

2016-30-80

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

Наименование федеральной организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Адрес места нахождения организации	Г. Москва 115478, Каширское шоссе, д.24
Контактные телефоны и адреса электронной почты	+79169647133 catcher-intheye@yandex.ru
Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Сочетанная лучевая терапия больных раком предстательной железы с использованием радионуклидных источников ¹²⁵ I»
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100 больных 2016 год – 30 пациентов 2017 год – 30 пациентов 2018 год – 40 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети "Интернет" на 1л.

Директор ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н.Блохина"
Минздрава России, академик РАН М.И. Давыдов



"29" 02 2016 г.

Протокол клинической апробации

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода: «Сочетанная лучевая терапия больных раком предстательной железы с использованием радионуклидных источников ^{125}I »

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24.

3. Ф.И.О. и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации: заместитель директора по науке НИИ КО "ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина" Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода.

Сущность метода заключается в проведении курса сочетанного лучевого лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы высокой и очень высокой групп риска рецидива. На первом этапе лечения проводится имплантация закрытых радионуклидных источников ^{125}I в ткань предстательной железы, СД (D90) на целевой объем (предстательную железу) $\geq 110\text{-}115$ Гр. После процедуры брахитерапии проводится курс конформной ДЛТ (предпочтительно IMRT или VMAT) на предстательную железу и регионарные зоны. СД = 46Гр.

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

Согласно последним статистическим данным, прирост абсолютного числа заболевших РПЖ с 2007 по 2012 г. составил 43,8% (1-е место по величине прироста). В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ занимал 2-е

ранговое место в России (12,1%). Согласно другим данным, в 2013г. в целом по России было впервые выявлено 31012 случая РПЖ, из которых 49,6% составила I-II стадия заболевания, 31,0% – III и 17,2 – IV. Всего на учете на конец 2013г. состояло 148987 больных.

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к числу наиболее распространенных онкологических заболеваний. Для лечения неметастатического РПЖ применяются радикальная простатэктомия, лучевая терапия (дистанционная (ДЛТ) и брахитерапия), гормональное лечение и наблюдение. Брахитерапия является разновидностью лучевой терапией, а именно контактной (внутриканевой) лучевой терапией, которая позволяет достичь высокой дозы в органе-мишени, при небольшой нагрузке на периферии за счет выраженного отрицательного градиента дозы.

Брахитерапия в лечении РПЖ подразделяется на брахитерапию с перманентной имплантацией источников в ткань (закрытые радионуклидные источники с ^{125}I , ^{131}Cs или ^{103}Pd) или с временным введением (afterloading закрытых радионуклидных источников ^{192}Ir или ^{60}Co). Здесь и далее под термином «брахитерапия» будем подразумевать брахитерапию с перманентной имплантацией источников ^{125}I .

Брахитерапия в сочетании с ДЛТ имеет ряд преимуществ для лечения пациентов высокой и очень высокой групп риска по сравнению с проведением ДЛТ в монорежиме, а именно:

1. Более короткий курс лечения.
2. Более высокая доза в целевом объеме – предстательной железе.
3. Более низкая вероятность лучевых реакций со стороны прямой кишки.

Использование данного метода позволит сократить срок пребывания больного в стационаре за счет уменьшения продолжительности времени лечения, уменьшить время нетрудоспособности и амбулаторного долечивания, исключит инвалидизацию пациентов.

6. Новизна метода.

Метод обладает выраженной новизной, т.к. в настоящее время не только в РФ, а и в мировой клинической практике не существует регламентированных стандартов лечения пациентов высокой и очень высокой групп риска рецидивирования локализованного рака раком предстательной железы методом сочетанной лучевой терапии: внутритканевой трансперинеальной перманентной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии различных модальностей (конвенционной, IMRT, VMAT и т.д.)

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

К основным осложнениям ДЛТ следует отнести наличие местных лучевых реакций со стороны нижних мочевых путей и ректосигмовидного отдела прямой кишки. Они ликвидируются обычно в течение ближайших 3-х месяцев; некоторые симптомы могут сохраняться до 1 года, причем у 95% больных они купируются консервативными мероприятиями. Среди наиболее выраженных ближайших осложнений можно выделить ректальное кровотечение (3,8–14,9%), диарею (10–12%), гематурию (5,8–10,8%) стриктуру уретры (1,5–8,3%), а среди отдаленных — эректильную дисфункцию (55–66%) и стриктуру уретры (0–8%).

Процедура имплантации микроисточников в ткань предстательной железы с помощью игл-интростатов вызывает кровотечение и, как следствие, отек предстательной железы, что может привести в ряде случаев к дизурии. Вероятность этого события, по данным разных авторов, составляет от 1,5% до 15%, однако лишь 2% пациентов требуется катетер на период более одной недели после имплантации. Также существенно повышает вероятность дизурии наличие у пациента в анамнезе обструктивного простатита. Пациенты с более высоким (более 15) результатом теста IPSS имеют 25% вероятность задержки мочеиспускания после брахитерапии. Кроме того, пациенты с большим объемом предстательной железы (более 35 см³) также имеют большую вероятность возникновения дизурии. Травма предстательной железы и семенных пузырьков может привести к гематоспермии и болезненным оргазмам во время первых эякуляций в течение нескольких недель после процедуры имплантации.

К наиболее часто возникающим подострым осложнениям со стороны мочеполовой системы, которые развиваются спустя 1-2 недели после имплантации и сохраняющимся 1,5-3 месяца, относится задержка мочи. По другим данным пик дизурических симптомов приходился на первый месяц после имплантации (у 52% из 546 пациентов). Симптомы задержки мочи могут быть купированы приемом α -аденоблокаторов и хирургическим путем. Хронические осложнения возникают через 6 месяцев после имплантации и включают в себя недержание, частое мочеиспускание, стриктуру и некроз уретры.

На протяжении нескольких недель после имплантации могут отмечаться такие нарушения деятельности ЖКТ, как диарея, запоры, тенезмы и давление в прямой кишке. Эти симптомы хорошо поддаются консервативному лечению. Среди хронических

осложнений наиболее частым является проктит 1-2 стадии по шкале RTOG. Частота возникновения проктита по различным данным колеблется от 1% до 12%.

К наиболее часто распространенным острым осложнениям брахитерапии, затрагивающих половую систему, относятся болезненная эякуляция и гематоспермия. Обычно эти эффекты коррелируют с острым простатитом и исчезают со временем.

Механизм возникновения эректильной дисфункции после проведения брахитерапии сложен и зависит от неврологических, сосудистых и психологических факторов. К сожалению, в настоящее время не существует проспективных исследований, посвященных этой проблеме. В литературе имеют данные, согласно которым при анализе 436 статей, посвященных радикальному лечению локализованного РПЖ, опубликованных в период с 1991 по 2004 гг. вероятности полной эректильной дисфункции, частичной эректильной дисфункции и сохранения эрекции после проведения БТ составили 14%-61%, 21% и 18%, соответственно. В исследовании, включавшем 416 больных, прошедших только брахитерапию, сохранение потенции было отмечено у 79% в течение 3 лет и 59% в течение 6 лет.

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. *Salembier C. et al.* Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. // *Radiotherapy and Oncology*, 2007, doi:10.1016/j.radonc.2007.01.014.
 2. *Kovacz G., Pötter R., Loch T. et al.* GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. // *Radiotherapy and Oncology*, 2007, 74, P. 137-148.
 3. *Davis B., Horwitz E., Lee R. et al.* American brachytherapy society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. // *Brachytherapy*, 2012, 11, P. 6-19.
 4. *Stone R.G., Kao J., Stock N.N.* Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. // *J Urol*, 2001, 165, No. 2, P. 436-439.
 5. *Snyder K.M., Stock R.G., Hong S.M. et al.* Defining the risk of developing grade2
-

proctitis following ^{125}I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001, **50**, P. 335-341.

6. *Stone N., Stock R., et al.* A dose-response study for I-125 prostate implants. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, **41**, No. 1, P. 101-108.
7. *Nath R., Bice W., Bulter W. et al.* AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer. // http://aapm.org/pubs/reports/RPT_137.pdf
8. *Zelevsky M.* Tumor control outcome and tolerance of permanent interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. // Recent Adv Endourol. 2005, **6**, P. 149-164.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач апробации.

Цель: улучшить результаты органосохраняющего лечения больных раком предстательной железы, за счет включения в схему химиолучевой терапии на первом этапе внутритканевой лучевой терапии

Задачи:

- Оценить продолжительность жизни, определяемая с момента подписания информированного согласия до смерти пациента от любой причины.
 - Оценить время до прогрессирования, определяемое с момента подписания информированного согласия до прогрессирования болезни или смерти по любой причине, в случае если дата смерти неизвестна, случай считается цензурированным по дате последней явки
 - Оценить частоту объективных эффектов, определяемая как процент больных с частичным или полным эффектом от общего количества пациентов
 - Оценить частоту полных патоморфологических эффектов, определяемая как процент больных с полным патоморфологическим эффектом от числа оперированных больных.
 - Оценить частоту и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, версии 4.0
-

IV. Дизайн клинической апробации.

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

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

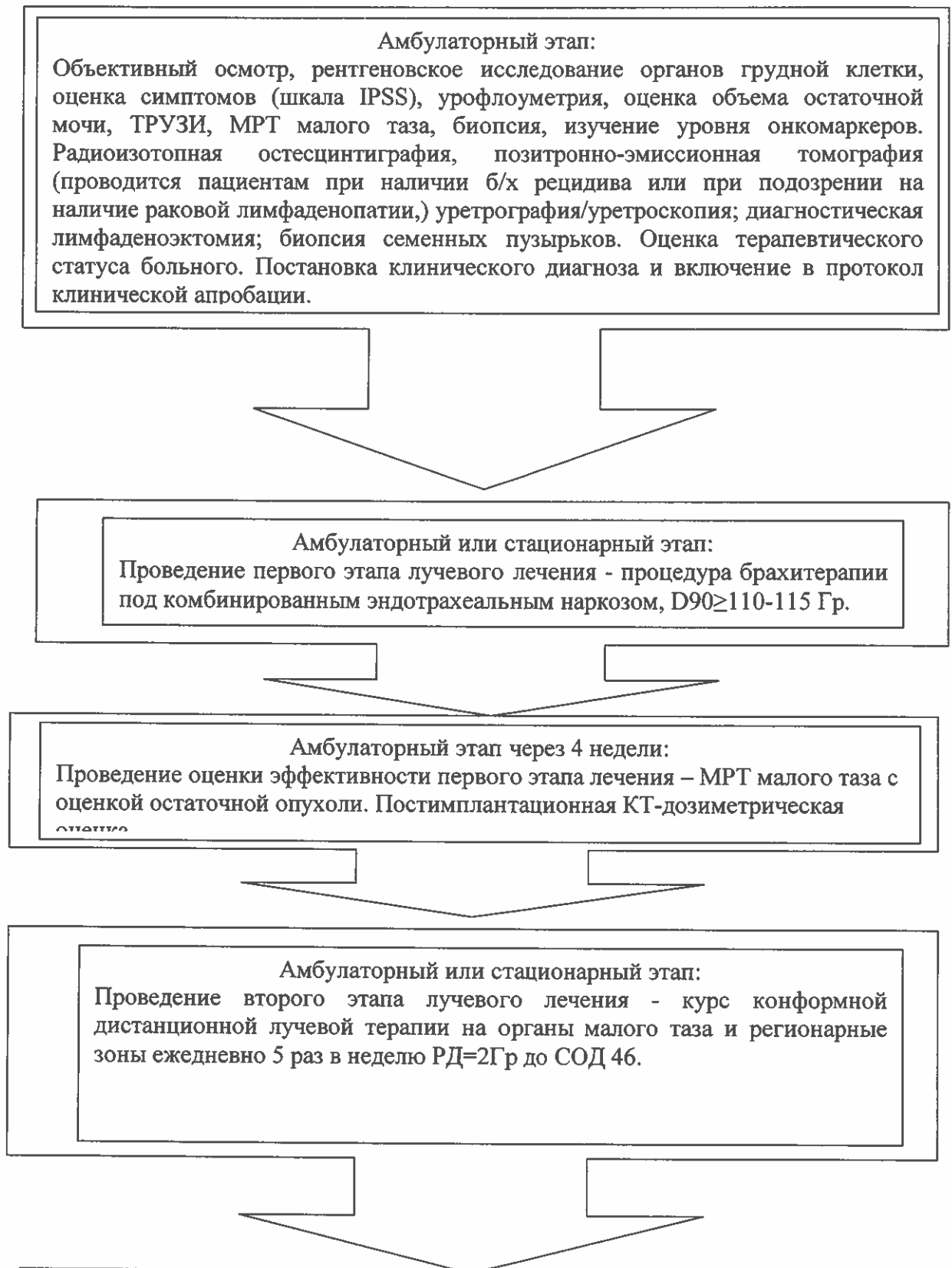
Основной параметр:

- Частота достижения полных регрессов первичной опухоли, определяемая как процент больных с полными регрессами от общего количества пациентов

Дополнительные параметры:

- Продолжительность жизни, определяемая с момента подписания информированного согласия до смерти пациента от любой причины.
 - Выживаемость без прогрессирования, определяемое с момента подписания информированного согласия до прогрессирования болезни или смерти по любой причине, в случае если дата смерти неизвестна, случай считается цензурированным по дате последней явки
 - Частота объективных эффектов, определяемая как процент больных с частичным или полным эффектом от общего количества пациентов
 - Частота полных патоморфологических эффектов, определяемая как процент больных с полным патоморфологическим эффектом от числа оперированных больных.
 - Частота и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, версии 4.0
-

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



Амбулаторный этап через 6 недель
Оценка результатов всего комплекса лучевого лечения. Объективный осмотр, ТРУЗИ . Оценка функциональных результатов.

Этап катамнеза:

Клинический и онкологический мониторинг больных, включенных в исследование. Осмотр 1 раз в месяц, обследование 1 раз в 3 месяца на протяжении 1 года. Осмотр 1 раз в 3 мес и обследование 1 раз в 6 мес на протяжении 2 года. Осмотр 1 раз в 6 мес и обследование 1 раз в год а протяжении 3-го года. Ежегодный осмотр и обследование на протяжении последующих 2х лет.

Контроль ПСА с частотой 1 раз в 3 мес в течение первых трех лет и далее контроль выполняется 1 раз в год. Критериями биохимического рецидива является достижение уровня на 2 нг/мл более надира (критерий Phoenix). Данный критерий позволяет исключить влияние на диагностику биохимического рецидива доброкачественного временного повышения уровня ПСА (PSA bounce).

Статистическая обработка полученных данных

12.3. Описание метода, инструкции по его применению.

В процедуре имплантации микроисточников под контролем УЗИ можно выделить несколько этапов:

1. Размещение пациента в необходимой позиции.
2. Получение изображений предстательной железы с шагом 5 мм и проведение дозиметрического планирования.
3. Подготовка источников к имплантации.
4. Имплантация источников в ткань предстательной железы под ультразвуковым контролем и (если необходимо) под рентгеновским контролем на аппарате со штативом типа С-дуги.

В связи с тем, что имплантация микроисточников производится через область промежности, пациент во время процедуры располагается в позиции, аналогичной позиции при трансуретральной резекции. Пациент лежит на спине, ноги разведены под углом 90° и зафиксированы на специальных держателях для ног. Проведение спинальной или эпидуральной анестезии выполняется перед тем, как пациент размещается в позицию для имплантации.

Для получения изображений предстательной железы производится УЗ-исследование с помощью трансректального бипланового датчика, смонтированного на «степпере» – устройстве, обеспечивающем его жесткую фиксацию и пошаговое движение вперед и назад на определенное расстояние (как правило, 5 мм). В том случае, если часть железы расположена ниже координатной решетки, можно использовать баллон, который надевается на датчик и наполняется водой, поднимая, таким образом, железу до уровня, где располагается решетка. Для определения положения уретры в нее вводится катетер Фолея. Для улучшения визуализации уретры рекомендуется использовать вспененный гель. Полученные изображения затем передаются в компьютерную планирующую систему, с помощью которой на основании топометрической информации (контуров предстательной железы, уретры и прямой кишки) производится расчет оптимального расположения источников.

Вся процедура выполняется под эпидуральной или общей анестезией. Расположение пациента на операционном столе идентично положению при получении изображений для дозиметрического планирования. Использование баллона необходимо в том случае, если производилось планирование с баллоном. На пошаговое устройство монтируется координатная решетка-трафарет, через отверстия которой производится введение игл.

Имплантация источников может выполняться либо с самого нижнего (ближайшего к основанию железы), либо с верхнего ряда отверстий в координатном шаблоне. Имплантация игл производится вручную. Несмотря на то, что разработана модель робота для введения игл, целесообразность его применения остается под вопросом. Контроль глубины введения иглы с источниками может выполняться либо с помощью ультразвука в сагиттальной плоскости сканирования, либо с использованием рентгеноскопии. После того как игла проведена через соответствующее отверстие координатной решетки, и кончик иглы оказывается в плоскости сканирования, на экране появляется яркая точка («флэш») из-за того, что кончик имплантационной иглы имеет эхогенную метку. Она должна совпасть с соответствующей координатой расположения источника в соответствии с планом имплантации или быть удаленной от нее не более, чем на 1–2 мм. При несовпадении рекомендуется извлечь иглу и повторить имплантацию.

Предлучевая топометрическая подготовка проводится в положении больного на спине, с использованием фиксирующих приспособлений под ноги. КТ-исследование проводится в режиме свободного дыхания.

Сочетанная лучевая терапия проводится расщепленным курсом, при этом имплантация расценивается как 1 фракция, возобновление курса лучевой терапии производится после стихания лучевых реакций, при этом производится коррекция дозы в зависимости от длительности перерыва между циклами лечения. При выборе объема облучаемых тканей и распределения в нем доз облучения применяют рекомендации Международной комиссии - ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов:

- большой опухолевый объем (GTV - gross tumor volume) - объем, который включает в себя визуализируемую опухоль. К этому объему подводят необходимую для данной опухоли туморицидную дозу;

- клинический объем мишени (CTV - clinical target volume) - объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса;

- планируемый объем мишени (PTV - planning target volume) – объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего объема мишени. Он получается в связи с тем, что планирующая система на каждом скане автоматически добавляет заданный радиологом отступ, обычно 1-1,5 см, учитывающий подвижность опухоли при дыхании и различные погрешности, а иногда и 2-3 см, например при большой дыхательной подвижности.

•планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV - planning organ at risk volume). При дистанционном облучении лимфатического коллектора в зону облучения включаются предстательная железа с семенными пузырьками и следующие группы лимфатических узлов:

- общие подвздошные;
- внутренние подвздошные;
- наружные подвздошные;
- запирательные;
- пресакральные.

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

Анализ переносимости терапии будет проанализирован сразу после завершения 4 курсов терапии, оценка частоты объективных ответов и частоты резекций печени – через 4 месяца с момента включения в исследование последнего пациента. Оценка выживаемости без прогрессирования - через год после завершения химиотерапии. Для анализа общей выживаемости планируется наблюдение за больными в течение трех лет.

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.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Больные в возрасте >65 лет,
 2. Больных морфологически подтвержденным раком предстательной железы
-

3. Высокий уровень риска рецидива по шкале D'Amico
Клиническая стадия заболевания T3a
ПСА >20 нг/мл
Индекс Gleason 8-10
4. Больные не должны иметь отклонений в лабораторных показателях, препятствующих назначению химиотерапии:
 - абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,500 \times 10^9/\text{л}$
 - тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
 - гемоглобин $\geq 90 \text{ мг/л}$
 - уровень креатинина менее ВГН
 - уровень АЛТ и АСТ менее 5 норм
 - уровень ЩФ менее 5 норм
 - уровень билирубина менее 1,5 ВГН
5. Подписанная форма информированного согласия

14. Критерии невключения пациентов.

Абсолютные противопоказания:

1. Небольшая ожидаемая продолжительность жизни (менее 5 лет);
2. Отдаленные метастазы;
3. Метастатическое поражение региональных лимфатических узлов;
4. Острые и/или жизнеугрожающие состояния;
5. Недопустимый операционный риск;
6. Отсутствие прямой кишки, что препятствует проведению брахитерапии под контролем ТРУЗ;
7. Обширная полость («ТУР-дефект») после трансуретральной резекции (ТУР) простаты или аденомэктомии, которые препятствуют установке источников и проведению соответствующей дозиметрии;
8. Выраженная инфравезикальная обструкция ($Q_{\text{max}} < 10 \text{ мл/с}$, объем остаточной мочи $> 100 \text{ мл}$);
9. Невозможность укладки больного в положение для литотомии ;
10. Атаксия-телеангиэктазия.

Относительные противопоказания:

1. Высокое значение IPSS (>18);
2. Увеличенные доли предстательной железы;
3. Размер предстательной железы > 60 см³ на момент имплантации;*
4. Воспалительные заболевания кишечника.

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

1. Пациент может в любой момент отказаться участвовать в протоколе клинической апробации без объяснения причины (Отзыв пациентом информированного согласия на участие в апробации).
2. Нежелательные реакции или состояние пациента из-за которых, по мнению врача, продолжение данного лечения в рамках протокола клинической апробации противопоказано и/или нежелательно.
3. Неэффективность проводимого лечения (прогрессирование заболевания)
4. Решение регуляторных органов или Этического комитета
5. Завершение запланированного объема терапии;

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи – плановая, специализированная медицинская помощь по профилю «онкология». Условия оказания – дневной стационар, стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень медицинских услуг представлен в приложении №1.

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

наименование 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.

Представлены в приложениях №№2-3.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

- частота объективного ответа;
- токсичность терапии;
- выживаемость без прогрессирования;
- общая выживаемость;
- частота полных патоморфологических эффектов;

20. Перечень критериев дополнительной эффективности.

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

VIII. Статистика

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

Сбор данных будет осуществляться путем заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК) по каждому пациенту. Ответственный исполнитель заполняет данные о пациентах в соответствии с регламентом заполнения ИРК.

Для анализа будут использоваться классические методы статистического анализа, подбор статистического критерия будет проводиться в соответствии с характером

изучаемой переменной и характера ее распределении в соответствующих группах пациентов. Так для сравнения качественных признаков используется χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения количественных признаков будет применяться Манн-Уитни тест. Во всех случаях будет использован 95% доверительный интервал и двусторонний P.

Статистическая обработка данных будет производиться с использованием программы GraphPad Prism v.4.0 и пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 15.0; SPSS Inc.Chicago, IL).

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

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

24.1. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания

медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

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

- **Нормативный** – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.
 - **Структурный** – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.
-

Таблица 1. Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (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	251 171,15
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	454 809,53
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
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)	63 945,64
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	37 698,07
Итого:	769 926,32

Количество койко-дней – 35

В рамках протокола клинической апробации планируется проведение радикального курса сочетанной лучевой терапии в составе комбинированного лечения 100 пациентам с участием 3 врачей, 1 научного сотрудников 1 медицинского физика, 1 рентгенолаборанта и заведующего отделением, 3 медицинских сестер, 1 санитарки

Таблица 2. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016 - 2018 годы.

Количество больных	Сумма (руб.)
2016 год 30 пациентов	23 097 786,9
2017 год 30 пациентов	23 097 786,9
2018 год 40 пациентов	30 797 052,8
Всего 100	76 992 632,0

Директор ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина»
Минздрава России,
академик РАН,

профессор, д.м.н.



М.И.Давыдов

«29»

02

2016г.

Приложение 1

Медицинские услуги для диагностики и лечения заболевания за 1 госпитализацию .

Код услуги	Усредне нная частота предоста вления	Усредненн ая кратность применен ия	
V01.027.001	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный
V01.003.001	1,000	1,000	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный
V01.038.001	0,100	1,000	Осмотр (консультация) врачом-радиологом первичный
V01.038.003	0,800	1,000	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный
V01.054.004	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача ультразвуковой диагностики первичный
A01.21.003	1,000	1,000	Пальпация при патологии мужских половых органов
A01.21.001	1,000	1,000	Сбор анамнеза и жалоб при патологии мужских половых органов
A01.21.002	1,000	1,000	Визуальное исследование при патологии мужских половых органов
V03.016.002	0,900	1,000	Общий (клинический) анализ крови
V03.016.003	0,200	1,000	Общий (клинический) анализ крови развернутый
V03.016.004	0,900	1,000	Анализ крови биохимический общетерапевтический
V03.016.006	0,900	1,000	Анализ мочи общий
A26.06.035	0,010	1,000	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbeAg Hepatitis B virus) в крови
A26.06.036	0,050	1,000	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови
A26.06.041	0,050	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови
A26.06.048	0,050	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови
A12.06.011	0,050	1,000	Проведение реакции Вассермана (RW)
V03.005.006	0,900	1,000	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
A12.05.005	0,900	1,000	Определение основных групп крови (А, В, 0)
A12.05.006	0,900	1,000	Определение резус-принадлежности

A12.05.007	0,100	1,000	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy
A09.05.130	0,100	1,000	Исследование уровня простатспецифического антигена в крови
A04.21.001.001	0,200	1,000	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное
B03.027.023	0,100	1,000	Комплекс исследований для диагностики распространенности опухолевого процесса
B03.027.020	0,200	1,000	Комплекс исследований для диагностики злокачественных новообразований предстательной железы
A04.12.002.002	0,400	1,000	Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей
A04.16.001	0,100	1,000	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
A04.21.001	0,100	1,000	Ультразвуковое исследование простаты
A04.28.001	0,100	1,000	Ультразвуковое исследование почек и надпочечников
A04.28.002.003	0,100	1,000	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря
A04.30.003	0,100	1,000	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства
A05.10.006	0,200	1,000	Регистрация электрокардиограммы
A05.10.004	0,200	1,000	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
A05.30.004.001	0,050	1,000	Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием
A06.03.057	0,010	1,000	Рентгенография пораженной части костного скелета
A06.09.007	0,200	1,000	Рентгенография легких
A06.09.008	0,050	1,000	Томография легких
A06.30.005.002	0,050	1,000	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
A07.03.001	0,100	1,000	Сцинтиграфия костей
A07.30.001	0,100	1,000	Расшифровка, описание и интерпретация радиоизотопных исследований
A08.21.001	0,100	1,000	Морфологическое исследование препарата тканей предстательной железы
A08.21.007	0,050	1,000	Гистохимическое исследование препарата тканей предстательной железы
A01.19.004	1,000	1,000	Трансректальное пальцевое исследование
B01.027.003	1,000	3,000	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара
A15.12.002	1,000	1,000	Эластическая компрессия нижних конечностей
A14.28.002	1,000	1,000	Уход за мочевым катетером
A14.19.002	1,000	1,000	Постановка очистительной клизмы

A14.01.015	1,000	1,000	Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка
A03.28.001	0,050	1,000	Цистоскопия
A06.21.003	0,200	1,000	Компьютерная томография органов таза у мужчин
A06.21.003.001	0,100	1,000	Спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин
A06.21.003.002	0,100	1,000	Спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастированием
B01.003.004	1,000	1,000	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
B01.003.004.007	0,700	1,000	Спинальная анестезия
B01.003.004.010	0,300	1,000	Комбинированный эндотрахеальный наркоз
A07.21.004	1,000	1,000	Брахитерапия
A07.30.014	1,000	1,000	Внутриклеточная лучевая терапия
A11.30.011	1,000	1,000	Постановка мочевого катетера
B01.003.004	1,000	1,000	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
A07.30.021		1	Дозиметрическое планирование лучевой терапии
A07.30.021		1	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии
D14.03		20	Организация радиационной безопасности сотрудников
D14.04		20	Организация радиационной безопасности пациентов
D14.04.01.01		1	Дозиметрическое планирование лучевой терапии
D14.04.01.12		1	Планирование лучевой терапии в плоскости
D14.04.01.13		1	Планирование лучевой терапии в объеме
D14.04.01.14		1	Выполнение КТ-срезы на заданном уровне
D14.04.01.15		1	Расчет плана облучения в плоскости
D14.04.01.17		1	Расчет плана облучения в объеме
D14.04.01.18		1	Симуляция методики облучения
D14.04.01.19		1	Верификация полей облучения
D14.04.01.21		1	Укладка пациента на КТ или КТ-симуляторе в фиксирующем устройстве, обозначение на поверхности тела пациента ориентиров для центрации пучка ионизирующего излучения
D14.04.01.24		1	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)
D14.04.01.25		1	Введение параметров облучения в управляющую систему ARIA
D14.05		20	Организация внешней радиационной безопасности

A07.19.001.005		1	Дистанционная лучевая терапия опухолей предстательной железы на линейном ускорителе с модуляцией интенсивности пучка излучения
A11.12.003		6	Внутривенное введение лекарственных препаратов
D14.04.01.18		1	Симуляция методики облучения

Приложение 2.

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения с указанием средних разовых и курсовых доз, зарегистрированных на территории Российской Федерации, применяемых в протоколе клинической апробации

Код АТХ	МНН	Усредненная частота предоставления	Единицы измерения	СДД	СКД
J01MA	Ципрофлоксацин	0,950	мг	1000	5000
J01XD	Метронидазол	0,200	мг	1500	4500
A06AD	Макрогол	0,500	мг	256 000	256 000
B02AA	Транексамовая кислота	0,200	мг	1000	2000
B02AA	Аминокапроновая кислота	0,200	мг	5000	5000
B02BX	Этамзилат	0,200	мг	500	500
H02AB	Дексаметазон	0,800	мг	8	16
V08AB	Йогексол	0,300	мг	350	350
V08AA	Натрия амидотризоат	0,300	мг	350	350
N01BB	Лидокаин+Хлоргексидин	0,500	мг	100	100
S01BC	Диклофенак	0,300	мг	100	200
M01AB	Кеторолак	0,300	мг	60	120
G04CA	Тамсулозин	0,950	мг	0,4	1,2
N01BB	Лидокаин	0,800	мг	200	200
J01DD	Цефотаксим	0,500	мг	2000	2000
J01DD	Цефоперазон+[Сульбактам]	0,500	мг	1000	1000

Приложение 3

Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека

Код вида	Наименование вида медицинского изделия (справочно)	Усредненная частота предоставления	Среднее количество
4806	Катетер для анестезиологии и реанимации однократного применения	0,050	1,00
4208	Катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка)	0,050	1,00
5277	Катетер для внутривенных вливаний	0,900	1,00
1693	Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	1,000	1,10
6859	Катетер центральный венозный однократного применения	0,050	1,00
6880	Пеленка однократного применения	1,000	2,00
5864	Перчатки хирургические кольчужные	0,100	2,00
6890	Перчатки хирургические однократного применения	1,000	3,00
6865	Салфетка стерильная	1,000	5,00
6989	Средства перевязочные, повязки атравматические антисептические	1,000	1,00
5712	Шланг для ИВЛ	0,300	1,00
5614	Шланг дыхательный	0,300	1,00
5760	Шприц медицинский инъекционный однократного применения	1,000	5,00
23 30000*	Источники ионизирующего излучения йод-125	1,000	65,00
33 11112*	Иглы для имплантации радиоактивных источников	1,000	20,00
33 11110*	Иглы стабилизирующие	1,000	2,00
93 9800*	Баллон внутриволокнистый для проведения трансректального ультразвукового сканирования	1,000	1,00

* код ОКДП

**Форма Информированного Согласия на участие в клинической апробации:
«Сочетанная лучевая терапия больных раком предстательной железы с
использованием радионуклидных источников ¹²⁵I».**

Подтверждаю следующее:

- Я проинформирован о программе, поняла ее содержание и имела достаточно времени для того, чтобы обдумать возможность участия в данной программе.
- Я удовлетворен ответами на все мои вопросы.
- Я выражаю добровольное согласие на участие в данной программе; выполнение процедур, предусмотренных программой; и предоставление информации, которая потребуется от меня лечащему врачу, медицинским сестрам и другому медицинскому персоналу, участвующему в данной программе.
- Я понимаю, что могу отказаться от участия в программе в любое время без указания причины и без ущерба для получения медицинской помощи или ущемления моих прав.

Подписывая этот документ, я соглашаюсь на участие в данной программе в соответствии с настоящей формой согласия.

Мое имя (или имя моего представителя):

Подписано (мною или моим представителем):

Паспорт серия _____ № _____

Выдан _____

дата выдачи

кем выдан

кем выдан

Дата:

Медицинский работник:

- Я полностью и подробно разъяснил суть программы лицу, указанному выше, и подтверждаю, что, насколько я могу судить, это лицо четко понимает характер и преимущества участия в данной программе.
- Я подтверждаю, что предоставил указанному лицу полную возможность задавать вопросы о программе и ответил на все заданные вопросы правильно и в меру своей компетентности.
- Я подтверждаю, что пациент принял решение об участии в программе без какого-либо давления, свободно и добровольно.
- Я подтверждаю, что пациенту выдан экземпляр данного информационного листка и формы согласия

Мое имя:

Подпись:

Дата:

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ
НА ПРОВЕДЕНИЕ
ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ**

На основании ст.31,32 закона «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22.07.03г. № 5487-1,

Я _____

(фамилия, имя, отчество)

пациент(ка) _____

(указать полное наименование клинического отделения)

даю свое согласие на применение для моего лечения методик с

применением лучевой терапии

Мне подробно разъяснены цели и процедуры планируемого лечения. Я согласен(а) с тем, что объем лечебно-диагностических процедур будет определяться лечащим врачом в соответствии с имеющимися показаниями и противопоказаниями.

Я и мои родственники (законные представители) предупреждены о возможности развития побочных реакций и осложнений планируемого лечения.

Мне сообщено, что медицинский персонал будет принимать меры для предупреждения развития потенциальных осложнений (если таковые меры существуют) и проводить необходимое лечение в случае их развития.

-Мне была предоставлена полная информация о планируемом лечении, включая информацию о возможных преимуществах и риске, достаточная для принятия взвешенного решения. Я получил(а) исчерпывающие ответы на все вопросы. Значение медицинской терминологии мне разъяснено и понятно.

Я подтверждаю своей подписью моё добровольное согласие на проведение мне лечения по вышеуказанной методике.

Пациент _____

Дата _____

Лечащий врач _____

Дата _____

Зав. отделением _____

Дата _____

**Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента
в рамках клинической апробации метода сочетанной лучевой терапии
больных раком предстательной железы с использованием
радионуклидных источников ¹²⁵I**

1	Номер стационарной карты	
2	ФИО	
3	Возраст	
4	Индекс массы тела	
5	Анамнестические указания на расстройства мочеиспускания любого генеза	
6	Ранее проведенные трансуретральная или открытая аденомэктомия или другие операции в области предстательной железы	
7	Трансуретральная игольная абляция или микроволновая (радиочастотная) термотерапия, или высокоинтенсивный фокусированный ультразвук	
8	Применение препаратов для лечения обструктивных симптомов (альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа редуктазы)	
9	Анамнестические указания на наличие стриктуры уретры или проведенное ее лечение	
10	Эректильная функция (данные международного индекса эректильной функции (МИЭФ))	
11	Ранее диагностированные опухоли	
12	Ранее проведенная лучевая терапия тазовых органов	
13	Ранее перенесенные операции в области таза или переломы тазовых костей со смещением	
14	Воспалительные заболевания терминального отдела толстой кишки	
15	Системные заболевания соединительной ткани	
16	Нейродегенеративные заболевания	
17	Коагулопатии или прием антикоагулянтов	
18	Наличие аденокарциномы	
19	Наличие перинеуральной и/или перивазальной инвазии	
20	Расстройство мочеиспускания	
21	Значение IPSS	Баллы
22	Объем ПЖ по данным ТРУЗИ	см ³
23	Объем ПЖ по данным МРТ	см ³
24	Пальцевое ректальное исследование	
25	Уровень ПСА до лечения	нг/мл
26	Индекс по шкале Глисона	Баллы
27	Урофлоуметрия	

28	Оценка объема остаточной мочи	мл
29	Определение возможности пациента находиться в литотомическом положении	
30	Определение переносимости общей или спинальной анестезии	
31	Риск рецидивирования по шкале D'Amico	<ul style="list-style-type: none"> • Низкий • Промежуточный • Высокий
32	Стадия по TNM	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III
33	Поражение регионарных лимфоузлов	<ul style="list-style-type: none"> • Да • Нет
34	Биопсия опухоли	Дата
35	Биопсия семенных пузырьков	
36	Размер первичной опухоли по ТРУЗИ	см ³ , описание, дата
37	Размер первичной опухоли по КТ	см ³ , описание, дата
38	Уретрография/уретроскопия	
39	Диагностическая лимфаденоэктомия	
40	Рентгеновское исследование грудной клетки	Описание, дата
41	Сцинтиграфия скелета, описание, дата, по показаниям	Описание, дата
42	Позитронно-эмиссионная томография	
43	Гормонотерапия, препарат, доза	
44	Предлучевая подготовка к БТ	Описание, дата
45	Брахитерапия	Дата
46	Количество введенных источников	
47	Суммарная введенная активность	мКи
48	Доза на простату при имплантации	D90, Гр V100, % V150, %
49	Доза на простатическую уретру при имплантации	D10, Гр
50	Доза на прямую кишку при имплантации	D2cc, Гр D0,1cc, Гр
51	Постимплантационное КТ	
52	Доза на простату при проведении постимплантационной дозиметрии	D90, Гр V100, % V150, %
53	Доза на уретру при проведении постимплантационной дозиметрии	D10, Гр
54	Доза на прямую кишку при проведении постимплантационной дозиметрии	D2cc, Гр D0,1cc, Гр
55	Интервал времени между БТ и ДЛТ	
56	Предлучевая подготовка к ДЛТ	Описание, дата
57	Дата начала ДЛТ	Дата
58	Дата окончания ДЛТ	

59	Доза на целевой объем	Гр
60	Доза на мочевой пузырь	Гр
61	Доза на прямую кишку	Гр
62	Технология ДЛТ	1. CRT 2. IMRT 3. VMAT
63	Эффект от проведенного лечения	✓ Полный эффект ✓ Частичный эффект ✓ Стабилизация ✓ Прогрессирование
64	Лучевой ректит, степень	0 1 2 3
65	Уретрит, степень	0 1 2 3
66	Нарушение эрекции, степень	0 1 2 3
67	Уровень ПСА после лечения	нг/мл
68	поздние лучевые повреждения прямой кишки (степень) дата	0 1 2 3
69	поздние лучевые повреждения мочевого пузыря (степень) дата	0 1 2 3
70	Локальные рецидивы, дата	
71	Регионарные рецидивы, дата	
72	Биохимический рецидив, дата	
73	Дистанционные метастазы, дата	
74	Общая выживаемость	
75	Безрецидивная выживаемость	
76	Дата прогрессирования заболевания	
77	Дата смерти	
78	Причина смерти	1. Прогрессирование 2. Другая причина не связанная с прогрессированием процесса

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации: «Сочетанная лучевая терапия больных раком предстательной железы с использованием радионуклидных источников ^{125}I » на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно - телекоммуникационной сети Интернет

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



М.И. Давыдов

2016 г.