

онкологии

Одобрено №
01.04.2016 2016-30-41

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической аprobации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	127299 Москва, ул. Каширское шоссе, д.24.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. :8(499)3241055 e-mail: tanzabotina@yandex.ru
4.	Название предлагаемого для клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод комбинированного лечения больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза с использованием периоперационной химиотерапии
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической аprobации	250 пациентов <u>2015 год - 50 пациентов</u> <u>2016 год – 100 пациентов</u> <u>2017 год – 100 пациентов</u>

Приложение:

1. Протокол клинической аprobации на 35 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической аprobации на 5 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической аprobации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

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



(подпись)

«29» февраля 2016 год.

Протокол клинической аprobации метода лечения

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).
«Метод комбинированного лечения больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза с использованием периоперационной химиотерапии»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической аprobации).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127299 Москва, ул. Каширское шоссе д.24.

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

1. Давыдов Михаил Иванович директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.
2. Алиев Мамед Багир Джавад Оглы, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.

II. Обоснование клинической апробации:

4. Аннотация:

В настоящее время основной стратегией лечения больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза является неоадьювантная лучевая или химио-лучевая терапия. Стадирование рака прямой кишки основано на TNM классификации, которая не всегда отражает прогностические признаки агрессивности опухоли. При более детальном рассмотрении местной распространенности рака прямой кишки по символу «T» выделяют следующие под-категории: T3a (инвазия в клетчатку до 1 мм), T3b (от 1 до 5 мм), T3c (5-15мм) и T3d (более 15 мм). По данным авторов отдаленные результаты лечения пациентов со стадиями T3a-вN0 сопоставимы с T2. В то же время отдаленные результаты лечения пациентов раком прямой кишки со стадиями T3c-dN0 (без поражения латерального края) сопоставимы с III стадией заболевания [Jean-François Bosset, Mathieu Bosset, 2008]. Таким образом, имеется выраженная гетерогенность в прогностическом плане по символу “T” классификации TNM. Такие факторы как лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли, высокий исходный уровень РЭА, опухолевые депозиты в мезоректальной клетчатке, наличие микроотсевов по линии роста опухоли являются негативными факторами прогноза. При этом, наличие данных факторов негативного прогноза при II стадии рака прямой кишки, ухудшает прогноз заболевания у пациентов с отдаленными результатами схожими с III стадией. Проведение неоадьювантной лучевой или химиолучевой терапии позволяет достоверно повысить число R0 операций, а также снизить частоту рецидивов. У больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза без риска поражения краёв резекции по данным предоперационного обследования, частота локорегионарных рецидивов после чисто хирургического лечения с тотальной мезоректумэктомией составляет 11-12%. При анализе отдаленных результатов лечения (12-летние, по результатам Dutch trial) больных раком прямой кишки II стадии с негативными факторами прогноза и III стадии установлено, что несмотря на достоверное снижение частоты локорегионарного метастазирования в группе больных, получивших предоперационную лучевую терапию, показатели общей

выживаемости были аналогичны с группой чисто хирургического лечения. Только у 10% из умерших пациентов в группе, получившей предоперационную лучевую терапию, причиной смерти была онкологическая, связанная с локорегионарным рецидивированием. Таким образом для больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза лучевая терапия оправдана только для каждого 10-го пациента. Стандартом адьювантного лечения для данной группы больных является проведение в послеоперационном периоде химиотерапии в течении 6 месяцев (обычно 8 курсов химиотерапии по схеме CapOx (Капецитабин и Оксалиплатин). Основной причиной прогрессирования при современных условиях хирургического лечения рака прямой кишки cT2N+M0- cT3N0-2M0 стадиями и при наличии негативных прогностических факторов является метастазирование и раннее начало системного лечения является обоснованным для данной группы пациентов

В связи с этим большой интерес вызывает возможность замены предоперационной лучевой терапии химиотерапевтическим лечением.

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

Рак прямой кишки – актуальная проблема современной онкологии. В последние годы отмечается значительное улучшение результатов лечения за счет технического прогресса и улучшения хирургической техники. Вероятность развития локального рецидива у пациентов со II и III стадиями рака прямой кишки не превышает 10-12%, в то же время риск возникновения отдаленных метастазов более 25%.

Проведение неoadьювантной лучевой или химио-лучевой терапии, не влияет на общую выживаемость, выполнение хирургического вмешательства с последующей реабилитацией, приводит к более позднему назначению адьювантной химиотерапии у пациентов, и соответственно, задержке лечения, влияющего на прогрессирование. Лучевая терапия, в свою очередь, обладает токсичностью, увеличивает частоту мочеполовых расстройств, снижает функцию

сфинктера, а при медиане наблюдения пациентов более 10 лет повышает риск смерти от метахронных злокачественных новообразований более чем на 5%.

Проведение неоадьювантной ХТ при резекtableльном раке прямой кишки имеет следующие теоретические преимущества: возможность системного воздействия на злокачественную опухоль в ранние сроки от постановки диагноза, возможность завершения полного лечебного курса химиотерапии (высокий комплаенс по сравнению с только послеоперационной химиотерапией), возможность исключения лучевой терапии из программы лечения и в результате, связанных с ней ранних и поздних осложнений.

К очевидным преимуществам концепции неоадьювантной химиотерапии можно отнести возможность раннего начала системного лечения с полноценными дозировками препаратов, потенциальное воздействие на микрометастатические очаги не только на локальном, но и на системном уровне, а также исходное выделение прогностических групп в зависимости от ответа на терапию.

Внедрение концепции неоадьювантной химиотерапии позволит значительно сократить расходы на лечение больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными прогностическими факторами за счет исключения компонента лучевого лечения на предоперационном этапе и **позволит наиболее эффективно проводить лечение, увеличить комплаенс проводимых курсов лечения, улучшить онкологические результаты, сократить время нетрудоспособности и улучшить качество жизни пациентов.** Амбулаторное проведение полихимиотерапии позволит увеличить оборот койки.

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

В рекомендациях NCCN v.1 2016 тактика лечения некоторых форм операбельного рака прямой кишки до сих пор не отличается от других форм местнораспространённого рака и состоит из пролонгированных курсов химиолучевой терапии с использованием различных фторпиrimидинов и

дальнейшего хирургического лечения. В то же время как альтернативный вариант рассматривается возможность назначения неоадьювантной химиотерапии только.

Также по стандартам ESMO стандартом лечения рака прямой кишки T2N+M0-T3N0-2M0 является предоперационная лучевая терапия “коротким” курсом 5x5 Гр. При этом исследования показали незначительную эффективность данного подхода без влияния на общую выживаемость больных.

Группа онкологов из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США) провела пилотное исследование эффективности предоперационной химиотерапии с селективным назначением химиолучевой терапии у пациентов операбельным раком прямой кишки. Из 32 пациентов, вошедших в исследование, только 2 добавили химиолучевую терапию после проведенной предоперационной химиотерапии. 30 из 32 пациентов имели выраженный клинический эффект лечения, что подтвердились частотой патоморфоза (27% “полного” ответа).

Необходимость персонализированного подхода к этой группе пациентов обуславливает актуальность исследований, посвящённых новым методам лечения операбельного рака прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза.

При доказанной эффективности метод неоадьювантной химиотерапии в лечении больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза позволит избежать рутинного применения предоперационной лучевой терапии. Это позволит повысить эффективность лечения больных, улучшить качество жизни пациентов раком прямой кишки и снизить стоимость лечения. Это обосновывает необходимость данного исследования.

7. Описание известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются:

Риск развития побочных эффектов лечения – токсичность 3 и 4 степени:

Нейротоксичность – 17%

Гематологическая – 16%

Гастроинтестинальная – 33%

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт- фактор).

1. Antonio Avallone, Luigi Aloj, Paolo Delrio, Biagio Pecori, Alessandra Leone, Fabiana Tatangelo, Francesco Perri, Antonella Petrillo, Nigel Scott and Alfredo Budillon. Multidisciplinary Approach to Rectal Cancer: Are we Ready for Selective Treatment Strategies? // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2013, 13.
2. Bosset Jean-François, Mathieu Bosset, France Nguyen, Stéphanie Servagi-Vernat, Abdeslem Sedrati. Defining Preoperative Treatment Strategies in T3 Rectal Cancer. // Gastrointestinal cancer Res2 20086 (suppl. 2): s54-57.
3. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer // J Clin Oncol. 2005. V. 23. № 25. — P. 6126-31.
4. Engelen S.M.E., M. Maas, M.J. Lahaye, J.W.A. Leijtens, C.L.H. van Berlo, R.L.H. Jansen, S.O. Breukink, C.H.C. Dejong, C.J.H. van de Velde, R.G.H. Beets-Tan, G.L. Beets. Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge.. // European Journal of Cancer (2013) 49, 2311– 2320.
5. Chau Ian, Gina Brown, David Cunningham, Diana Tait, Andrew Wotherspoon, Andrew R. Norman, Niall Tebbutt, Mark Hill, Paul J. Ross, Alison Massey, Jacqueline Oates. Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Followed by Synchronous Chemoradiation and Total Mesorectal Excision in Magnetic Resonance Imaging-Defined Poor-Risk Rectal Cancer.//Journal of Clinical Oncology, 2006, 1. Vol. 24, #4.
6. Chand M., A. Bhangu, A. Wotherspoon, G. W. H. Stamp, R. I. Swift, I. Chau, P. P. Tekkis & G. Brown. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. // Annals of Oncology 2014 - 25: 858-863.

7. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Krabbenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Palman L., Glimelius B., van de Velde C.J. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. // *Lancer Oncology*, 2011 Jun; 12(6):575-82.
8. Glynne-Jones Rob, David Sebag-Montefiore; Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Rectal Cancer: Interpretation of the EXPERT Study; // *J Clin Oncol* 2006, Oct. 1; Vol. 24, Number 28.
9. Merkel Susanne, M.D., Ulrich Mansmann, Ph.D., Thomas Papadopoulos, M.D., Christian Wittekind, M.D., Werner Hohenberger, M.D., Paul Hermanek. The Prognostic Inhomogeneity of Colorectal Carcinomas Stage III A Proposal for Subdivision of Stage III. // 2001 American Cancer Society P. 2754-59.
10. MERCURY Study Group; Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. // *British Medical Journal*, 2006, September.
11. Sebag-Montefiore D, Hingorani M, Cooper R, et al: Circumferential resection margin status predicts outcome after pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. // *J Clin Oncol GI Symposium* 2005 (abstr 193)
12. Schrag Deborah, Martin R. Weiser, Karyn A. Goodman, Mithat Gon“en, Ellen Hollywood, Andrea Cercek, Diane L. Reidy-Lagunes, Marc J. Gollub, Jinru Shia, Jose G. Guillem, Larissa K.F. Temple, Philip B. Paty, and Leonard B. Saltz. Neoadjuvant Chemotherapy Without Routine Use of Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Pilot Trial. // *J Clin Oncol* 2014, February; Vol. 32, Number 6. P. 513-518.
13. Yoo Hong Yeol, Rumi Shin, Heon-Kyun Ha, Heung-Kwon Oh, Seung-Yong Jeong, Kyu Joo Park, Gyeong Hoon Kang, Woo Ho Kim, Jae-Gahb Park. Does T3 Subdivision Correlate with Nodal or Distant Metastasis in Colorectal Cancer? // *J Korean Soc Coloproctol* 2012; 28(3):160-164.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода–

Для осуществления метода требуется наличие наборов хирургических инструментов для открытой хирургии брюшной полости, включая наборы и стойки для малоинвазивных лапароскопических вмешательств, линейный ускоритель электронов, химиотерапевтические препараты платины - оксалиплатин, препараты фторпириимидинового ряда - капецитабин.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации – улучшить результаты лечения и качество жизни больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза.

Задачи:

1. Общая выживаемость (наблюдение 3 года).
2. Токсичность по шкале NCI-CTC v.3.0.
3. Частота развития послеоперационных осложнений.
4. Анализ эффективности метода неоадьювантной химиотерапии по критериям возникновения частоты рецидивов и метастазов рака,
5. Изучить влияние лечебного патоморфоза на отдаленные результаты лечения.
6. Оценить число пациентов, получивших системное лечение в полном объёме (учитывая коррекцию доз и отмену препаратов в связи с побочными реакциями и послеоперационными осложнениями)
7. Оценить качество жизни пациентов.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Открытое проспективное исследование по изучению безопасности и эффективности применения предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим лечением. Режим неоадьювантной химиотерапии считается эффективным и требующим дальнейшего изучения если общая выживаемость превышает 75%.

С учетом оптимистических результатов, полученных другими авторами [Deborah Schrag, Martin R. Weiser, Karyn A. Goodman, Mithat Gon ön, Ellen Hollywood, Andrea Cercek, Diane L. Reidy-Lagunes, Marc J. Gollub, Jinru Shia, Jose G. Guillemin, Larissa K.F. Temple, Philip B. Paty, and Leonard B. Saltz] нами разработана схема неоадьювантного лечения раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноз. Проведение 4 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме CapOx не привело к выраженной токсичности и изменению срока и/или объема оперативного вмешательства. Послеоперационное патоморфологическое заключение подтвердило онкологическую обоснованность лечения и чувствительность методов предоперационного обследования, а наличие признаков лечебного патоморфоза в удаленной опухоли позволило определить дальнейшую тактику адьювантного (послеоперационного) лечения. Научная обоснованность данного метода неоадьювантного лечения рака прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза при доказанной эффективности позволит значительно улучшить отдаленные результаты лечения и качество жизни больных.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

ФИО, возраст, пол, наличие в анамнезе инфарктов миокарда, индекс массы тела степень операционно-анестезиологического риска по ASA. Расстояние от опухоли до ануса, глубина инвазии опухоли в стенку кишки по данным МРТ малого таза и оценка местной распространённости процесса (латеральный край, наличие лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия). Оценка токсичности неоадьювантного лечения. Дата операции, длительность операции, интраоперационные особенности, кровопотеря, а так же характеристика послеоперационных осложнений. Морфологическая характеристика удалённого препарата: глубина инвазии опухолью, латеральный, дистальный и проксимальный края резекции, дифференцировка опухоли, сосудистая, лимфатическая и периневральная инвазия, лечебный патоморфоз. Оценка камплаенса всего объема химиотерапевтического лечения (пред- и послеоперационного).

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

В исследование будут включаться мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным adenогенным раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза.

Дизайн клинической апробации

Амбулаторный этап:

Объективный осмотр, ректороманоскопия, колоноскопия, гастроскопия, УЗИ брюшной полости и малого таза, рентгенография грудной клетки, ЭндоТРУЗИ, МРТ малого таза



Установка диагноза:

По данным лабораторно инструментальных методов исследования, гистологического заключения устанавливается диагноз с оценкой местной распространённости опухолевого процесса.



Стационарный этап:

После постановки диагноза обсуждение тактики предоперационного лечения с мультидисциплинарной командой



Предоперационное лечение:

Предоперационная химиотерапия по схеме CapOx – 4 курса.



Оценка эффективности проведенного лечения: объективный осмотр, ректороманоскопия, колоноскопия, гастроскопия, УЗИ брюшной полости и малого таза, ЭРУЗИ, МРТ малого таза. Через 1-2 недели после окончания неоадьювантной химиотерапии.

↓

Обсуждение тактики лечения мультидисциплинарной командой:

1. При отсутствии клинических данных прогрессирования заболевания:
хирургическое лечение
2. При наличии клинических данных прогрессирования заболевания:
 - а. при локальном в зоне первичного очага – химиолучевая терапия суммарной очаговой дозой 50-54 Гр на фоне химиотерапии препаратами фторпиримидинового ряда.
 - б. При системном прогрессировании основного заболевания – обсуждение 2-й линии химиотерапии.



Хирургический этап лечения:

Тотальная или парциальная мезоректумэктомия, выполняемая либо «открытым» либо лапароскопическим методом.



Стационарный послеоперационный этап:

Оценка осложнений после операции, сроков восстановления пациента, первой дефекации, появление газов, сроки восстановления самостоятельного мочеиспускания, исследование признаков заживления послеоперационной раны.



Тотальное исследование послеоперационного материала с определением :

1. Уровня лечебного патоморфоза
2. Дистальной и латеральной границы резекции
3. Состояния регионарных лимфатических узлов
4. Наличие патоморфологических признаков лимфоваскулярной инвазии, периневральной инвазии, микроотсевов опухоли.

Послеоперационное лечение:

Послеоперационная химиотерапия по схеме CapOx – 4 курса.

Статистическая обработка данных и анализ полученных результатов.

Клинический мониторинг пациентов, каждые 3 месяца, в течение 3 лет.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Способ лечения осуществляется следующим образом: в исследуемой группе проводят предоперационную химиотерапию по схеме CapOx: (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² внутривенно капельно в первый день, капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней). Через 7 дней повторяют аналогичный курс химиотерапии. Всего 4 курса лечения. Весь курс неоадьювантной терапии занимает 12 недель. По результатам контрольного обследования определяется тактика дальнейшего лечения: при выявлении локального прогрессирования заболевания после 4-х курсов неоадьювантной химиотерапии проводится пролонгированная химио-лучевая терапия суммарной очаговой дозой 50-54 Гр на фоне химиотерапии препаратами фторпиримидинового ряда (капецитабин 825 мг/м² каждые 12 часов в дни лучевой терапии либо 5-фторурацил 225 мг/м²/пролонгированная 24-часовая инфузия в дни лучевой терапии). При системном прогрессировании обсуждается схема 2-й линии химиотерапии. При отсутствии прогрессирования рака прямой кишки – радикальная операция, вид и объем которой определяется с учетом степени распространенности опухоли прямой кишки. В послеоперационном периоде проводится адьювантная химиотерапия по схеме CapOx: (оксалиплатин в дозе 130

мг/м² внутривенно капельно в первый день, капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней). Через 7 дней повторяют аналогичный курс химиотерапии. Всего 4 курса лечения. Весь курс адъювантной терапии занимает 12 недель.

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

Период наблюдения за пациентами – 3 месяца, после комбинированного лечения (в стационаре и амбулаторно) для изучения непосредственных результатов лечения.

Для анализа отдаленных результатов лечения планируется наблюдение за больными в течение 3 лет с клиническими осмотрами каждые 3 мес.

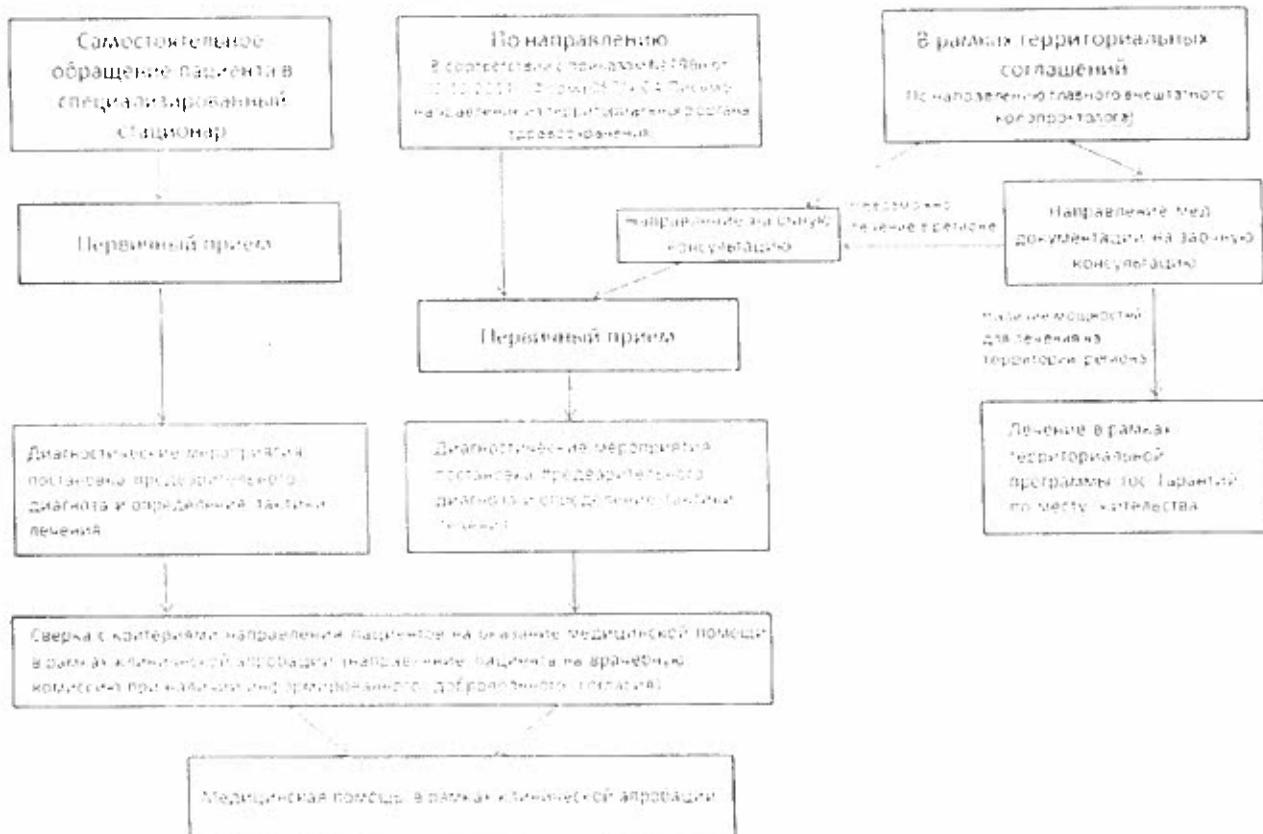
12.5 перечень данных регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической аprobации метода и рассматриваемых в качестве параметров указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинического пробации.

Номер амбулаторной и стационарной карты, ФИО, возраст, пол, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний, расстояние нижнего полюса опухоли до наружного края анального канала, расстояние нижнего полюса опухоли до зубчатой линии, размеры опухоли, данные биопсии, дифференцировка опухоли, данные МРТ о инвазии кишечной стенки, о наличии парапектальных лимфоузлов, состояние латерального края резекции, лимфоваскулярная инвазия. Дата операции, длительность операции, кровопотеря, вид радикальной операции прямой кишки, наличие интраоперационных осложнений, наличие послеоперационных осложнений, оценка тяжести осложнений, макроскопическая характеристика опухоли, микроскопическая характеристика

опухоли, оценка совпадения данных патоморфологического диагноза с МРТ, данные о наблюдении за пациентом.

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

Маршрутизация пациента в рамках клинической аprobации.



13. Критерии включения.

1. Аденокарцинома прямой кишки T2N1-2M0, T3cN0-2M0
2. Любая Т стадия при наличии МРТ данных о лимфоваскулярной инвазии
3. Возраст старше 18 лет.
4. Отсутствие предшествующего лечения.
5. Общий статус по шкале Карновского более 80.
6. Ожидаемая продолжительность жизни более 5 лет.
7. Отсутствие нарушений кроветворение, функции печени и почек

- HGB > 90 г/л
- NEU > 1.5 x 10⁹ /л
- PLT > 100 x 10⁹ /л
- общий билирубин менее 1,5 норм
- АЛТ, АСТ менее 2 норм
- креатинин менее 1,5 норм
- ЩФ менее 4 норм

14. Критерии исключения.

1. Первично-множественные опухоли.
2. Ранние T1(sm1-2)NoMo
3. Поражение циркулярного края резекции по данным МРТ
4. Фиксация опухоли более чем в 1 плоскости по данным пальцевого ректального исследования
5. Пациенты ранее получали химио- или лучевую терапию.
6. Беременность и лактация.
7. ВИЧ-инфекция
8. Наличие отдалённых метастазов
9. Аутоиммунные заболевания
- 10.Психиатрические заболевания
- 11.Наличие в течение 6 месяцев до начала лечения нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, инсульта
- 12.Установленный диагноз диффузного семейного полипоза или синдрома Линча

15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е. основания для прекращения применения аprobируемого метода).

В случае возникновения тяжелых токсических реакций потребовавших прекращения лечения или невозможность выполнить хирургическое лечение,

вместе с тем, данная категория больных не исключается из исследования. Данный анализ необходим с целью определения факторов, которые ограничивают применение метода.

II. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации.

13. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи - медицинская помощь в рамках клинической аprobации, амбулаторная, стационарная, плановая. Профиль «онкология», условия оказания - госпитализация в специализированное колопроктологическое отделение РОНЦ.

14. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Осуществление амбулаторной, плановой стационарной медицинской помощи в рамках клинической аprobации по радиологии, анестезиологии, реаниматологии, хирургии, онкологии (перечень прилагается. Приложение 1).

15. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

(Перечень прилагается. Приложение 2).

VI.

Оценка эффективности

16. Перечень параметров эффективности.

- Частота регрессии опухоли

- Частота и вид выполнения радикальных оперативных вмешательств
- Частота послеоперационных осложнений
- Частота полного клинического и лечебного патоморфоза
- Частота местных рецидивов рака прямой кишки за 3-хлетний период наблюдения за больными в рамках протокола клинической аprobации
- Общая и безрецидивная выживаемость больных в течение 3-х летнего периода в рамках протокола клинической аprobации

17. Перечень критериев дополнительной ценности.

- токсичность после предоперационного этапа лечения
- длительность койко-дня
- длительность периода нетрудоспособности
- оценка инвалидизации больных

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

Наблюдение за больными,ключенными в протокол клинической аprobации метода, проводится в течение 3 лет. Пациент наблюдается каждые 3 месяца в течение всего срока динамического мониторирования. В этот период проводится ряд исследований, направленных на контроль онкологических результатов: колоноскопия, УЗИ брюшной полости и малого таза, рентгенография грудной клетки, определения уровня маркеров крови, МРТ малого таза.

VIII.

Статистика

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

Статистические расчеты будут проводиться с использованием программы STATISTICA 6.1 для Windows. Показатели общей выживаемости вычисляются со дня начала лечения до даты последнего наблюдения или смерти. Выбывшие из под наблюдения пациенты оцениваются по дате их последнего визита. Время до прогрессирования определяется от даты операции до даты прогрессирования/смерти больного, либо даты последней явки пациента. Выживаемость анализируется в соответствии с методом Каплана-Майера и сравнивается по Log-Rank Test. Во всех случаях применяется 95% доверительный интервал и двусторонний Р. Различия сравниемых величин считаются достоверными при $p < 0,05$ (по Log-Rank Test statistic).

20. 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.

Планируемое количество больных - 250. В течение 2016 года планируется набрать 50 пациентов, 2017 года - 100 пациентов, 2018 года - 100 пациентов.

VII.

Объем финансовых затрат.

21. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической аprobации 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 аprobации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической аprobации 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 аprobации;

- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической аprobации.

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 аprobации;

- 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 аprobации 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 аprobации, 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 аprobации.

24.1 Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

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 аprobации	1 130 070,63
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	1 280 702,48
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической аprobации	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 аprobации)	482 154,62
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической аprobации	289 292,77
Итого:	2 892 927,73

Количество койко-дней - 95

Продолжительность химиотерапии - 1 курс с участием 3 врачей, 1 заведующего отделением, 2 медицинских сестер, 2 санитарки

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

Количество пациентов	Сумма (руб)
2016 год (50 пациентов)	144 646 386,43
2017 год (100 пациентов)	289 292 772,85
2018 год (100 пациентов)	289 292 772,85
Всего: 250 пациентов	723 231 932,13

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

(подпись)



«29» декабря 2016г.

М.П.

Приложение 1.**Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) в рамках клинической аprobации комплексного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии**

Код услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
1	2	
1. Класс "А"		
A01.18.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях толстой кишки	1
АО 1.18.002	Визуальное исследование при заболеваниях толстой кишки	1
A01.18.003	Пальпация при заболеваниях толстой кишки	1
A01.18.004	Перкуссия при заболеваниях толстой кишки	1
A01.18.005	Аускультация при заболеваниях толстой кишки	1
АО 1.19.004	Трансректальное пальцевое исследование	1
A01.20.001	Сбор акушерско-гинекологического анамнеза и жалоб	1
A01.20.002	Визуальный осмотр наружных половых органов	1
АО 1.20.003	Бимануальное влагалищное исследование	1
A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1
A01.30.010	Визуальный осмотр терапевтический	1
A01.30.011	Пальпация терапевтическая	1
A01.30.012	Аускультация терапевтическая	1
A01.30.013	Сбор анамнеза и жалоб при генетическом консультировании	1
A01.30.014	Визуальное исследование при генетическом консультировании	1
A01.30.016	Перкуссия терапевтическая	1
A02.01.001	Измерение массы тела	2
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	7
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	7
A02.12.001	Исследование пульса	7
A02.12.001.001	Исследование пульса методом мониторирования	2
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	3
A08.19.001	Морфологическое исследование препарата тканей прямой кишки	2
A08.19.006	Гистохимическое исследование препарата тканей прямой кишки	1

A08.30.006	Просмотр гистологического препарата	1
A08.30.013	Иммуноhistохимическое исследование материала	0,5
A08.30.017	Срочное интраоперационное гистологическое исследование	0,2
A09.19.011	Исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле (<i>Clostridium difficile</i>)	0,3
A11.08.009	Интубация трахеи	1
All.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1
All.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	3
All.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	20
All.12.013	Взятие крови из центральной вены	5
All.16.008	Промывание желудка	0,5
All.16.010	Установка назогастрального зонда	1
All.19.002	Биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий	1
All.19.010	Сбор кала для лабораторного исследования	1
A11.28.007	Катетеризация мочевого пузыря	1
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	1
A12.05.004	Проба на совместимость перед переливанием крови	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1
A12.05.014	Исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы неактивированное	1
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	1
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	1
A12.12.004	Суточное мониторирование артериального давления	1
A12.28.005	Исследование объема остаточной мочи	1
A12.30.004	Суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров	1
A13.30.001	Обучение самоходу	4
A13.30.004	Обучение близких уходу за тяжелобольным пациентом	2
A14.01.017	Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка	1
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	4
A14.16.002	Уход за назогастральным зондом	1
A14.17.003	Кормление пациента через интестинальный зонд	1
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	1
A14.19.003	Постановка газоотводной трубки	1
A14.28.002	Уход за мочевым катетером	3
A14.30.002	Транспортировка тяжелобольного пациента внутри учреждения	0,2
A14.30.014	Оценка интенсивности боли	1
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей	1
A15.19.001	Наложение повязки при операциях на прямой кишке	1

A25.30.008	Назначение лекарственных препаратов в послеоперационном периоде	7
A25.30.009	Назначение диетической терапии в Послеоперационном периоде	1
A25.30.010	Назначение лечебно-оздоровительного режима в послеоперационном периоде	1
A25.30.011	Назначение лекарственных препаратов врачом-анестезиологом-реаниматологом	1
A26.01.001	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,1
A26.01.005	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого	0,1
A26.02.001	Бактериологическое исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,05
A26.06.034	Определение антител классов M, G (IgG, IgM) к вирусу гепатита A (Hepatitis A virus) в крови	1
A26.06.035	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbeAg Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.041	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
A26.06.041	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
BOI.003.001	Осмотр (консультация) врачом- анестезиологом- реаниматологом первичный	1
BOI.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
BOI.003.004.00 6	Эпидуральная анестезия	1
BOI.003.004.00 7	Спинальная анестезия	1
BOI.006.001	Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	1
BOI.018.003	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в	1

	отделении стационара	
BO1.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	2
BO1.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	2
B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	3
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	3
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	3
B03.016.006	Анализ мочи общий	3
B04.018.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача онколога	3
Инструментальные методы исследования		
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	1,5
A03.18.001.001	Толстокишечная видеоэндоскопия	1,5
A03.19.002	Ректороманоскопия	1
A03.19.003	Сигмоидоскопия	2
A04.12.002.001	Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	2
A04.12.006	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	2
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	2
"A04.19.001.001	Ультразвуковое исследование прямой кишки трансректальное	2
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	2
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	2
A04.28.002.003	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	2
A04.28.002.004	Ультразвуковое исследование уретры	0,05
Ap4.3p.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	2
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	1
A05.10.003	Проведение холтеровского исследования	0,05
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1
A05.19.001	Электромиография анального сфинктера	1
A03.19.001.001	Электромиография мышц тазового дна	1
A12.19.002	Исследование функций сфинктерного (запирательного) аппарата прямой кишки	1
A05.19.001.002	Суммарная электромиография наружного анального сфинктера или тазового дна	1
A05.19.001.003	Сегментарная электромиография наружного анального сфинктера	1
A05.19.002	Аноректальная манометрия	1
A05.30.004	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	2

A06.09.007	Рентгенография легких	1
A06.16.006	Рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки	0,1
A06.18.001	Ирригоскопия	1
A06.30.004	Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза	0,1
A06.30.005.00 2	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болясным контрастированием	1
	Определение стоматических мутаций в генах KRAS/NRAS/BRAF	1
	Исследование MSI по 5 маркерам	0,3
	Анализ экспрессии 14 генов	0,3
Хирургические, эндоэскопические, эндovаскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения		

A16.19.021.010	Передняя резекция прямой кишки	0,75
	Брюшно-анальная резекция прямой кишки	0,2
A16.19.020	Экстирпация прямой кишки	0,05

Лучевая топометрия и клиническая дозиметрия

Вероятность применения лучевой терапии при данном протоколе менее 10% !

Код ПМУ»	Название мед. услуги	Кол-во мед. услуг
A 06 31 006 005	Топометрия компьютерно-томографическая – разметка с маркировкой на КТ(каждая последующая область)	1
A 06 31 006 011	Топометрия компьютерная на рентгеновском симуляторе и КТ - подбор инд. фиксирующих приспособлений (одного)	2
A 06 31 006 012	Топометрия компьютерная - виртуальная симуляция дозиметричес-кого плана ЛТ на КТ-данных пациента.	1

A 06 31 006 013	Топометрия компьютерная - прицельная разметка на КТ	1
A 06 31 007 003	Расшифровка и интерпретация томограмм, компьютерная обработка топометрических томограмм для 3-х мерного дозиметрического планирования ЛТ	1
A 06 31 009	Топометрия компьютерно-томографическая - разметка с маркировкой на КТ (одна область)	1
D 19 01 02 05	Доз. план-е дист. ЛТ(методики IMRT, IGRT, VMAT, Стереотаксис) доз-я вериф. плана, контроль укладки пациента. (Один курс, 1 план	1
D 19 01 01 12	3D -дозиметрич. планирование ЛТ на ЛУЭ(с МЛК),контроль укладки пациента.(Каждая последующая область в одном плане)	1
D 19 01 01 13	3D –дозиметрич. планирование конформной ЛТ на ЛУЭ (с МЛК), контроль укладки пациента. (Каждый последующий план)	1
D 19 01 02 04	Запись результатов КТ - топометрии / дозиметрического планирования на электронные носители в спец. электронные архивы.	2

Лучевая терапия

Код ПМУ	Наименование ПМУ	Кол-во
A07.31.004.003	Дистанционная лучевая терапия на линейном ускорителе электронов с МЛК по методике 3DCRT и ее усовершенствованных вариантов - IMRT, IGRT, VMAT (1 сеанс 1 область)	27

A07.31.004.005	Опция: визуализация объема облучения на столе ускорителя OBI (On-Board Imager) с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ) или ортогональных снимков в киловольтном пучке излучения (KV/KV) при конформной лучевой терапии	15
A07.31.006.002	Выбор объема облучения на серии компьютерных срезов для 3DCRT	1
B01.027.03	Консультация научного сотрудника радиологического отделения	3
B01.069.02.002	Прием врача-специалиста, повторный	9

Расходные материалы для операционного блока

№	Наименование расходных материалов <i>на</i> операцию	Количество израсходованных материалов на одну операцию	Кратность применения
1	Циркулярный сшивающий аппарат (одноразовый на 1 пациента) диаметр головки 31 и 29 мм	1	0,75
2	Аппарат эндоскопический линейный сшивающий с ножом (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	0,5
3	Кассеты к эндоскопическому сшивающему аппарату для тканей средней плотности (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	0,5
4	Изогнутый линейный сшивающий аппарат с ножом (одноразовый на 1 пациента) типа Контур	1	0,25
5	Сменные кассеты для аппарата линейного изогнутого для тканей средней плотности (одноразовый на 1 пациента)к аппарату типа контур	1	0,25

6	Ножницы ультразвуковые для лапароскопических операций (одноразовый на 1 пациента) Гармоник	1	1,0
7	Инструмент электролигирующий Ligasure	1	1,0
8			
9			
10	Стержень для стомы	1	0,8
11	Канюля сменная к троакарам диаметр 5 мм	3	1,0
12	Канюля сменная к троакарам диаметр 12 мм	2	1,0
13	Нить с атравматической иглой ПГА 3-0 HR 27	7	1,0
14	Нить с атравматической иглой ПГА 1 HRS 35	2	0,8
15	Комплекты хирургические.Набор универсальный хирург.Для общей хирург. Однораз.Стер.	1	1,0

16	Халаты одноразовые стерильные с усиленной защитой	4	1,0	
17	Перчатки стерильные №6, 7,5 8 стерильные	4	1,0	
18	Игла Вереша для пневмоперитонеума	1	1,0	
19	Ручка электрохирургическая одноразовая стерильн	1	1,0	
20	Электрод лезвие	1	1,0	
21	Удлинитель электродов	1	0,4	
22	Чехол-рукав стерильный для эндоскопа	1	1,0	
23				

24	Клипсы для эндоскопического клипатора	5	1,0

Приложение 2.

Лекарственные препараты для медицинского применения; наименования специализированных продуктов лечебного питания; перечень используемых биологических материалов для комплексного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии

Международное непатентованное название	Частота назначения	ОДД	экд	Фактически введено штук/упаковок
Тазобактам 4,5 гр	1	4.5 г	94,5 г	21
Альбумин человека 10%, 100 мл	0,1	100 мл	3СК мл	5
аминокислоты для парентерального питания, фл, 500 мл	0,1	500 мл	1500 мл	4
аминокислоты для парентерального питания, 500 мл	0,4	500 мл	1000 мл	3
Амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г	0,3	3,6 г	25,2 г	30
Метамизол натрия 50%-2мл	0,8	4 мл	16 мл	10
Капил хлорид + Натрий ацетат + натрия хлорид 400мл	0,8	400мл	400 мл	2
Железа (Ш) гидроксид декстрон, амп, 5 мл	0,1	2 мл	14	7
аминокислоты для парентерального питания 500мл	0,5	500мл	500мл	3
Желатин 500мл	0,5	500мл	500мл	2
Гепарин натрия 5000 е/1мл - 5 мл	1	5000еД	2000 мл	0
Глюкоза 5% - 400 мл	1	400 мл	800 мл	2
Дифенгидрамин 1% - 1 мл	0,5	1 мл	5 мл	5
Натрия ацетат + натрия хлорид 500мл	0,1	500мл	1000мл	2
Флюконазол табл.	0,1	50 мг	50 мг	2

Этамзилат 250мг-2 мл				
Дорипенем 500 мг	0,09	1500 мг	31500 мг	30
Мидазолам 1 мл	0,98	0,5мл	1,5 мл	3
Пантопразол 40 мг	1	40 мг	200 мг	5
Кетопрофен 2 мл	0,9	4 мл	28мл	20
аминокапроновая кислота 10%-100мл	0,1	300 мл	1200 мл	9
фуросемид в/м	0,01	40 мг	80 мг	2
Лидокаин 10%-2мл	0	2 мл	40 мл	0
Метронидозол в/в	0,9	300,0 мл	2100,0 мл	30
ропивакаин 1%, фл, 10 мл	0,8	50	50	2
Дротаверин в/в 2 мл	0,5	2 мл	10 мл	14
Плазма свежезамороженная	0,02	500 мл	1000 мл	3 .
Платифиллин 0,2% / мл	0,5	1 мл	5 мл	7
Пропофол амп, 20 мл	0,4	80 мл	80 мл	4
Тримеперидин 2%-1,0	0,98	3 мл	6 мл	6
Диазепам 10мг-2мл	0,97	2мл	4 мл	2
Этанол 70%	1	30 мл	840 мл	1
Трамадол 2,0мл	1	100 мг	500мг	10
Рокуроиния бромид, фл, 5 мл	1	20 мл	20 мл	4
Дроперидол, амп, 2 мл	0,1	2 мл	2 мл	1
фентанил, амп, 2 мл	0,5	2 мл	\$ мг?	4
Метоклопрамид 2,0 мл	0,95	6,0 мл	21 мл	30
Севофлуран 250 мл	0,001	250 мл	250 мл	1
Йогексол	0,98 .	100 мл	100 мл	1
Орнитин	1	20 г	160 г	32
Сульбактам + цефоперазон	0,5	6 г	42 г	21
Октреотид 0,1г/1 мл	0,3	0,1 г	0.27	9
Капецитабин 500мг/табл, упаковка 120 табл	1	500 мг	8 таб	8 упак
Оксалиплатин 50 мг/флакон	1	50 мг	1 фл	48 флак
Ондансетрон 4мг/мл, 2,0 мл	1	8 мг	8 мг	24 ампл

Перечень реагентов для молекулярно-генетических исследований в рамках клинической аprobации комплексного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии

Наименование расходных материалов	Цена за единицу
Пробирки 0,2 мл в стрипах	217,51
Контейнер с анодным буфером для капиллярного электрофореза	389,97
Контейнер с катодным буфером для капиллярного электрофореза	537,17
Полимер для проведения капиллярного электрофореза универсальный	1778,57
Формамид для генетического анализатора	146,34
Набор реагентов для проведения секвенирующей реакции	2462,70
Набор для очистки продуктов секвенирующей реакции	2480,17
Олигонуклеотиды (меченный и немеченный)	285,52
Оптически прозрачные планшеты	872,04
Буфер для секвенирования по методу Сэнгера	134,64
Экзонуклеаза I	121,74
Щелочная фосфатаза термочувствительная	51,17
Размерный стандарт	522,73
Смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов	185,25
Обратная транскриптаза	98,80
Ингибитор РНКаз	45,87
Оптически прозрачные планшеты	427,81
Оптически прозрачная пленка	104,68

Наконечники 0,2-10 мкл	328,91
Наконечники до 200 мкл желтые с фаской	88,79
Пробирки объемом 0,2 мл, тонкостенные, с плоской крышкой	154,16
Пробирки микроцентрифужные объемом 0,5 мл	69,37
Пробирки микроцентрифужные объемом 1,5 мл	20,20
Набор для выделения РНК	200,02
<u>HotTaq-полимераза</u>	837,65
Набор реагентов для выделения ДНК из фиксированных формалином и залитых парафином образцов	273,00
	8,44
Пробирки вакуумные с ЭДТА К3	
Набор праймеров и зондов для исследования экспрессии микроРНК	243,52
Синтетические олигонуклеотиды	592,61
Планшеты тонкостенные для ПЦР .0,2мл.96 луночные с полулюбкой, оптические прозрачные, с баркодом	809,30
Итого	14 489

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической аprobации комплексного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии

П П	Информация о пациенте	
1.	ФИО	
2.	Амбулаторная карта	
3.	Стационарная карта	
4.	Пол 1 муж 2 жен	
5.	Возраст	
6.	Индекс массы тела	
7.	ASA 1,2,3,4	
8.	Отдел прямой кишки с опухолью 1. н/а 2. с/а 3. в/а	
9.	Опухоль от ануса в см	
10	РЭА	
.		
11	СА 19,9	
.		
12	МРТ до символ T 1.T3 (CRM+) 2.T4	
.		
13	МРТ до символ N 1.N0 2.N1 2.N2 3.N3	
.		
14	Дата начала ХЛТ	
.		
15	МРТ после символ T 1.T0 2.T1	
.		

	3.T2 4.T3(CRM+) 5.T4	
16	MРТ до символ N 1.N0 2.N1 3.N2 4.N3	
17	Регрессия опухоли 1.25% 2.50% 3.75% 4.полный клинический ответ	
18	Динамического наблюдения 1.Да 2.Нет	
19	Дата операции	
20	Объем операции 1. локальное иссечение 2 экстирпация 3 БАР 4 Чрезбрюшная резекция	
21	Кровотечение 1 нет 2 да	
22	Нровопотеря	
23	Расстояние до края резекции (см)	
24	Размер первичной опухоли см	
25	Гист. Форма 1. адено ^{ка} ринома 2. слизистая адено ^{ка} 3. перстневиднокл 4. недиффер. рак	
26	Ст. дифф. • Высоко	

	<ul style="list-style-type: none"> • Умерен • Низко • Недиф 	
27	<p><i>Глубина инвазии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 1. Слиз 2. Подсл 3. Мыши 4. Жировая клетчатка 5. Др. органы 	
28	<p><i>Инвазия в орган</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 1. нет. 2. есть 	
29	<p><i>Инвазия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 1. нет 2. Перивазальная 3. ЗПериневральная 	
30	<p><i>Стадия по символу T</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 1. T1 2. T2 3. T3 4. T4 	
31	<p><i>Символ N</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 1. N0 2. N1 3. N2 4. N3 	
32	<p><i>Радикальность операции</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 1. Радикальная 2. Циторедуктивная 	
33	<p><i>N исследованных лимфоузлов</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 	
34	<p><i>Количество л\у с МТС</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . 	
35	<p><i>Лечебный патоморфоз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . I.Icm 2.IIcm 3.IIIcm 4.IVcm 	

36	<i>Послеоперационные осложнения</i>	
37	<i>Тяжесть осложнения по классификации Dindo</i>	
38	<i>Исход</i> 1 исцив 2 умер	
39	<i>Смерть дата</i>	
40	<i>Причина смерти не от прогрессирования.</i>	
41	<i>Дата Выписки</i>	
42	<i>Послеопер нойко-день</i>	
43	<i>Последняя информация о больном</i>	
44	<i>Рецидив</i> 1. нет 2. есть	
45	<i>Метастазы</i> 1. нет 2. есть	
46	<i>Общая выживаемость</i>	
47	<i>Безрецидивная выживаемость</i>	

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ
АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической аprobации: «Метод комбинированного лечения больных раком прямой кишки III стадии и II стадии с негативными факторами прогноза с использованием периоперационной химиотерапии» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно - телекоммуникационной сети Интернет.

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



М.И. Давыдов