

## **СИНОПСИС**

**«Клинический мониторинг пациентов с первичным и рецидивным базально - клеточным раком кожи, которым был выбран нехирургический метод лечения»**

*Версия 1.1*

## Актуальность

**Базально-клеточный рак кожи** или базалиома кожи (БКРК) (базоцеллюлярный рак Кромпехера, basal-cell epithelioma) встречается в 75% случаев эпителиальных опухолей кожи и относится к злокачественным новообразованиям кожи. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи составляют 12% среди всех злокачественных новообразований в России, занимают 3 место по уровню заболеваемости среди мужчин (22,7 на 100 000) и 2 место у женщин (25,1: 100 000) и демонстрируют рост заболеваемости на протяжении последних 10 лет («грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения РФ (для обоих полов) увеличился с 37,7 в 2005 г. до 50,1 в 2015 г. (стандартизированный показатель на 100 тыс. составил 22,3 и 26,7 соответственно), а кумулятивный риск развития эпителиальных опухолей кожи вырос с 2,62 до 3,12 % соответственно)[1].

Базалиома кожи (БКРК) характеризуется медленным ростом без метастазирования, встречается чаще у лиц старше 50 лет, и имеет характерную локализацию – кожа головы и шеи (94–97%), а именно, внутренний угол глаза, лоб, крылья носа, носогубная складка, наружное ухо. Особая локализация и возрастные особенности пациентов заставляют задуматься о применении нехирургических методов лечения БКРК [2].

В федеральных клинических рекомендациях 2017 года по лечению базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи и в совместном проекте клинических рекомендаций по ведению пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями кожи Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи и ФГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ подробно описаны методы терапии БКРК, в том числе и все альтернативные хирургическим современные методы лечения БКРК: криодеструкция, лучевая, фотодинамическая, иммуномодулирующая и местная лекарственная терапия [1, 2].

Криодеструкция, как самостоятельный метод применяется при поверхностных новообразованиях, небольших размеров (до 5,0 см), а противопоказаниями для нее может служить локализация опухоли на волосистой части головы и носогубной складке, из-за высокого риска рецидива [2].

Лучевая терапия (ЛТ) применяется как самостоятельный вид лечения, преимущественно при ранних формах рака кожи и является одним из самых эффективных (92 - 98 %), но при этом дорогих методов лечения рака кожи. Однако не стоит забывать, что и этот метод имеет свои ограничения. Не следует назначать ЛТ пациентам, имеющим в анамнезе пигментную ксеродерму, склеродермию, синдром Горлина-Гольца, пациентам с мультицентричным ростом БКРК, а также пациентам с особой локализацией

БКРК, где нужна максимальная точность воздействия на опухолевые структуры [1, 2].

Фотодинамическая терапия - 3-компонентный метод лечения (фотосенсибилизатор, лазерный свет, кислород) - показан при наличии у больных солитарных и множественных очагов БКРК (T1-2N0M0), при локализации опухоли в околоушной, перiorбитальной области и в области носа, а также в случае отказа пациента от лучевого и хирургического лечения. Непосредственная эффективность фотодинамической терапии зависит от морфологической формы и размеров опухоли, качества используемых фотосенсибилизаторов, и может составлять от 73 до 95 % [2]. В России накоплен большой опыт применения в федеральных учреждениях ФДТ с прекрасными результатами, но длительного наблюдения за пациентами, получившими подобное лечение не проводилось.

Иммуномодулирующая терапия основана на применении интерферона и его индукторов. Высокой чувствительностью к интерферонотерапии обладает вирус-индуцированный БКРК, однако данные о рекомбинантных интерферонах в лечении БКРК скудны и противоречивы, что связано с различными дозами и методами их применения [1, 2].

Местная лекарственная терапия использует цитостатические препараты местного применения, воздействующие непосредственно на область опухоли, и является методом выбора у пациентов пожилого возраста, при наличии сопутствующей соматической патологии, при нестабильном соматическом состоянии, при особенностях локализации новообразования, в частности в проблемных зонах лица (кожа наружного уха, крыльев носа, внутреннего угла глаза). В качестве местной лекарственной терапии используют курадерм и глицифон [2].

Глицифон выпускается в виде мази для наружного применения в банках по 10 г (рег. №: ЛП-000957 от 18.10.11) и содержит диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, который относится к классу фосфорорганических эпоксидов. В экспериментальных исследованиях была доказана избирательность антибластомного действия глицифона, относительно низкая токсичность и высокая безопасность при длительном применении. Глицифон обладает антипролиферативным действием за счет ингибирования синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты, что замедляет и блокирует вступление клеток в фазы S и M митотического цикла. Глицифоновая мазь (30 %) эффективна в отношении первичного БКРК (одиночные и первично-множественные опухоли), а также при рецидивах после лучевого и хирургического лечения при условии отсутствия побочного кожно-резорбтивного действия. Мазь может успешно применяться для лечения БКРК, не подлежащего лучевой терапии и хирургическому иссечению, а также для выявления скрытых очагов множественного БКРК. Глицифон имеет 96,8 % эффективность при локальном лечении рака кожи (проблемных зон лица) при отсутствии выраженного общего токсического эффекта. Препарат

зарегистрирован как средство для лечения ПКРК I стадии, БКРК (в том числе рецидивов после хирургического лечения и ЛТ), болезни Боуэна, сенильного кератоза» [2].

Курадерм (Curaderm ВЕС5 topical cream) – препарат для наружного применения с противоопухолевой активностью в отношении рака кожи базально-клеточного и плоскоклеточного строения. В качестве активного действующего вещества препарат содержит соласодин-рамнозиловые гликозиды и соламаргин (полученные из растений семейства пасленовых) в концентрации 0,005 % [2].

В связи с точечным воздействием местной лекарственной терапии на область опухоли и отсутствием системного токсического эффекта она представляет большой интерес, но потенциал ее применения пока неясен. Во-первых, нет точных данных какому количеству пациентов с первичным или рецидивным БКРК может быть показано именно такое лечение. А, во-вторых, есть ли преимущества исходов подобного лечения по сравнению с другими нехирургическими методами лечения в рутинной клинической практике.

В связи с выше изложенным предлагается провести наблюдательную программу «Клинический мониторинг пациентов с первичным и рецидивным базально-клеточным раком кожи, которым был выбран нехирургический метод лечения».

### **Инициатор исследования:**

В 2018 г. Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи инициировало старт программы «Клинический мониторинг пациентов с первичным и рецидивным БКРК, которым был выбран метод лечения, отличный от хирургического».

В рамках работы программы сформирован «Научный комитет».

Научный комитет является рабочей группой, которая выполняет координационные функции, а также осуществляет научное руководство проектом. Техническим экспертом и спонсором проекта является АО «Астон Консалтинг».

### **Руководитель научного комитета**

Подвязников С.О. д.м.н., профессор (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва)

### **Центры участники:**

В рамках работы программы клинического мониторинга предполагается участие более 15 медицинских организаций, специализирующихся на диагностике и лечении пациентов с БКРК.

Предварительный список центров:

- ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва
- ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- ФГБУ НУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск
- ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов
- ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
- ГБУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк
- Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань
- Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск
- ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
- ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Челябинск
- ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород
- ГБУЗ Астраханской области «Астраханский областной онкологический диспансер», Астрахань

#### **Первичные конечные точки:**

- Оценить 12 месячную безрецидивную выживаемость пациентов с первичным БКРК, которым был выбран не хирургический метод лечения по показаниям или по желанию пациента.

## **Вторичные конечные точки:**

- Частота назначения разных видов нехирургического лечения пациентам с БКРК
- Частота «продолженного роста» опухоли при использовании различных методов нехирургического лечения
- Частота локальных рецидивов первичной опухоли при применении различных методов нехирургического лечения
- Эффективность нехирургических методов терапии в зависимости от группы риска пациента
- Эффективность нехирургических методов терапии в зависимости от клиничко-морфологической характеристики опухоли
- Частота развития нежелательных явлений на фоне разных видов терапии
- Отдалённые косметические результаты лечения при использовании различных методов нехирургического лечения.

## **Дизайн исследования:**

Российское многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование.

Для достижения целей исследования будут анализироваться анамнестические, демографические и клинические данные, собранные из первичной медицинской документации пациентов.

В исследование будут включаться пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом первичного БКРК или рецидивным БКРК, зафиксированным после 01.01.2018 года, которым противопоказано хирургическое лечение или имеется отказ пациента от применения хирургических методов лечения.

В исследовании предполагается участие более 15 медицинских центров из разных регионов РФ.

Исследование не предусматривает подтверждение никакой гипотезы и является неинтервенционным.

Планируется регистрация всех пациентов, соответствующих критериям включения, которые наблюдаются в центре.

Предполагается включить в мониторинг не менее 1000 пациентов в течение трех лет

Планируемый период набора с 01 сентября 2018 до 01 сентября 2021 г  
Планируемый период наблюдения за каждым пациентом- до 3 лет.

Длительность проекта: 2018-2021 гг. Кратность мониторинга пациента- минимум 2 повторных визита с интервалом в 6 месяцев. Последующее внесение информации предполагается через каждые 12 месяцев от 2 визита или ранее в случае наступления одного из следующих событий: рецидив или смерть.

**Рисунок 1. Схема сбора данных**



*\*Вносятся данные, полученные в период с даты последнего «визита» до даты очередного «визита», независимо от фактического количества консультаций пациента*

## Исследуемая терапия

Исследование не предусматривает никакого вмешательства в терапию, проводимую пациентам. В исследование будут включаться пациенты, которым уже назначено лечение в соответствии с существующими российскими рекомендациями оказания медицинской помощи пациентам с БКРК [1].

## Популяция пациентов

Планируется включить в программу не менее 1000 пациентов. Набор пациентов в исследовании будет осуществляться как в амбулаторных медицинских организациях, так и в стационарах.

## **Критерии включения пациентов**

- Морфологически подтвержденный диагноз первичного БКРК или рецидивного БКРК не ранее 01.01.2018
- Назначение методов лечения, отличных от хирургических: криодекструкция, лазерная, лучевая, фотодинамическая, иммуномодулирующая или местная лекарственная терапия.
- Подписанное информированное согласие на обработку персональных данных и данных, представляющих врачебную тайну (в случае отсутствия согласия, данные вносятся в деперсонифицированном виде)

**NB!!!**

Включение пациента в программу возможно только при наличии всех трёх критериев!

## **Критерии невключения**

- Установленный диагноз метастатического БКРК
- Отказ от участия в программе

## **Критерии исключения пациентов**

- Отзыв пациентом подписанного информированного согласия на обработку персональных данных и данных, представляющих врачебную тайну.

## **Методология сбора данных**

В исследовании предполагается ретроспективно - проспективный сбор данных из первичной медицинской документации пациентов. Вся информация о пациенте вносится врачом – участником программы в электронную индивидуальную карту пациента (e-CRF). Обновление информации о каждом внесенном в регистр пациенте будет осуществляться 1 раз в 6 месяцев в первый год, и с периодичностью 1 раз в 12 месяцев в последующие 2 года наблюдения.

E-CRF разработана на платформе Quinta® (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа «Quinta®»», правообладатель АО «Астон Консалтинг»). Работа с системой осуществляется через индивидуальный электронный удаленный on-line доступ (интернет настройку, логин и пароль



для входа). Для фиксации данных наблюдений пациентов в электронной карте предусмотрена схема визитов с периодом наблюдения в течение 3 лет.

Функционал данного программного комплекса позволяет разграничить доступ к данным в соответствии с утверждёнными ролями пользователей.

Врачам - участникам исследования будет доступна информация о пациентах, которые наблюдаются в локальных медицинских организациях (МО). Научному комитету исследования будут доступны деперсонифицированные данные пациентов по всем МО, участвующим в мониторинге. Вся персональная информация об участниках программы будет храниться с соблюдением законов Российской Федерации об охране персональных данных. В ходе настоящего проекта не предусмотрено проведение каких-либо специальных дополнительных процедур сбора информации.

### **Этические аспекты программы**

Данное наблюдательное исследование было разработано и будет проводиться в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации, трехсторонним соглашением Международной Конференции по Гармонизации.

Пациенты, подходящие по критериям, могут быть включены в программу при условии подписания формы информированного согласия на передачу персональных данных и данных, представляющих врачебную тайну (далее ИС). Процесс получения подписанного информированного согласия должен быть отражен в первичной исследовательской документации по каждому пациенту.

Персональные данные пациентов будут использоваться исключительно в целях наблюдательного исследования. Любая информация, с помощью которой можно идентифицировать пациентов, не подлежит раскрытию. Идентификация пациентов в базе данных будет осуществляться на основании присвоенных кодов.

В силу наблюдательного характера программы синопсис программы, индивидуальная регистрационная карта пациента, форма ИС и информация, предоставляемая пациентам, не должны получать одобрения российского Министерства здравоохранения, Совета по этике при Министерстве Здравоохранения.

### **Конфиденциальность персональных данных**

Конфиденциальность ПД находится под защитой действующего законодательства.

АО «Астон Консалтинг» является официально зарегистрированным оператором персональных данных (Реестр операторов персональных данных, регистрационный номер 77-14-002874), что дает возможность врачу-участнику исследования при подписании ИС не кодировать пациентов, вносить их персональные данные (а именно, ФИО, дату рождения, возраст). После введения ФИО пациенты e-CRF генерирует код, под которым данный пациент будет виден другим участникам исследования, имеющим доступ к полной базе данных.

Имена пациентов, принимающих участие в исследовании, будут сохраняться в тайне. Идентификация пациентов будет осуществляться при помощи уникальных номеров, присвоенных пациентам программой.

### **Сбор данных и репортирование нежелательных явлений (НЯ)**

В связи с тем, что исследование основано на ретроспективном сборе данных из первичной медицинской документации пациентов, обо всех НЯ, имеющих отношение к применяемой терапии, включая несерьезные НЯ к другим базисным методам лечения будет сообщено в финальном отчете по результатам исследования.

### **Мониторинг внесения данных**

Мониторинг внесения данных будет осуществляться преимущественно дистанционно на базе платформы Quinta®. Представители АО «Астон Консалтинг» будут связываться с врачами участниками по телефону и электронной почте для настройки доступа к e-CRF, для контроля своевременности введения, количества и полноты вводимых данных, необходимых для анализа.

### **Медико-статистический анализ данных**

Исследование носит описательный характер. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, будут представлены как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее и  $\sigma$  – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых будет отличаться от нормального, будут представлены медианой и 25%-75% перцентилями. Для оценки влияния клинко-морфологических факторов на развитие рецидива, метастазирования, будет

использоваться логистический регрессионный анализ. Для определения степени сопряженности каждого из перечисленных факторов будет использоваться - критерий Пирсона. При этом в качестве оценки относительного риска, связанного с действием фактора, будет использоваться экспоненциальный коэффициент уравнения регрессии. Влияние вошедших в модель предикторов и точность всей модели в целом будем считать достоверными, если значения  $p$  критерия  $\chi^2$  были меньше 0,05. Статистический анализ будет проведён с помощью пакета статистического анализа SPSS (Chicago, IL, USA).

Промежуточный медико-статистический отчет по результатам наблюдений планируется готовить ежегодно.

### **Управление базой данных клинического мониторинга**

Исследование ведется на платформе CRM «Quinta®». Администрирование, мониторинг внесения данных в e-CRF и статистический анализ полученных данных будут осуществляться АО «Астон Консалтинг», которое является оператором персональных данных и имеет соответствующую лицензию на их хранение и обработку согласно действующему законодательству РФ.

Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи осуществляет организационное и научное управление исследованием, содействует привлечению медицинских работников к участию в формировании базы данных, способствует популяризации исследования и системы «Quinta®» на проводимых мероприятиях, подготавливает презентации и научные статьи для публикаций и выступлений.

Руководитель научного комитета по проведению исследования координирует выполнение задач во всех участвующих МО. В процессе формирования базы данных Научный комитет имеет право использовать информацию, накопленную в базе данных в деперсонифицированном, агрегированном виде в научных, исследовательских и медицинских целях.

### **Публикации и выступления на основании данных исследования.**

АО «Астон Консалтинг» готовит итоговые ежегодные консолидированные отчеты для Научного комитета. Научный комитет планирует и готовит публикации и выступления по этим данным. При необходимости более широкого анализа выборки, данные могут быть проанализированы и опубликованы только по согласованию с Научным комитетом.

Копии всех опубликованных статей и презентаций по результатам клинического мониторинга должны быть предоставлены в Научный комитет для консолидации всей информации.

Список литературы:

1. Клиническая рекомендация "Рак кожи базальноклеточный и плоскоклеточный" ID:КР 299 <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/200>
2. Подвязников С.О., Хасанов Р.Ш., Афанасьева З.А., Мудунов А.М., Пустынский И.Н., Михайловский А.В., Бацев А.Ф., Дворниченко В.В., Круглова Л.С., Файзуллина Е., Раджабова З.А., Поляков А.П., Чойнзонов Е.Л., Приходько С.Г., Огнерубов Н.А., Важенин А.В., Гузь А.О., Кожанов Л.Г., Енгибарян М.А., Светицкий П.В., Шинкарев С.А., Сикорский Д.В., Яровой В.Ю. «Диагностика и лечение злокачественных эпителиальных опухолей кожи» Клинические рекомендации. / Ж. Опухоли головы и шеи; 2017: 2 (7):114-128.
3. NCCN Guidelines. Version 1.2018. Basal Cell Skin Cancer