будет оцениваться после каждых 2(4,6) курсов МХТ эрибулином, процедур ХЭПА. Учет выживаемости - в период наблюдения каждые 3 месяца вплоть до прогрессии заболевания.

В качестве первичной конечной точки исследования используется выживаемость без прогрессирования. Основной анализ будет проведен после регистрации приблизительно 70% событий без прогрессирования. Итоговый

(необязательный) анализ общей выживаемости может быть проведен после регистрации примерно 70-80% данных (летальных исходов).

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.

Выживаемость без прогрессирования определяется как время от момента рандомизации до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания либо смерти пациента, на основании оценки по критериям RECIST 1.1.

Общая выживаемость определяется как время от момента рандомизации до смерти пациента, независимо от причины.

Оценка безопасности будет проводиться на основании врачебного осмотра, клинических обследований и мониторинга нежелательных явлений.

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0.05. Все значения p будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа. Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Оценка показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости будет проводиться по методу Каплана-Мейера. Анализ параметров эффективности будет проводиться с помощью соответствующих математических и статистических методов. Оценка непосредственного эффекта терапии будет проводиться после 2, 4 циклов химиотерапии. Учет

показателей выживаемости - в период наблюдения каждые 3 месяца вплоть до прогрессирования заболевания и смерти больного.

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 30 пациенток (6 пациенток в 2018 г.; 12 пациенток в 2019 г.; 12 пациенток в 2020 г.)

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Нормативы финансовых затрат формируются исходя из прямых и косвенных затрат, связанных с оказанием государственных услуг.

В составе прямых затрат учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплате по оплате труда работников учреждения, непосредственно участвующих в оказании государственной услуги;

- Затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно потребляемых в процессе оказания государственной услуги.

В составе косвенных затрат учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги;

- Затраты на общехозяйственные нужды.

Для расчета норматива затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы:

- Нормативный. Используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда;

- Структурный. Используется для расчета нормативов затрат на приобретение материальных запасов, коммунальные услуги и общехозяйственные нужды.

25. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту по Протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Метод комбинированного лечения рака молочной железы с метастазами в печень(6 курсов по 10 дней)

Наименование расходов	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	359 946,96
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	1 061 935,51
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)	184 544,62
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	136 206,68
Итого	1 606 427,09



Генеральный директор ФГБУ «РНИОИ»

Минздрава России

Кит О.И.

«24» февраля 2018 г.

(подпись)

**Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента
в рамках клинической апробации «Метод комбинированного лечения
рака молочной железы с метастазами в печень»**

П/н	Информация о пациенте	
1.	ФИО	
2.	Номер мед. карты амбулаторного больного	
3.	Номер мед. карты стационарного больного	
4.	Пол- женский	
5.	Дата рождения	
6.	Анамнез заболевания	
7.	Объективный статус (ECOG, Рост (см), Вес (кг), Площадь тела (м ²))	
8.	Локальный статус	
9.	УЗИ ОБП, ОМТ исх.	
10.	СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ исх.	
11.	Дата начала и окончания ХТ 1 курс	
12.	Нежелательные явления	
13.	Дата начала и окончания ХТ 2 курс	
14.	УЗИ ОБП, ОМТ после 2 курса	
15.	Оценка лабораторных показателей	
16.	Оценка нежелательных явлений (НЯ)	
17.	СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ после 2 курса	
18.	Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 после 2 курса	
19.	Дата начала и окончания ХТ 3 курс	
20.	Оценка лабораторных показателей	
21.	Оценка нежелательных явлений (НЯ)	
22.	Дата начала и окончания ХТ 4 курс	
23.	Оценка лабораторных показателей	
24.	Оценка нежелательных явлений (НЯ)	
25.	УЗИ ОБП, ОМТ после 4 курса	
26.	СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ после 4 курса	
27.	Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 после 4 курса	
28.	Проведение ХЭПА	
29.	Оценка нежелательных явлений (НЯ)	

30.	УЗИ ОБП, ОМТ после ХЭПА	
31.	СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ/МРТ после ХЭПА	
32.	Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 после ХЭПА	
33.	Оценка опухолевого ответа согласно критериям RECIST 1.1 каждые 3 мес до прогрессирования	
34.	Оценка нежелательных явлений (НЯ)	
35.	Дата прогрессирования	
36.	Дата смерти пациента	

федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)

ул.14-я линия, 63 г. Ростов-на-Дону, 344037
тел.253-81-90, тел./ факс: (863)300-30-05,
e-mail: onko-sekretar@mail.ru
ОКПО 01966791, ОГРН 1026104161423
ИНН/КПП 6167034142/616701001

В Экспертный совет
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

24.02.2018 № 183/2
на № _____ от _____

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России информирует о своем согласии на опубликование Протокола клинической апробации «Метод комбинированного лечения рака молочной железы с метастазами в печень» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор



О.И. Кит