

**Заявление**

**о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmirc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Комбинированное органосохраняющее лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой с использованием эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адьювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	9

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 21 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 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

А.Д. Каприн

(должность, ф.и.о., подпись)

" 8 " декабря 2017 г.

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на  
официальном сайте Министерства в сети «Интернет»**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации № \_\_\_\_\_ «Комбинированное органосохраняющее лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой с использованием эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адъювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

А.Д. Каприн



**Протокол клинической апробации****метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть****1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Комбинированное органосохраняющее лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой с использованием эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адъювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения.

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

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России). 3-я Парковая ул. 51 стр. 4, Москва, Россия, 105425 тел. 8(499)367-75-87; факс 8(499)165-09-11; E-mail: sekr.urology@gmail.com

**3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.**

Каприн Андрей Дмитриевич - Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Костин Андрей Александрович - первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Алексеева Галина Сергеевна - заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Алексеев Борис Яковлевич - заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Аполихин Олег Иванович - директор Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Сивков Андрей Владимирович –заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

## **II. Обоснование клинической апробации метода**

### **4. Аннотация метода.**

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей при наличии единственной почки представляет собой комплексную проблему. Кроме необходимости лечения онкологического заболевания, требуется перевод больного в ренопривное состояние и проведение пожизненного программного гемодиализа. В качестве кандидатов на органосохраняющее лечение можно рассматривать больных с мышечно-неинвазивным раком лоханки, учитывая низкий риск регионарный и отдаленных метастазов (до 5%). (Cutress, M.L., 2012, Roupret M., 2015). Как отмечается в Клинических рекомендациях Минздрава России (2014 г.), перкутанные лечебные манипуляции могут быть методом выбора при low-grade или неинвазивных опухолях полостей почки. Подобные лечебные опции могут быть применимы для пациентов с low-grade опухолями нижних чашечек, к которым невозможно или очень сложно добраться при уретеропиелоскопии. При подобных процедурах существует риск перфорации и диссеминации опухоли.

Комбинированное органосохраняющее лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой с использованием эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адьювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения повышает

эффективность относительно стандартного лечения в объеме нефроуретрэктомии больных раком лоханки, позволяя эндоскопически удалить опухоль верхних мочевых путей. Другим вариантом развития эндоскопической технологии лечения рака верхних мочевых путей является выполнение оперативных вмешательств из нескольких доступов, что позволяет расширить возможности хирургической техники.

В МНИОИ им. П.А. Герцена был разработан метод комбинированного адьювантного лечения больных поверхностным РМП промежуточного риска: в объеме НИЛИ+ВПХТ, который показал повышение эффективности относительно стандартной ВПХТ, хорошую переносимость, безопасность для больного, возможность проведения в амбулаторных условиях. При стандартной ВПХТ наблюдается значительно большее накопление Митомицина в нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря (197 мкг/г) в сравнении с опухолевой тканью (101 мкг/г). Применение методик НИЛИ+ВПХТ приводит к перераспределению Митомицина с преимущественным его накоплением в опухолевой ткани (128 мкг/г соответственно) по сравнению с нормальной слизистой оболочкой (33,5 мкг/г и 67 мкг/г соответственно) ( $p=0,0002$ ) (Головащенко М.П., 2011).

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей после органосохранного лечения ассоциирован с высокой частотой возникновения рецидива и прогрессирования. Таким образом, поиск новых вариантов лечения является актуальным. Предлагаемый метод повышает эффективность при сочетанном использовании эндоскопического удаления опухолей и адьювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения.

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

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей встречается довольно редко и составляет 5-10% от всех случаев уротелиального рака (Siegel, R.L., 2015. Munoz, J.J., 2000). Он характеризуется непрерывно

прогрессирующим течением, частым рецидивированием, что ограничивает применение органосохранного лечения. Выполнение комбинированного органосохраняющего лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой с использованием эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адьювантной внутривидеоуретеральной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения. Сохранение почки у больных уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей позволит улучшить показатели медицинской, трудовой реабилитации, улучшить качество жизни больных, снизить необходимость в программном гемодиализе у данной категории больных. В экономическом плане данный метод лечения позволяет снизить необходимость затраты на лечение пациентов за счет снижения необходимости в гемодиализе, частоты инвалидизации пациентов, снижения потерь от временной и постоянной нетрудоспособности пациентов.

Для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИ РМП) используется трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. Однако вероятность возникновения рецидива после выполнения только ТУР достаточно высока и составляет более 50%, при этом примерно 60% рецидивов возникает в течение 1-го года наблюдения (Sobin D.H., 2002; Oosterlinck W., 2008). Основными методами адьювантного лечения (профилактики) МНИ РМП являются ВПХТ и иммунотерапия вакциной БЦЖ, а также физические факторы воздействия (ФДТ, электродиффузия, гипертермия, НИЛИ (низкоинтенсивное лазерное излучение), позволяющие уменьшить частоту рецидивов в среднем на 20% (Филоненко Е.В., 2014, Алексеев Б.Я., 2012, 2013).

При такой комбинации, по мнению ряда авторов, может быть увеличена биодоступность опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим агентам. Так, например, в клинических исследованиях по оценке эффективности комбинированной терапии с применением физических факторов воздействия и митомицина у больных МНИ РМП после проведенного лечения за 2 года последующего наблюдения рецидивы

заболевания отмечены только у 35% больных.

Учитывая, что стенки чашечно-лоханочной системы, как и мочевого пузыря выстланы переходно-клеточным эпителием, представляется эффективным использование данных методов комбинированного лечения применительно к уротелиальному раку верхних мочевых путей.

Таким образом, внедрение данного протокола в клиническую практику является актуальным и перспективным направлением. Сочетанное применение ВЛХТ и НИЛИ в адьювантном режиме 1 раз в неделю, в течение 6 недель, позволит снизить количество вероятных рецидивов, что существенным образом отразится на финансовых затратах при лечении больных уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей.

#### **6. Новизна метода и/или отличие его от известных аналогичных методов.**

Впервые предложена методика выполнения органосохранного лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей с использованием нескольких перкутанных доступов и адьювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения.

Впервые предложена для внедрению в клиническую практику методика ВЛХТ с применением НИЛИ. Применение данного метода у больных уротелиального рака верхних мочевыводящих путей способствует более адекватному перераспределению химиопрепарата, при котором накопление больших количеств цитостатика происходит в опухолевой ткани.

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

Исследуемый метод имеет потенциальные риски в виде развития рецидива и прогрессирования опухолевого процесса (как особенности течения опухолевого процесса), кровотечения, острого пиелонефрита, перфорации мочеточника и лоханки, развития мочевого затек (как осложнение эндоскопических методов лечения).

**8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных 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. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Андреева Ю.Ю., Панкратов А.А. Комбинированное адьювантное лечение больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2013
2. Головащенко М.П., Русаков И.Г., Чиссов В.И., Ульянов Р.В., Теплов А.А., Филоненко Е.В., Ворожцов Г.Н. Клинический опыт адьювантной фотодинамической терапии в лечение поверхностного рака мочевого пузыря. Сборник тезисов на международном конгрессе по фотодинамической терапии. Хорватия, 2008, стр.89.
3. Головащенко М.П., Теплов А.А., Филоненко Е.В., Понкратов А.А.. Фотохимиотерапия в лечении больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Материалы международного научно-образовательного форума «Онкохирургия 2010», ФМБА, Москва 2010г., стр.17
4. Катибов М.И., Меринов Д.С., Гаджиев Г.Д., Швангирадзе И.А. Эндоскопическое лечение крупных и коралловидных камней единственной почки. Медицина и образование в Сибири. 2014. № 3. С. 51.
5. Меринов Д.С., Артемов А.В., Епишов В.А., Арустамов Л.Д., Гурбанов Ш.Ш., Фатихов Р.Р. Перкутанная нефролитотомия в лечении коралловидных камней почек. Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 3. С. 57-62.
6. Русаков И.Г., Филоненко Е.В., Соколов В.В., Теплов А.А., Головащенко М.П. Способ лечения злокачественных опухолей мочевого пузыря. Патент



7. Русаков И.Г., Головащенко М.П. Риск-ассоциированная терапия мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Фарматека № 7(220), 2011, стр. 28-33. (ИФ – 0,921)
8. Alekseev B., Vorobyev N., Kaprin A., Golovashchenko M. Low level laser therapy in combination with MMC in patients with non-muscle invasive bladder cancer: results of 3 years' follow up. Urology, Volume 82, 3 Supplement 1, September 2013: 50
9. Teplov A.A., Rusakov I.G., Filonenko E.V., Golovashchenko M.P., Pirogov A.V., Pashkova E.V., Andreeva Y.Y.. Adjuvant photodynamic therapy with Alasens in combination with intravesical chemotherapy with Mitomycin C in patients with superficial bladder cancer. A Materials of Deutsch-Russisches Onkologie-Symposium. Munchen 2010; p 43.
10. Roupôt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, Cowan NC, Gontero P, Van Rhijn BWG, Mostafid AH, Palou J, Shariat SF. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. Eur Urol. 2017 Sep 1. pii: S0302-2838(17)30665-6. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.036.
11. Cutress, M.L., et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int, 2012. 110: 614.
12. Roupret, M., et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol, 2007. 51: 709.

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, приказами Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 907н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»», от 15 ноября 2012 г. N 915н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология" (с изменениями и дополнениями).

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

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

**Цель:** улучшить результаты лечения больных уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей за счет эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адъювантной внутрилоханочной химиотерапии с применением низкоинтенсивного лазерного излучения.

#### **Задачи:**

1. Оценить эффективность предлагаемого метода эндоскопического лечения больных уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей и адъювантной внутрилоханочной химиотерапии с применением низкоинтенсивного лазерного излучения на основании полученных данных безрецидивной выживаемости;
2. Оценить характер и частоту осложнений после данного лечения, потребности в программном гемодиализе;
3. Внедрить метод комбинированного органосохраняющего лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой с использованием эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адъювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения в клиническую практику.

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

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

В Клинических рекомендациях «Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей» Минздрава России, 2014 г. высказана следующая интегрирующая позиция по поводу органосохраняющего лечебного подхода. Органосохраняющий подход при low-grade УРВМП позволяет сохранить мочевыводящие пути. Для органосохраняющего лечения существуют абсолютные (почечная недостаточность, единственная функционирующая

почка) или элективные (т.е. когда контрлатеральная почка функционирует) показания при low-grade, low-stage опухолях. Выбор метода зависит от технических ограничений, анатомического расположения опухоли и от опыта хирурга. Cutress, M.L., 2012 отмечает, что перкутаные лечебные манипуляции могут быть методом выбора при low-grade или неинвазивных опухолях полостей почки. Подобные лечебные опции могут быть применимы для пациентов с low-grade опухолями нижних чашечек, к которым невозможно или очень сложно добраться при уретеропиелоскопии.

По данным Головащенко М.П., 2011 лечение в объеме МНИ-РМП в объеме НИЛИ+ВПХТ показал повышение эффективности относительно стандартной ВПХТ, хорошую переносимость, безопасность для больного, возможность проведения в амбулаторных условиях. При стандартной ВПХТ наблюдается значительно большее накопление Митомицина в нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря (197 мкг/г) в сравнении с опухолевой тканью (101 мкг/г). Применение методик НИЛИ+ВПХТ приводит к перераспределению Митомицина с преимущественным его накоплением в опухолевой ткани (128 мкг/г соответственно) по сравнению с нормальной слизистой оболочкой (33,5 мкг/г и 67 мкг/г соответственно) ( $p=0,0002$ ) ( ).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV).

Основываясь на результатах собственных исследований и данных литературы, выбраны наиболее оптимальная с позиции эффективности схема комбинированного органосохраняющего лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой с использованием эндоскопического перкутанного удаления опухолей из нескольких доступов и адьювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения.

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

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

**Основные параметры:**

- Частота рецидивов после эндоскопического метода лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей и адьювантной внутрилоханочной химиотерапией с применением низкоинтенсивного лазерного излучения;
- Характер и частота осложнений, потребность в системном гемодиализе после проведенного лечения.

**Дополнительные параметры:**

- Показатели трудовой реабилитации больных.

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

**Первый этап:** обследование пациентов в амбулаторном режиме (УЗИ почек, мочевого пузыря, рентгенография органов грудной клетки, КТ брюшной полости и забрюшинного пространства).

**Второй этап:** стационарный этап. Выполнение уретеропиелоскопии, биопсии опухоли лоханки, оценка экспрессии Ki-67 (индекс пролиферативной активности опухолевых клеток)

**Третий этап:** стационарный этап. Выполнение больным перкутанного удаление опухоли лоханки с одномоментной инстилляцией препарата митомицин С.

**Четвертый этап:** стационарный этап. Выполнение сеанса внутрилоханочной НИЛИ с последующей внутрилоханочной инстилляцией препарата митомицин С №6 еженедельно.

**Пятый этап:** Динамическое наблюдение за пациентами после лечения по стандартной программе каждые 3 месяца: цитологическое исследование мочи, УЗИ почек, мочевого пузыря, цистоскопия, при данных за рецидив опухоли: КТ с в/в контрастированием, уретероскопия.

## Алгоритм выполнения протокола клинического исследования.

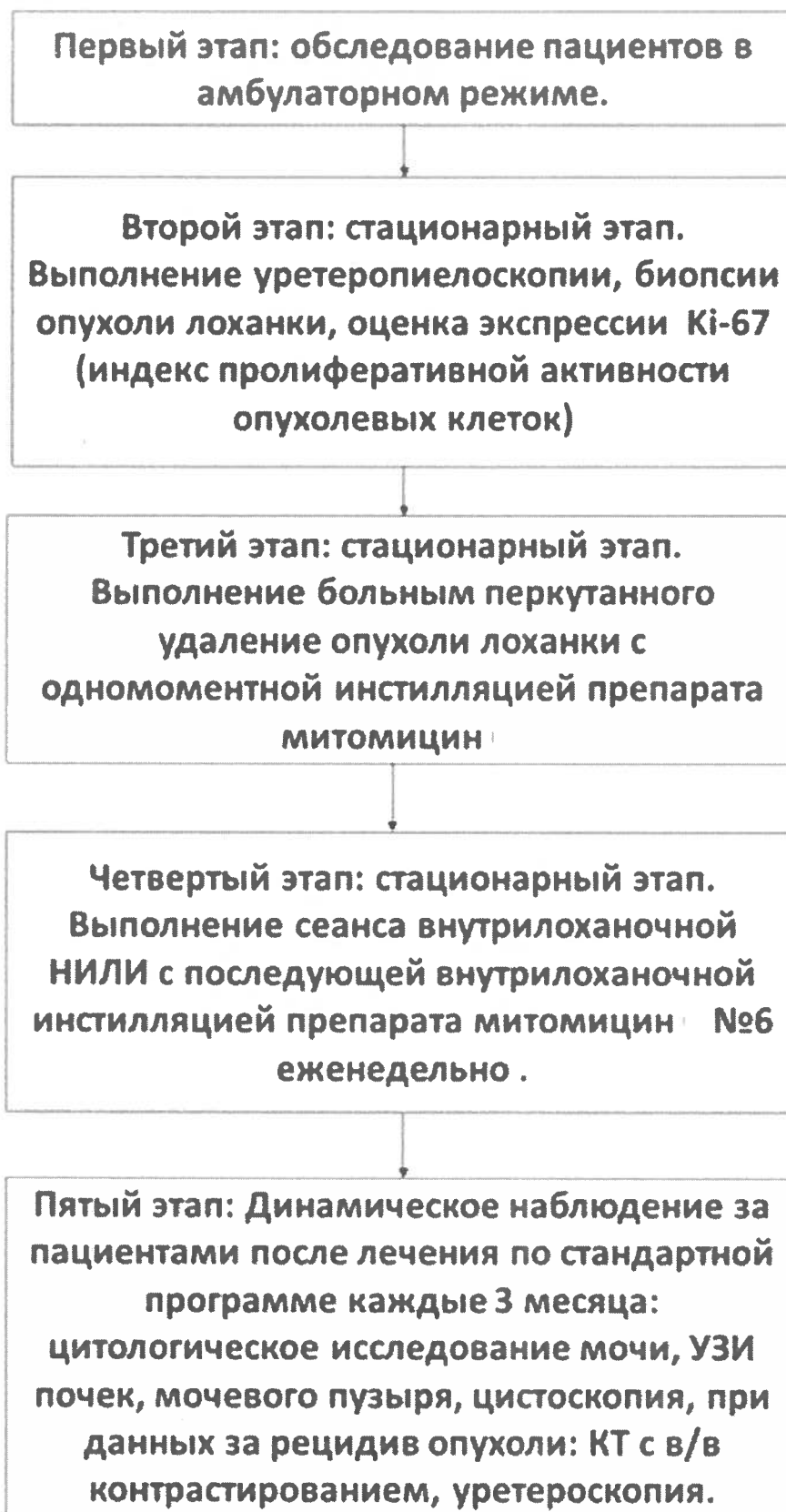


Таблица 1. График визитов.

	Амбулаторный этап	Стационарный этап			Динамическое наблюдение				
		Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4-9	Визит 10	Визит 11	Визит 12	Визит 13
УЗИ почек, мочевого пузыря	+					+	+	+	+
рентгенография органов грудной клетки	+						+		+
КТ брюшной полости и забрюшинного пространства	+					±	±	±	±
Уретеропиелоскопия, биопсия опухоли лоханки		+				±	±	±	±
оценка экспрессии Ki-67		+							
Удаление опухоли лоханки			+						
Сеанс внутрилоханочной НИЛИ с последующей внутрилоханочной инстилляцией препарата МИТОМИЦИН				+					

С								
Цитологическое исследование мочи	+				+	+	+	+

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

#### Материально-техническое обеспечение метода:

1. Нефроскоп 24 Ch.
2. Мининефроскоп 5,5 Ch.
3. Фиброуретеропиелоскоп.
4. Струны для эндоскопических вмешательств.
5. Монополярный резектоскоп.
6. Лазерный резектоскоп.
7. Гольмиевый лазер.
8. Щипцы биопсийные.
9. Стандартное обеспечение рентгеноэндоскопической операционной.
10. Лазерная установка терапевтическая, мощность лазера 100 мВт, длина волны 630 Нм.
11. Оборудование для выполнения цитологического и гистологического исследования, в т.ч. для выполнения ИГХ.

**Ход операции:** Под общим обезболиванием, выполняется фиброуретеропиелоскопия. Производится оценка объема опухолевого поражения, картирование опухолей, планируется наиболее оптимальные доступы. Далее формируется основной перкутанный доступ под нефроскоп 24 Ch. Дополнительно устанавливается мининефроскоп 5,5 Ch. Производится удаление опухолей с помощью монополярного резектоскопа и лазерной установки. Операция заканчивается установкой нефростомических дренажей и инстилляцией химиопрепарата Митомицин.

Сеанс НИЛИ начинается с введения в почку нефроскопа, по рабочему ходу которого проводится оптическое волокно. Режимы НИЛИ: мощность лазера – 100мВт, плотность энергии – 1,6 Дж/см<sup>2</sup>.

По окончании облучения оптическое волокно удаляется, нефроскоп остается лоханке. Через аспирационный канал вводится 50 мл раствора митомицина. Комбинированные сеансы НИЛИ+ВЛХТ будут проходить один раз в неделю, в течение 6 недель.

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

Продолжительность клинической апробации составит 1 год.

У пациента на догоспитальном этапе подписывается согласие на участие в протоколе, согласие на оперативное вмешательство. Далее пациенты наблюдаются до выписки из стационара. В последующем наблюдаются в соответствии со стандартными принципами наблюдения до 5 лет.

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

В индивидуальной регистрационной карте будут отражены:

- Ф.И.О. больного;
- анамнестические данные;
- сопутствующие заболевания;
- диагноз (классификация TNM);
- данные обследования: УЗИ, КТ брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенографии грудной клетки;
- объем оперативного вмешательства;
- данные гистологического исследования операционного материала;
- результаты динамического наблюдения.

**V. Отбор и исключение пациентов,**



**13. Критерии включения пациентов.**

- Больные раком лоханки сT1N0M0G1-2.
- Локализация одной опухоли в лоханки либо двух опухолей в чашечках.
- Ожидаемая продолжительность жизни более 5 лет.
- Отсутствие первично-множественного рака мочеточника или мочевого пузыря.
- Возраст – 18-80 лет.

**14. Критерии невключения пациентов.**

- Необходимость проведения системного гемодиализа.
- Множественное поражение ЧЛС.
- ПМР мочевого пузыря и/или мочеточника.
- Наличие отдаленных и регионарных метастазов.
- Ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет.
- Гиперчувствительность к компонентам Митомицин.
- Тяжелая ХПН (при концентрации креатинина в плазме выше 1.7 мг/100 мл).
- Острые инфекционные заболевания грибковой, бактериальной или вирусной этиологии.
- Выраженное угнетение функции костного мозга.
- Коагулопатия.

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

Причинами прекращения участия пациента в апробации могут стать: смерть пациента, решение врача (с целью обеспечения безопасности пациента; при выявлении обстоятельств, препятствующих участию пациента в исследовании), отказ пациента от участия в исследовании, отказ от операции. В случае исключения пациента из исследования ему будет предложено

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.**

### **16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.**

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

### **17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).**

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 года №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»

Выполнение эндоскопического перкутанного вмешательства в объеме эндоскопического удаления уротелиальной опухоли ЧЛС.

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

Применяются антибактериальные препараты, проводится профилактика тромбоэмболии легочной артерии, инфузионная и симптоматическая терапия в послеоперационном периоде.

Наименование лекарственного средства	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения
Митомицин	40	240	мг
Левофлоксацин	1000	7000	мг
Трамадол	50	100	мг
Фамотидин	20	140	мг
Эноксапарин натрия	40	280	мг
Транексамовая кислота	1000	4000	мг

**Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания: не применимо;**

**Перечень имплантируемых биологических материалов: не применимо;**

**Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:**

- Мочеточниковые стенты различного диаметра и длины.
- Нефростомические дренажи различного диаметра.

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

- Безрецидивная выживаемость.
- Потребность в послеоперационном гемодиализе.

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

- Показатели социальной и трудовой реабилитации.
- Частота осложнений.

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

Оценка результатов лечения производится непосредственно по результатам послеоперационного наблюдения.

## **VIII. Статистика.**

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

При статистической обработке данных будет использоваться пакет прикладных программ «Statistica v.8.0.550» производства компании «StatSoft» (2007). Результаты исследования будут оформляться в текстовом редакторе Microsoft Word 2003 (Microsoft Corporation). При описательной статистике будет использоваться медиана и интерквартильный размах, минимум, максимум, а также среднее арифметическое с 95% доверительным интервалом или стандартным отклонением. Различия между показателями будут считаться

статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

**24. 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.**

Расчет выборки был произведен на основании данных о частоте встречаемости больных уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей у больных с единственной почкой.

Год	2018	2019	2020
Число пациентов	3	3	3

#### **IX. Объем финансовых затрат**

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

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России.

Наименование затрат	Сумма (тыс.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.	153,55
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.	231,91
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации.	93,08
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда	80,13

работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	
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	26,12
<b>ИТОГО:</b>	558,67

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

**Перечень медицинских услуг (наименование и кратность).**

<b>Наименование медицинской услуги</b>	<b>Усредненная кратность применения</b>
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	12
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Регистрация электрокардиограммы	1
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1
Внутривенный забор крови	3
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
Определение резус-принадлежности	1
Исследование антител к антигенам эритроцитов	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2
Общий (клинический) анализ крови развернутый	3
Анализ крови биохимический общетерапевтический	3
Анализ мочи общий	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1
Ультразвуковое исследование почек	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1

Определение антител к трепонеме ( <i>Treponema pallidum</i> )	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1
Рентгенография легких	1
Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	5
Ультразвуковое исследование почек	2
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	1
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	2
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	2
Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	1
Уретеропиелоскопия, биопсия опухоли лоханки	1
Гистологическое исследование операционного материала	2
Оценка экспрессии Ki-67	1
Удаление опухоли лоханки	1
Цитологическое исследование мочи	5
Выполнение сеанса внутрилоханочной НИЛИ с последующей внутрилоханочной инстилляцией препарата митомицин С	6

Анализ материала, статистическая обработка  
материала, написание отчета

1

Наименование лекарственного средства	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения
Митомицин	40	240	мг
Левифлоксацин	1000	7000	мг
Трамadol	50	100	мг
Фамотидин	20	140	мг
Эноксапарин натрия	40	280	мг
Транексамовая кислота	1000	4000	мг

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
Академик РАН, профессор



А.Д. Каприн

## ВИЗИТ НАБЛЮДЕНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Фамилия Имя Отчество больного, дата рождения, возраст.

Дата визита: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

день месяц год

Онкологический статус:

Стадирование по TNM

Намерения врача:

Изменение намерений врача

Нет

Да

Операбельность пациента

Неоперабельный

Операбельный

Планируемый оперативный доступ: перкутанный, видеоэндоскопический.

Планируемый объем операции: перкутанное удаление опухоли верхних мочевыводящих путей с последующей внутрилоханочной химиотерапией и сеансом НИЛИ.

Причина изменений намерений: нет изменений намерений.

\_\_\_\_\_  
Дата

\_\_\_\_\_  
Подпись исследователя

\_\_\_\_\_  
ФИО Исследователя



# ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА:

Пациент соответствует критериям включения/исключения

да  нет

Дата подписания информированного согласия:

|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

день    месяц    год

## ВИЗИТ ВКЛЮЧЕНИЯ

Дата визита:

|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

день    месяц    год

---

Демографические данные:

Дата рождения: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

день    месяц    год

Пол:  Муж  Жен

Раса:  Европеоидная  Монголоидная  Другая \_\_\_\_\_

Вес: |\_|\_|\_|\_| кг Рост: |\_|\_|\_|\_| см

Функциональный статус по ECOG \_\_\_\_\_

Онкологический статус:

/Гистологическая структура опухоли опухоли:

|\_\_\_\_\_

Стадирование по TNM T\_1\_\_N\_0\_\_M\_0\_\_

Наибольший диаметр первичной опухоли |\_|\_|\_|\_| мм

Локализация опухоли:

Перенесенные и сопутствующие заболевания, операции:

Дата операции:

Время операции:

Ориентировочный объем кровопотери:

Послеоперационные осложнения:

Необходимость в потребности выполнения гемодиализа:

Интраоперационные осложнения:

Послеоперационные осложнения:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Дата

\_\_\_\_\_  
Подпись Исследователя

\_\_\_\_\_  
ФИО Исследователя