

2016-30-17

## Заявление

### о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	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
2.	Адрес места нахождения организации	Г. Москва 115478, Каширское шоссе, д.24
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+79151214418 Черных Марина Васильевна Dr.chernich@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Брахитерапия в составе комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием радионуклидных источников <sup>192</sup> Ir»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	40 пациентов

#### Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 3 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 М.И.Давыдов



" 29 " 02 2016 г.

## Протокол клинической апробации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть

1. **Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода:** «Брахитерапия в составе комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием радионуклидных источников  $^{192}\text{Ir}$ »

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 КЭР ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

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

4. **Аннотация метода.** Плоскоклеточный рак анального канала является редким видом злокачественных опухолей, возникающий в дистальной части пищеварительного тракта. Распространенный в 60-80х годах прошлого века хирургический метод лечения утратил свою актуальность ввиду неудовлетворительных отдаленных результатов, а также калечащего характера оперативных вмешательств. В тоже время развитие технологий лучевого и химиолучевого лечения позволило значительно улучшить выживаемость, сохраняя при этом естественное функционирование дистальных отделов пищеварительного тракта. В начале 70-х годов Jean Papillon с соавт. впервые использовали дистанционную и внутритканевую радиотерапию у больных раком анального канала и в качестве самостоятельного метода лечения, что явилось первым успешным опытом нехирургического лечения этой формы злокачественных новообразований. Рандомизированными исследованиями было показано преимущество химиолучевой терапии (ХЛТ) над лучевой терапией (ЛТ) в отношении увеличения объективного ответа

опухоли и снижения числа местных рецидивов, однако, поиск новых схем ХЛТ остается актуальным, как в направлении снижения их токсичности, так и в переходе к более удобным формам препаратов. Перспективным, в этом отношении, является применение пероральных фторпиримидинов, в частности, кселоды.

Современная лучевая терапия с ее стремлением к локальному воздействию на опухоль выдвинула обязательное требование к максимально точному совмещению дозного максимума с мишенью-очагом поражения. Необходимость при этом как можно больше щадить окружающие здоровые органы и ткани стимулировала развитие и использование многочисленных технических средств и способов предлучевой топографии и уточненной синтопии.

В связи с выявленной взаимосвязью между плоскоклеточным раком анального канала и папилломовирусной инфекцией и ВИЧ-инфекцией, в особенности в гомосексуальной среде, отмечается значительный рост злокачественных новообразований этой локализации.

Классическим методом лучевой терапии в неоадьювантном режиме является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Внутриполостная лучевая терапия (ВЛТ), используя радиоактивные источники высокой мощности, позволяет подводить дополнительное лечебное воздействие непосредственно на опухоль в качестве «буста». При этом не происходит повреждения смежных органов за счет высокого градиента уменьшения дозы относительно центра источника. Данная ситуация невозможна при использовании только дистанционного облучения. На сегодняшний день ВЛТ широко используется в онкогинекологической практике и входит в стандарты лечения рака шейки и тела матки. Кроме того, методика ВЛТ используется и при других локализациях рака (бронхи, пищевод, желчные протоки, мочеточники и т.д.). Есть основания полагать, что сочетание дистанционной и внутриполостной лучевой терапии увеличит количество пациентов, достигнувших полной регрессии опухоли и, как следствие, улучшит отдаленные результаты лечения этих больных.

**5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.** Внедрение внутриполостной лучевой терапии в состав неоадьювантного лечения плоскоклеточного рака анального канала ранних стадий позволит улучшить как онкологические результаты лечения, так и качество жизни больных за счет смещения хирургической активности в пользу выполнения органосохраняющих и функционально щадящих операций, сократить частоту осложнений, избежать потери резервуарной и эвакуаторной функции, а также функции держания. Использование данного метода позволит сократить срок пребывания

больного в стационаре за счет отказа от него, уменьшить время нетрудоспособности и амбулаторного долечивания, исключит инвалидизацию пациентов.

## **6. Новизна метода.**

Впервые будет применена методика лечения больных плоскоклеточным раком анального канала ранних стадий с включением в ее состав дополнительного облучения опухоли методом внутрисполостной лучевой терапии.

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

Потенциальный риск развития тяжелых осложнений, требующих хирургических лечебных процедур минимален.

К осложнениям относятся:

- Кровотечение из опухоли
- Перфорация стенки прямой кишки
- Формирование абсцессов малого таза

Дополнительным риском является развитие выраженных лучевых повреждений (лучевой ректит 3-4 степени, формирование свища прямой кишки), которые не являются прямым показанием, но могут потребовать выполнения хирургического вмешательства при неэффективности консервативной терапии. Данный риск может быть минимизирован за счет тщательного соблюдения регламента на всех этапах выполнения внутрисполостной лучевой терапии и своевременного использования профилактических мероприятий.

## **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 Сравнение дозных полей л различных систем имплантации при лечении рака анального канала / О.В. Козлов, И.А. Гладилина, М.В.Черных, М.И. Нечушкин // Медицинская физика - 2011., - № 1. - с. 9-15.

1. Chernykh M. Different Applicators in Intracavitary Radiation Therapy of Anal Cancer / M. Chernykh, O. Kozlov, I. Gladilina, M. Nechushkin, A. Trigolosoov // Brachytherapy - 2011. – May - Vol. 10, Issue 3, Pages 208-213

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

нет

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

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

**Цель:** улучшить отдаленные результаты органосохраняющего лечения и качество жизни больных плоскоклеточным ранним раком анального канала

#### **Задачи:**

- Оценить продолжительность жизни, определяемую 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 от любой причины. В случае если дата смерти неизвестна, случай считается цензурированным по дате последней явки
- Оценить частоту объективных эффектов, определяемую как процент больных с частичным или полным эффектом от общего количества пациентов
- Провести анализ факторов, влияющих на объективный ответ на лечение со стороны опухоли.
- Оценить частоту полных патоморфологических эффектов, определяемую как процент больных с полным патоморфологическим эффектом от числа оперированных больных.
- Оценить частоту и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой CTCAE, версии 4.0

### **IV. Дизайн клинической апробации.**

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

. По меньшей мере, это позволяет избежать калечащих операций и сохранить функцию органа без ущерба для общей продолжительности жизни [10,11].

Известно, что эскалация дозы, подведенной к опухоли, за счет включения в программу внутриводостной лучевой терапии, позволяет улучшить локальный контроль без повышения уровня лучевых повреждений [5-9]. Новые методики радикального курса лучевой терапии могут стать привлекательной альтернативой при лечении рака анального канала.

## **12. Описание дизайна клинической апробации.**

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

ФИО; возраст; пол; статус по шкале ECOG; наличие в анамнезе инфарктов миокарда, ОНМК, сахарного диабета; индекс массы тела; размеры, локализация опухоли; расстояние опухоли от края ануса и от зубчатой линии; инвазия опухоли в стенку кишки, состояние регионарных лимфоузлов по данным МРТ малого таза; гистологическая структура и степень злокачественности опухоли по данным биопсии, даты проведения сеансов лучевой терапии и приема химиотерапевтических препаратов; характеристика осложнений; функциональные результаты (частота стула, степень держания кишечного содержимого), сроки временной нетрудоспособности больных.

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

В ходе клинической апробации будут исследоваться: степень регресса (объективных ответов) опухоли анального канала, частота достижения полных клинических ответов, частота полных патоморфологических эффектов по данным операционных гистологических препаратов, частота и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой CTCAE (версии 4.0), связанных с внутриводостным этапом лечения, частота местных рецидивов после выполнения радикальных вмешательств, общая выживаемость больных, безрецидивная выживаемость больных,

Анализ результатов исследования будет проводиться как *per protocol*, так и «*intent-to-treat*», то есть у всех пациентов, включенных в исследование, даже если пациентам по какой-то из причин не было выполнено запланированное лечение, что необходимо для определения факторов, которые будут ограничивать применение метода.

Амбулаторный этап:

Объективный осмотр, рентгеновское исследование органов грудной клетки, ректороманоскопия, колоноскопия, гастроскопия, УЗИ брюшной полости и малого таза, МРТ малого таза, биопсия, изучение уровня онкомаркеров. Оценка терапевтического статуса больного. Постановка клинического диагноза и включение в протокол клинической апробации.

Амбулаторный или стационарный этап:

Проведение первого этапа химиолучевого лечения - курс конформной дистанционной лучевой терапии на органы малого таза и регионарные зоны ежедневно 5 раз в неделю РД= 2Гр до СОД 44Гр на фоне применения митомицина С 12мг\м<sup>2</sup> 1 день в\в струйно и капецитабина 1650мг\м<sup>2</sup> в два приема *per os* в дни лучевой терапии.

Амбулаторный этап через 2 недели:

Проведение оценки эффективности первого этапа лечения – МРТ малого таза с оценкой остаточной опухоли

Стационарный этап:

Проведение второго этапа химиолучевого лечения – 5 сеансов внутрисполостной терапии РД= 3Гр, до СОД = 15Гр. Оценка переносимости и побочных эффектов.

Амбулаторный этап через 3 месяца

Оценка результатов всего комплекса неoadьюватного химиолучевого лечения. Объективный осмотр, эндоскопическое исследование прямой кишки с забором гистологического материала, МРТ малого таза. УЗИ органов брюшной полости. Оценка функциональных результатов.

Полный клиничко-морфологический ответ (pCR0)

Неполный клиничко-морфологический ответ

Наблюдение

Стационарный этап  
Радикальное оперативное вмешательство, в объеме, зависевшем от характеристик остаточной опухоли. Тотальное гистологическое исследование удаленного препарата.

Статистическая обработка полученных данных

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.

Статистическая обработка полученных данных



### 12.3. Описание метода, инструкции по его применению.

Пациентам с гистологически верифицированным ранним (T1-2N0M0) раком анального канала (стадия устанавливается по МРТ органов малого таза) проводится курс конформной дистанционной лучевой терапии на органы малого таза и регионарные зоны до СД 44Гр на фоне применения митомицина С 12мг\м<sup>2</sup> в\в струйно 1 день и капецитабина 1650мг\м<sup>2</sup> в два приема per os в дни лучевой терапии.

#### Методика проведения лучевой терапии.

Предлучевая топометрическая подготовка проводится в положении больного на спине, с использованием фиксирующих приспособлений под ноги.

КТ-исследование проводится в режиме свободного дыхания. Верхний уровень исследования: граница L3-L4 позвонков; нижний уровень – на 5-8 см дистальнее ануса или нижней границы опухоли.

Планирование объема облучения осуществляется с учетом данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненных не ранее 28 дней до начала лечения.

**В объем GTV (Gross Tumor Volume)** включаются первичная опухоль (GTV1) и пораженные лимфоузлы (GTV2), определяемые по данным МРТ.

**В объем CTV (Clinical Target Volume)** включаются

- 1) первичная опухоль CTV1 (отступ от GTV1 1.0-1.5 см);
- 2) пораженные лимфоузлы CTV2 (отступ от GTV2 0.8-1.0 см);
- 3) регионарные лимфоузлы.

Для создания PTV (Planning Target Volume) добавляется 0.8-1.0 см во всех направлениях от объема CTV.

Для первичной опухоли создается дополнительный объем PTV1 (отступ от CTV1 0.8-1.0 см во всех направлениях).

Для пораженных лимфоузлов создается дополнительный объем PTV2 (отступ от CTV2 0.8-1.0 см во всех направлениях).

3D конформная лучевая терапия с применением ее вариантов: IMRT, VMAT (Rapid Arc) проводится 5 раз в неделю РОД 1.8 - 2.0 Гр.

После окончания курса и перерыва не более 2 недель выполняется изучение эффекта терапии (МРТ малого таза) с оценкой остаточной опухоли и проводится второй этап лечения: внутрисполостная лучевая терапия на аппарате для «Микроселектрон» с источником ионизирующего излучения Ir192.

Лечение пациентов проводится в специально оборудованном помещении. В прямую кишку на основании данных МРТ исследования устанавливается проктостат, который подсоединяется к каналам для продвижения источника излучения. Проводится лечение пациента по ранее подготовленному плану, в течении 3-7 мин, в зависимости от активности источника ионизирующего излучения. После процедуры проктостат извлекается. Лечение проводится через день. РД 3Гр. Проводится 5 сеансов.

В дальнейшем (спустя 6-8 недель) в случае наступления полной клинической регрессии опухоли, подтвержденной эндоскопически и МРТ, больной оставляется под динамический контроль. Во всех остальных случаях выполняется радикальное оперативное вмешательство спустя 6-8 недель после окончания всех этапов неoadьювантного лечения. Далее больные подлежат клиническому обследованию каждые 3 месяца, инструментальному обследованию каждые 3 мес. в течение 1 года, каждые 6 мес. в течение 2 года, далее ежегодно до 5 лет.

#### **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 внутрисполостной терапии, оценка частоты объективных ответов – через 6 недель с момента окончания последнего курса лучевой терапии. Оценка выживаемости без прогрессирования - через 1, 3 и 5 лет после окончания химиолучевого лечения в случае «watch-and-wait», и через 1, 3 и 5 лет после радикального оперативного вмешательства или адьювантной химиотерапии во всех остальных случаях. Для анализа общей выживаемости планируется наблюдение за всеми больными в течение пяти 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.**

Номер стационарной карты, номер амбулаторной карты, ФИО, возраст, пол, индекс массы тела, наличие или отсутствие сахарного диабета и других значимых сопутствующих заболеваний, расстояние от нижнего полюса опухоли до наружного края анального канала, расстояние от нижнего полюса опухоли до зубчатой линии, диаметр опухоли, локализация опухоли на стенке кишки, данные биопсии, дифференцировка опухоли, данные МРТ об инвазии кишечной стенки, данные МРТ о наличии параректальных лимфоузлов, дата сеансов лучевой терапии, дата сеансов химиотерапии, данные о степени выраженности лучевых реакций, данные о контрольном обследовании через 6 мес., наличие и объем радикальной операции, наличие послеоперационных осложнений, макроскопическая характеристика опухоли, микроскопическая

характеристика опухоли, оценка совпадения данных патоморфологического диагноза с МРТ, данные о наблюдении за пациентом, данные о функциональных результатов (частота стула, степень держания кишечного содержимого, анализ сроков временной нетрудоспособности).

## **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 плоскоклеточным раком анального канала T1-2N0M0.
3. ECOG 0-1
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.**

1. Опухоли T3-4, прорастающие соседние структуры
2. Поражение регионарных лимфатических узлов
3. Отдаленные метастазы.
4. Активные инфекционные заболевания и сопутствующая патология, которые смогут повлиять на переносимость химиолучевой и выполнение установок протокола апробации.

### **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. Прогрессирование заболевания в процессе лечения, нежелательные реакции, осложнения или состояние пациента, из-за которых, по мнению врача, продолжение данного лечения в рамках протокола клинической апробации противопоказано или нежелательно (эта категория больных не исключается из исследования, так как данный анализ необходим с целью определения факторов, которые ограничивают применение метода).
3. Решение регуляторных органов или Этического комитета.
4. 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 приложении №2.

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень параметров эффективности.**

- Частота и степень выраженности объективного ответа;
- Частота полных патоморфологических эффектов;
- Частота побочных реакций;
- 3х и 5-ти летняя выживаемость без прогрессирования;
- 3х и 5-ти летняя безрецидивная выживаемость;
- 3х и 5-ти летняя общая выживаемость;

## **20. Перечень критериев дополнительной эффективности.**

Исследование качества жизни пациентов после операции:

- длительность койко-дня;
- длительность периода нетрудоспособности;
- оценка инвалидизации больных.

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

Наблюдение за больными, включенными в протокол клинической апробации метода, проводится в течение 5 лет. Пациент наблюдается каждые 3 месяца в течение всего срока динамического мониторинга. В этот период проводится ряд исследований, направленных на контроль онкологических результатов и поздних лучевых реакций: Рентгеновское исследование органов грудной клетки, колоноскопия, УЗИ брюшной полости и малого таза, МРТ малого таза. Также проводится оценка качества жизни по опроснику FIQL

## **VIII. Статистика**

### **22. Описание статистических методов, 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 в таблицах сопряженности 2x2 предполагается использование  $\chi^2$ -теста с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. Для сравнения количественных признаков будет применен тест Манна-Уитни. Во всех случаях будет использован 95% доверительный интервал и двусторонний коэффициент статистической значимости (P). Различия будут считаться статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

Статистическая обработка данных будет производиться с использованием программы IBM SPSS Statistic ver. 22.

**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.**

Исходя из литературных данных, что показатель полного регресса опухоли и сохранения функции сфинктера составляет 70%, для улучшения данного показателя до 85%, необходимо набрать 40 больных, при условии значения  $\beta=0,8$ ,  $\alpha=0,05$

#### **IX. Объем финансовых затрат.**

**24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

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.

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

В рамках протокола клинической апробации планируется проведение радикального курса сочетанной лучевой терапии в составе комбинированного лечения 40 пациентам с участием 2 врачей, 1 научного сотрудников 1 медицинского физика, 1 рентгенолаборанта и заведующего отделением, 3 медицинских сестер, 1 санитарки  
Средний койко-день на курс терапии – 42.

Расчетные данные по стоимости лечения данным режимом представлены в таблице 1.

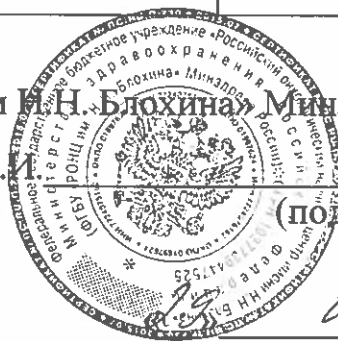
**Таблица 1. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.**

Наименование затрат	Сумма (руб.)
Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации (ст.210)	349 387,41
Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемых организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации (ст.340)	53 648,00
Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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).	87 346,85
<i>Из них:</i>	
Расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации (ст. 210)	51 240,80
<b>Итого</b>	<b>490 382,26</b>

**Таблица 2. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016, 2017, 2018гг.**

Количество пациентов	Сумма (руб.)
2016 год (10 пациентов)	4 903 822,60
2017 год (15 пациентов)	7 355 733,90
2018 год (15 пациентов)	7 355 733,90
<b>Всего: 40 пациентов</b>	<b>19 615 290,40</b>

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



(подпись)

2016г.



Медицинские услуги для диагностики и лечения заболевания за 1 госпитализацию.

Код услуги	Усредненная кратность применения	Наименование услуги
A01.18.001	1	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях толстой кишки
A01.18.002	1	Визуальное исследование при заболеваниях толстой кишки
A01.18.003	1	Пальпация при заболеваниях толстой кишки
A01.18.004	1	Перкуссия при заболеваниях толстой кишки
A01.18.005	1	Аускультация при заболеваниях толстой кишки
A01.19.004	1	Трансректальное пальцевое исследование
A01.20.001	1	Сбор акушерско-гинекологического анамнеза и жалоб
A01.20.002	1	Визуальный осмотр наружных половых органов
A01.20.003	1	Бимануальное влагалищное исследование
B01.047.002	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный
B04.018.001	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога первичный
B04.018.002	1	Прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога повторный
B01.027.003	5,000	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара
A08.19.002	1,000	Гистологическое исследование препарата тканей ободочной и сигмовидной кишки
A08.19.001	1,000	Гистологическое исследование препарата тканей прямой кишки
A09.05.195	1,000	Исследование уровня ракового эмбрионального антигена крови
A09.05.201	1,000	Исследование уровня антигена аденогенных раков СА19-9 в крови
A12.05.005	1,000	Определение основных групп по системе АВ0
A12.05.006	1,000	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
A26.06.082	1,000	Определение антител к бледной трепонеме ( <i>Treponema pallidum</i> ) в крови
A26.06.036	1,000	Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В ( <i>Hepatitis B virus</i> ) в крови
A26.06.041	1,000	Определение антител к вирусу гепатита С ( <i>Hepatitis C virus</i> ) в крови
A26.06.048	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 ( <i>Human immunodeficiency virus HIV 1</i> ) в крови
A26.06.049	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 ( <i>Human immunodeficiency virus HIV 2</i> ) в крови
B03.016.003	1,000	Общий (клинический) анализ крови развернутый

B03.016.004	1,000	Анализ крови биохимический общетерапевтический
B03.016.006	1,000	Общий (клинический) анализ мочи
B03.005.006	1,000	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
A05.30.005.001	1,000	Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием
A06.09.005.002	1,000	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием
A06.30.005.002	1,000	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства полости с внутривенным болюсным контрастированием
A06.21.002.002	1,000	Компьютерная томография органов таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастированием
A06.20.002.002	1,000	Компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием
A05.10.006	1,000	Регистрация электрокардиограммы
A03.16.001	1,000	Эзофагогастроуденоскопия
A03.18.001.001	1	Толстокишечная видеозендоскопия
A04.12.006.002	1,000	Дуплексное сканирование вен нижних конечностей
A04.06.002	1,000	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)
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-среза 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 прямой кишки на линейном ускорителе с модуляцией интенсивности пучка излучения

A11.12.003	6	Внутривенное введение лекарственных препаратов
------------	---	------------------------------------------------

## 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 (на 1 пациента на 1 курс;)

1.

Код препарата	МНН	Усреднённая частота предоставления	Единицы измерения	СДД	СКД
A04AA	Ондансетрон	0,4	мг	16	32
B05CB	Натрия хлорид	0,9	мл	1000	10000
L01BC	капецитабин	0,7	мг	3000	90000
B05CX	Декстроза	0,9	мл	500	5000
H01CB	Октреотид	0,3	мг	30	90
H01CB	Ланреотид	0,3	мг	30	30
L01BC	капецитабин	0,7	мг	3000	90000
A07DA	Лоперамид	0,6	Мг	6	42
V08AB	Йогексол	0,1	мг	300	300
V08AB	Йопромид	0,1	мг	300	300
V08AB	Йопромид	0,1	мг	370	370
V08CA	Гадодиамид	0,1	ммоль	0,5	0,5
V08CA	Гадопентетовая кислота	0,1	ммоль	0,5	0,5
H02AB	Дексаметазон	0,950	мг	8	40

### Расходный материал для выполнения процедуры внутриволокнистой лучевой терапии (на 1 пациента).

Наименование расходных материалов	Количество
Проктостат	1
Презерватив	5
Катеджель	5

**Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента  
в рамках клинической апробации метода Брахитерапия в составе  
комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала с  
использованием радионуклидных источников <sup>192</sup>Ir**

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 <sup>3</sup>
23	Объем ПЖ по данным МРТ	см <sup>3</sup>
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"> <li>• Низкий</li> <li>• Промежуточный</li> <li>• Высокий</li> </ul>
32	Стадия по TNM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I</li> <li>• II</li> <li>• III</li> </ul>
33	Поражение регионарных лимфоузлов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да</li> <li>• Нет</li> </ul>
34	Биопсия опухоли	Дата
35	Биопсия семенных пузырьков	
36	Размер первичной опухоли по ТРУЗИ	см <sup>3</sup> , описание, дата
37	Размер первичной опухоли по КТ	см <sup>3</sup> , 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	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CRT</li> <li>2. IMRT</li> <li>3. VMAT</li> </ol>
63	Эффект от проведенного лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Полный эффект</li> <li>✓ Частичный эффект</li> <li>✓ Стабилизация</li> <li>✓ Прогрессирование</li> </ul>
64	Лучевой ректит, степень	<ol style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ol>
65	Уретрит, степень	<ol style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ol>
66	Нарушение эрекции, степень	<ol style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ol>
67	Уровень ПСА после лечения	нг/мл
68	поздние лучевые повреждения прямой кишки (степень) дата	<ol style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ol>
69	поздние лучевые повреждения мочевого пузыря (степень) дата	<ol style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ol>
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прогрессирование</li> <li>2. Другая причина не связанная с прогрессированием процесса</li> </ol>

# 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: «Брахитерапия в составе комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием радионуклидных источников <sup>192</sup>Ir» 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.